



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월07일

(11) 등록번호 10-1756050

(24) 등록일자 2017년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7023289
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월02일
 심사청구일자 2016년08월25일
- (85) 번역문제출일자 2016년08월25일
- (65) 공개번호 10-2016-0113243
- (43) 공개일자 2016년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/020499
- (87) 국제공개번호 WO 2016/141092
 국제공개일자 2016년09월09일
- (30) 우선권주장
 62/128,397 2015년03월04일 미국(US)
 62/250,403 2015년11월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02008077649 A1
 W02012156498 A1
 W02014076221 A1

- (73) 특허권자
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
- (72) 발명자
악토우디아나키스, 에반젤로스
 미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
친, 그레고리
 미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **톨 유사 수용체 조정제 화합물**

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로, 특히 톨-유사 수용체 (예를 들어, TLR-8)를 조정하는 톨 유사 수용체 조정제 화합물, 예컨대 디아미노 피리도[3,2-D] 피리미딘 화합물 및 제약 조성물, 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마크만, 리차드 엘.

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

메토보, 사무엘 이.

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

미쉬, 마이클 알.

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

편, 형-정

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

자블로키, 제프

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

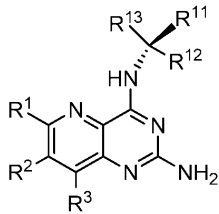
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IVa>



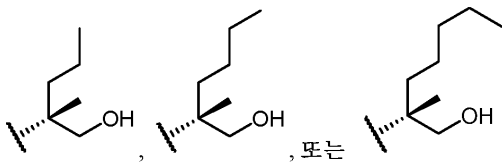
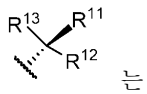
상기 식에서,

R¹은 수소이고;

R²는 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 식에서 모이어티



이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹이 수소이고;

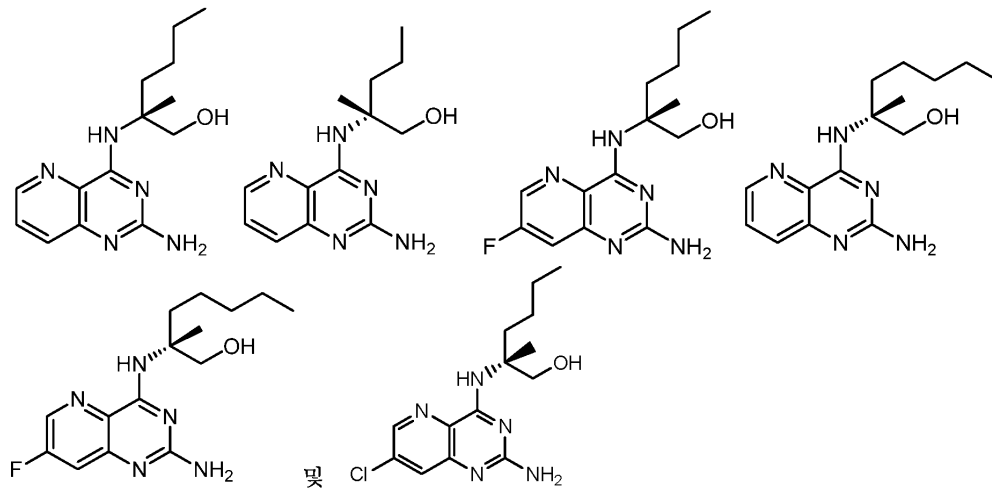
R²가 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³이 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

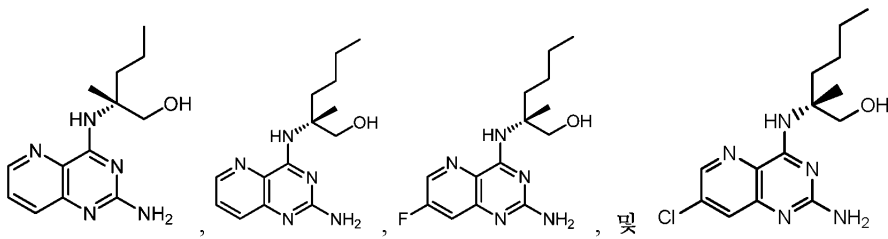
제1항에 있어서,



로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

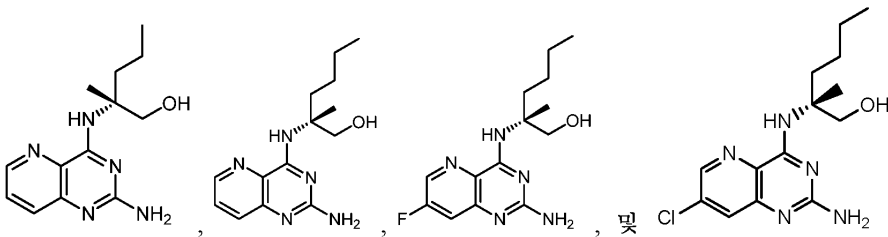
제1항에 있어서,



로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

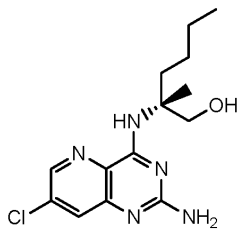
제1항에 있어서,



로부터 선택된 화합물.

청구항 6

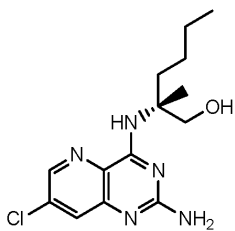
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

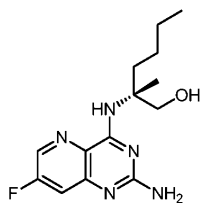
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 8

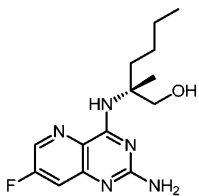
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 10

치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 11

치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, B형 간염 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 13

치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 암이 전립선암, 유방암, 난소암, 간세포성 암종, 위암, 결장직장암, 또는 재발성 또는 전이성 편평 세포 암종인 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 바이러스 감염 및 암 중 어느 하나를 치료 또는 예방하는 데에 사용하기 위한 키트.

청구항 16

제15항에 있어서, 키트가 단위 투여량의 상기 화합물을 포함하는 것인, 키트.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 시험관 내에서 톨-유사 수용체를 조정하는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 바이러스 감염이 B형 간염 바이러스 감염 및 HIV 감염 중 어느 하나인 것인, 키트.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 3월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 62/128397 및 2015년 11월 3일에 출원된 62/250403에 대한 우선권을 주장하며, 이들 둘 다는 모든 목적상 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 일반적으로, 특히 톨-유사 수용체 (예를 들어, TLR-8)를 조정하는 디아미노 피리도[3,2 D] 피리미딘 화합물을 비롯한 톨 유사 수용체 조정제 화합물 및 제약 조성물, 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 톨-유사 수용체 (TLR) 패밀리는 병원체 인식 및 선천성 면역 활성화에서 근본적인 역할을 한다. 톨-유사 수용체 8 (TLR-8)은 골수 면역 세포에 의해 우세하게 발현되고, 이러한 수용체의 활성화는 광범위한 면역학적 반응을 자극한다. TLR-8의 효능제는 골수 수지상 세포, 단핵구, 단핵구-유래 수지상 세포 및 쿠퍼 세포를 활성화시키고, 이는 염증유발 시토카인 및 케모카인, 예컨대 인터류킨-18 (IL-18), 인터류킨-12 (IL-12), 종양 괴사 인자-알파 (TNF- α), 및 인터페론-감마 (IFN- γ)의 생산으로 이어진다. 이러한 효능제는 또한 공동-자극 분자, 예컨대 CD8⁺ 세포, 주요 조직적합성 복합체 분자 (MAIT, NK 세포), 및 케모카인 수용체의 증가된 발현을 촉진한다.

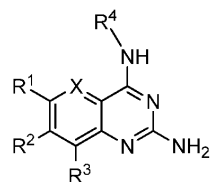
[0006] 집합적으로, 이들 선천성 및 적응성 면역 반응의 활성화는 면역 반응을 유도하고, 자가면역, 염증, 알레르기, 천식, 이식편 거부, 이식편 대 숙주 질환 (GvHD), 감염, 암, 및 면역결핍을 수반하는 다양한 상태에서 치료 이익을 제공한다. 예를 들어, B형 간염과 관련하여, 전문 항원 제시 세포 (pAPC) 및 다른 간내 면역 세포 상에서의 TLR8의 활성화는 IL-12 및 염증유발 시토카인의 유도와 연관되고, 이는 HBV-특이적 T 세포 반응을 증대시키고, 간내 NK 세포를 활성화시키고, 항바이러스 면역의 재구성을 구동시킬 것으로 예상된다. 예를 들어 문헌 [Wille-Reece, U. et al. J Exp Med 203, 1249-1258 (2006); Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005); Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014) 및 Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013)]을 참조한다.

[0007] 다수의 질환을 치료하기 위한 잠재력을 고려하면, 톨 유사 수용체, 예를 들어 TLR-8의 신규 조정제에 대한 필요가 여전히 남아있다. 오프 타겟 부담에 대해 감소된 잠재력을 갖는 강력하고 선택적인 TLR-8의 조정제가 특히 바람직하다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 하기 화학식 J의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0009] <화학식 J>



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] X는 N 또는 CR¹⁰이고;

[0013] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0014] R²은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0015] R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0016] R⁴는 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b,

$-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

[0017] 여기서 각각의 C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^{21} 기로 임의로 치환되고;

[0018] R^{10} 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0019] 각각의 R^{20} 은 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

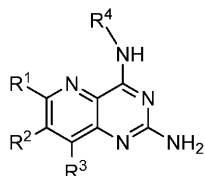
[0020] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0022] 단 X가 N이고, R^1 이 Cl이고, R^2 가 H이고, R^3 이 H인 경우에, R^4 는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 또는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$ 가 아니다.

[0023] 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0024] <화학식 I>



[0025]

[0026] 상기 식에서,

[0027] R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0028] R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$ 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0029] R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0030] R^4 는 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지

3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬이고;

[0031] 여기서 각각의 C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^{21} 기로 임의로 치환되고;

[0032] 각각의 R^{20} 은 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, CN, $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

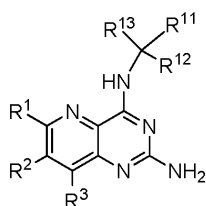
[0033] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0034] 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0035] 단 R^1 이 Cl이고, R^2 가 H이고, R^3 이 H인 경우에, R^4 는 CH_2CH_2OMe 또는 $CH_2CH_2SO_2Me$ 가 아니다.

[0036] 본 개시내용은 하기 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

[0037] <화학식 IV>



[0038]

[0039] 상기 식에서,

[0040] R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0041] R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0042] R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0043] R^{11} 은 C_{1-2} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0044] R^{12} 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 기는 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로

시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [0045] R¹³은 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0046] 각각의 R²⁰은 독립적으로 할로젠, CN, -NR^aR^b, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0047] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C₁₋₃ 알킬은 할로젠, -OH, 및 NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0048] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제를 포함한다.
- [0049] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, TLR-8을 조정하는 방법이 제공된다.
- [0050] 특정 실시양태에서, TLR-8의 조정에 반응성인 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, TLR-8의 조정에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, TLR-8의 조정에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0052] 특정 실시양태에서, B형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, B형 간염 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, B형 간염 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개체는 B형 간염에 감염된 인간이다.
- [0053] 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개체는 HIV (예를 들어, HIV-1)에 감염된 인간이다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는

방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개체는 인간이다.

- [0055] 특정 실시양태에서, 의료 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0056] 특정 실시양태에서, TLR-8의 조절에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 상태는 바이러스 감염이다.
- [0057] 특정 실시양태에서, B형 간염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0058] 특정 실시양태에서, TLR-8의 조절에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0059] 특정 실시양태에서, B형 간염을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0060] 또한, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제약 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 또한, 단위 용량의 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 또한, 본 개시내용의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 하기 설명은 본 개시내용이 청구된 대상의 예시로서 간주되어야 하고, 첨부된 청구범위를 예시된 구체적 실시양태로 제한하고자 의도되는 것이 아님을 이해한다. 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 표제는 편의상 제공되고, 청구범위를 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 임의의 표제 하에 예시된 실시양태는 임의의 다른 표제 하에 예시된 실시양태와 조합될 수 있다.
- [0062] I. 정의
- [0063] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 화학적 기의 앞 또는 뒤의 대쉬는 모 모이어티에의 부착 지점을 나타내는 편의적인 것이며; 화학적 기는 그의 통상의 의미를 잃지 않으면서 1개 이상의 대쉬의 존재 또는 부재 하에 표시될 수 있다. " C_{u-v} " 또는 (C_u-C_v) 와 같은 접두어는 다음의 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타내고, 여기서 u 및 v는 정수이다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0064] "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, (C_{1-10}) 알킬) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자 (즉, (C_{1-8}) 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, (C_{1-6}) 알킬) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 (즉, (C_{1-4}) 알킬)를 가질 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me, $-CH_3$), 에틸 (Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 및 옥틸 ($(CH_2)_7CH_3$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0065] "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알케닐) 또는 2

내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예는 에틸렌 또는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$), 및 3-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0066] "알키닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알킨) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알키닐) 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알키닐)를 가질 수 있다. 알키닐 기의 예는 아세틸레닐 ($-C \equiv CH$), 프로파르길 ($-CH_2C \equiv CH$), 및 $-CH_2-C \equiv C-CH_3$ 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로 ($-F$), 클로로 ($-Cl$), 브로모 ($-Br$) 및 아이오도 ($-I$)를 지칭한다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 알킬의 1개 이상의 수소 원자가 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 할로 치환기에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 예를 들어, C_{1-8} 할로알킬은 C_{1-8} 알킬의 수소 원자 중 1개 이상이 할로 치환기에 의해 대체된 C_{1-8} 알킬이다. 할로알킬 기의 예는 플루오로메틸, 플루오로클로로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 및 펜타플루오로에틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 탄소 원자 중 1개 이상이 O, S, 또는 NR^q 에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭하며, 여기서 각각의 R^q 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 예를 들어, C_{1-8} 헤테로알킬은 1개 이상의 탄소 원자가 동일하거나 상이할 수 있는 헤테로원자 (예를 들어, O, S, NR^q , OH, SH 또는 $N(R^q)_2$)에 의해 대체된, 1 내지 8개의 탄소의 헤테로알킬을 의도한다. 헤테로알킬의 예는 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시, 2-히드록시에틸 및 N,N'-디메틸프로필아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로알킬의 헤테로원자는 임의로 산화 또는 알킬화될 수 있다. 헤테로원자는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 또는 기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 놓일 수 있다. 예는 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CHCHOCH_3$, $-CH_2CHNOCH_3$, $-CHCHN(CH_3)CH_3$, $-CH_2NHCH_3$ 및 $-CH_2OS(CH_3)_3$ 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리 중 적어도 1개가 방향족인, 단일의 모든 탄소 방향족 고리 또는 다중 축합된 모든 탄소 고리계를 지칭한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 또한, 아릴은 약 9 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 다중 축합된 고리계 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리계)를 포함하며, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 다른 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다 (즉, 카르보사이클). 이러한 다중 축합된 고리계는 다중 축합된 고리계의 임의의 카르보사이클 부분에서 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 옥소 기로 임의로 치환된다. 다중 축합된 고리계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 서로 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 연결될 수 있다. 또한, 특정 원자-범위 원 아릴 (예를 들어, 6-10원 아릴)이 언급되는 경우에, 원자 범위는 아릴의 총 고리 원자에 대한 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 6-원 아릴은 페닐을 포함할 것이고, 10-원 아릴은 나프틸 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸을 포함할 것이다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 안트라세닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 고리에서 적어도 1개의 탄소 외의 원자를 갖는 단일 방향족 고리를 지칭하며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; "헤테로아릴"은 또한 적어도 1개의 이러한 방향족 고리를 갖는 다중 축합된 고리계를 포함하며, 다중 축합된 고리계는 하기에 추가로 기재된다. 따라서, "헤테로아릴"은 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 약 1-4개의 헤테로원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 황 및 질소 원자는 또한 고리가 방향족일 것을 단서로, 산화된 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로아릴 고리계는 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸릴 또는 푸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, "헤테로아릴"은 다중 축합된 고리계 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리계)를 포함하고, 여기서 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 (예를 들어, 1,8-

나프티리디닐을 형성하기 위함), 헤테로사이클 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리디닐을 형성하기 위함), 카르보사이클 (예를 들어, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀릴을 형성하기 위함) 및 아릴 (예를 들어, 인다졸릴을 형성하기 위함)로부터 선택된 1개 이상의 고리와 축합되어 다중 축합된 고리계를 형성한다. 따라서, 헤테로아릴 (단일 방향족 고리 또는 다중 축합된 고리계)은 헤테로아릴 고리 내에 약 1-20개의 탄소 원자 및 약 1-6개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 다중 축합된 고리계는 축합된 고리의 카르보사이클 또는 헤테로사이클 부분에서 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 임의로 치환될 수 있다. 다중 축합된 고리계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 서로 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 연결될 수 있다. 다중 축합된 고리계의 개별 고리는 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합된 고리계에 대한 부착 지점은 탄소 원자 및 헤테로원자 (예를 들어, 질소)를 비롯한 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합된 고리계의 임의의 적합한 원자일 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 특정 원자-범위 원 헤테로아릴 (예를 들어, 5 내지 10원 헤테로아릴)이 언급되는 경우에, 원자 범위는 헤테로아릴의 총 고리 원자에 대한 것이며, 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 5-원 헤테로아릴은 티아졸릴을 포함할 것이고, 10-원 헤테로아릴은 퀴놀리닐을 포함할 것이다. 예시적인 헤테로아릴은 피리디닐, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀리닐 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 퀴나졸리닐-4(3H)-온, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸 및 3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0072] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 20개의 환상 탄소 원자 (즉, C₃₋₂₀ 시클로알킬), 예를 들어 3 내지 12개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 10개의 환상 원자를 갖는, 단일 포화 또는 부분 불포화 모든 탄소 고리를 지칭한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 다중 축합된, 포화 및 부분 불포화 모든 탄소 고리계 (예를 들어, 2, 3 또는 4개의 카르보시클릭 고리를 포함하는 고리계)를 포함한다. 따라서, 시클로알킬은 멀티시클릭 카르보사이클, 예컨대 비시클릭 카르보사이클 (예를 들어, 약 6 내지 12개의 환상 탄소 원자, 예컨대 비시클로[3.1.0]헥산 및 비시클로[2.1.1]헥산을 갖는 비시클릭 카르보사이클) 및 폴리시클릭 카르보사이클 (예를 들어, 약 20개 이하의 환상 탄소 원자를 갖는 트리시클릭 및 테트라시클릭 카르보사이클)을 포함한다. 다중 축합된 고리계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 서로 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 연결될 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐 및 1-시클로헥스-3-에닐을 포함한다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로사이클"은 고리 내에 적어도 1개의 헤테로원자 (즉, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 적어도 1개의 환상 헤테로원자)를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 비-방향족 고리 또는 비-방향족 다중 고리계를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로시클릴 기는 5 내지 약 20개의 환상 원자, 예를 들어 3 내지 12개의 환상 원자, 예를 들어 5 내지 10개의 환상 원자를 갖는다. 따라서, 용어는 고리 내에 약 1 내지 6개의 환상 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 약 1 내지 3개의 환상 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7-원 고리)를 포함한다. 다중 축합된 고리계의 고리는 원자가 요건에 의해 허용되는 경우에 서로 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 연결될 수 있다. 헤테로사이클은 아제티딘, 아지리딘, 이미다졸리딘, 모르폴린, 옥시란 (에폭시드), 옥세탄, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 퀴놀리딘, N-브로모피롤리딘, N-클로로피페리딘 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0075] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는 것"은 유익한 또는 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근이다. 본 개시내용의 목적상, 유익한 또는 목적하는 결과는 증상의 완화 및/또는 증상의 정도의 감소 및/또는 질환 또는 상태와 연관된 증상의 악화의 예방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는 것"은 하기 중 하나 이상을 포함한다: a) 질환 또는 상태를 억제시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태로부터 발생한 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 및/또는 질환 또는 상태의 정도를 감소시키는 것); b) 질환 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상의 발달을 늦추는 것 또는 정지시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태를 안정화시키는 것, 질환 또는 상태의 악화 또는 진행을 지연시키는 것); 및 c) 질환 또는 상태를 경감시키는 것, 예를 들어 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것.

- [0076] "본 개시내용의 화합물"은 본원에 개시된 화합물을 포함하며, 예를 들어 본 개시내용의 화합물은 화학식 J, I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb의 화합물, 및 표 1에 열거된 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 또한 화학식 J, I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, VI, IVa, IVb, IVc, IVd의 화합물, 실시예 1-113의 화합물, 및 표 1 및 3에 열거된 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 또한 실시예 1-118의 화합물을 포함한다.
- [0077] 본원에 사용된 질환 또는 상태의 발달을 "지연시키는 것"은 질환 또는 상태의 발달을 지체시키는 것, 방해하는 것, 늦추는 것, 저지하는 것, 안정화시키는 것 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료할 질환 및/또는 개체의 병력에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 사실상 개체에서 질환 또는 상태가 발달하지 않는 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들어, AIDS의 발달을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않은 경우와 비교하여, 주어진 시간 프레임 내에서 질환 발달의 가능성을 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임 내에서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 통계적으로 유의한 수의 대상체를 사용한 임상 연구에 기초할 수 있다. 예를 들어, AIDS의 발달은 공지된 방법, 예컨대 개체의 HIV⁺ 상태를 확인하는 것 및 개체의 T-세포 계수 또는 AIDS 발달의 다른 지표, 예컨대 극도의 피로, 체중 감소, 지속적 설사, 고열, 목, 거드랑이 또는 사타구니의 팽윤 림프절, 또는 AIDS와 연관된 것으로 공지된 기회 상태 (예를 들어, 기능성 면역계를 가진 개체에서는 일반적으로 존재하지 않지만 AIDS 환자에서는 발생하는 상태)의 존재를 평가하는 것을 사용하여 검출될 수 있다. 발달은 또한 초기에 검출 불가능할 수 있는 질환 진행을 지칭할 수 있고, 발생, 재발 및 개시를 포함한다.
- [0078] 본원에 사용된 "예방" 또는 "예방하는 것"은 질환의 임상 증상이 발달하지 않도록 질환 또는 장애의 개시에 대해 보호하는 요법을 지칭한다. 따라서, "예방"은 질환의 징후가 대상체에서 검출가능하기 전에 대상체에게 요법을 투여하는 것 (예를 들어, 치료 물질을 투여하는 것) (예를 들어, 대상체 내 검출가능한 감염원 (예를 들어, 바이러스)의 부재 하에 대상체에게 치료 물질을 투여하는 것)에 관한 것이다. 대상체는 질환 또는 장애가 발달할 위험이 있는 개체, 예컨대 질환 또는 장애의 발달 또는 개시와 연관된 것으로 공지된 1종 이상의 위험 인자를 갖는 개체일 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 용어 "HBV 감염을 예방하는 것"은 검출가능한 HBV 감염을 갖지 않는 대상체에게 항-HBV 치료 물질을 투여하는 것을 지칭한다. 항-HBV 예방 요법을 위한 대상체는 HBV 바이러스에 걸릴 위험이 있는 개체일 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 용어 "HIV 감염을 예방하는 것"은 검출가능한 HIV 감염을 갖지 않는 대상체에게 항-HIV 치료 물질을 투여하는 것을 지칭한다. 항-HIV 예방 요법을 위한 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는 개체일 수 있는 것으로 이해된다.
- [0079] 본원에 사용된 "위험이 있는" 개체는 치료될 상태가 발달할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 검출가능한 질환 또는 상태를 가질 수 있거나 가지지 않을 수 있고, 본원에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질환을 나타낼 수 있거나 나타내지 않을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가 질환 또는 상태의 발달과 상관관계가 있고 관련 기술분야에 공지된 측정가능한 파라미터인 1종 이상의 소위 위험 인자를 갖는다는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 질환 또는 상태가 발달할 확률이 더 높다. 예를 들어, AIDS 위험이 있는 개체는 HIV를 갖는 것이다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는데 유효한 양, 예컨대 질환을 치료하기 위한 대상체에게 투여했을 때 질환에 대한 이러한 치료를 발생시키는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 유효량은 화합물, 질환 및 그의 중증도 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 양의 범위를 포함할 수 있다. 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있고, 즉 목적하는 치료 종점을 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 요구될 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우에 유효량으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다. 임의의 공-투여되는 화합물의 적합한 용량은 화합물의 조합 작용 (예를 들어, 추가적 또는 상승작용적 효과)으로 인해 임의로 저감될 수 있다.
- [0081] 본원에 사용된 "효능제"는 그의 결합 파트너, 전형적으로 수용체를 자극하는 물질이다. 자극은 특정한 검정과 관련하여 정의되거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하고 있는 바와 같이 실질적으로 유사한 환경 하에 특정한 결합 파트너의 "효능제" 또는 "길항제"로서 받아들여지는 인자 또는 물질과 비교하는 본원의 논의로부터 문헌에서 명백해 질 수 있다. 자극은 효능제 또는 부분 효능제와 결합 파트너의 상호작용에 의해 유도되는 특정한 효과 또는 기능의 증가와 관련하여 정의될 수 있고, 알로스테릭 효과를 포함할 수 있다.

- [0082] 본원에 사용된 "길항제"는 그의 결합 파트너, 전형적으로 수용체를 억제하는 물질이다. 억제는 특정한 검정과 관련하여 정의되거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하고 있는 바와 같이 실질적으로 유사한 환경 하에 특정한 결합 파트너의 "효능제" 또는 "길항제"로서 받아들여지는 인자 또는 물질과 비교하는 본원의 논의로부터 문헌에서 명백해 질 수 있다. 억제는 길항제와 결합 파트너의 상호작용에 의해 유도되는 특정한 효과 또는 기능의 감소와 관련하여 정의될 수 있고, 알로스테릭 효과를 포함할 수 있다.
- [0083] 본원에 사용된 "부분 효능제" 또는 "부분 길항제"는 그의 결합 파트너에게 각각 충분하지 않거나 완전하지 않은 효능작용 또는 길항작용인 수준의 자극 또는 억제를 각각 제공하는 물질이다. 자극, 및 이에 따른, 억제는 효능제, 길항제 또는 부분 효능제로 정의될 임의의 물질 또는 물질의 카테고리에 대해 고유하게 정의된다는 것이 인식될 것이다.
- [0084] 본원에 사용된 "내인성 활성화" 또는 "효능"은 결합 파트너 복합체의 생물학적 유효성의 일부 척도에 관한 것이다. 수용체 약리학과 관련하여, 내인성 활성화 또는 효능이 정의되어야 하는 문맥은 결합 파트너 (예를 들어, 수용체/리간드) 복합체의 문맥 및 특정한 생물학적 결과와 관련된 활성화의 고찰에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 일부 상황에서, 내인성 활성화는 수반되는 특정한 제2 메신저 시스템에 따라 달라질 수 있다. 이러한 문맥상 특정 평가가 적절한 경우 및 이들이 본 개시내용의 문맥과 어떻게 관련될 수 있는지는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0085] "제약상 허용되는 부형제"는 비제한적으로, 인간 또는 가축에서 사용하는데 허용가능한 것으로서 미국 식품 의약품국에 의해 승인받은 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.
- [0086] 본원에 사용된 수용체의 조절은 수용체의 효능작용, 부분 효능작용, 길항작용, 부분 길항작용 또는 역 효능작용을 포함한다.
- [0087] 대상 화합물을 명명하기 위해 본원에 사용된 명명법이 실시예 및 본원의 다른 곳에서 예시된다.
- [0088] 본원에 사용된 "공-투여"는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후의 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량의 투여, 예를 들어 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 수초, 수분 또는 수시간 내의 본원에 개시된 화합물의 투여를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간의 기간 (예를 들어, 1-12시간) 후에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간의 기간 (예를 들어, 1-12시간) 후에, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 투여된다.
- [0089] 또한 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체 및 전구약물이 제공된다. "제약상 허용되는" 또는 "생리학상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하는데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.
- [0090] 본원에 기재된 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조 및/또는 제제화될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 유리 염기의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는, 화합물의 유리 염기 형태의 비-독성 염이다. 이들 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, 염기성 질소를 함유하는 화합물은 화합물을 무기 또는 유기 산과 접촉시킴으로써 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염의 비제한적 예는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술포이트, 비술포이트, 포스페이트, 모노히드로젠-포스페이트, 디히드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 메틸술포네이트, 프로필술포네이트, 베실레이트, 크실렌술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 및 만델레이트를 포함한다. 다른 적합한 제약상 허용되는 염의 목록은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에서 확인된다.

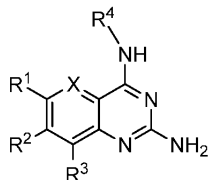
- [0091] 본원에 개시된 화합물의 "제약상 허용되는 염"의 예는 또한 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및 NX_4^+ (여기서 X는 C₁-C₄ 알킬임)로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 염기 부가염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염이 포함된다.
- [0092] 또한 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 혼합물이 제공되며, 여기서 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자는 중수소 원자 또는 D로 대체될 수 있고, 여기서 n은 분자 내 수소 원자의 수이다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비-방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사에 대한 내성을 증가시킬 수 있고, 따라서 포유동물에의 투여 시 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 혼합물의 반감기를 증가시키는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.
- [0093] 개시된 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 또한 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I, 및 ¹²⁵I를 포함한다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0094] 본원에 개시된 실시양태의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산의 경우에 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 개시내용은 모든 이러한 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분해될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용한 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.
- [0095] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되었으나, 상호교환될 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시내용은 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 고려하고, 분자들이 서로 비-중첩가능한 거울상인 2종의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.
- [0096] "호변이성질체"는 양성자가 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로 이동한 것을 지칭한다. 본 개시내용은 임의의 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다.
- [0097] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 염의 용매화물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 화합물의 수화물이 또한 제공된다.
- [0098] "전구약물"은 대상체에게 투여 시, 예를 들어 전구약물의 대사 과정에 따라 본원에 기재된 화합물이 되는 임의의 화합물을 포함한다.
- [0099] 용어 "조합 항레트로바이러스 요법" ("cART")은 HIV 감염을 비롯한 인간 바이러스 감염을 치료하는데 사용되는 항레트로바이러스 의약의 조합 또는 "각테일"을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "조합 항레트로바이러스 요법" 및 "cART"는 종종 고효성 항레트로바이러스 요법 (HAART)으로 지칭되는 조합 및 요법을 포함한다. HAART 및 cART 조합 및 요법은 통상적으로 다중의, 종종 2종 이상의 약물, 예컨대 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 (PI), 융합 억제제, CCR5 효능제 및/또는 인테그라제 억제제를 포함한다.
- [0100] 용어 "잠재적 HIV 저장소", "HIV 잠재적 저장소", "HIV 저장소", "잠재적 저장소" 및 "잠재적 HIV 감염"은 휴지기 CD4⁺ T 림프구 또는 다른 세포가 HIV에 감염되었지만 HIV를 활발하게 생산하지 않는 상태를 지칭한다. 현재

불활성인 HIV 감염된 세포는 "잠재적으로 감염된 세포"로 지칭된다. 항레트로바이러스 요법 (ART)은 혈액 중 HIV의 수준을 검출불가능한 수준으로 감소시킬 수 있지만, HIV의 잠재적 저장소는 계속 생존한다. 잠재적으로 감염된 세포가 재활성화되는 경우에, 세포는 HIV를 생산하기 시작한다 (HIV 복제).

[0101] II. 화합물

[0102] 본 개시내용은 하기 화학식 J의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0103] <화학식 J>



[0104]

[0105] 상기 식에서,

[0106] X는 N 또는 CR¹⁰이고;

[0107] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0108] R²는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0109] R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0110] R⁴는 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬이고;

[0111] 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R²¹ 기로 임의로 치환되고;

[0112] R¹⁰은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0113] 각각의 R²⁰은 독립적으로 할로젠, C₁₋₆할로알킬, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114] 각각의 R²¹은 독립적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0115] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임

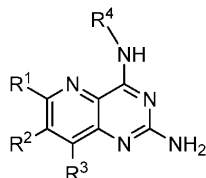
의로 치환되고;

[0116] 단 X가 N이고, R¹이 Cl이고, R²가 H이고, R³이 H인 경우에, R⁴는 CH₂CH₂OMe 또는 CH₂CH₂SO₂Me가 아니다.

[0117] 화학식 J의 특정 실시양태에서, X는 CR¹⁰이다. 화학식 J의 특정 실시양태에서, X는 N이다.

[0118] 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0119] <화학식 I>



[0120]

[0121] 상기 식에서,

[0122] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0123] R²는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0124] R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1 내지 5개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고;

[0125] R⁴는 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₁₂알킬이고;

[0126] 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R²¹ 기로 임의로 치환되고;

[0127] 각각의 R²⁰은 독립적으로 할로젠, C₁₋₆할로알킬, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0128] 각각의 R²¹은 독립적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0129] 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 및 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C₁₋₆알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0130] 단 R¹이 Cl이고, R²가 H이고, R³이 H인 경우에, R⁴는 CH₂CH₂OMe 또는 CH₂CH₂SO₂Me가 아니다.

[0131] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆

할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₈ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R²¹ 기로 임의로 치환된다.

[0132]

화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, 및 C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, 및 C₆₋₁₀ 아릴은 1 내지 5개의 R²¹ 기로 임의로 치환된다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, 및 C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₈ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴, 및 C₆₋₁₀ 아릴은 1 내지 5개의 R²¹ 기로 임의로 치환된다.

[0133]

화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -C₁₋₃할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 및 C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬 및 C₆₋₁₀ 아릴은 1 내지 3개의 R²¹ 기로 임의로 치환된다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, -C₁₋₃할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 및 C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₈ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬 및 C₆₋₁₀ 아릴은 1 내지 3개의 R²¹ 기로 임의로 치환된다.

[0134]

화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, C₁₋₃할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 및 C₆₋₁₀ 아릴로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬 및 C₆₋₁₀ 아릴은 1 내지 3개의 R²¹ 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄알킬이고, 여기서 C₁₋₄알킬은 -NH₂, OH, 또는 피리딜로 임의로 치환된다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, -OR^a, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, C₁₋₃할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 및 C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₈ 알킬이고; 여기서 각각의 C₃₋₆시클로알킬 및 C₆₋₁₀ 아릴은 1 내지 3개의 R²⁰ 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄알킬이고, 여기서 각각의 C₁₋₄알킬은 -NH₂, OH, 또는 피리딜로 임의로 치환된다.

[0135]

화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH, CF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, SCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(O)NHCH₂CH₂OH, -C(O)NHCH₂-피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH, CF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, SCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂NH₂, -NHC(O)CH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₂-피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₈ 알킬이다.

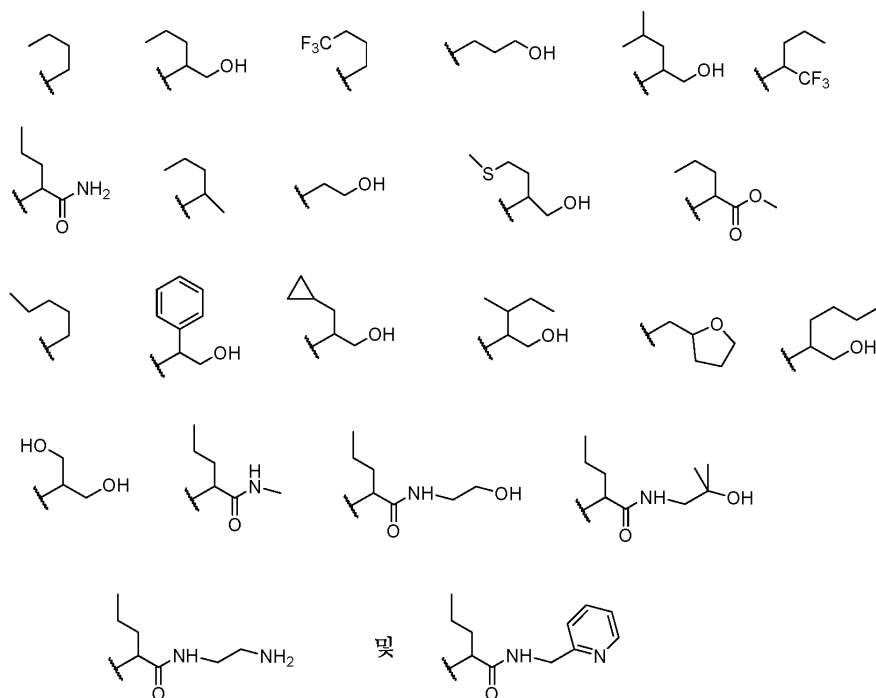
[0136] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH, CF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, SCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(O)NHCH₂CH₂OH, 및 -C(O)NHCH₂-피리딜로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₆ 알킬이다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH, CF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, SCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂NH₂, -NHC(O)CH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₂-피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₆ 알킬이다.

[0137] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH로 임의로 치환된 C₃₋₈ 알킬이다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 -NHC(O)CH₃으로 치환된 C₃₋₈ 알킬이다.

[0138] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 OH로 임의로 치환된 C₃₋₆ 알킬이다. 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 -NHC(O)CH₃으로 치환된 C₃₋₆ 알킬이다.

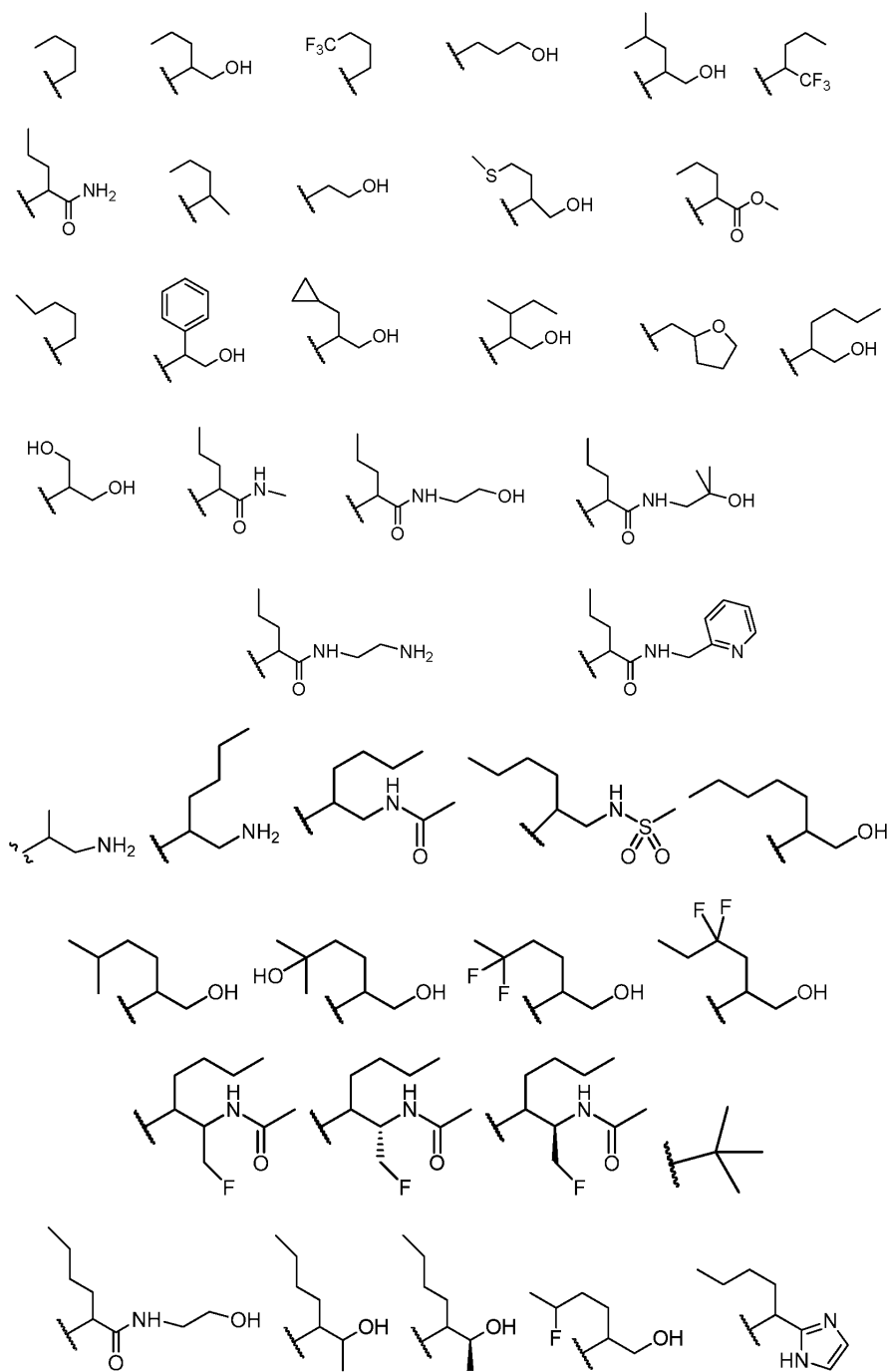
[0139] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 적어도 1개의 키랄 중심을 갖는다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 키랄 중심은 S 배위로 존재한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개의 키랄 중심은 R 배위로 존재한다.

[0140] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

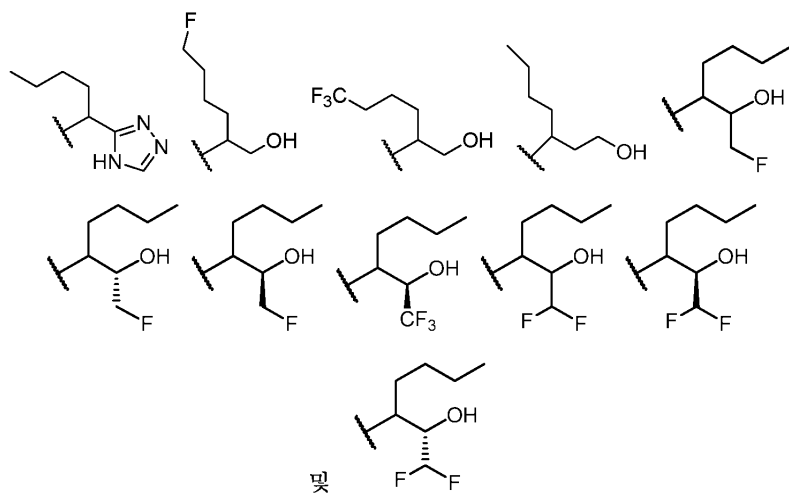


[0141]

[0142] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

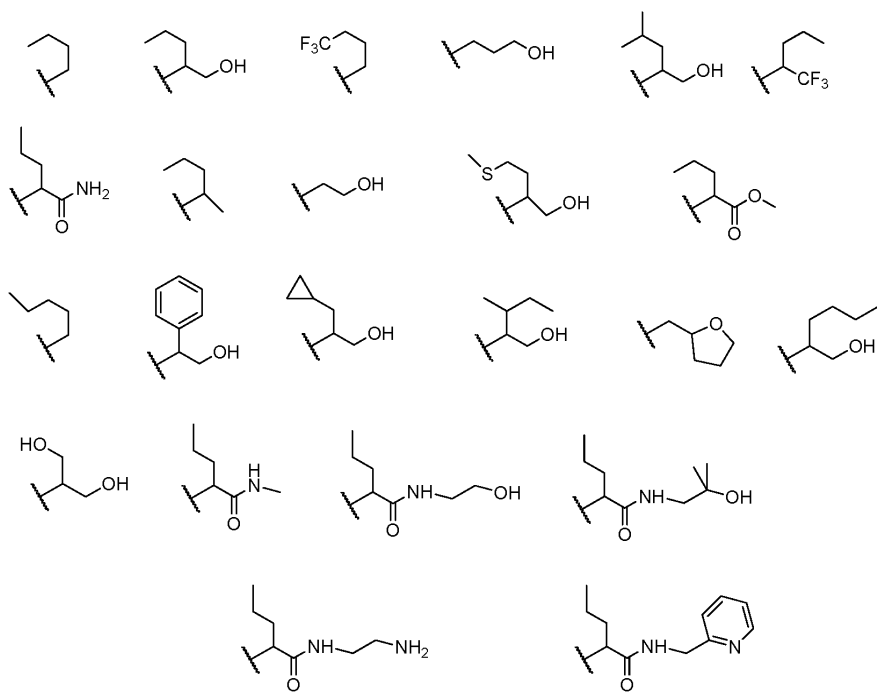


[0143]

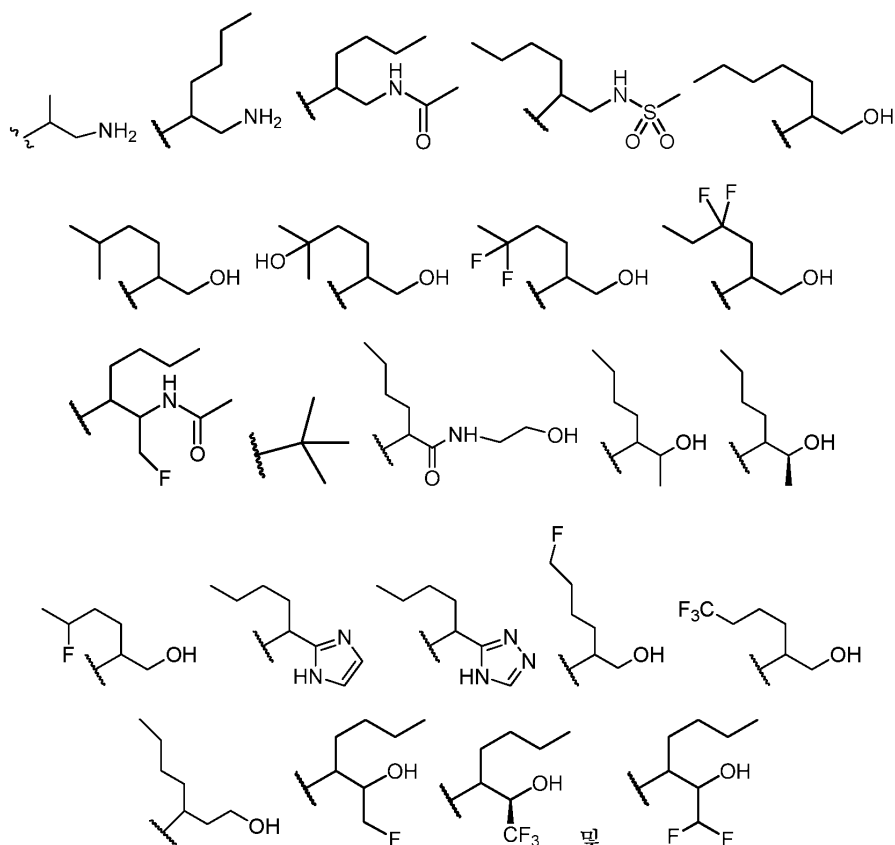


[0144]

[0145] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

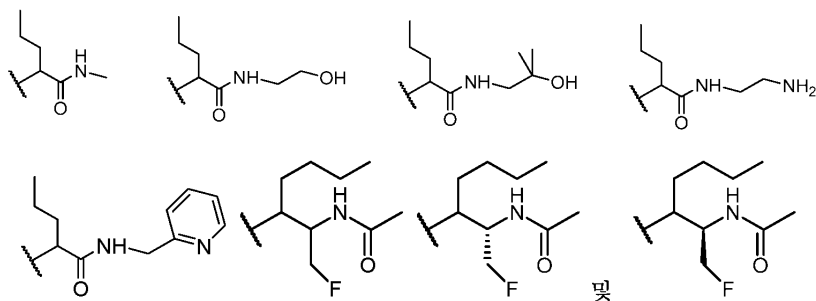


[0146]



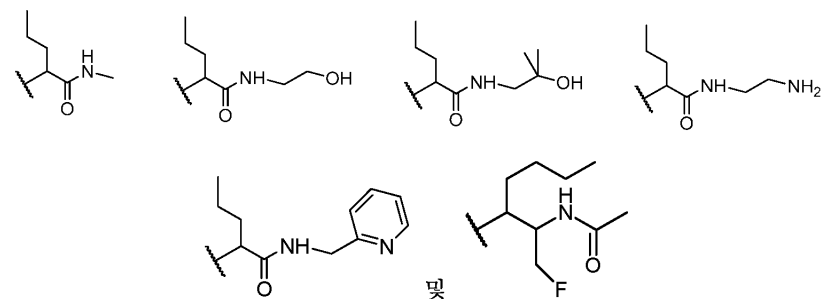
[0147]

[0148] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



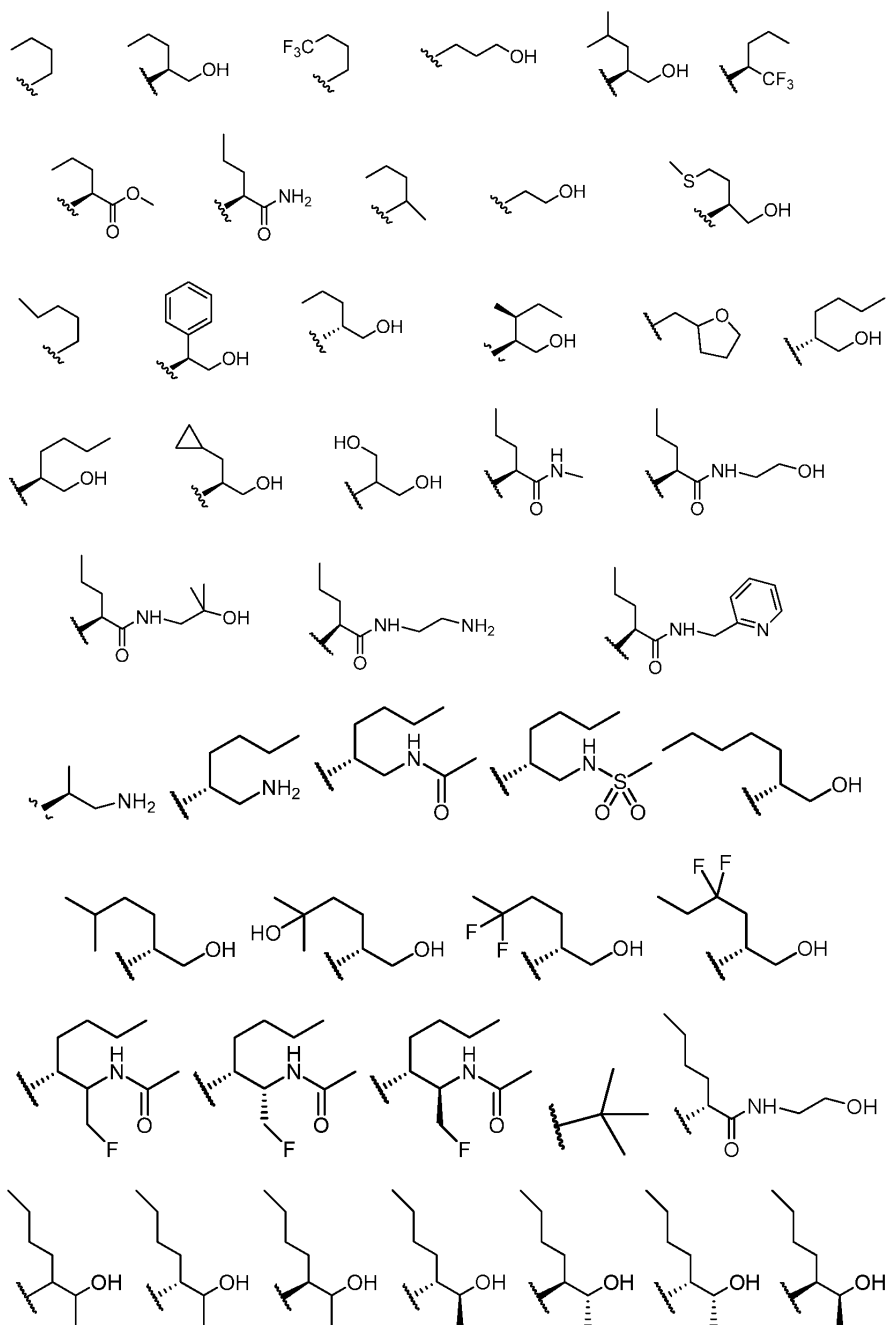
[0149]

[0150] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

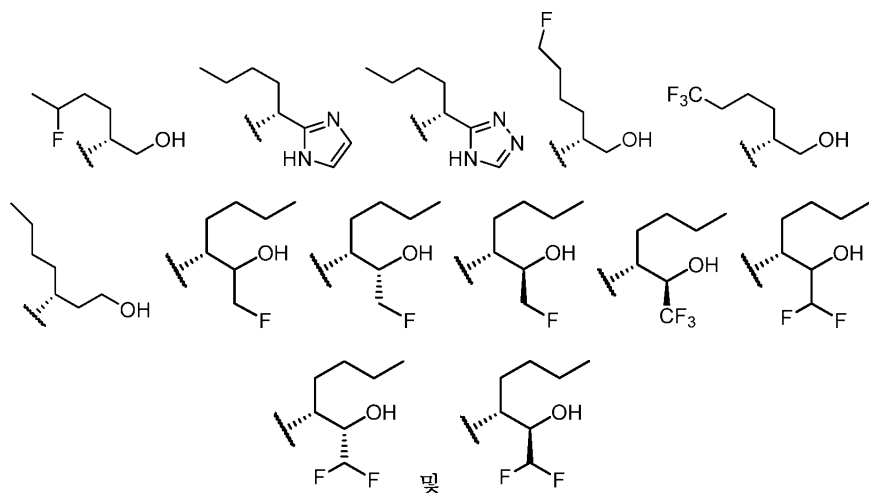


[0151]

[0156] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

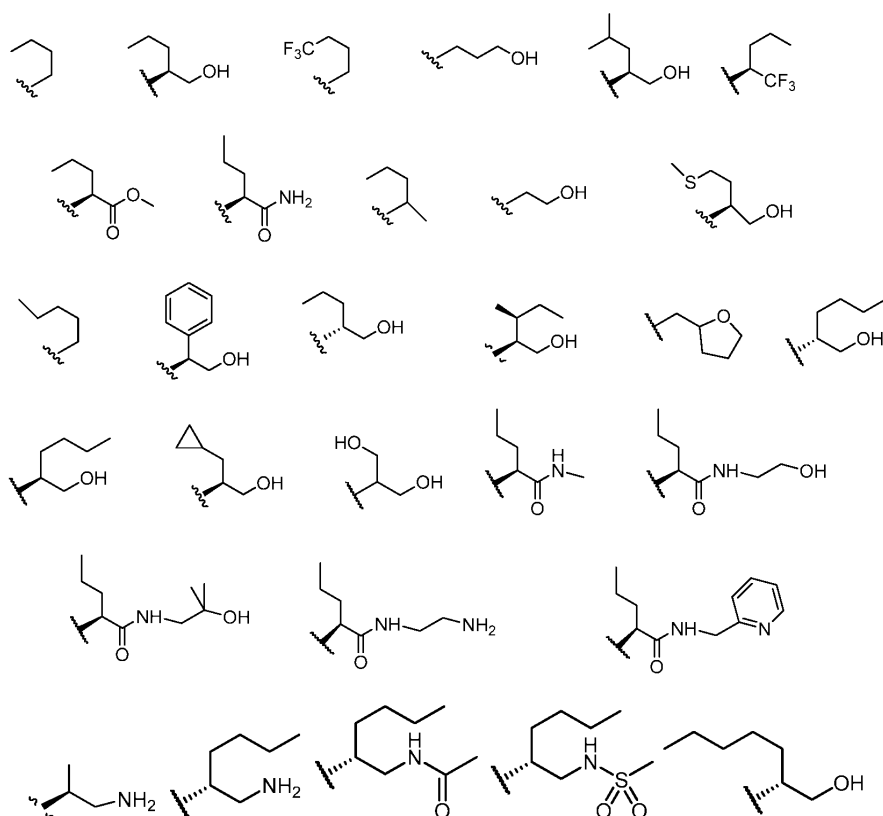


[0157]

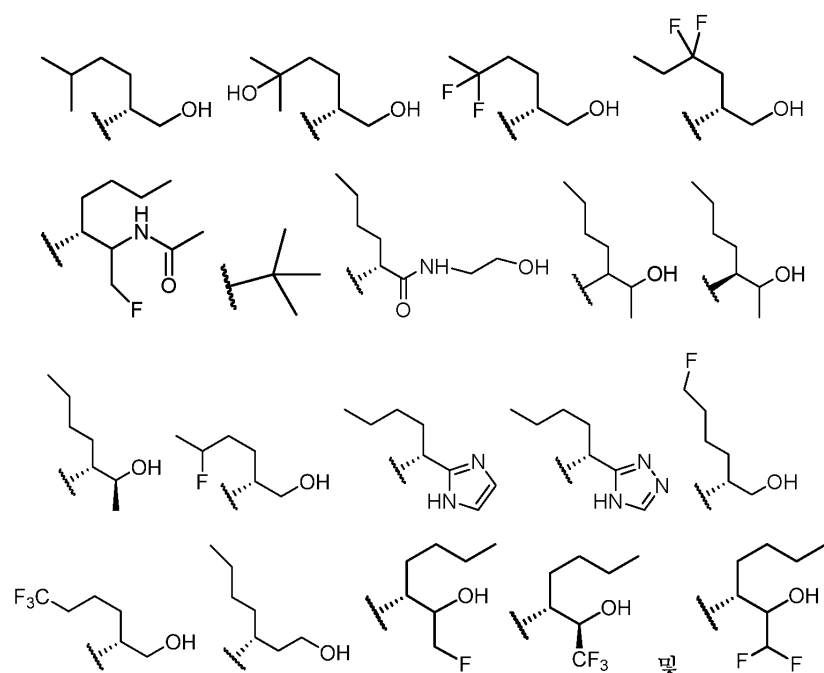


[0158]

[0159] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

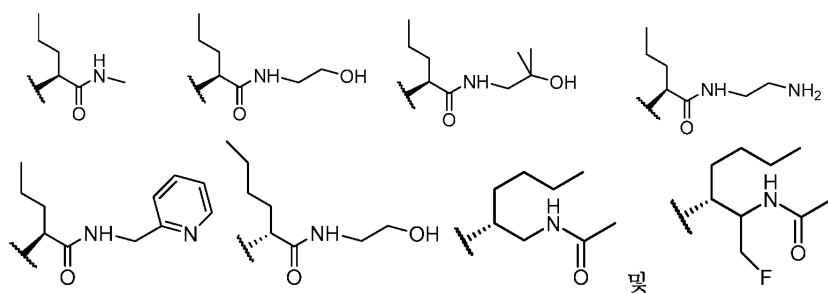


[0160]



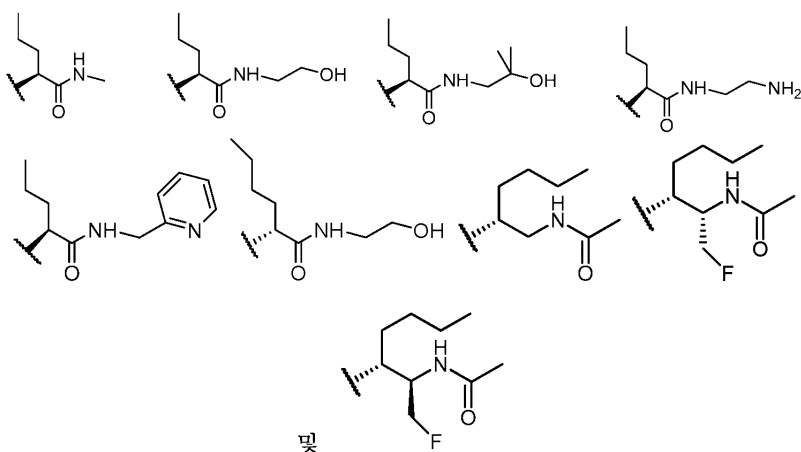
[0161]

[0162] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



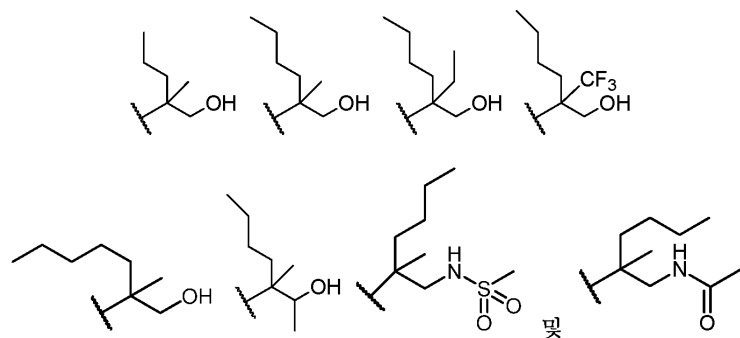
[0163]

[0164] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



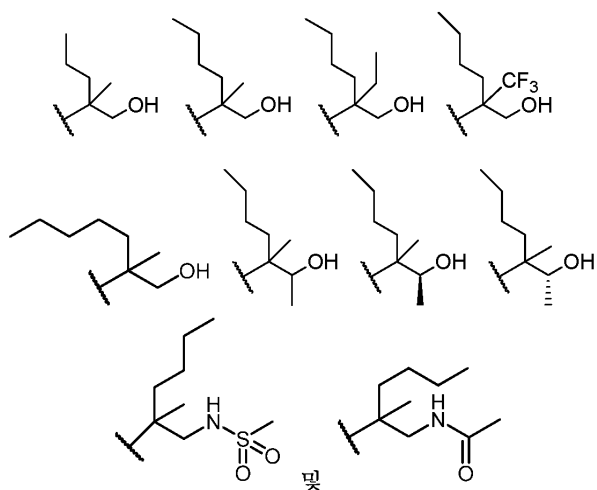
[0165]

[0166] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



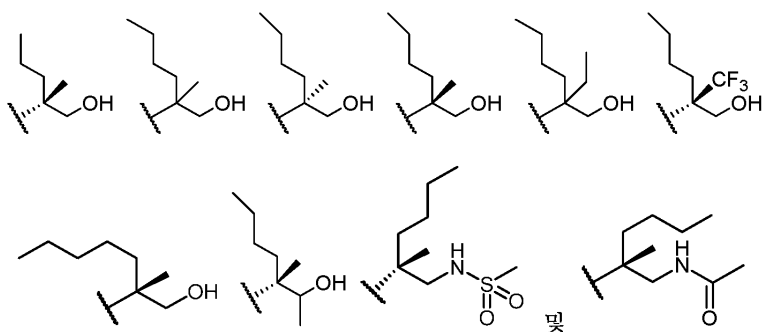
[0167]

[0168] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R^4 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



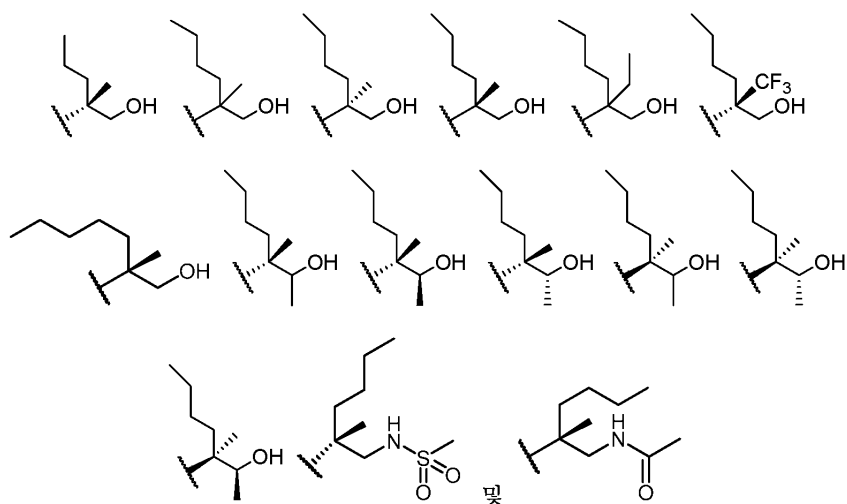
[0169]

[0170] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R^4 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



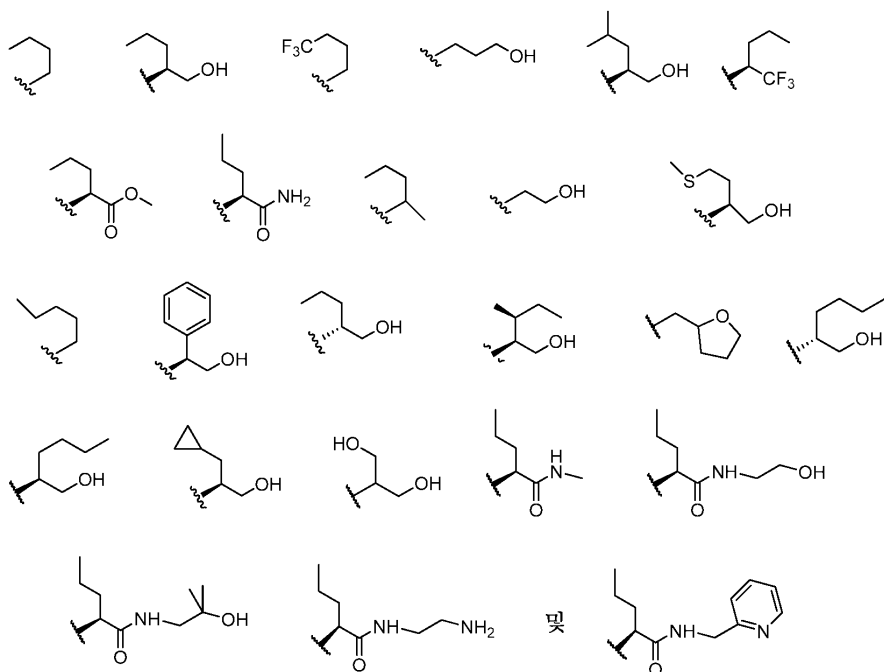
[0171]

[0172] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R^4 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



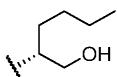
[0173]

[0180] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0181]

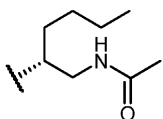
[0182] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는



[0183]

[0184] 이다.

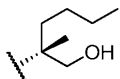
[0185] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는



[0186]

[0187] 이다.

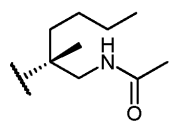
[0188] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는



[0189]

[0190] 이다.

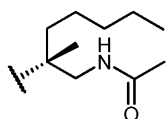
[0191] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R⁴는



[0192]

[0193] 이다.

[0194] 화학식 J 또는 I의 화합물의 특정 실시양태에서, R^4 는

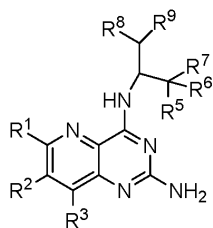


[0195]

[0196] 이다.

[0197] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0198] <화학식 II>



[0199]

[0200] 상기 식에서,

[0201] R^5 는 수소, 할로젠, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0202] R^6 은 수소, 할로젠, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6 은 함께 옥소 기를 형성하고;

[0203] R^7 은 수소, 할로젠, OR^a 및 NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0204] R^8 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

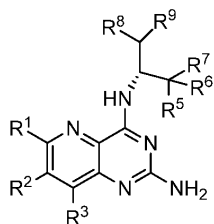
[0205] R^9 는 C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, 및 $-S-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0206] R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 히드록실, 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고; R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 달리 정의된 바와 같다.

[0207] 예를 들어, 화학식 II, IIa, 및 IIb에서, R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고; R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고; R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다.

[0208] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IIa의 화합물이다.

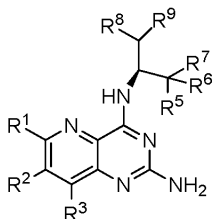
[0209] <화학식 IIa>



[0210]

[0211] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IIb의 화합물이다.

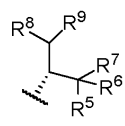
[0212] <화학식 IIb>



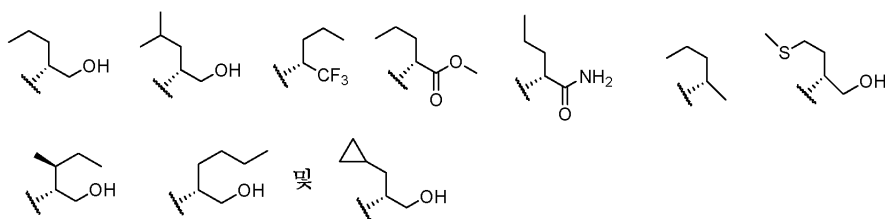
[0213]

[0214] 화학식 II, IIa, 또는 IIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^5 는 수소이고; R^6 은 수소이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 함께 옥소 기를 형성하고; R^7 은 OR^a 또는 NR^aR^b 이고; R^8 은 수소이고; R^9 는 C_{1-4} 알킬, 시클로프로필 또는 $-SCH_3$ 이고; R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 할로젠, 히드록실, 피리드-2-일, 및 CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 달리 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^7 은 OH 또는 NH_2 이다. 특정 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 수소이다.

[0215] 화학식 IIa의 화합물의 특정 실시양태에서,



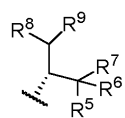
[0216] 는



[0217]

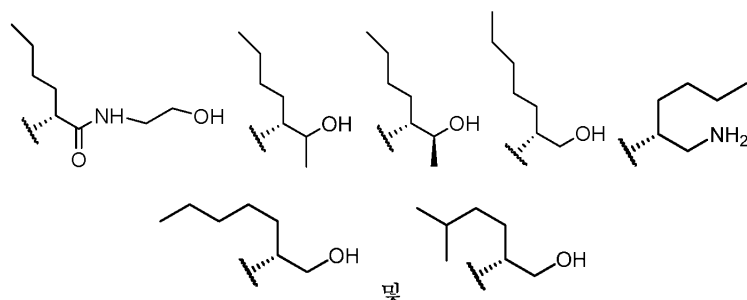
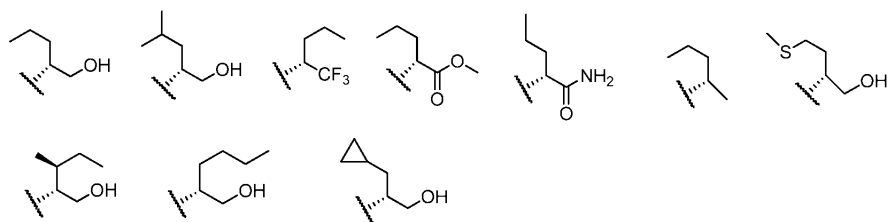
[0218]로부터 선택된다.

[0219] 화학식 IIa의 화합물의 특정 실시양태에서,



[0220]

는



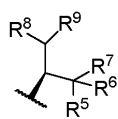
[0221]

[0222]

로부터 선택된다.

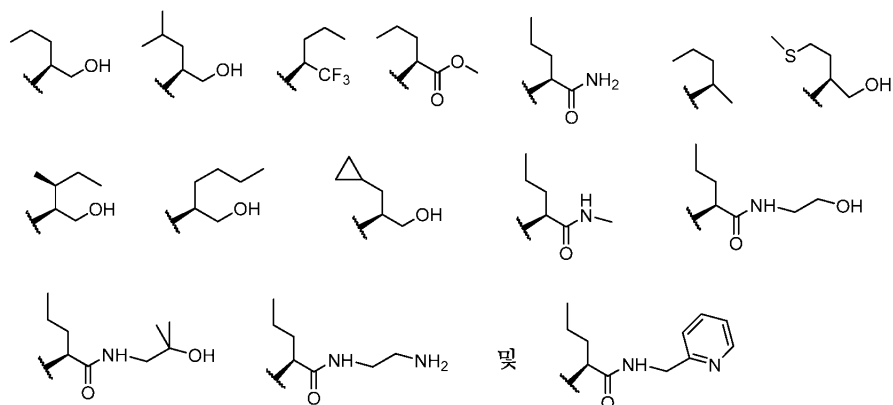
[0223]

화학식 IIb의 화합물의 특정 실시양태에서,



[0224]

는



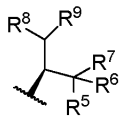
[0225]

[0226]

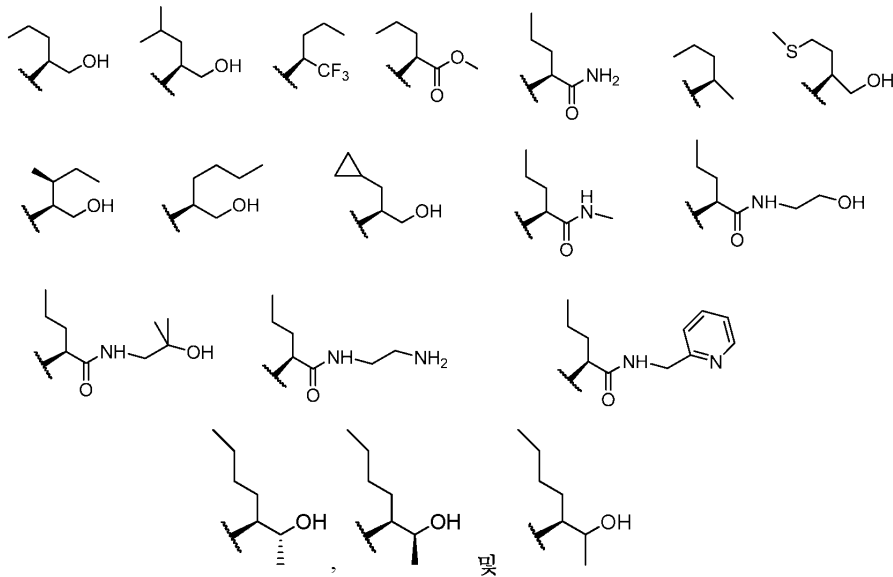
로부터 선택된다.

[0227]

화학식 IIb의 화합물의 특정 실시양태에서,



는



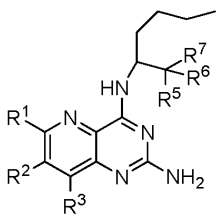
, 및

로부터 선택된다.

화학식 II, IIa, 또는 IIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^5 는 수소이고, R^6 은 수소이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 함께 옥소 기를 형성하고, R^7 은 OR^a 또는 NR^aR^b 이고, R^8 은 수소이고, R^9 는 C_{1-4} 알킬, 시클로프로필 또는 $-SCH_3$ 이고, R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 할로젠, 히드록실, 피리드-2-일, 및 CF_3 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 II, IIa, 또는 IIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^7 은 OH 또는 NH_2 이다.

화학식 J, 화학식 I, 또는 화학식 II의 화합물의 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III의 화합물이다.

<화학식 III>



상기 식에서,

R^5 는 수소이고;

R^6 은 수소이거나; 또는 R^5 및 R^6 은 함께 옥소 기를 형성하고;

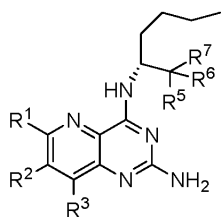
R^7 은 OR^a 및 NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, R^1 , R^2 , 및 R^3 은

본원에 달리 정의된 바와 같다.

[0240] 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIa의 화합물이다.

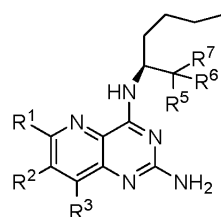
[0241] <화학식 IIIa>



[0242]

[0243] 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIb의 화합물이다.

[0244] <화학식 IIIb>



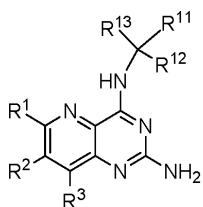
[0245]

[0246] 화학식 III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 둘 다 수소이고, R^7 은 OR^a 이고, 여기서 R^a 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이다. 화학식 III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 둘 다 수소이고, R^7 은 OH이다. 화학식 III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^5 , 및 R^6 은 각각 수소이고, R^7 은 OH이다.

[0247] 화학식 III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 함께 옥소 기를 형성하고, R^7 은 OR^a 및 NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 함께 옥소 기를 형성하고, R^7 은 OR^a 및 NR^aR^b 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0248] 화학식 J 또는 화학식 I의 화합물의 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물이다.

[0249] <화학식 IV>

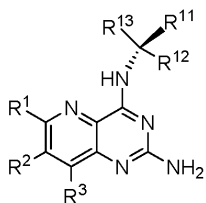


[0250]

[0251] 화학식 IV의 R^1 , R^2 , 및 R^3 기는 화학식 J 또는 I에 대해 상기 정의된 바와 같다. R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 기는 화학식 J 또는 화학식 I에서 R^4 에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0252] 특정 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IVa의 화합물이다.

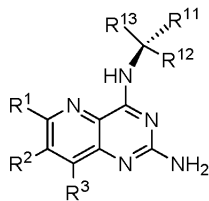
[0253] <화학식 IVa>



[0254]

[0255] 특정 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IVb의 화합물이다.

[0256] <화학식 IVb>



[0257]

[0258] 화학식 IVa 및 IVb의 기 R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 화학식 J, I 또는 IV에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 하기 정의된 바와 같거나, 또는 그의 임의의 조합이다.

[0259] 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬일 수 있고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1 내지 5개의 할로젠 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸 또는 에틸일 수 있고, 여기서 각각의 메틸 또는 에틸 기는 1 내지 5개의 할로젠 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸 또는 에틸일 수 있고, 여기서 각각의 메틸 또는 에틸 기는 1 내지 5개의 플루오로 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 및 CF_3 일 수 있다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소일 수 있다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, NH_2 , C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다.

[0260] 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ 및 OR^a 로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1 내지 5개의 할로젠 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, CF_3 , CN, OH, OMe, 및 OEt로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소 및 플루오로로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, NH_2 , C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸, 에틸, NH_2 , 플루오로, 클로로, 브로모, CF_3 , CN, OH, OMe, 및 OEt로부터 선택된다.

- [0261] 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, NH_2 , C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된다.
- [0262] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고 (여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환됨), R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고 (여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환됨), R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 (여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환됨) 화합물이다.
- [0263] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고 (여기서 C_{1-3} 알킬은 1 내지 5개의 할로젠 기로 임의로 치환됨), R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고 (여기서 C_{1-3} 알킬은 1 내지 5개의 할로젠 기로 임의로 치환됨), R^3 이 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다.
- [0264] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 가 수소, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, CF_3 , CN, OH, OMe, 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 이 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다.
- [0265] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 가 수소, 메틸, 에틸, NH_2 , 플루오로, 클로로, 브로모, CF_3 , CN, OH, OMe, 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 이 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다.
- [0266] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소이고, R^2 가 수소, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 이 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다.
- [0267] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^1 이 수소인 화합물이다. R^2 는 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0268] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^{11} 은 수소, C_{1-2} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염은, R^{11} 이 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-2} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 C_{1-2} 알킬 및 C_{1-2} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 수소, 메틸, 에틸 또는 CF_3 으로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 메틸, 에틸 또는 CF_3 으로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 수소, 메틸, 또는 CF_3 으로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 메틸 또는 CF_3 으로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 수소 또는 메틸로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{11} 이 메틸 및 CF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^{11} 이 메틸인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^{11} 이 수소인 화합물이다.

[0269]

화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^{12} 는 C_{1-3} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있고, 여기서 C_{1-3} 알킬 기는 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0270]

화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 C_{1-2} 알킬, $-C(O)NR^aR^b$, 및 1 내지 3개의 질소 헤테로원자를 갖는 5 원 헤테로아릴로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-2} 알킬은 할로젠, $-OH$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 히드록실 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC(O)-C_{1-3}$ 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 각각 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC(O)-C_{1-3}$ 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 메틸 또는 에틸이고, 여기서 메틸 또는 에틸은 $-OH$ 및 $-NHC(O)CH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허

용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH(Me)OH$, $CH(CH_2F)OH$, $CH(CHF_2)OH$, $CH(CF_3)OH$, CF_3 , CH_2NH_2 , $CH_2NHC(O)Me$, $CH(CH_2F)NHC(O)Me$, $CH_2NHS(O)_2Me$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NH-CH_2CH_2OH$, $C(O)NH-CH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH$ -(피리딘-2-일메틸), 이미다졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택될 수 있다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 CH_2OH , $CH(Me)OH$, $CH(CH_2F)OH$, 및 $CH_2NHC(O)Me$ 로부터 선택될 수 있다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 CH_2OH , $CH(Me)OH$, 및 $CH_2NHC(O)Me$ 로부터 선택될 수 있다. 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2NC(O)CH_3$ 이다.

[0271] 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R^{12} 는 $-NR^aC(O)R^b$ 로 치환된 C_{1-2} 알킬이고, 여기서 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 히드록실 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0272] 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^{13} 은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0273] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{13} 이 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{13} 이 1 내지 2개의 할로젠 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^{13} 이 C_{3-6} 알킬인 화합물이다. R^{13} 의 경우에 대표적인 C_{3-6} 알킬 기는 n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸 및 3-펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^{13} 이 프로필, 부틸 또는 펜틸인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^{13} 이 n-프로필, n-부틸 또는 n-펜틸인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 R^{13} 이 프로필 또는 부틸인 화합물이다.

[0274] 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^{20} 은 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, CN , $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{20} 은 독립적으로 할로젠, CN , $-NR^aR^b$, 및 OR^a 로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{20} 은 독립적으로 할로젠, CN , $-NR^aR^b$, 및 OR^a 로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{20} 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, CN , $-NH_2$, OH , OMe , 및 OEt 로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{20} 은 독립적으로

플루오로 및 클로로로부터 선택될 수 있다.

[0275] 화학식 IV, IVa 및 IVb의 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있고; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 히드록실 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, CF_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$, CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , 및 $CH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, CF_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , 및 $CH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, CH_2CH_2OH , 및 $CH_2CH_2NH_2$ 로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있다.

[0276] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은,

[0277] R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0278] R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0279] R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0280] R^{11} 이 수소, C_{1-2} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0281] R^{12} 가 C_{1-3} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 기는 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)

로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0282] R^{13} 이 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0283] 각각의 R^{20} 이 독립적으로 할로젠, CN, $-NR^aR^b$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0284] 각각의 R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인

[0285] 화합물이다.

[0286] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은,

[0287] R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0288] R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0289] R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0290] R^{11} 이 C_{1-2} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0291] R^{12} 가 C_{1-3} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 기는 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [0292] R^{13} 이 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0293] 각각의 R^{20} 이 독립적으로 할로젠, CN, $-NR^aR^b$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0294] 각각의 R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물이다.
- [0295] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은,
- [0297] R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;
- [0298] R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;
- [0299] R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;
- [0300] R^{11} 이 수소, C_{1-2} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0301] R^{12} 가 C_{1-3} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 기는 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0302] R^{13} 이 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$,

$-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0303] 각각의 R^{20} 이 독립적으로 할로젠, CN , $-\text{NR}^a\text{R}^b$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0304] 각각의 R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인

[0305] 화합물이다.

[0306] 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은,

[0307] R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN , 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0308] R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN , 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0309] R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN , 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고;

[0310] R^{11} 이 C_{1-2} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0311] R^{12} 가 C_{1-3} 알킬, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 기는 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C_{6-10} 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0312] R^{13} 이 C_{1-6} 알킬, 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원

자를 가짐), C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 할로젠, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 (여기서 3 내지 6원 헤테로시클릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐), C₆₋₁₀ 아릴, 및 5 내지 10원 헤테로아릴 (여기서 5 내지 10원 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가짐)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0313] 각각의 R²⁰이 독립적으로 할로젠, CN, -NR^aR^b, 및 OR^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0314] 각각의 R^a 및 R^b가 독립적으로 수소 및 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C₁₋₃ 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인


[0315] 화합물이다.

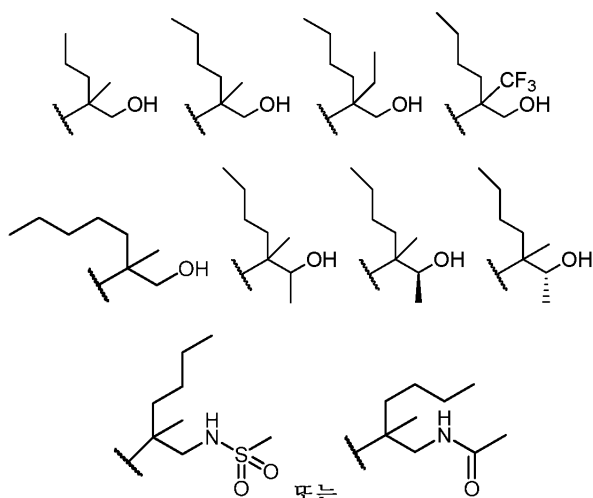
[0316] 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R¹¹은 메틸 또는 CF₃이고, R¹²는 -CH₂OH, -CH(Me)OH 또는 -CH₂NHC(O)CH₃이고, R¹³은 프로필, 부틸 및 펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0317] 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R¹¹은 메틸 또는 CF₃이고, R¹²는 -CH₂OH, -CH(Me)OH, CH₂NHCH(CH₃)(CF₃) 또는 -CH₂NHC(O)CH₃이고, R¹³은 프로필, 부틸 및 펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0318] 화학식 IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, R¹¹은 메틸이고, R¹²는 -CH₂OH 또는 -CH₂NHC(O)CH₃이고, R¹³은 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티

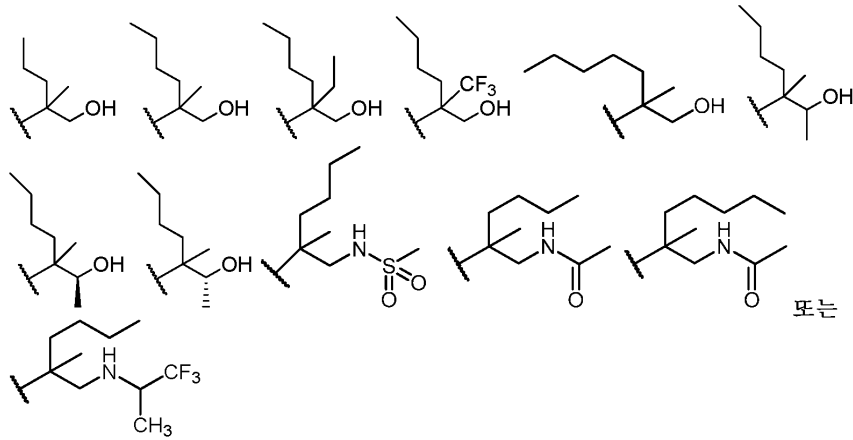
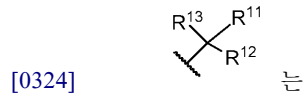
[0320]  는



[0321]

[0322] 이다.

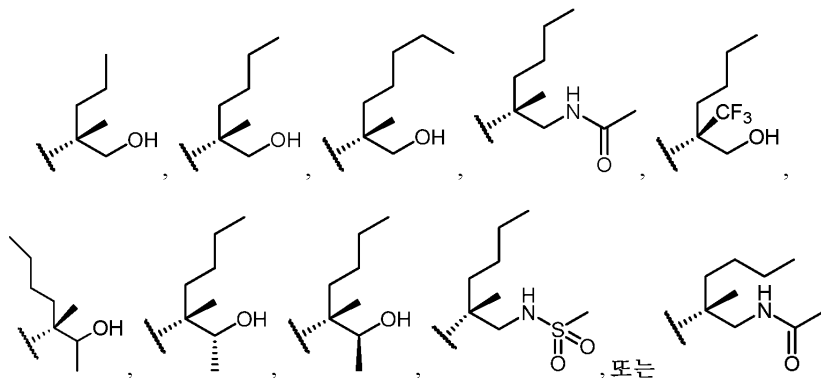
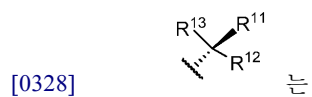
[0323] 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티



[0325]

[0326] 이다.

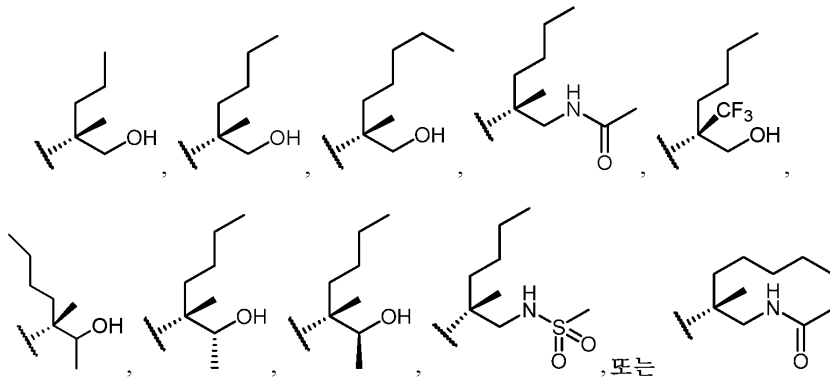
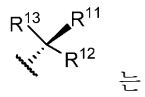
[0327] 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티



[0329]

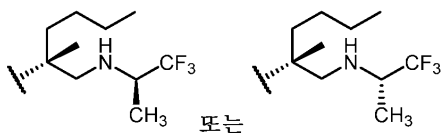
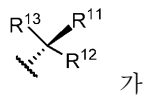
[0330] 이다.

[0331] 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티



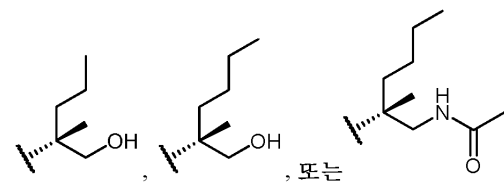
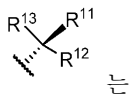
[0334] 이다.

[0335] 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티



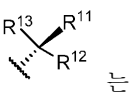
[0338] 이다.

[0339] 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티



[0342] 이다.

[0343] 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티

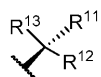


[0345] 또한 모이어티

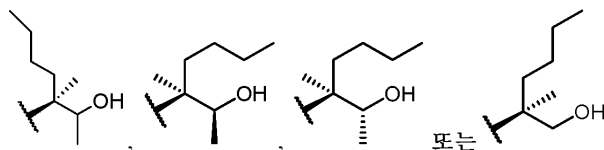


[0347] 와 같이 도시될 수 있다.

[0348] 화학식 IV 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티

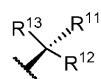


는



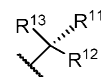
이다.

화학식 IV 또는 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특정 실시양태에서, 모이어티



는

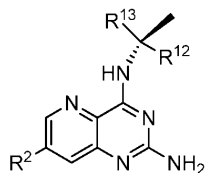
또한 모이어티



와 같이 도시될 수 있다.

특정 실시양태에서, 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IVc의 화합물이다.

<화학식 IVc>

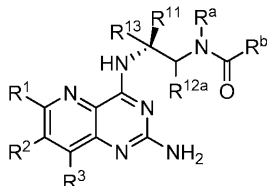


화학식 IVc의 R^2 , R^{12} 및 R^{13} 기는 화학식 J, I, IV 또는 IVa에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 그의 임의의 조합이다. 예를 들어, R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-3} 알킬, CN 및 OR^a 로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1 내지 5개의 할로젠 기로 임의로 치환되고, R^{12} 는 C_{1-2} 알킬, $-C(O)NR^aR^b$, 및 1 내지 3개의 질소 헤테로원자를 갖는 5 원 헤테로아릴로부터 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-2} 알킬은 할로젠, $-OH$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환되고, R^{13} 은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^2 가 수소, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, CF_3 , CN, OH, OMe, 및 OEt로부터 선택될 수 있고, R^{12} 가 CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH(Me)OH$, $CH(CH_2F)OH$, $CH(CHF_2)OH$, $CH(CF_3)OH$, CF_3 , CH_2NH_2 , $CH_2NHC(O)Me$, $CH(CH_2F)NHC(O)Me$, $CH_2NHS(O)_2Me$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NH-CH_2CH_2OH$, $C(O)NH-CH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH-(\text{피리딘-2-일메틸})$, 이미다졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택될 수 있고, R^{13} 이 프로필, 부틸 또는 펜틸일 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^2 가 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로부터 선택될 수 있고, R^{12} 가 CH_2OH , $CH(Me)OH$, $CH(CH_2F)OH$, 및 $CH_2NHC(O)Me$ 로부터 선택될 수 있고, R^{13} 이 프로필, 부틸 또는 펜틸일 수 있는 것인 화합물이다.

특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^2 가 수소 또는 플루오로이고, R^{12} 가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 이고, R^{13} 이 프로필 및 부틸로부터 선택된 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^2 가 수소, 클로로, 또는 플루오로이고, R^{12} 가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 이고, R^{13} 이 부틸 또는 펜틸로부터 선택된 것인 화합물이다.

[0361] 특정 실시양태에서, 화학식 IV 또는 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IVd의 화합물이다.

[0362] <화학식 IVd>



[0363]

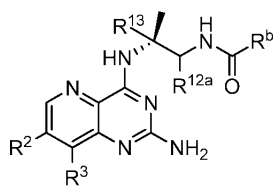
[0364] 화학식 IVd의 R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{13} , R^a 및 R^b 기는 화학식 J, I, IV, 또는 IVa에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. R^{12a} 는 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된 임의의 적합한 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{12a} 가 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{12a} 가 수소, 메틸, 에틸 및 CF_3 으로부터 선택될 수 있는 것인 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화학식 IV, IVa 또는 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^{12a} 가 수소일 수 있는 것인 화합물이다.

[0365] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고, R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고, R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬이 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고, R^{11} 이 C_{1-2} 알킬 또는 CF_3 이고, R^{12a} 가 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 이 1 내지 2개의 할로젠 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬이고, 각각의 R^{20} 이 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬이 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물이다.

[0366] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, R^1 이 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 가 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 이 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{11} 이 C_{1-2} 알킬 또는 CF_3 이고, R^{12a} 가 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 이 1 내지 2개의 할로젠 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬이고, 각각의 R^a 및 R^b 가 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬

이 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물이다.

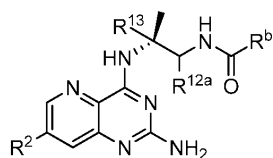
[0367] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0368]

[0369] 상기 식에서 R²는 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R³은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{12a}는 수소, C₁₋₂ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³은 C₃₋₆ 알킬이고, R^b는 각각 히드록실 또는 아미노로 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다.

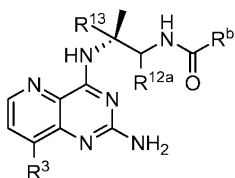
[0370] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0371]

[0372] 상기 식에서 R²는 수소, 메틸, 플루오로, 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{12a}는 수소, C₁₋₂ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³은 C₃₋₆ 알킬이고, R^b는 각각 히드록실 또는 아미노로 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R² 및 R¹³은 화학식 J, I, IV, 또는 IVa에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

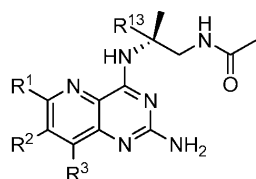
[0373] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0374]

[0375] 상기 식에서 R³은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{12a}는 수소, C₁₋₂ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³은 C₃₋₆ 알킬이고, R^b는 각각 히드록실 또는 아미노로 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다.

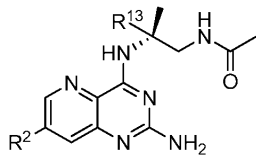
[0376] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0377]

[0378] 상기 식에서 R¹³은 C₃₋₆ 알킬이다. R¹, R² 및 R³은 화학식 J, I, IV, IVa 또는 IVd에 대해 상기 정의된 바와 같을 수 있다.

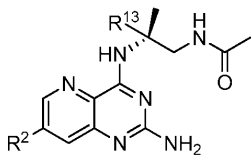
[0379] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0380]

[0381] 상기 식에서 R^2 는 수소 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 C_{3-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 및 R^{13} 은 화학식 J, I, IV, 또는 IVa에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

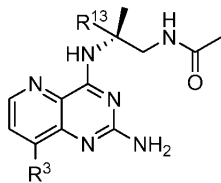
[0382] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0383]

[0384] 상기 식에서 R^2 는 수소, Cl, 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 C_{3-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 및 R^{13} 은 화학식 J, I, IV, 또는 IVa에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

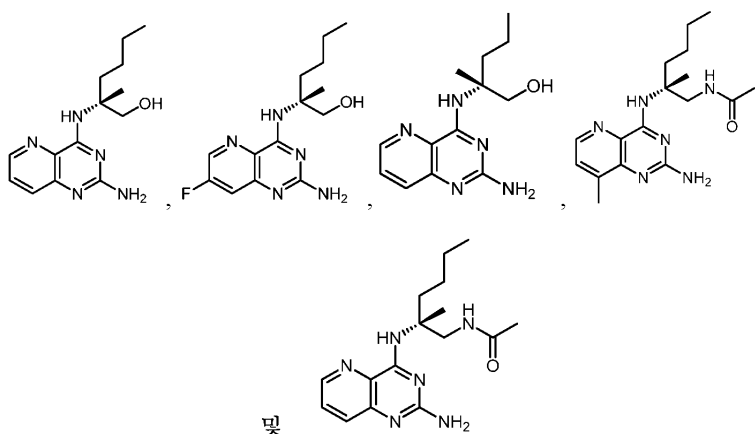
[0385] 특정 실시양태에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다.



[0386]

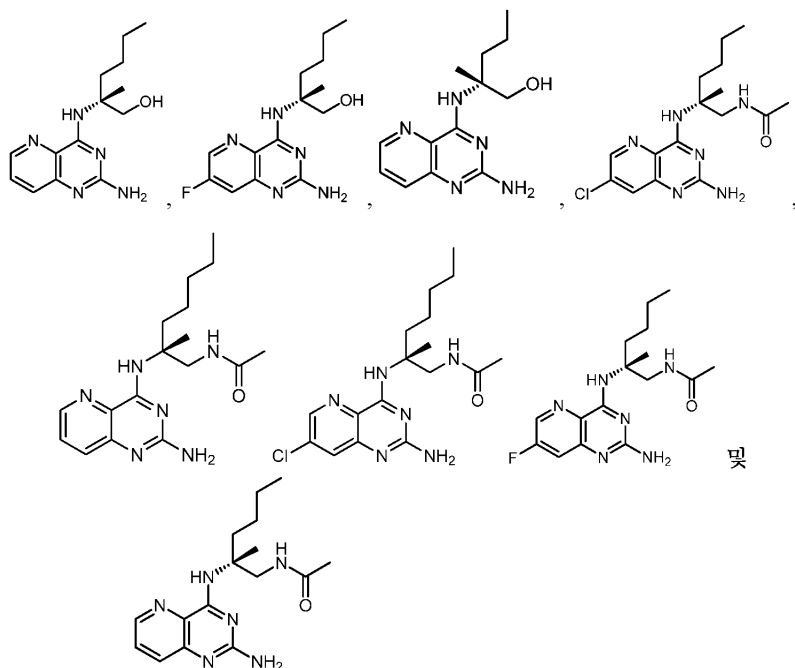
[0387] 상기 식에서 R^3 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 C_{3-6} 알킬이다.

[0388] 특정 실시양태에서, 화학식 J, I 또는 IV의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0389]

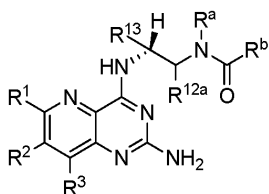
[0390] 특정 실시양태에서, 화학식 J, I 또는 IV의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0391]

[0392]

특정 실시양태에서, 화학식 J, I 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식의 화합물이다.



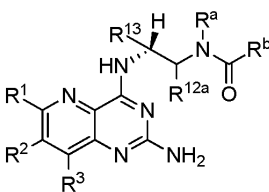
[0393]

[0394]

상기 식에서 R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고, R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고, R^3 은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환되고, R^{12a} 는 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 1 내지 2개의 할로젠 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬이고, 각각의 R^{20} 은 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, CN, $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$, 및 OR^a 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0395]

특정 실시양태에서, 화학식 J, I 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식의 화합물이다.



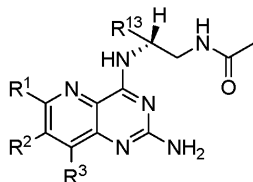
[0396]

[0397]

상기 식에서 R^1 은 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 는 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 은 수소, 할로젠, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{12a} 는 수소, C_{1-2} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{13} 은 1 내지 2개의 할로젠 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알킬이고, 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 히드록실, 아미노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0398] 특정 실시양태에서, 화학식 J, I 또는 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식의 화합물이다.



[0399]

[0400] 상기 식에서 R^{13} 은 C_{3-6} 알킬이다. R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 J, I, IV, IVa 또는 IVd에 대해 상기 정의된 바와 같을 수 있다.

[0401] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0402] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0403] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, Cl, CH_3 , 또는 CF_3 이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, Cl, CH_3 , 또는 CF_3 이다.

[0404] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, CN, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, CN, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0405] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, CN, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, CN, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0406] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, CH_3 , $-CH_2CH_3$, F, Br, Cl, 또는 CN이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물

의 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, CH_3 , $-CH_2CH_3$, F, Br, Cl, 또는 CN이다.

[0407] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0408] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0409] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, Cl, 또는 CH_3 이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^3 은 수소, Cl, 또는 CH_3 이다.

[0410] 화학식 J의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{10} 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 이다.

[0411] 화학식 J의 화합물의 특정 실시양태에서, R^{10} 은 수소이다.

[0412] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 수소이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 수소이다.

[0413] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 수소이고, R^2 는 F이다. 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 수소이고, R^2 는 F이다.

[0414] 각각의 가변기 (예를 들어, R^1 , R^2 , R^3 , R^4)는 화학식 J, I, II, IIa 또는 IIb에 대한 임의의 다른 가변기 (예를 들어, R^1 , R^2 , R^3 , R^4)와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 화학식 J 또는 I의 화합물을 기재하는 경우에, 가변기는 또한 화학식 J 또는 I의 범주 내에 속하는 다른 화학식 (예를 들어, 화학식 II, IIa, IIb, III, IIIa, 및 IIIb)의 화합물을 기재하는 것으로 이해된다.

[0415] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 R^1 에 대한 임의의 가변기는, 각각의 그리고 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 같이, 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb에서의 R^4 의 임의의 가변기와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 J 또는 I의 한 변형에서, R^1 은 수소, Cl, CH_3 또는 CF_3 이고, R^4 는 OH, CF_3 , $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, SCH_3 , $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2NH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2$ -피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0416] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 R^2 에 대한 임의의 가변기는, 각각의 그리고 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 같이, 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb에서의 R^4 의 임의의 가변기와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 J 또는 I의 한 변형에서, R^2 는 수소, CH_3 , $-CH_2CH_3$, F, Br, Cl, 또는 CN이고, R^4 는 OH, CF_3 , $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, SCH_3 , $-C(O)NHCH_3$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0417] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb의 R^3 에 대한 임의의 가변기는, 각각의 그리고 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 같이, 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, 또는 IIIb에서의 R^4 의 임의의 가변기와 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 J 또는 I의 한 변형에서, R^3 은 수소, Cl, 또는 CH_3 이고, R^4 는 OH, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, SCH_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0418] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로부터 선택된 1개 이상의 특색을 갖는다:

[0419] (a) R^4 는 할로젠, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3 내지 6원 헤테로시클릴 및 C_{6-10} 아릴로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; 여기서 각각의 C_{3-6} 시클로알킬 및 C_{6-10} 아릴은 1 내지 3개의 R^{21} 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 $-\text{NH}_2$, OH, 또는 피리딜로 임의로 치환됨;

[0420] (b) R^1 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임;

[0421] (c) R^2 는 수소, 할로젠, CN, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임; 및

[0422] (d) R^3 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 R^{20} 기로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬임.

[0423] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 바와 같은 (a)-(d)로부터 선택된 2개 이상의 특색을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 바와 같은 (a)-(d)로부터 선택된 3개 이상의 특색을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 바와 같은 (a)-(d)로부터 선택된 4개의 특색을 갖는다.

[0424] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로부터 선택된 1개 이상의 특색을 갖는다:

[0425] (e) R^4 는 OH, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, SCH_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -피리딜, 페닐, 테트라히드로푸라닐, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임.

[0426] (f) R^1 은 수소, 할로젠, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬임;

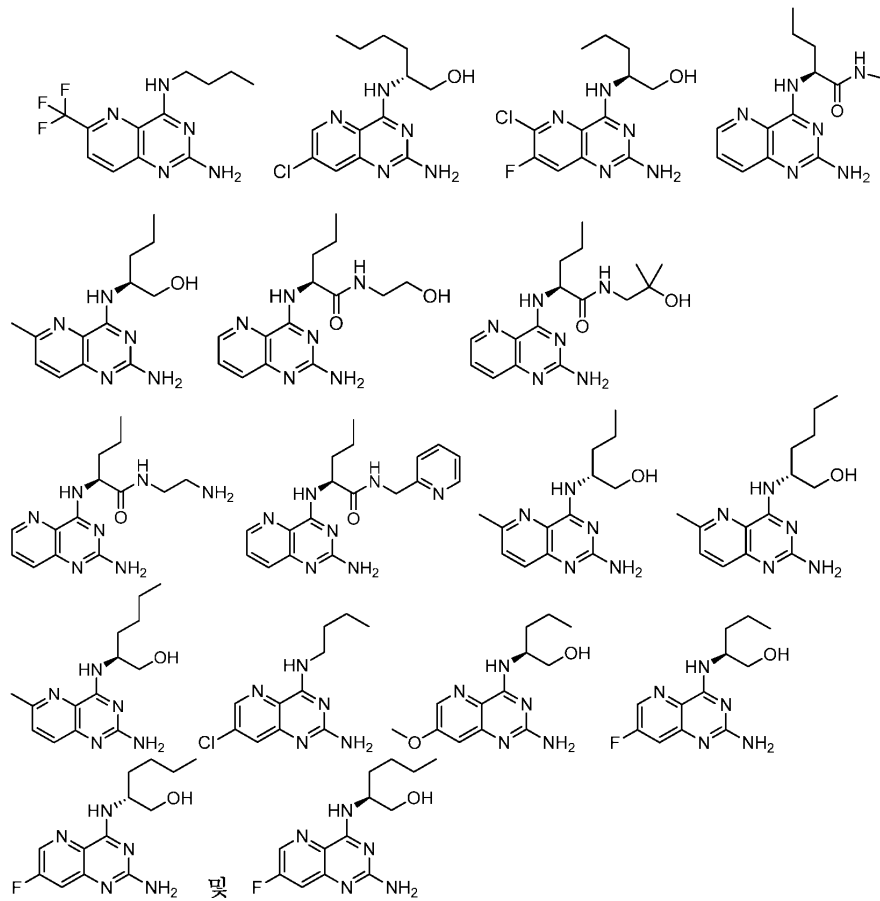
[0427] (g) R^2 는 수소, 할로젠, CN, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬임; 및

[0428] (h) R^3 은 수소, 할로젠, 또는 C_{1-3} 알킬임.

[0429] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 바와 같은 (e)-(h)로부터 선택된 2개 이상의 특색을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 바와 같은 (e)-(h)로부터 선택된 3개 이상의 특색을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 바와 같은 (e)-(h)로부터 선택된 2개 이상의 특색을 갖는다.

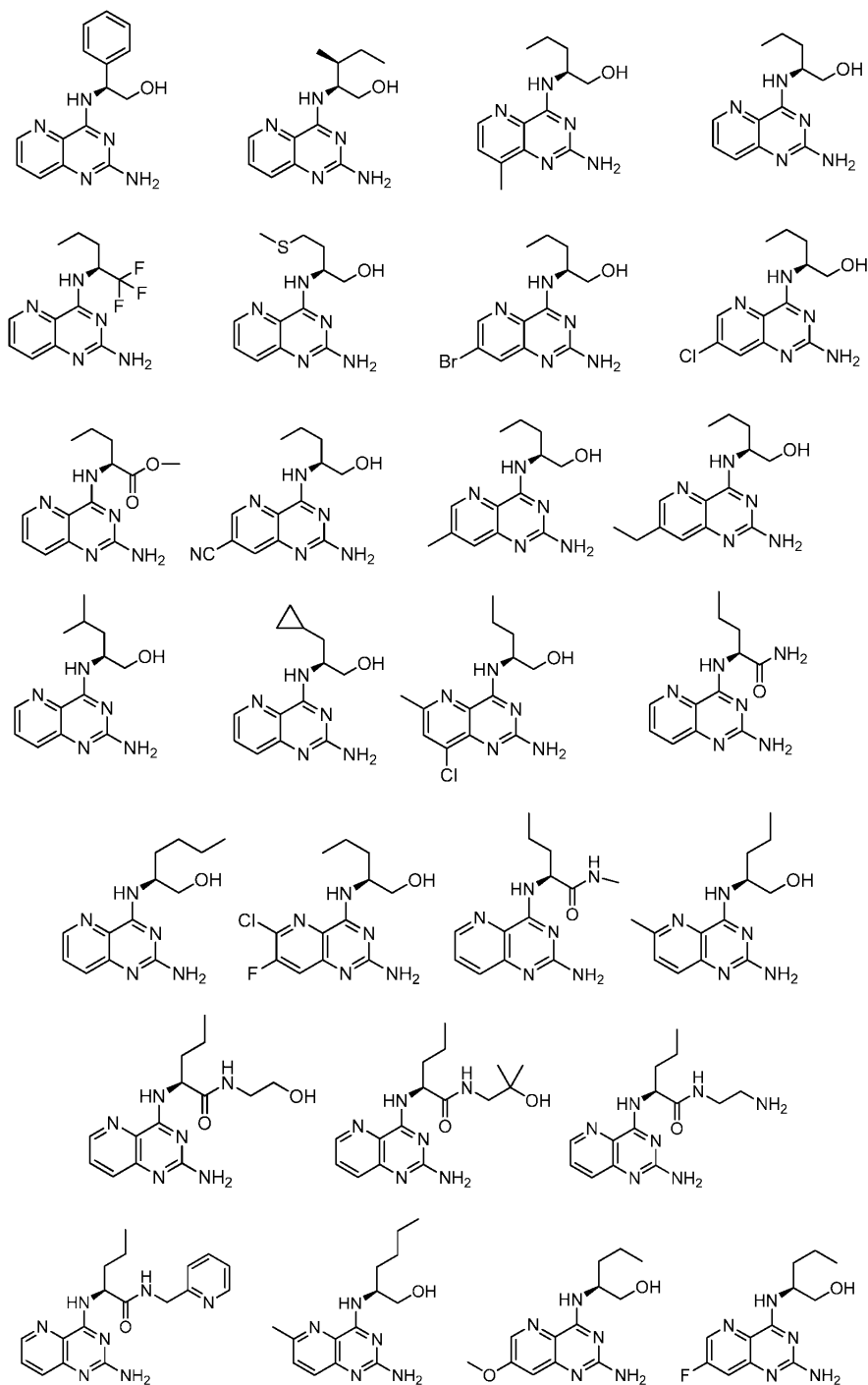
[0431]



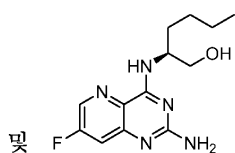


[0432]

[0433] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



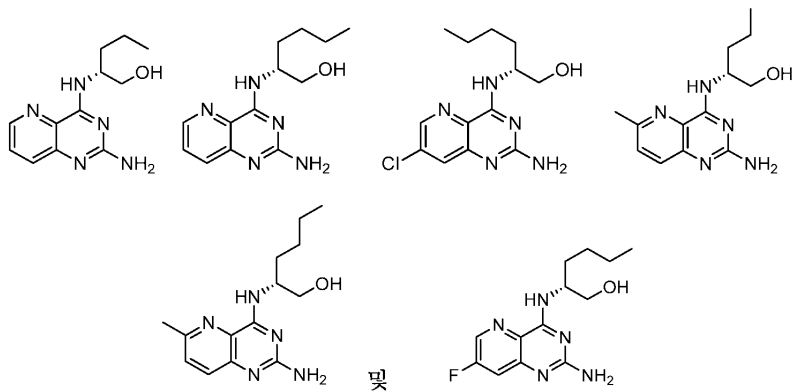
[0434]



[0435]

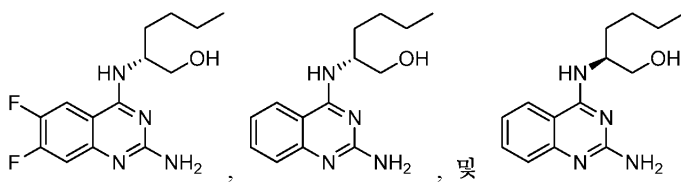
및

[0436] 특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0437]

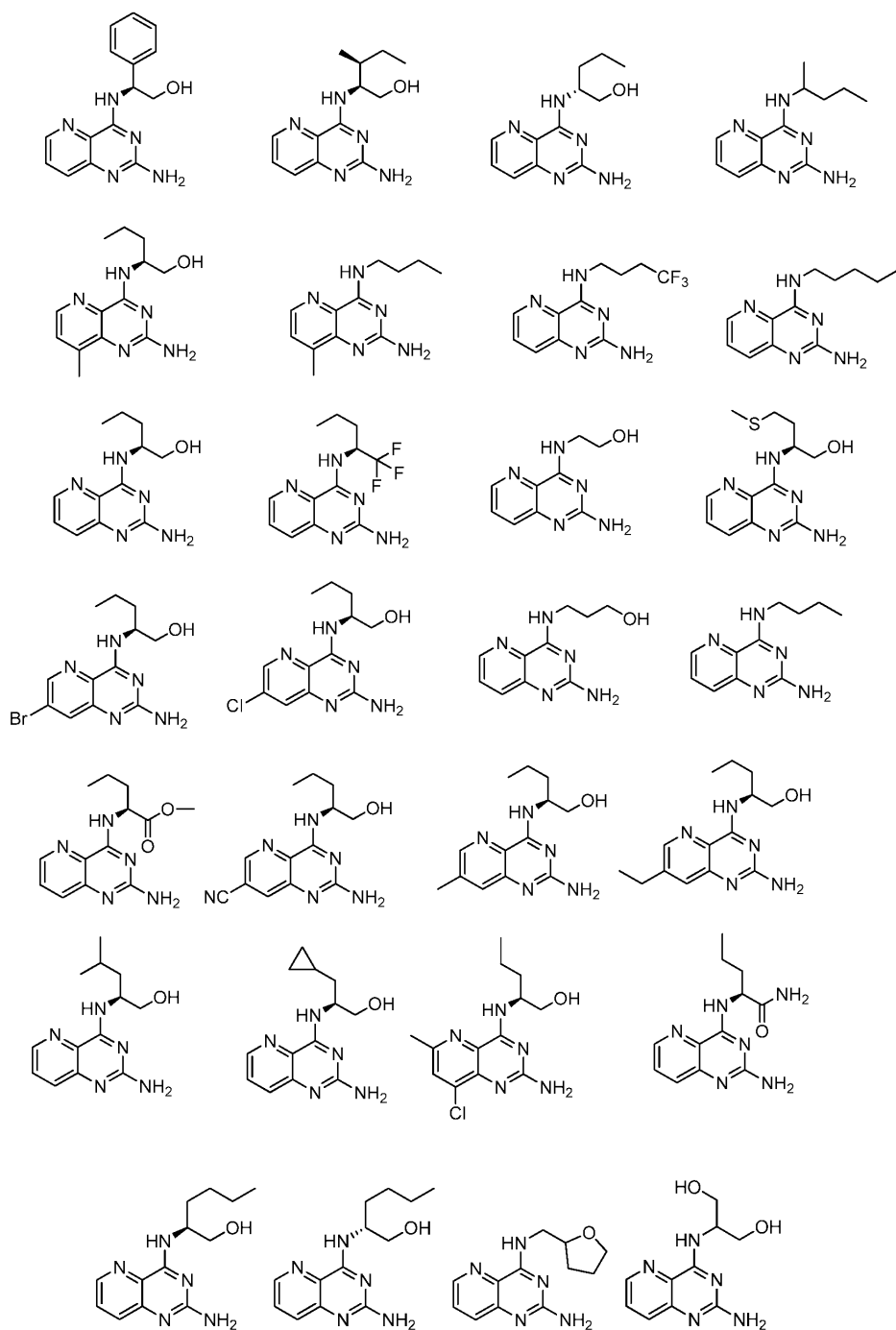
[0438] 특정 실시양태에서, 화학식 J의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



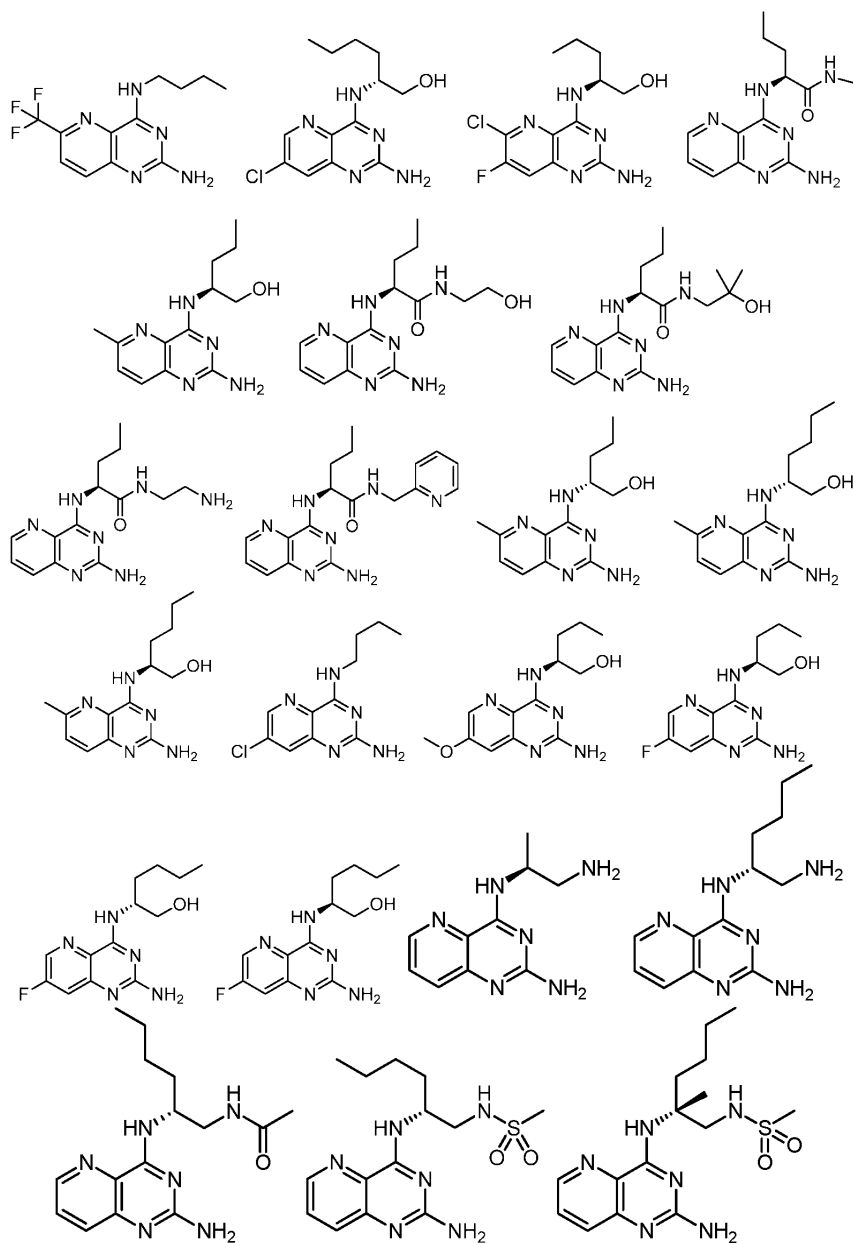
[0439]

[0440]

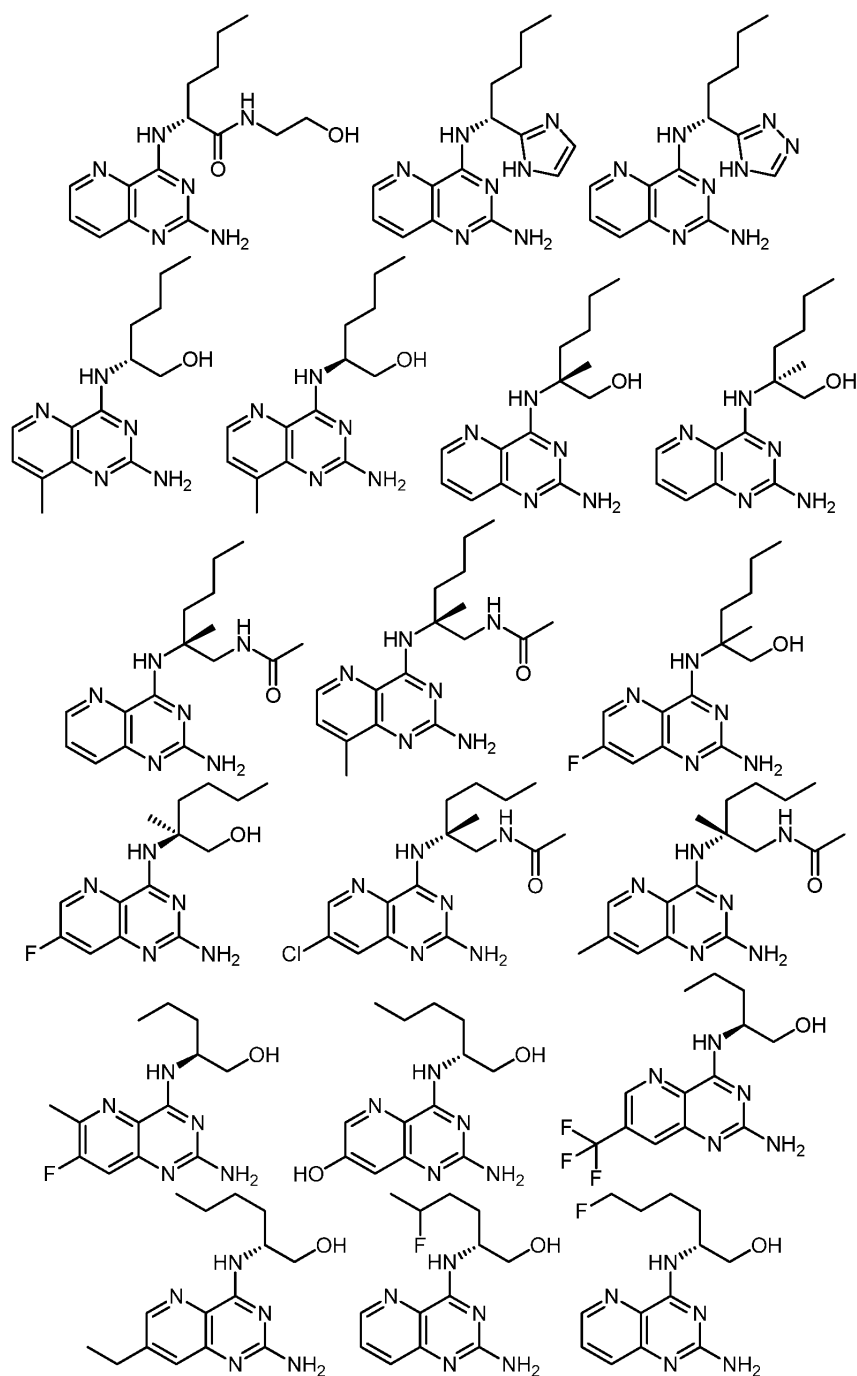
특정 실시양태에서, 화학식 J 또는 I의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



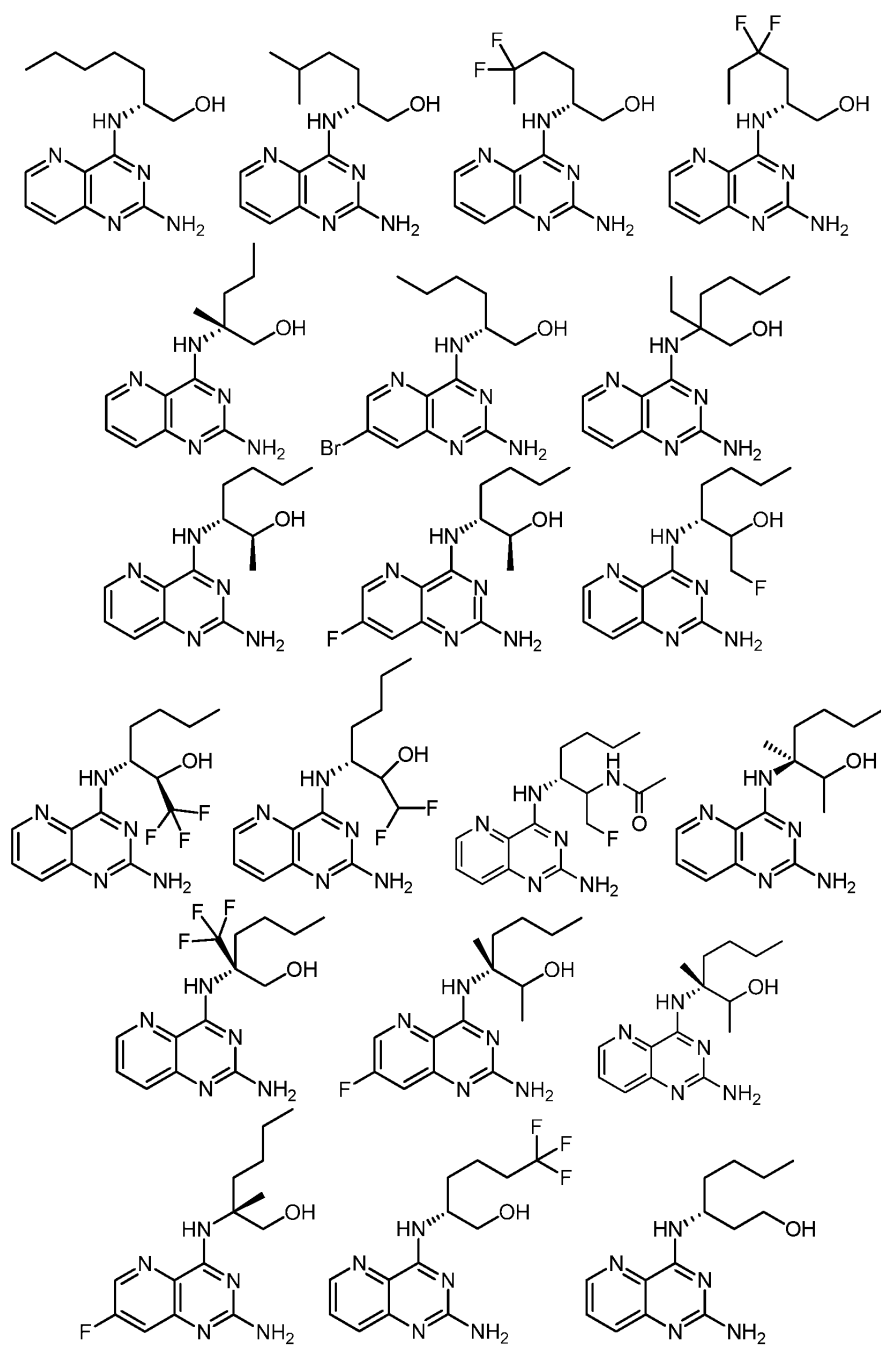
[0441]



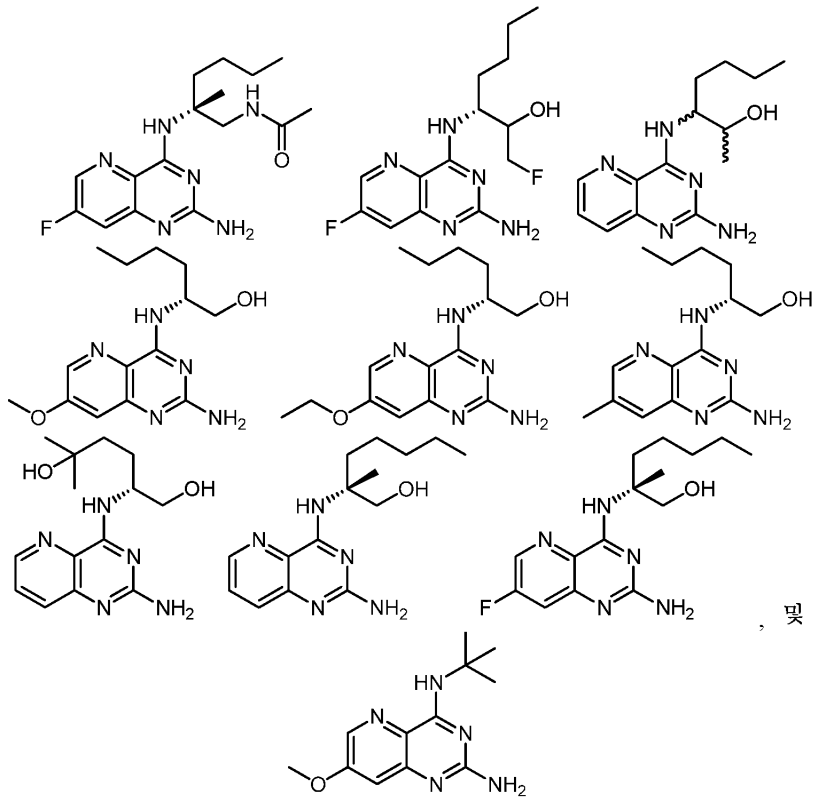
[0442]



[0443]



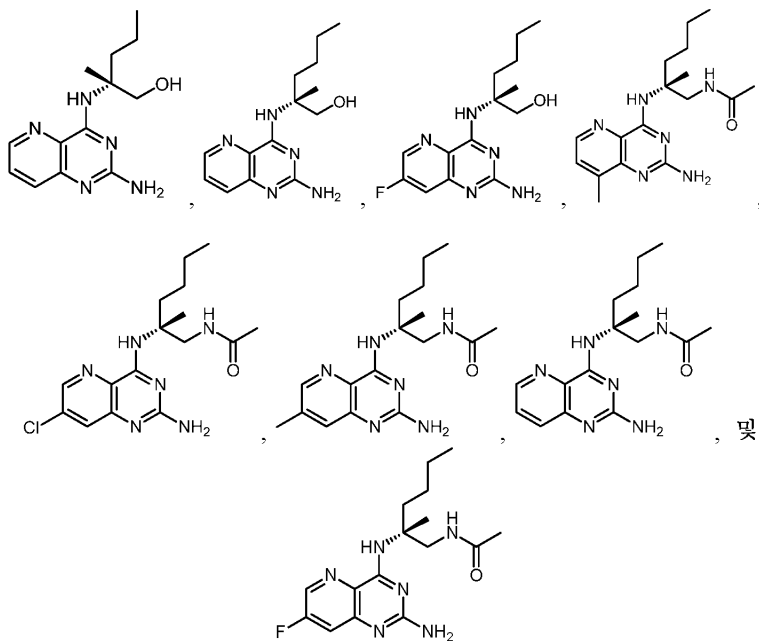
[0444]



[0445]

[0446]

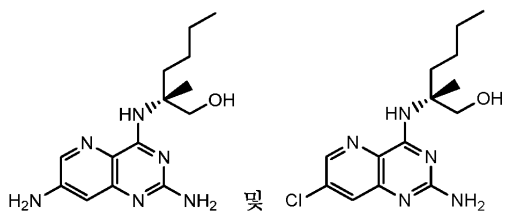
특정 실시양태에서, 화학식 J, I, IV, 또는 IVa의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



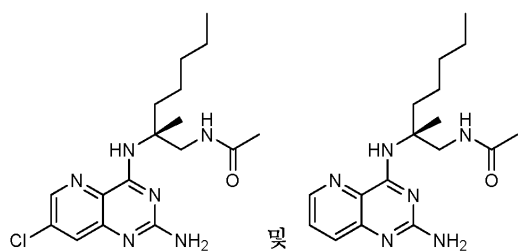
[0447]

[0448]

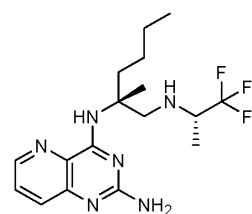
특정 실시양태에서, 화학식 J, I, IV, 또는 IVa의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



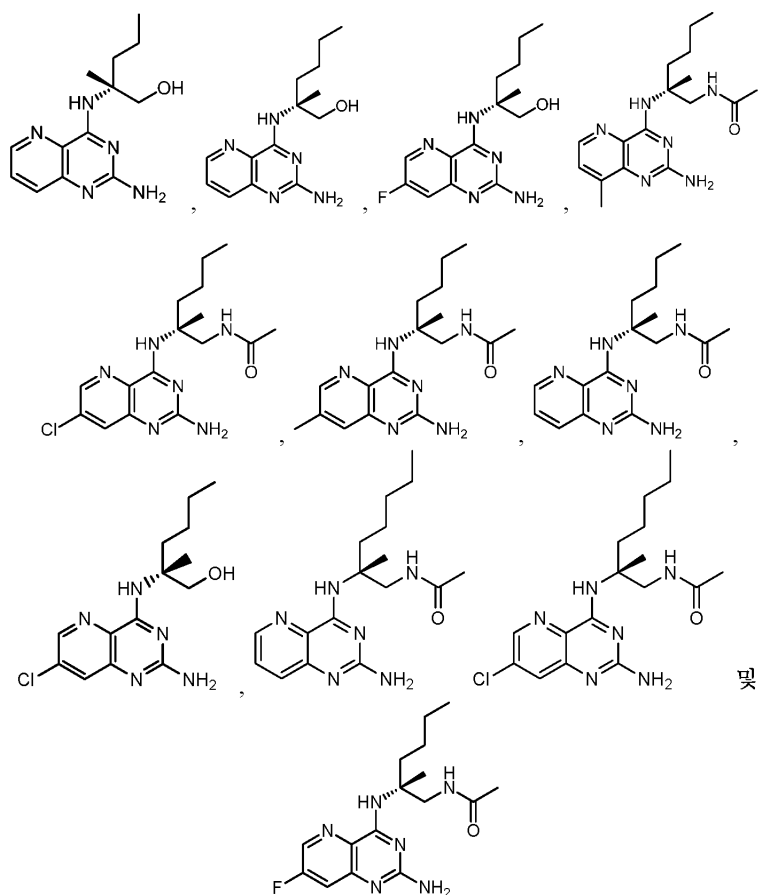
[0450] 특정 실시양태에서, 화학식 J, I, IV, 또는 IVa의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0452] 특정 실시양태에서, 화학식 J, I, IV, 또는 IVa의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0454] 특정 실시양태에서, 화학식 J, I, IV, 또는 IVa의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0455]

[0456]

본원에 사용된 "화학식 I의 화합물"은 화학식 II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd에 대한 화합물을 포함한다.

[0457]

III. 조성물

[0458]

특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0459]

특정 실시양태에서, 제약 조성물은, 하기에서 보다 충분하게 제시되는 바와 같은, 1종 이상의 추가의 치료제를 포함한다.

[0460]

본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 통상의 실무에 따라 선택될 수 있는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 제조될 수 있다. 정제는 활택제, 충전제, 결합제 등을 비롯한 부형제를 함유할 수 있다. 수성 조성물은 멸균 형태로 제조될 수 있고, 경구 투여 이외로의 전달이 의도되는 경우에 일반적으로 등장성일 수 있다. 모든 조성물은 임의로 문헌 [Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009]에 제시된 것과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 킬레이트화제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 고체 경구 투여 형태를 비롯한 고체 투여 형태로서 제공된다.

[0461]

조성물은 경구 투여를 비롯한 다양한 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 조성물은 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분 (예를 들어, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약 염)이 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 회합되게 하는 단계를 포함한다. 조성물은 활성 성분이 액체 부형제 또는 미분된 고체 부형제 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합 되도록 한 다음, 필요한 경우에, 생성물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에서 확인된다.

- [0462] 경구 투여에 적합한 본원에 기재된 조성물은, 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세트 또는 정제를 포함하나 이에 제한되지 않는 이산 단위 (단위 투여 형태)로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정제이다.
- [0463] 본원에 개시된 제약 조성물은 본원에 개시된 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 의도되는 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구용으로 사용되는 경우에, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 제약 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맞추수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 1종 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 또는 마이크로캡슐화를 비롯한 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시켜 더 오랜 기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.
- [0464] 투여 형태를 제조하기 위해 불활성 성분과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 의도되는 치료 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간에게의 경구 투여를 위한 투여 형태는 적절하고 편리한 양의 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화된 대략 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 총 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 다양하다.
- [0465] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물은 한 변형에서 활성 성분이 대사되는 속도에 영향을 미치는 작용제를 함유하지 않는다. 따라서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물은 한 측면에서 본 개시내용의 화합물 또는 본 개시내용의 화합물과 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 다른 활성 성분의 대사에 영향을 미칠 (예를 들어, 늦추거나, 방해하거나 또는 저지할) 작용제를 포함하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 본원에 상술된 임의의 방법, 키트, 제조 물품 등은 한 측면에서 본 개시내용의 화합물 또는 본 개시내용의 화합물과 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 다른 활성 성분의 대사에 영향을 미칠 (예를 들어, 늦추거나, 방해하거나 또는 저지할) 작용제를 포함하지 않는 것으로 이해된다.
- [0466] IV. 방법
- [0467] 본 개시내용은 톨-유사 수용체 (예를 들어, TLR-8 수용체)의 조절에 반응성인 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 어느 하나의 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 화합물은 TLR-8 수용체를 효능제로서 조절하는 것으로 여겨진다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, TLR-8의 조절제는 다른 톨-유사 수용체 (예를 들어, TLR-7)를 어느 정도 조절할 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 또한 TLR-7을 측정가능한 정도로 조절할 수 있다. 특정 실시양태에서, TLR-8을 TLR-7보다 더 높은 정도로 조절하는 화합물은 TLR-8의 선택적 조절제로 간주된다. 각각의 화합물의 각각의 TLR-7 및 TLR-8의 조절을 측정하는 예시적인 방법은 본원에 제공된 실시예에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 TLR-8의 선택적 조절제이다.
- [0468] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, TLR-8을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0469] 특정 실시양태에서, 시험관내에서 TLR-8을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0470] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 TLR-8의 조절제를 확인하는데 사용하기 위한 연구 도구로서 사용하기 위한, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0471] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포

함한다. 본 개시내용의 화합물을 사용한 치료는 전형적으로 치료될 특정한 질환 또는 상태에 대한 면역 반응의 자극을 발생시킨다. 본 개시내용에 의해 고려되는 질환 또는 상태는 툴-유사 수용체 (예를 들어, TLR-8)의 조절에 의해 영향을 받는 것들을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, TLR-8의 조절에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 예시적인 질환, 장애 및 상태는 자가면역, 염증, 알레르기, 천식, 이식편 거부, 이식편 대 숙주 질환 (GvHD), 감염성 질환, 암 및 면역결핍을 수반하는 상태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0472] 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 A형 간염, B형 간염 (HBV), C형 간염 (HCV), D형 간염 (HDV), HIV, 인간 유두종바이러스 (HPV), 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 인플루엔자, 파라인플루엔자, 시토메갈로바이러스, 뎅기, 단순 포진 바이러스-1, 단순 포진 바이러스-2, 리슈마니아 감염 및 호흡기 세포융합 바이러스와 같은 질환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 A형 간염, B형 간염 (HBV), D형 간염 (HDV), HIV, 인간 유두종바이러스 (HPV), 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 인플루엔자, 파라인플루엔자, 시토메갈로바이러스, 뎅기, 단순 포진 바이러스-1, 단순 포진 바이러스-2, 리슈마니아 감염 및 호흡기 세포융합 바이러스와 같은 질환을 포함한다.

[0473] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 방법은 인간에서 바이러스 감염의 다중 에피토프에 대한 면역 반응을 유도하는데 사용될 수 있다. 바이러스 감염에 대한 면역 반응의 유도는 면역 반응이 일어났는지 여부를 결정하는 것에 대해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 본 개시내용에 적합한 면역 반응을 검출하는 방법은, 특히 대상체의 혈청 중 바이러스 로드 또는 항원의 감소를 검출하는 것, IFN-감마-분비 펩티드 특이적 T 세포의 검출, 및 1종 이상의 간 효소, 예컨대 알라닌 트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 트랜스퍼라제 (AST)의 상승된 수준의 검출을 포함한다. 한 실시양태에서, IFN-감마-분비 펩티드 특이적 T 세포의 검출은 ELISPOT 검정을 사용하여 수행된다. 또 다른 실시양태는 HBV 감염과 연관된 바이러스 로드를 감소시키는 것 (PCR 시험에 의해 측정된 바와 같은 감소 포함)을 포함한다.

[0474] 특정 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 백신과 함께 개체 (예를 들어, 인간)에게 공-투여함으로써 백신의 효능을 증진시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 더 높은 양의 항체의 생산을 가능하게 함으로써 또는 더 긴 지속적인 보호를 가능하게 함으로써 면역 반응을 부스팅하기 위해 백신과 함께 공-투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 특정한 항원을 사용한 면역화에 대한 효능 및 반응을 증가시키기 위해 백신 보조제로서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 백신과 함께 공-투여하는 것은 백신의 항원이 면역계에 제시되는 방식에 영향을 미칠 수 있고, 백신의 효능을 증진시킬 수 있다.

[0475] 특정 실시양태에서, 의료 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, TLR-8의 조절에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 상태는 본원에 제시된 바와 같은 바이러스 감염이다.

[0476] 특정 실시양태에서, TLR-8의 조절에 반응성인 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0477] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 B형 간염 바이러스에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, B형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 범주 내에서는 HBV에 급성 감염된 사람을 치료하는 것이지만, 전형적으로 개체는 만성 B형 간염 감염을 앓고 있다.

[0478] 본 개시내용은 또한 C형 간염 바이러스에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 범주 내에서는 HCV에 급성 감염된 사람을 치료하는 것이지만, 전형적으로 개체는 만성 C형 간염 감염을 앓고 있다.

[0479] 본 개시내용에 따른 HBV 또는 HCV의 치료는 전형적으로 각각 HBV 또는 HCV에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에

서 HBV 또는 HCV에 대한 면역 반응의 자극 및 감염된 개체에서 HBV 또는 HCV의 바이러스 로드와 결과적인 감소를 발생시킨다. 면역 반응의 예는 항체 (예를 들어, IgG 항체)의 생산 및/또는 면역계의 활성을 조정하는 시토카인, 예컨대 인터페론의 생산을 포함한다. 면역계 반응은 새로 유도된 반응일 수 있거나, 또는 기존의 면역 반응의 부스팅일 수 있다. 특히, 면역계 반응은 1종 이상의 HBV 또는 HCV 항원에 대한 혈청전환일 수 있다.

[0480] 본원에 보다 자세하게 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제(들)과 함께 HBV 또는 HCV에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 추가의 치료제(들)는 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물과 동시에 또는 본 개시내용의 화합물의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, HCV를 치료 또는 예방하기 위해 사용되는 경우에, 본 개시내용의 화합물은 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, HCV NS4 프로테아제 억제제, HCV NS3/NS4 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인헨서 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다. 구체적인 예는 하기에서 보다 자세하게 기재된다.

[0481] 추가로, 특정 실시양태에서, HBV를 치료 또는 예방하기 위해 사용되는 경우에, 본 개시내용의 화합물은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 톨-유사 수용체 7 조정제, 톨-유사 수용체 8 조정제, 톨-유사 수용체 7 및 8 조정제, 톨-유사 수용체 3 조정제, 인터페론 알파 리간드, HBsAg 억제제, HbcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 치료 백신, HBV 예방 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA (siRNA), B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체를 비롯한 HBV 항체, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제), 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 재조합 티모신 알파-1 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다. 구체적인 예는 하기에서 보다 자세하게 기재된다.

[0482] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, HBV 감염 또는 HCV 감염과 연관된 증상을 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서 치료 유효량은 HBV 감염 또는 HCV 감염과 연관된 증상을 개선시키는데 충분하다. 이러한 증상은 혈액 중 HBV 바이러스 입자 (또는 HCV 바이러스 입자)의 존재, 간 염증, 황달, 근육통, 약화 및 피로를 포함한다.

[0483] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 B형 간염 바이러스 감염 또는 C형 간염 바이러스 감염의 진행 속도를 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 치료 유효량은 B형 간염 바이러스 감염 또는 C형 간염 바이러스 감염의 진행 속도를 감소시키는데 충분하다. 감염의 진행 속도는 혈액 중 HBV 바이러스 입자 또는 HCV 바이러스 입자의 양을 측정하는 것에 의해 추적될 수 있다.

[0484] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HBV 또는 HCV에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, HBV 감염 또는 HCV 감염과 연관된 바이러스 로드를 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 치료 유효량은 개체에서 HBV 바이러스 로드 또는 HCV 바이러스 로드를 감소시키는데 충분하다.

[0485] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것 포함하는, 개체에서 B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스에 대한 면역 반응을 유도 또는 부스팅하는 방법을 제공하며, 여기서 B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스에 대한 신규 면역 반응이 개체에서 유도되거나, 또는 B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스에 대해 이전에 존재한 면역 반응이 개체에서 부스팅된다. HBV 또는 HCV에 대한 혈청전환이 개체에서 유도될 수 있다. 면역 반응의 예는 항체, 예컨대 IgG 항체 분자의 생산 및/또는 인간 면역계의 1종 이상의 성분의 활성을 조정하는 시토카인 분자의 생산을 포함한다.

[0486] 특정 실시양태에서, 면역 반응은 HBV 또는 HCV의 1종 이상의 항원에 대해 유도될 수 있다. 예를 들어, 면역 반응은 HBV 표면 항원 (HBsAg)에 대해, 또는 작은 형태의 HBV 표면 항원 (작은 S 항원)에 대해, 또는 중간 형태의 HBV 표면 항원 (중간 S 항원)에 대해, 또는 그의 조합에 대해 유도될 수 있다. 다른 예로서, 면역 반응은 HBV

표면 항원 (HBsAg)에 대해 및 또한 다른 HBV-유래 항원, 예컨대 코어 폴리머라제 또는 x-단백질에 대해 유도될 수 있다.

- [0487] HCV 또는 HBV에 대한 면역 반응의 유도는 면역 반응이 일어났는지 여부를 결정하는 것에 대해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 본 개시내용에 적합한 면역 반응을 검출하는 방법은, 특히 예컨대 PCR 검정을 사용하여 대상체의 혈액 중 HBV DNA 또는 HCV DNA의 양을 측정함으로써 및/또는 ELISA와 같은 방법을 사용하여 대상체의 혈액 중 항-HBV 항체 또는 항-HCV 항체의 양을 측정함으로써 개체의 혈청에서 바이러스 로드의 감소를 검출하는 것을 포함한다.
- [0488] 특정 실시양태에서, HBV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, HCV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, HBV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의학의 제조를 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, HCV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의학의 제조를 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0489] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 개체 (예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 레트로비리다에(Retroviridae) 바이러스 감염 (예를 들어, HIV 바이러스 감염)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0490] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 HIV 바이러스에 감염된 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염 (예를 들어, HIV-1 감염)을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 HIV에 감염된 인간이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 HIV에 감염되었지만 AIDS로 발달되지 않은 인간이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 AIDS로 발달할 위험이 있는 개체이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 HIV에 감염되었고 AIDS로 발달된 인간이다.
- [0491] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HIV 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0492] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HIV 바이러스의 복제를 억제하거나, AIDS를 치료하거나, 또는 AIDS의 개시를 지연시키는 방법이 제공된다.
- [0493] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HIV 감염을 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 개체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는, 예컨대 HIV 바이러스에 걸리는 것과 연관이 있는 것으로 공지된 1종 이상의 위험 인자를 갖는 개체이다.
- [0494] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0495] 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로부터 이루어진 군으로부터 선택된 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0496] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 활성 HIV 유전자 발현이 항레트로바이러스 요법 ("조합 항레트로바이러스 요법" 또는 "cART" 포함)의 투여에 의해 억제된 환자에게 투여된다.
- [0497] 특정 실시양태에서, HIV에 감염된 인간에게 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 잠재적 HIV 저장소를 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 1종 이상의 항-HIV 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 항레트로바이러스 요법 ("조합 항레트로바이러스 요법" 또는 "cART" 포함)을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간에서 활

성 HIV 유전자 발현은 항레트로바이러스 요법 ("조합 항레트로바이러스 요법" 또는 "cART" 포함)의 투여에 의해 억제된다.

- [0498] 특정 실시양태에서, HIV 바이러스 감염의 의료 요법 (예를 들어, 개체 (예를 들어, 인간)에서 HIV-1 또는 HIV 바이러스 (예를 들어, HIV-1)의 복제 또는 AIDS 또는 AIDS의 개시를 지연시키는 것)에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0499] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 개시를 지연시키기 위한 의학의 제조에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 한 실시양태는 HIV 감염 또는 AIDS의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한, 또는 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 개시를 지연시키는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0500] 특정 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)의 HIV 바이러스 감염에 대한 의학의 제조를 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 특정 실시양태에서, HIV 바이러스 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0501] 특정 실시양태에서, 사용 방법에서 투여는 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 사용 방법에서 투여는 AIDS로 발달할 위험이 있는 개체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다.
- [0502] 본원은 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 개체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 개시를 지연시키는 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0503] 또한 본원은 HIV의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 HIV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 HIV에 감염된 인간이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 HIV에 감염되었지만 AIDS로 발달되지 않은 인간이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 AIDS로 발달할 위험이 있는 개체이다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 개체는 HIV에 감염되었고 AIDS로 발달된 인간이다.
- [0504] 또한 본원은 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 개시를 지연시키는데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0505] 또한 본원은 HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0506] 특정 실시양태에서, HIV 감염은 HIV-1 감염이다.
- [0507] 추가적으로, 본 개시내용의 화합물은 암 또는 종양 (이형성증, 예컨대 자궁 이형성증 포함)의 치료에 유용하다. 이는 혈액 악성종양, 구강 암종 (예를 들어, 입술, 혀 또는 인두의 암종), 소화 기관 (예를 들어, 식도, 위, 소장, 결장, 대장 또는 직장), 복막, 간 및 담로, 췌장, 호흡기계, 예컨대 후두 또는 폐 (소세포 및 비소세포), 골, 결합 조직, 피부 (예를 들어, 흑색종), 유방, 생식 기관 (난관, 자궁, 자궁경부, 고환, 난소, 또는 전립선), 요로 (예를 들어, 방광 또는 신장), 뇌 및 내분비선, 예컨대 갑상선 암종을 포함한다. 요약하면, 본 개시내용의 화합물은 혈액 악성종양 뿐만 아니라 모든 종류의 고형 종양을 비롯한 임의의 신생물을 치료하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 난소암, 유방암, 두경부암, 신암, 방광암, 간세포성암 및 결장직장암으로부터 선택된 암 형태를 치료하는데 유용하다.
- [0508] 혈액 악성종양은 혈액 세포 및/또는 그의 전구세포의 증식성 장애로서 넓게 정의되고, 여기서 이들 세포는 비제어된 방식으로 증식한다. 해부적으로, 혈액 악성종양은 2종의 1차 군으로 나뉜다: 림프종 - 주로 림프절 내의, 그러나 그에 독점적인 것은 아닌, 림프성 세포의 악성 덩어리, 및 백혈병 - 전형적으로 림프성 또는 골수성 세포로부터 유래되고, 주로 골수 및 말초 혈액에 영향을 미치는 신생물. 림프종은 호지킨병 및 비-호지킨 림프종 (NHL)으로 세분될 수 있다. 후자의 군은 임상적으로 (예를 들어, 공격성 림프종, 무통성 림프종), 조직학적으로 (예를 들어, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종) 또는 악성 세포의 기원 (예를 들어, B 림프구, T 림프구)에 기초하여 구별될 수 있는 여러 구분되는 실체를 포함한다. 백혈병 및 관련 악성종양은 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함한다.

다른 혈액 악성종양은 다발성 골수종을 비롯한 형질 세포 이혼화증, 및 골수이형성 증후군을 포함한다.

- [0509] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 B-세포 림프종, 림프형질세포양 림프종, 난관암, 두경부암, 난소암 및 복막암의 치료에 유용하다.
- [0510] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 간세포성 암종, 위암 및/또는 결장직장암의 치료에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 전립선암, 유방암 및/또는 난소암의 치료에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 재발성 또는 전이성 편평 세포 암종의 치료에 유용하다.
- [0511] 특정 실시양태에서, 과다증식성 질환의 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 과다증식성 질환은 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 특정 실시양태에서, 암은 난소암, 유방암, 두경부암, 신암, 방광암, 간세포성암 및 결장직장암으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 림프종이다. 특정 실시양태에서, 암은 호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 암은 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 암은 B-세포 림프종; 난관암, 두경부암, 난소암 및 복막암으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 추가로, 본원에 보다 자세하게 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0512] 특정 실시양태에서, 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 간세포성 암종, 위암, 결장직장암 및/또는 재발성 또는 전이성 편평 세포 암종이다. 특정 실시양태에서, 암은 전립선암, 유방암 및/또는 난소암이다. 특정 실시양태에서, 암은 간세포성 암종, 위암 및/또는 결장직장암이다. 특정 실시양태에서, 암은 재발성 또는 전이성 편평 세포 암종이다.
- [0513] V. 투여
- [0514] 일부 실시양태에서, 사용 방법에서 투여는 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다.
- [0515] 질환, 장애 또는 상태의 추가의 예는 건선, 전신 홍반성 루푸스 및 알레르기성 비염을 포함한다.
- [0516] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 개체 (예를 들어, 인간)에서 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0517] 또한 본원은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0518] VI. 투여
- [0519] 본 개시내용의 화합물 (본원에서 활성 성분으로도 지칭됨) 중 1종 이상은 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협착 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음이 인식될 것이다. 본원에 개시된 특정 화합물의 장점은 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 것이다.
- [0520] 본 개시내용의 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물은 개체에게 효과적인 투여 요법에 따라 목적하는 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 투여될 수 있다. 한 변형에서, 화합물은 개체의 삶의 지속기간 동안 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다.
- [0521] 본 개시내용의 화합물의 투여량 또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.
- [0522] 화합물은 개체 (예를 들어, 인간)에게 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다.
- [0523] 특정 실시양태에서, 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. TLR-8의 조정제가 다양한 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있기 때문에, 추가의 치료제의 특정한 정제는 치료할 특정한 질환 또는 상태에 따라 달라질 것이다.

- [0524] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물은 임의의 유용한 경로 및 수단에 의해, 예컨대 경구 또는 비경구 (예를 들어, 정맥내) 투여에 의해 투여될 수 있다. 치료 유효량의 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물은 1일에 약 0.00001 mg/kg 체중 내지 1일에 약 10 mg/kg 체중, 예컨대 1일에 약 0.0001 mg/kg 체중 내지 1일에 약 10 mg/kg 체중, 또는 예컨대 1일에 약 0.001 mg/kg 체중 내지 1일에 약 1 mg/kg 체중, 또는 예컨대 1일에 약 0.01 mg/kg 체중 내지 1일에 약 1 mg/kg 체중, 또는 예컨대 1일에 약 0.05 mg/kg 체중 내지 1일에 약 0.5 mg/kg 체중, 또는 예컨대 1일에 약 0.3 μ g 내지 약 30 mg, 또는 예컨대 1일에 약 30 μ g 내지 약 300 μ g이다.
- [0525] 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 임의의 화학식 I의 화합물)은 임의의 투여량의 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 1 mg 내지 1000 mg의 화합물) 중 1종 이상의 추가의 치료제와 조합될 수 있다. 치료 유효량의 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물은 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 10 mg이다. 다른 치료 유효량의 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물은 용량당 약 1 mg, 또는 용량당 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 약 100 mg이다. 다른 치료 유효량의 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물은 용량당 약 100 mg, 또는 용량당 약 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 또는 약 500 mg이다. 단일 용량은 매시간, 매일, 또는 매주 투여될 수 있다. 예를 들어, 단일 용량은 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16시간마다 1회 또는 24시간마다 1회 투여될 수 있다. 단일 용량은 또한 1, 2, 3, 4, 5, 6일마다 1회, 또는 7일마다 1회 투여될 수 있다. 단일 용량은 또한 1, 2, 3 주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 용량은 매주 1회 투여될 수 있다. 단일 용량은 또한 매일 1회 투여될 수 있다.
- [0526] 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물의 투여 빈도는 개별 환자의 필요에 의해 결정될 것이고, 예를 들어 1일에 1회 또는 1일에 2회 또는 그 초과일 수 있다. 화합물의 투여는 HBV 또는 HCV 감염을 치료하는데 필요한 만큼 계속된다. 예를 들어, 화합물 I은 HBV 또는 HCV에 감염된 인간에게 20일 내지 180일의 기간 동안, 또는 예를 들어 20일 내지 90일의 기간 동안, 또는 예를 들어 30일 내지 60일의 기간 동안 투여될 수 있다.
- [0527] 투여는 수일 이상의 기간 동안 환자가 화학식 J, I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, IVc, 또는 IVd의 화합물의 1일 용량을 제공받은 다음, 수일 이상의 기간 동안 환자가 화합물의 1일 용량을 제공받지 않는, 간헐적일 수 있다. 예를 들어, 환자는 격일로 또는 1주에 3회 화합물의 용량을 제공받을 수 있다. 다른 예로서, 환자는 1 내지 14일의 기간 동안 매일 화합물의 용량을 제공받은 다음, 7 내지 21일의 기간 동안 환자는 화합물의 용량을 제공받지 않고, 이어서 후속 기간 (예를 들어, 1 내지 14일) 동안 환자는 다시 화합물의 1일 용량을 제공받을 수 있다. 화합물의 투여에 이은 화합물의 비-투여의 교대 기간은 환자를 치료하는데 임상적으로 요구되는 바에 따라 반복될 수 있다.
- [0528] 한 실시양태에서, 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제 및 제약상 허용되는 부형제와 조합된 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0529] 한 실시양태에서, 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합된 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0530] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과에 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과에 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택된 상이한 치료제일 수 있고/거나, 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.
- [0531] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물이 본원에 개시된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된 경우에, 조성물의 성분은 동시 또는 순차 요법으로서 투여된다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

- [0532] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와, 환자에게의 동시 투여를 위한 단일 투여 형태로, 예를 들어 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로 조합된다.
- [0533] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 본 개시내용의 화합물과 1종 이상의 추가의 치료제의 공-투여는 일반적으로 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 환자의 체내에 둘 다 존재하도록 하는, 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다.
- [0534] 공-투여는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후의 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량의 투여, 예를 들어 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 수초, 수분 또는 수시간 내의 본원에 개시된 화합물의 투여를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간의 기간 (예를 들어, 1-12시간) 후에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간의 기간 (예를 들어, 1-12시간) 후에, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 투여된다.
- [0535] VII. HBV에 대한 조합 요법
- [0536] 특정 실시양태에서, HBV 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, HBV 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0537] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HBV 감염을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HBV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는, 예를 들어 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종 추가의 치료제를 포함한다.
- [0538] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HBV 작용제일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 HBV 조합 약물, HBV DNA 폴리머라제 억제제, 면역조절제, 톨-유사 수용체 조절제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13의 조절제), 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, B형 간염 코어 항원 (HbcAg) 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 치료 백신, HBV 예방 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP (Na⁺-타우로콜레이트 공동수송 폴리펩티드) 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법 작용제, 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 스캐빈저 수용체 A (SRA) 단백질, Src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 비롯한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 다르트(DART)®, 듀오바디(Duobody)®, 바이트(Bite)®, XmAb®, 탠드Ab(TandAb)®, Fab 유도체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제), 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, NOD1 자극제, 아르기나제-1 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠 억제제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, 재조합 티모신 알파-1, BTK 억제제, TIGIT 조절제, CD47 조절제, SIRP알파 조절제, ICOS 조절제, CD27 조절제, CD70 조절제, OX40 조절제, NKG2D 조절제, Tim-4 조절제, B7-H4 조절제, B7-H3 조절제, NKG2A 조절제, GITR 조절제, CD160 조절제, HEVEM 조절제, CD161 조절제, Ax1 조절제, Mer 조절제, Tyro 조절제, 유전자 조절제 또는 편집제, 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), B형 간염 바이러스 복제 억제제, 미국 공개 번호 2010/0143301 (길리아드 사이언시스(Gilead Sciences)), 미국 공개 번호 2011/0098248 (길리아드 사이언시스),

미국 공개 번호 2009/0047249 (길리아드 사이언시스), 미국 특허 번호 8722054 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0045849 (얀센(Janssen)), 미국 공개 번호 2014/0073642 (얀센), WO2014/056953 (얀센), WO2014/076221 (얀센), WO2014/128189 (얀센), 미국 공개 번호 2014/0350031 (얀센), WO2014/023813 (얀센), 미국 공개 번호 2008/0234251 (어레이 바이오파마(Array Biopharma)), 미국 공개 번호 2008/0306050 (어레이 바이오파마), 미국 공개 번호 2010/0029585 (벤티알엑스 파마(Ventirix Pharma)), 미국 공개 번호 2011/0092485 (벤티알엑스 파마), US2011/0118235 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2012/0082658 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2012/0219615 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2014/0066432 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2014/0088085 (벤티알엑스 파마), 미국 공개 번호 2014/0275167 (노비라 테라퓨틱스(Novira Therapeutics)), 미국 공개 번호 2013/0251673 (노비라 테라퓨틱스), 미국 특허 번호 8513184 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0030221 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2013/0344030 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2013/0344029 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0343032 (로슈(Roche)), WO2014037480 (로슈), 미국 공개 번호 2013/0267517 (로슈), WO2014131847 (얀센), WO2014033176 (얀센), WO2014033170 (얀센), WO2014033167 (얀센), 미국 공개 번호 2014/0330015 (오노 파마슈티칼(Ono Pharmaceutical)), 미국 공개 번호 2013/0079327 (오노 파마슈티칼), 미국 공개 번호 2013/0217880 (오노 파마슈티칼)에 개시된 것과 같은 화합물 및 HBV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제, TCR-유사 항체, IDO 억제제, cccDNA 후성적 조절제, IAPs 억제제, SMAC 모방체 및 US20100015178 (인사이트(Incyte))에 개시된 것과 같은 화합물로부터 추가로 선택된다.

[0539] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 HBV 조합 약물, HBV DNA 폴리머라제 억제제, 툴-유사 수용체 7 조절제, 툴-유사 수용체 8 조절제, 툴-유사 수용체 7 및 8 조절제, 툴-유사 수용체 3 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, HBsAg 억제제, HbcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 치료 백신, HBV 예방 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA (siRNA), B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체를 비롯한 HBV 항체, 티모신 효능제, 시토키인, 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제), 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, NOD1 자극제, 재조합 티모신 알파-1, BTK 억제제, 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제 및 IDO 억제제로부터 선택된다.

[0540] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은 정제로서 제제화되고, 이는 임의로 HBV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HBV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 면역조절제, 툴-유사 수용체 조절제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13 조절제), tlr7 조절제, tlr8 조절제, tlr7 및 tlr8 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, B형 간염 코어 항원 (HbcAg) 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP (Na⁺-타우로콜레이트 공동수송 폴리펩티드) 억제제, 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, Src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제), 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, NOD1 자극제, 아르기나제-1 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠 억제제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, BTK 억제제, TIGIT 조절제, CD47 조절제, SIRP 알파 조절제, ICOS 조절제, CD27 조절제, CD70 조절제, OX40 조절제, NKG2D 조절제, Tim-4 조절제, B7-H4 조절제, B7-H3 조절제, NKG2A 조절제, GITR 조절제, CD160 조절제, HEVEM 조절제, CD161 조절제, Axl 조절제, Mer 조절제, Tyro 조절제, 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제, 및 그의 조합을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HBV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제, cccDNA 후성적 조절제, IAPs 억제제, SMAC 모방체, 및 IDO 억제제를 함유할 수 있다.

[0541] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.

[0542] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 하기 중 1종 이상으로부터 선택된다:

[0543] (1) 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 (트루바다(Truvada)®); 아테포비르 + 클레부딘 및 GBV-

015로 이루어진 군으로부터 선택된 조합 약물, 뿐만 아니라 ABX-203+라미부딘+PEG-IFN알파, ABX-203+아데포비르+PEG-IFN알파 및 INO-9112 + RG7944 (INO-1800)로부터 선택된 조합 약물;

- [0544] (2) 베스포비르, 엔테카비르 (바라클루드(Baraclude)®), 아데포비르 (헵세라(Hepsera)®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드(Viread)®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디피복실, 테노포비르 디피복실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르, 텔비부딘 (타이제카(Tyzeka)®), 프라데포비르, 클레부딘, 엠트리시타빈 (엠트리바(Emtriva)®), 리바비린, 라미부딘 (에피비르(Epivir)-HBV®), 포스파지드, 팜시클로비르, SNC-019754, FMCA, 푸솔린, AGX-1009 및 메타카비르로 이루어진 군으로부터 선택된 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 뿐만 아니라 AR-II-04-26 및 HS-10234로부터 선택된 HBV DNA 폴리머라제 억제제;
- [0545] (3) 린타틀리모드, 이미돌 히드로클로라이드, 인가론, 데르마비르, 플라켈닐 (히드록시클로로퀸), 프로류킨, 히드록시우레아, 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), WF-10, 리바비린, IL-12, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI), 게폰, VGV-1, MOR-22, BMS-936559 및 IR-103으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역조정제, 뿐만 아니라 INO-9112, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI), 게폰, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765 및 IR-103으로부터 선택된 면역조정제;
- [0546] (4) GS-9620, GSK-2245035, 이미퀴모드, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, 3M-051, SB-9922, 3M-052, 림톱, TMX-30X, TMX-202 RG-7863 및 RG-7795로 이루어진 군으로부터 선택된 톨-유사 수용체 7 조정제;
- [0547] (5) 모틀리모드, 레시퀴모드, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463으로 이루어진 군으로부터 선택된 톨-유사 수용체 8 조정제;
- [0548] (6) 린타틀리모드, 폴리-ICLC, MCT-465, MCT-475, 리복손, 리복심 및 ND-1.1로 이루어진 군으로부터 선택된 톨-유사 수용체 3 조정제;
- [0549] (7) 인터페론 알파-2b (인트론 A(Intron A)®), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스(Pegasys)®), 인터페론 알파 1b (하프젠(Hapgen)®), 벨도나, 인프라두르, 로페론-A, YPEG-인터페론 알파-2a (YPEG-rhIFN알파-2a), P-1101, 알게론, 알파로나, 인가론 (인터페론 감마), rSIFN-co (재조합 슈퍼 화합물 인터페론), 와이페그인터페론 알파-2b (YPEG-rhIFN알파-2b), MOR-22, 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론(PEG-Intron)®), 바이오페론, 노바페론, 인뮤태그 (인페론), 멀티페론(Multiferon)®, 인터페론 알파-n1 (휴모페론(Humoferon)®), 인터페론 베타-1a (아보넥스(Avonex)®), 샤페론, 인터페론 알파-2b (악쏘), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네틱 파마(BioGeneric Pharma)), 인터페론-알파 2 (CJ), 라페로늄, 비페그, 블라우페론-B, 블라우페론-A, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 래보러토리오스 바이오프로파르마(Laboratorios Bioprofarma)), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 페기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-카딜라(Zydus-Cadila)), 옵티페그 A, 리얼과 2B, 렐리페론, 인터페론 알파-2b (아메가), 인터페론 알파-2b (비르효), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 레아페론-EC, 프로퀴페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이오로지칼 프로덕츠(Changchun Institute of Biological Products)), 안테르페론, 산페론, 레이페론, 샹 생 레이 타이, 인테헵, 시노젠, 푸캉타이, 페그스타트, rHSA-IFN 알파-2b 및 인테라포 (인테라파)로 이루어진 군으로부터 선택된 인터페론 알파 수용체 리간드;
- [0550] (8) 아스토드리머로 이루어진 군으로부터 선택된 히알루로니다제 억제제;
- [0551] (9) IL-10 조정제;
- [0552] (10) HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP 9AC, REP-9C 및 REP 9AC' 로 이루어진 군으로부터 선택된 HBsAg 억제제, 뿐만 아니라 REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 및 REP-006 및 REP-9AC'로부터 선택된 HBsAg 억제제;
- [0553] (11) CYT003으로부터 선택된 톨 유사 수용체 9 조정제, 뿐만 아니라 CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1179, AZD-1419, MGN-1703, 및 CYT-003-QbG10으로부터 선택된 톨 유사 수용체 9 조정제;
- [0554] (12) OCB-030, SCY-635 및 NVP-018로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로필린 억제제;
- [0555] (13) 핵사심, 헤플리사브, 모스퀴릭스, DTwP-HBV 백신, 바이오-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), DTwP-Hepb-Hib-IPV 백신, 헤베르펜타 L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, 테트라브헤이, B형 간염 예방 백신

신 (에드박스 슈퍼 D), 헤파트롤-07, GSK-223192A, 엔제릭스 B(Engerix B)®, 제조합 B형 간염 백신 (근육내, 캉타이 바이올로지칼 프로덕츠(Kangtai Biological Products)), 제조합 B형 간염 백신 (한세놀라 폴리모르파 (Hansenal polymorpha) 효모, 근육내, 휴알란 바이올로지칼 엔지니어링(Hualan Biological Engineering)), 비뮤젠, 유포라박, 유트라박, 안릭스-DTaP-IPV-Hep B, 인판릭스-DTaP-IPV-Hep B-Hib, 펜타바이오 백신 DTP-HB-Hib, 콤팩 4, 트윈릭스, 유박스-B, 트리탄릭스 HB, 인판릭스 Hep B, 콤팩스, DTP-Hib-HBV 백신, DTP-HBV 백신, 이 타이, 헤베르바이오박 HB, 트리박 HB, 게르박스, DTwP-Hep B-Hib 백신, 빌리브, 헤파박스-진, 슈퍼박스, 콤팩5, 산박-B, 헤브솔린, 레콤비박스 HB, 레박 B mcf, 레박 B+, 펜드릭스, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, 산6, rhHBsAG 백신, 및 DTaP-rHB-Hib 백신으로 이루어진 군으로부터 선택된 HBV 예방 백신;

- [0556] (14) HBsAG-HBIG 복합체, 바이오-Hep-B, 나스박, abi-HB (정맥내), ABX-203, 테트라브헤이, GX-110E, GS-4774, 펩티드 백신 (엡실론PA-44), 헤파트롤-07, 나스박 (나스테랍), IMP-321, 베박, 레박 B mcf, 레박 B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, 알트라HepB, VGX-6200, FP-02, TG-1050, NU-500, HBVax, im/TriGrid/항원 백신, 메가-CD40L-보조 백신, HepB-v, NO-1800, 제조합 VLP-기반 치료 백신 (HBV 감염, VLP 바이오테크(VLP Biotech)), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, 크론박-B, 및 Lm HBV로 이루어진 군으로부터 선택된 HBV 치료 백신, 뿐만 아니라 FP-02.2 및 RG7944 (INO-1800)로부터 선택된 HBV 치료 백신;
- [0557] (15) 미르클루텍스 B로 이루어진 군으로부터 선택된 HBV 바이러스 진입 억제제;
- [0558] (16) ISIS-HBVRx로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드;
- [0559] (17) TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, ddRNAi 및 ARC-520으로 이루어진 군으로부터 선택된 짧은 간섭 RNA (siRNA);
- [0560] (18) PGN-514로 이루어진 군으로부터 선택된 엔도뉴클레아제 조정제;
- [0561] (19) 트리미독스로 이루어진 군으로부터 선택된 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제;
- [0562] (20) 우고넨으로 이루어진 군으로부터 선택된 B형 간염 바이러스 E 항원 억제제;
- [0563] (21) GC-1102, XTL-17, XTL-19, XTL-001, KN-003 및 완전 인간 모노클로날 항체 요법 (B형 간염 바이러스 감염, 휴마스 바이오메드(Humabs BioMed))으로 이루어진 군으로부터 선택된 B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체, 뿐만 아니라 IV 헤파블린 SN으로부터 선택된 B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체;
- [0564] (22) 주텍트라, 샹 생 간 디, 우만 빅 (B형 간염 과면역), Omri-Hep-B, Nabi-HB, 헤파텍트 CP, 헤파감 B, 이간 티브, 니올리바, CT-P24, B형 간염 이뮤노글로불린 (정맥내, pH4, HBV 감염, 상하이 라스 블러드 프로덕츠 (Shanghai RAAS Blood Products)) 및 포벡타 (BT-088)로 이루어진 군으로부터 선택된 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체를 비롯한 HBV 항체;
- [0565] (23) 프로파게르마늄으로 이루어진 군으로부터 선택된 CCR2 케모카인 길항제;
- [0566] (24) 티말파신으로 이루어진 군으로부터 선택된 티모신 효능제;
- [0567] (25) 제조합 IL-7, CYT-107, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스); 제조합 인간 인터류킨-2 (셴젠 넵투누스(Shenzhen Neptunus)) 및 셀모류킨으로 이루어진 군으로부터 선택된 시토카인, 뿐만 아니라 IL-15, IL-21, IL-24로부터 선택된 시토카인;
- [0568] (26) NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, 모르포티아딘 메실레이트 및 DVR-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제);
- [0569] (27) SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 및 ORI-7170으로 이루어진 군으로부터 선택된 레티노산-유도성 유전자 1 자극제;
- [0570] (28) SB-9200으로 이루어진 군으로부터 선택된 NOD2 자극제;
- [0571] (29) NL-004 및 PEG화 티모신 알파 1로 이루어진 군으로부터 선택된 제조합 티모신 알파-1;
- [0572] (30) 이소티아플루딘, IQP-HBV, RM-5038 및 신간티로 이루어진 군으로부터 선택된 B형 간염 바이러스 복제 억제제;
- [0573] (31) 이델라리십, AZD-8186, 부파를리십, CLR-457, 픽틸리십, 네라티닙, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, EN-3342, TGR-1202, 알펠리십, 두벨리십, UCB-5857, 타셀리십, XL-765, 게다톨리십, VS-5584, 코판리십, CAI 으로

테이트, 페리포신, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, 파눌리십, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, 필라칼리십, BAY-1082439, 푸퀴티닙 메실레이트, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 소놀리십, LY-3023414, SAR-260301 및 CLR-1401로 이루어진 군으로부터 선택된 PI3K 억제제;

[0574] (32) BSBI-25로 이루어진 군으로부터 선택된 cccDNA 억제제;

[0575] (33) MEDI-0680, RG-7446, 두르발루맙, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-L1 억제제;

[0576] (34) 니볼루맙, 펄브롤리주맙, 피달리주맙, BGB-108 및 mDX-400으로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-1 억제제;

[0577] (35) ACP-196, 다사티닙, 이브루티닙, PRN-1008, SNS-062, 오노-4059, BGB-3111, MSC-2364447, X-022, 스페르티닙, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, AC-0025로 이루어진 군으로부터 선택된 BTK 억제제;

[0578] (36) 겐티오피크린 (겐티오피크로시드), 니타족사니드, 비리나판트, NOV-205 (몰릭산; BAM-205), 올리고티드, 미보틸레이트, 페론, 레바미솔, 카 슈 닝, 알로페론, WS-007, Y-101 (티 펜 타이), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-인터-014, 올레아놀산, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, 헤프바르나, IBPB-006IA, 헤퓨인펜, 다스클로스터 0014-01, 지안간타이 (간시캉), 피크로시드, GA5 NM-HBV, 다스클로스터-0039, 헤푸란타이, IMB-2613, TCM-800B 및 ZH-2N으로 이루어진 군으로부터 선택된 HBV를 치료하기 위한 다른 약물, 뿐만 아니라 환원 글루타티온 및 RO-6864018로부터 선택된 HBV를 치료하기 위한 다른 약물; 및

[0579] (37) US20100143301 (길리아드 사이언시스), US20110098248 (길리아드 사이언시스), US20090047249 (길리아드 사이언시스), US8722054 (길리아드 사이언시스), US20140045849 (얀센), US20140073642 (얀센), WO2014/056953 (얀센), WO2014/076221 (얀센), WO2014/128189 (얀센), US20140350031 (얀센), WO2014/023813 (얀센), US20080234251 (어레이 바이오파마), US20080306050 (어레이 바이오파마), US20100029585 (벤티알엑스 파마), US20110092485 (벤티알엑스 파마), US20110118235 (벤티알엑스 파마), US20120082658 (벤티알엑스 파마), US20120219615 (벤티알엑스 파마), US20140066432 (벤티알엑스 파마), US20140088085 (벤티알엑스 파마), US20140275167 (노비라 테라퓨틱스), US20130251673 (노비라 테라퓨틱스), US8513184 (길리아드 사이언시스), US20140030221 (길리아드 사이언시스), US20130344030 (길리아드 사이언시스), US20130344029 (길리아드 사이언시스), US20140343032 (로슈), WO2014037480 (로슈), US20130267517 (로슈), WO2014131847 (얀센), WO2014033176 (얀센), WO2014033170 (얀센), WO2014033167 (얀센), US20140330015 (오노 파마슈티칼), US20130079327 (오노 파마슈티칼), 및 US20130217880 (오노 파마슈티칼)에 개시된 화합물, 및 US20100015178 (인사이트)에 개시된 화합물.

[0580] 상기 목록에는 또한 하기가 포함된다:

[0581] (38) 에파카도스타트 (INCB24360), F-001287, 레스미노스타트 (4SC-201), SN-35837, NLG-919, GDC-0919, 및 인독시모드로 이루어진 군으로부터 선택된 IDO 억제제;

[0582] (39) CB-1158, C-201, 및 레스미노스타트로부터 선택된 아르기나제 억제제; 및

[0583] (40) 이필루미맙, 벨라타셉트, PSI-001, PRS-010, 트레멜리무맙, 및 JHL-1155로부터 선택된 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제.

[0584] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과에 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과에 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택된 상이한 치료제일 수 있고/거나, 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0585] 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제: 면역조절제, 톨-유사 수용체 조절제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13 조절제), 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, HBsAg 억제제, HbcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 치료 백신, HBV 예방 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스

mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법제, 엔도뉴클레아제 조정제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 스캐빈저 수용체 A (SRA) 단백질, src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 비롯한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 다르트®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제), 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, NOD1 자극제, 아르기나제-1 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠 억제제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, 재조합 티모신 알파-1, BTK 억제제, TIGIT 조정제, CD47 조정제, SIRP알파 조정제, ICOS 조정제, CD27 조정제, CD70 조정제, OX40 조정제, NKG2D 조정제, Tim-4 조정제, B7-H4 조정제, B7-H3 조정제, NKG2A 조정제, GITR 조정제, CD160 조정제, HEVEM 조정제, CD161 조정제, Ax1 조정제, Mer 조정제, Tyro 조정제, 유전자 조절제 또는 편집제, 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제와 조합된다. 특정 실시양태에서 적어도 1종의 추가의 치료제는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제, TCR-유사 항체, cccDNA 후성적 조절제, IAPs 억제제, SMAC 모방체, 및 IDO 억제제로부터 추가로 선택된다.

[0586] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), 및 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제)와 조합된다.

[0587] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV DNA 폴리머라제 억제제, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2종의 추가의 치료제: 면역조정제, 톨-유사 수용체 조정제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13 조정제), HBsAg 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 비롯한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 다르트®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제-1 억제제, PI3K 억제제 및 NOD2 자극제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), 및 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제)와 조합된다. 특정 실시양태에서 1 또는 2종의 추가의 치료제는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제, TCR-유사 항체, 및 IDO 억제제로부터 추가로 선택된다.

[0588] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 (트루바다®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 엔테카비르 (바라클루드®), 라미부딘 (에피비르-HBV®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®), 클레부딘®, 엠트리시타빈 (엠트리바®), 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론®), 멀티페론®, 인터페론 알파 1b (하프젠®), 인터페론 알파-2b (인트론 A®), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스®), 인터페론 알파-n1 (휴모페론®), 리바비린, 인터페론 베타-1a (아보빅스®), 바이오페론, 인가론, 인뮤태그 (인페론), 알게론, 로페론-A, 올리고티드, 주텍트라, 샤페론, 인터페론 알파-2b (악쏘), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네틱 파마), 페론, 인터페론-알파 2 (CJ), 베박, 라페로늄, 비페그, 블라우페론-B, 블라우페론-A, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 레보리토리오스 바이오프로파르마), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 페기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-카딜라), 옵티페그 A, 리얼과 2B, 텔리페론, 인터페론 알파-2b (아메가), 인터페론 알파-2b (비르효), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 레아페론-EC, 프로키페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이올로지칼 프로덕츠), 안테르페론, 산페론, MOR-22, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스), 재조합 인간 인터류킨-2 (센젠 넵투누스), 레이페론, 카 슈 닝, 상 생 레이 타이, 인테펜, 시노젠, 푸캉타이, 알로페론 및 셀모류킨으로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과에 추가의 치료제와 조합된다.

- [0589] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 엔테카비르 (바라클루드®), 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®)과 조합된다.
- [0590] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 엔테카비르 (바라클루드®), 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®)과 조합된다.
- [0591] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PD-1 억제제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 PD-L1 억제제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 IDO 억제제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 IDO 억제제 및 PD-1 억제제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 IDO 억제제 및 PD-L1 억제제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 TLR7 조정제, 예컨대 GS-9620과 조합된다.
- [0592] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 TLR7 조정제 및 IDO 억제제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 TLR7 조정제, 예컨대 GS-9620 및 IDO 억제제, 예컨대 에파카도스타트와 조합된다.
- [0593] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 (4-아미노-2-부톡시-8-({3-[(피롤리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-7,8-디히드로프테리딘-6(5H)-온) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된다.
- [0594] 본원에 사용된 GS-9620 (4-아미노-2-부톡시-8-({3-[(피롤리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)-7,8-디히드로프테리딘-6(5H)-온)은 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 문헌 [J. Med. Chem., 2013, 56 (18), pp 7324-7333].
- [0595] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제: 엔테카비르 (바라클루드®), 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®) 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제: 면역조정제, 톨-유사 수용체 조정제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13 조정제), 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, HBsAg 억제제, HbcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 치료 백신, HBV 예방 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법제, 엔도뉴클레아제 조정제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 스캐빈저 수용체 A (SRA) 단백질, src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 비롯한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 다르트®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 탠드Ab®, Fab 유도체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제), 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, NOD1 자극제, 재조합 티모신 알파-1, 아르기나제-1 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 력틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠 억제제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, BTK 억제제, TIGIT 조정제, CD47 조정제, SIRP알파 조정제, ICOS 조정제, CD27 조정제, CD70 조정제, OX40 조정제, NKG2D 조정제, Tim-4 조정제, B7-H4 조정제, B7-H3 조정제, NKG2A 조정제, GITR 조정제, CD160 조정제, HEVEM 조정제, CD161 조정제, Axl 조정제, Mer 조정제, Tyro 조정제, 유전자 조절제 또는 편집제, 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제와 조합된다. 특정 실시양태에서 적어도 1종의 추가의 치료제는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제, TCR-유사 항체, IDO 억제제, cccDNA 후성적 조절제, IAPs 억제제 및 SMAC 모방체로부터 추가로 선택된다.
- [0596] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제: 엔테카비르 (바라클루드®), 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트

(비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®) 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제: 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론®), 멀티페론®, 인터페론 알파 1b (하프젠®), 인터페론 알파-2b (인트론 A®), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스®), 인터페론 알파-n1 (휴모페론®), 리바비린, 인터페론 베타-1a (아보넥스®), 바이오페론, 인가론, 인뮤태그 (인페론), 알게론, 로페론-A, 올리고티드, 주텍트라, 사페론, 인터페론 알파-2b (악쏘), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네틱 파마), 페론, 인터페론-알파 2 (CJ), 베박, 라페로늄, 비페그, 블라우페론-B, 블라우페론-A, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 래보러토리오스 바이오프로파르마), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 페기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-카딜라), 옵티페그 A, 리얼과 2B, 텔리페론, 인터페론 알파-2b (아메가), 인터페론 알파-2b (비르효), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 레아페론-EC, 프로퀴페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이올로지칼 프로덕츠), 안테르페론, 산페론, MOR-22, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스), 재조합 인간 인터류킨-2 (셀젠 넵투누스), 레이페론, 카 슈 닝, 상 생 레이 타이, 인테펜, 시노젠, 푸캉타이, 알로페론 및 셀모류킨과 조합된다.

[0597] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제: 엔테카비르 (바라클루드®), 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®) 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), 및 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제)와 조합된다.

[0598] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제: 엔테카비르 (바라클루드®), 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2종의 추가의 치료제: 면역조절제, 톨-유사 수용체 조절제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13 조절제), HBsAg 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 비롯한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 다르트®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 탠드Ab®, Fab 유도체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제-1 억제제, PI3K 억제제 및 NOD2 자극제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원 표적화 HBV 항체, 짧은 간섭 RNA (siRNA), miRNA 유전자 요법제, 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), 및 핵단백질 억제제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제)와 조합된다. 특정 실시양태에서, 1 또는 2종의 추가의 치료제는 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 어셈블리 억제제, TCR-유사 항체, 및 IDO 억제제로부터 추가로 선택된다.

[0599] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 50 mg 내지 500 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 약 1 mg 내지 약 150 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0600] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 100-400 mg 테노포비르 디소프록실

푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 또는 300-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 250 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 150 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 50 mg 내지 500 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 약 1 mg 내지 약 150 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0601] 또한 본원은 HBV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HBV를 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 활성 성분을 제공한다.

[0602] 또한 본원은 HBV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HBV를 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여된다.

[0603] VIII. HCV에 대한 조합 요법

[0604] 특정 실시양태에서, HCV 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, HCV 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HCV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0605] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HCV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HCV 감염을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0606] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HCV 작용제일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, HCV NS4 프로테아제 억제제, HCV NS3/NS4 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 및 약동학적 인핸서, US2010/0310512, US2013/0102525, 및 W02013/185093에 개시된 것과 같은 화합물, 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0607] 특정 실시양태에서 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은 정제로서 제제화되고, 이는 임의로 HCV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HCV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, HCV NS4 프로테아제 억제제, HCV NS3/NS4 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 및 약동학적 인핸서, 또는 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0608] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.

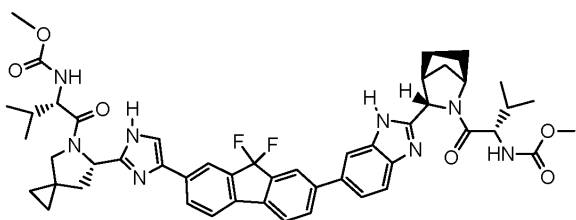
[0609] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 하기 중 1종 이상으로부터 선택된다:

[0610] (1) PEG화 rIFN-알파 2b (PEG-인트론), PEG화 rIFN-알파 2a (페가시스), rIFN-알파 2b (인트론 A), rIFN-알파

2a (로페론-A), 인터페론 알파 (MOR-22, OPC-18, 알파페론, 알파나티브, 멀티페론, 수발린), 인터페론 알파콘-1 (인퍼젠), 인터페론 알파-n1 (웰페론), 인터페론 알파-n3 (알페론), 인터페론-베타 (아보넥스, DL-8234), 인터페론-오메가 (오메가 두로스, 바이오메드 510), 알빈테르페론 알파-2b (알부페론), IFN 알파 XL, BLX-883 (록테론), DA-3021, 글리코실화 인터페론 알파-2b (AVI-005), PEG-인퍼젠, PEG화 인터페론 람다 (PEG화 IL-29), 또는 벨레로폰, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인퍼젠, 레비프, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 및 인퍼젠 + 액티문리바비린 및 리바비린 유사체, 예를 들어 레베톨, 코페구스, VX-497, 및 비라미딘 (타리바비린)으로 이루어진 군으로부터 선택된 인터페론;

- [0611] (2) 리바비린 (레베톨, 코페구스), 및 타리바비린 (비라미딘)으로 이루어진 군으로부터 선택된 리바비린 및 그의 유사체;
- [0612] (3) 화합물 A.1 (하기 기재됨), 화합물 A.2 (하기 기재됨), 화합물 A.3 (하기 기재됨), ABT-267, 화합물 A.4 (하기 기재됨), JNJ-47910382, 다클라타스비르 (BMS-790052), ABT-267, 사마타스비르, MK-8742, MK-8404, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), 및 BMS-790052로 이루어진 군으로부터 선택된 NS5A 억제제;
- [0613] (4) 소포스부비르 (GS-7977), 화합물 A.5 (하기 기재됨), 화합물 A.6 (하기 기재됨), ABT-333, 화합물 A.7 (하기 기재됨), ABT-072, 화합물 A.8 (하기 기재됨), 테고부비르 (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, 세트로부비르 (ANA-598), IDX-21437, 필리부비르 (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, 발로피시타빈 (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, 네스부비르 (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, BILB-1941, AL-335, AL-516 및 ACH-3422로 이루어진 군으로부터 선택된 NS5B 폴리머라제 억제제;
- [0614] (5) 화합물 A.9, 화합물 A.10, 화합물 A.11, ABT-450, 화합물 A.12 (하기 기재됨), 시메프레비르 (TMC-435), 보세프레비르 (SCH-503034), 나를라프레비르 (SCH-900518), 바니프레비르 (MK-7009), MK-5172, 다노프레비르 (ITMN-191), 소바프레비르 (ACH-1625), 네세프레비르 (ACH-2684), 텔라프레비르 (VX-950), VX-813, VX-500, 팔다프레비르 (BI-201335), 아수나프레비르 (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, 및 BILN-2061로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아제 (NS3, NS3-NS4) 억제제;
- [0615] (6) 셀고시비르 (MX-3253), 미글리톨, 및 UT-231B로 이루어진 군으로부터 선택된 알파-글루코시다제 1 억제제;
- [0616] (7) 에메리카산 (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), 실리빌린 및 미토큐로 이루어진 군으로부터 선택된 간보호제;
- [0617] (8) 이미퀴모드, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), 및 SM-360320으로 이루어진 군으로부터 선택된 TLR-7 효능제;
- [0618] (9) 데비오-025, SCY-635, 및 NIM811로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로필린 억제제;
- [0619] (10) MCI-067로 이루어진 군으로부터 선택된 HCV IRES 억제제;
- [0620] (11) BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, 및 록시트로마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 약동학적 인핸서; 및
- [0621] (12) 티모신 알파 1 (자탁신), 니타족사니드 (알리니아, NTZ), BIVN-401 (비로스타트), PYN-17 (알티렉스), KP02003002, 액틸론 (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, 시바시르, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, 바비투시맙, MDX-1106 (오노-4538), 오글루파니드, VX-497 (메리메포딕) NIM811, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 다른 항-HCV 작용제.

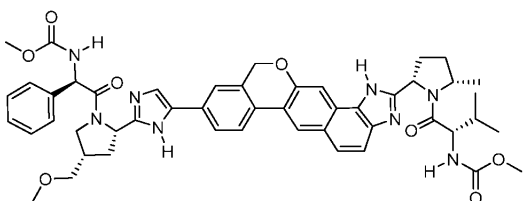
[0622] 화합물 A.1은 HCV NS5A 단백질의 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0623]

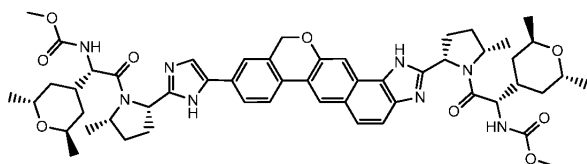
[0624] (예를 들어, 미국 출원 공개 번호 20100310512 A1 참조).

[0625] 화합물 A.2는 NS5A 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



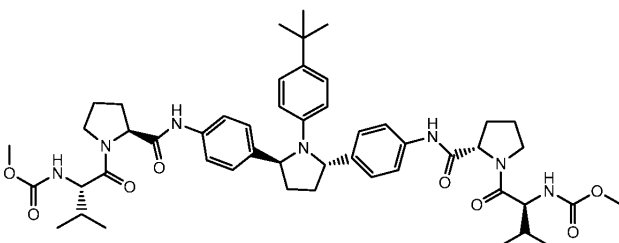
[0626]

[0627] 화합물 A.3은 NS5A 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0628]

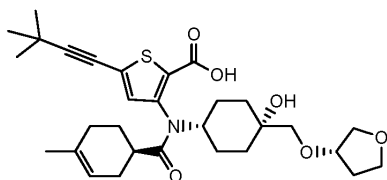
[0629] 화합물 A.4는 NS5A 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0630]

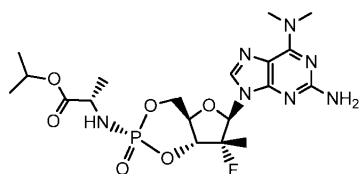
[0631] (미국 출원 공개 번호 2013/0102525 및 그의 참고문헌 참조.)

[0632] 화합물 A.5는 NS5B 섬 II 폴리머라제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



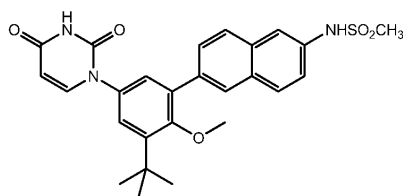
[0633]

[0634] 화합물 A.6은 HCV NS5B 폴리머라제에 의해 바이러스 RNA의 복제를 억제하도록 설계된 뉴클레오타이드 억제제 전구 약물이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0635]

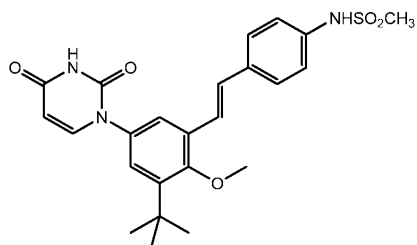
[0636] 화합물 A.7은 HCV 폴리머라제 억제제이고, 하기 구조에 의해 나타내어진다:



[0637]

[0638] (미국 출원 공개 번호 2013/0102525 및 그의 참고문헌 참조).

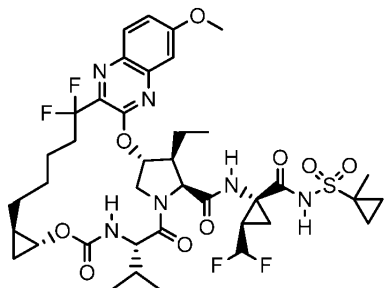
[0639] 화합물 A.8은 HCV 폴리머라제 억제제이고, 하기 구조에 의해 나타내어진다:



[0640]

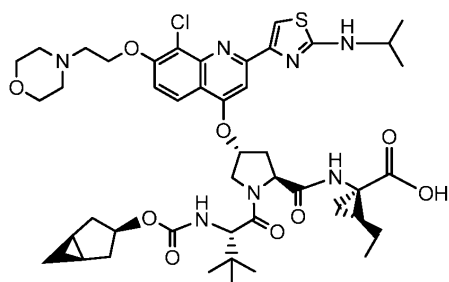
[0641] (미국 출원 공개 번호 2013/0102525 및 그의 참고문헌 참조).

[0642] 화합물 A.9는 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



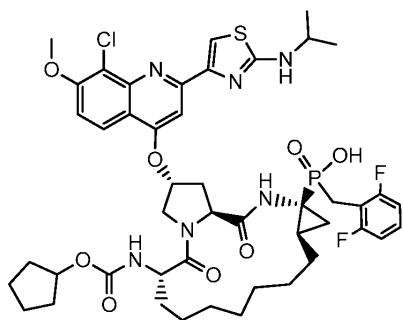
[0643]

[0644] 화합물 A.10은 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



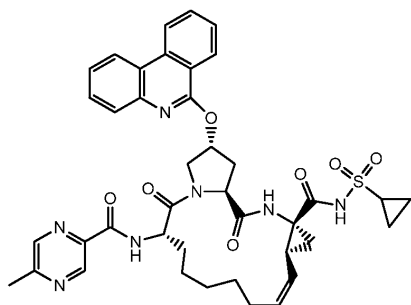
[0645]

[0646] 화합물 A.11은 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0647]

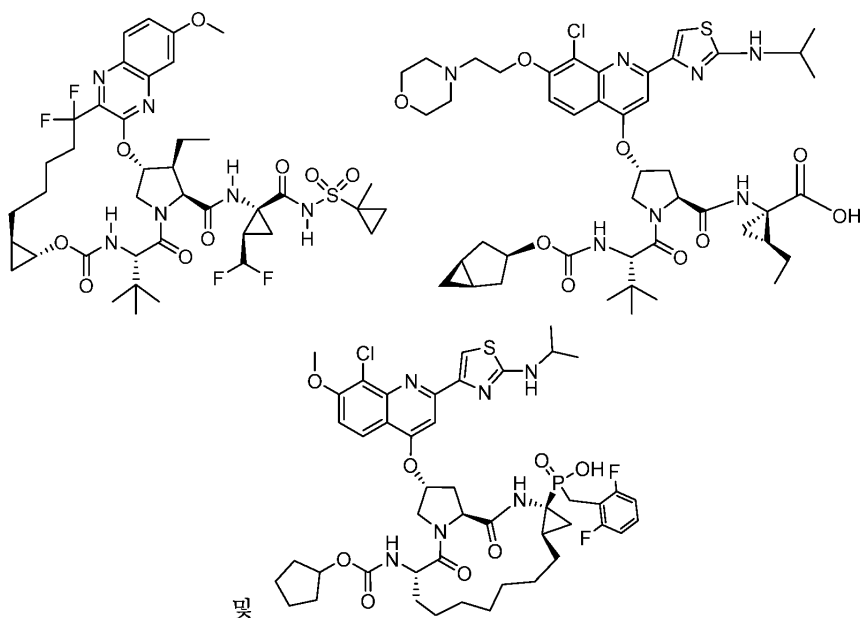
[0648] 화합물 A.12는 HCV 프로테아제 억제제이고, 하기 화학 구조에 의해 나타내어진다:



[0649]

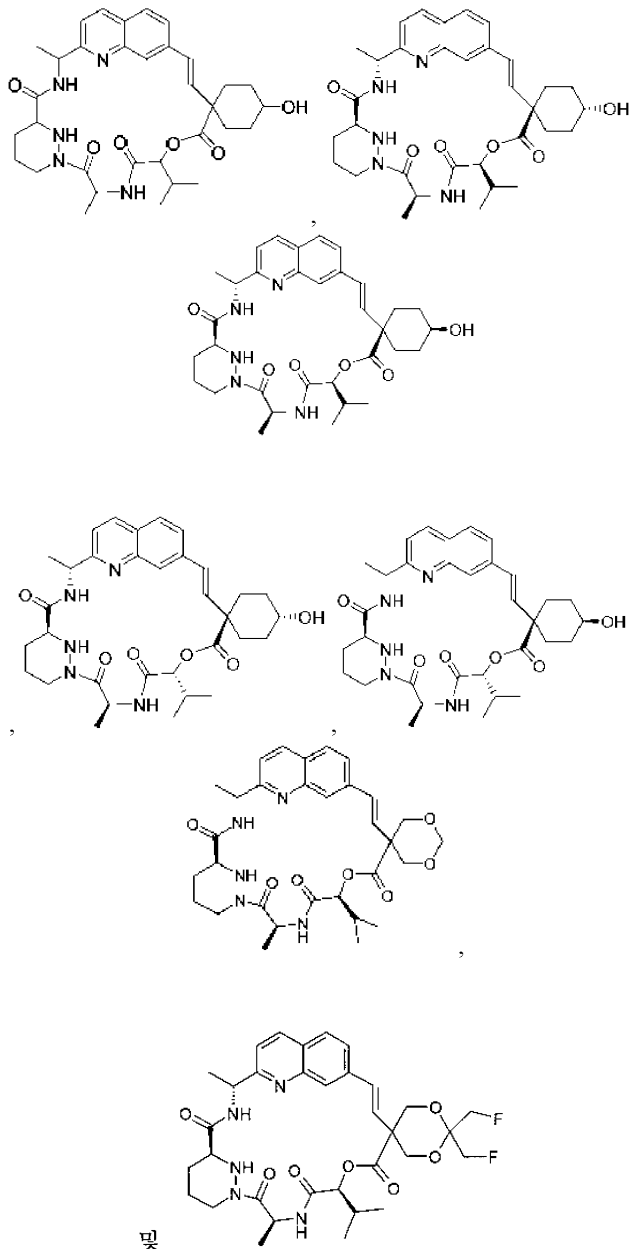
[0650] (미국 출원 공개 번호 2013/0102525 및 그의 참고문헌 참조).

[0651] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합되어 사용되는 추가의 치료제는 HCV NS3 프로테아제 억제제이다. 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0652]

[0653] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물과 조합되어 사용되는 추가의 치료제는, 예를 들어 W02013/185093에 개시된 시클로필린 억제제를 비롯한 시클로필린 억제제이다. 상기 열거된 것에 더하여 비제한적 예는 하기:



및

및 그의 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물을 포함한다.

구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS5B 폴리머라제 억제제와 조합된다. 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS5B 폴리머라제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS5B 폴리머라제 억제제, HCV NS3 프로테아제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS5B 폴리머라제 억제제, HCV NS4 프로테아제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS5B 폴리머라제 억제제, HCV NS3/NS4 프로테아제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS3 프로테아제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS4 프로테아제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS3/NS4 프로테아제 억제제 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS4 프로테아제 억제제, 약동학적 인핸서 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV NS4 프로테아제 억제제, 약동학적 인핸서 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허

용되는 염은 HCV NS3/NS4 프로테아제 억제제, 약동학적 인헨서 및 HCV NS5A 억제제와 조합된다.

[0657] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 시메프레비르, MK-8742, MK-8408, MK-5172, ABT-450, ABT-267, ABT-333, 소포스부비르, 소포스부비르 + 레디파스비르, 소포스부비르 + GS-5816, 소포스부비르 + GS-9857 + 레디파스비르, ABT-450 + ABT-267 + 리토나비르, ABT-450 + ABT-267 + 리바비린 + 리토나비르, ABT-450 + ABT-267 + 리바비린 + ABT-333 + 리토나비르, ABT-530 + ABT-493, MK-8742 + MK-5172, MK-8408 + MK-3682 + MK-5172, MK-8742 + MK-3682 + MK-5172, 다클라타스비르, 인터페론, PEG화 인터페론, 리바비린, 사마타스비르, MK-3682, ACH-3422, AL-335, IDX-21437, IDX-21459, 테고부비르, 세트로부비르, 발로피시타빈, 보세프레비르, 나플라프레비르, 바니프레비르, 다노프레비르, 소바프레비르, 네세프레비르, 텔라프레비르, 팔다프레비르, 아수나프레비르, 레디파스비르, GS-5816, GS-9857, ACH-3102, ACH-3422 + ACH-3102, ACH-3422 + 소바프레비르 + ACH-3102, 아수나프레비르, 아수나프레비르 + 다클라타스비르, AL-516, 및 베드로프레비르로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제와 조합된다.

[0658] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 시메프레비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 MK-8742 또는 MK-8408과 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 MK-5172와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ABT-450, ABT-267, 또는 ABT-333과 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 비에키라트 (ABT-450, ABT-267, 및 리토나비르의 조합물)와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 다클라타스비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 소포스부비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하르보니 (소포스부비르 + 레디파스비르)와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 소포스부비르 및 GS-5816과 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 소포스부비르 + GS-9857 + 레디파스비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ABT-450 + ABT-267 + 리바비린 + 리토나비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ABT-450 + ABT-267 + 리바비린 + ABT-333 + 리토나비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ABT-530 + ABT-493과 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 MK-8408 + MK-3682 + MK-5172와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 MK-8742 + MK-5172와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 MK-3682와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ACH-3422와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 AL-335와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ACH-3422 + ACH-3102와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 ACH-3422 + 소바프레비르 + ACH-3102와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 GS-5816과 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 GS-9857과 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 IDX-21459와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 보세프레비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 레디파스비르와 공-투여된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 AL-516과 공-투여된다.

[0659] 다양한 방법에서, 화합물 A.1은 약 10 mg/일 내지 약 200 mg/일의 범위의 양으로 투여된다. 예를 들어, 화합물 A.1의 양은 약 30 mg/일, 약 45 mg/일, 약 60 mg/일, 약 90 mg/일, 약 120 mg/일, 약 135 mg/일, 약 150 mg/일, 약 180 mg/일일 수 있다. 일부 방법에서, 화합물 A.1은 약 90 mg/일로 투여된다. 다양한 방법에서, 화합물 A.2는 약 50 mg/일 내지 약 800 mg/일의 범위의 양으로 투여된다. 예를 들어, 화합물 A.2의 양은 약 100 mg/일, 약 200 mg/일, 또는 약 400 mg/일일 수 있다. 일부 방법에서, 화합물 A.3의 양은 약 10 mg/일 내지 약 200 mg/일이다. 예를 들어, 화합물 A.3의 양은 약 25 mg/일, 약 50 mg/일, 약 75 mg/일, 또는 약 100 mg/일일 수 있다.

[0660] 다양한 방법에서, 소포스부비르는 약 10 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 범위의 양으로 투여된다. 예를 들어, 소포스부비르의 양은 약 100 mg/일, 약 200 mg/일, 약 300 mg/일, 약 400 mg/일, 약 500 mg/일, 약 600 mg/일, 약 700 mg/일, 약 800 mg/일일 수 있다. 일부 방법에서, 소포스부비르는 약 400 mg/일로 투여된다.

- [0661] 또한 본원은 HCV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HCV를 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제를 제공한다.
- [0662] 또한 본원은 HCV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HCV를 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0663] IX. HIV에 대한 조합 요법
- [0664] 특정 실시양태에서, HIV 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, HIV 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0665] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HIV 감염을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는, 예를 들어 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종 추가의 치료제를 포함한다.
- [0666] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HIV 작용제일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제 (예를 들어, CCR5 억제제, gp41 억제제 (즉, 융합 억제제) 및 CD4 부착 억제제), CXCR4 억제제, gp120 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, HIV 백신, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제 (예를 들어, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 프로테아솜 억제제, 단백질 키나제 C (PKC) 활성화제 및 BRD4 억제제), HIV 캡시드 표적화 화합물 ("캡시드 억제제"; 예를 들어, 캡시드 중합 억제제 또는 캡시드 교란 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCP7) 억제제, HIV p24 캡시드 단백질 억제제), 약동학적 인핸서, 면역-기반 요법 (예를 들어, Pd-1 조정제, Pd-L1 조정제, 톨 유사 수용체 조정제, IL-15 효능제), HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 것을 비롯한 HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예를 들어, 다프트®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체), HIV용 조합 약물, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티달-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디설파이드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그라빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 테옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, PI3K 억제제, WO 2013/006738 (길리아드 사이언시스), US 2013/0165489 (펜실베이니아 대학교), WO 2013/091096A1 (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)), WO 2009/062285 (베링거 잉겔하임), US20140221380 (재팬 토바코(Japan Tobacco)), US20140221378 (재팬 토바코), WO 2010/130034 (베링거 잉겔하임), WO 2013/159064 (길리아드 사이언시스), WO 2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO2012/003497 (길리아드 사이언시스), WO2014/100323 (길리아드 사이언시스), WO2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO2013/159064 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2012/003498 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2013/006792 (파마 리소시스(Pharma Resources))에 개시된 것과 같은 화합물, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 Vif 이량체화 길항제 및 HIV 유전자 요법으로부터 추가로 선택된다.
- [0667] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0668] 특정 실시양태에서 본 개시내용의 화합물은 정제로서 제제화되고, 이는 임의로 HIV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.
- [0669] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.
- [0670] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 하기 중 1종 이상으로부터 선택된다:
- [0671] (1) 아트리플라(ATRIPLA)® (에파비렌즈+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈), 콤플레라(COMPLERA)® (에비프레라(EVIPLERA)®, 릴피비린+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈), 스트리빌드(STRIKID)® (엘비테그라비르+코비시스타트+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈), 돌루테그라비르 + 아바카비르 술페이트 +라미부딘, 트리우메크(TRIUMEQ)® (돌루테그라비르 + 아바카비르 + 라미부딘), 라미부딘 + 네비라핀 + 지도부딘, 돌루테그라비르+릴피비린, 아타자나비르 술페이트 + 코비시스타트, 다루나비르 + 코비시스타트, 에파비렌즈 + 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 + 엠티리시타빈 + 코비시스타트 + 엘비테그라비르, Vacc-4x + 로미렙신, 다루나비르 + 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트+ 엠티리시타빈 + 코비시스타트, APH-0812, 칼테그라비르 + 라미부딘, 칼레트라(KALETRA)® (알루비아(ALUVIA)®, 로피나비르+리토나비르), 아타자나비르 술페이트 + 리토나비르, 콤비비르(COMBIVIR)® (지도부딘+라미부딘, AZT+3TC), 엠피콤(EPZICOM)® (리벡사(Livexa)®, 아바카비르 술페이트 +라미부딘, ABC+3TC), 트리지비르(TRIZIVIR)® (아바카비르 술페이트+지도부딘+라미부딘, ABC+AZT+3TC), 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈, TDF+FTC), 테노포비르 + 라미부딘 및 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 조합 약물, 뿐만 아니라 돌루테그라비르+릴피비린 히드로클로라이드, 아타자나비르 + 코비시스타트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 + 엠티리시타빈, 테노포비르 알라페나미드 + 엠티리시타빈, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 + 엠티리시타빈 + 릴피비린, 테노포비르 알라페나미드 + 엠티리시타빈 + 릴피비린, 도라비린 + 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 도라비린 + 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실로부터 선택된 조합 약물;
- [0672] (2) 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 술페이트, 로피나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프나비르, 브레카나비르, 다루나비르, DG-17, TMB-657 (PPL-100) 및 TMC-310911로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 프로테아제 억제제;
- [0673] (3) 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 네비라핀, 에트라비린, 다파비린, 도라비린, 릴피비린, 에파비렌즈, KM-023, VM-1500, 렌티난 및 AIC-292로 이루어진 군으로부터 선택된 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제;
- [0674] (4) 비텍스(VIDEX)® 및 비텍스® EC (디다노신, ddI), 지도부딘, 엠티리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 라미부딘, 셀사부딘, 아바카비르, 아바카비르 술페이트, 암독소비르, 엘부시타빈, 알로부딘, 포스포지드, 포지부딘 티독실, 아프리시타빈, 암독소비르, KP-1461, 포살부딘 티독실, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 및 페스티나비르로 이루어진 군으로부터 선택된 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제;
- [0675] (5) 쿠르쿠민, 쿠르쿠민 유도체, 키코르산, 키코르산 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴 유도체, 칼테그라비르, 엘비테그라비르, 돌루테그라비르 및 카보테그라비르로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 인테그라제 억제제, 뿐만 아니라 JTK-351로부터 선택된 HIV 인테그라제 억제제;
- [0676] (6) CX-05168, CX-05045 및 CX-14442로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제 (NCINI);
- [0677] (7) 옴피비르티드, 시푸비르티드 및 알부비르티드로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV gp41 억제제;

- [0678] (8) 세니크리비룩으로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 진입 억제제;
- [0679] (9) 라드하-108 (레셉톨) 및 BMS-663068로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV gp120 억제제;
- [0680] (10) 아플라비록, 비크리비룩, 마라비룩, 세니크리비룩, PRO-140, 아답타비르 (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), 니페비룩 (TD-0232), TD-0680, 및 vMIP (하이미푸)로 이루어진 군으로부터 선택된 CCR5 억제제;
- [0681] (11) 이발리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 CD4 부착 억제제;
- [0682] (12) 플레릭사포르, ALT-1188, vMIP 및 하이미푸로 이루어진 군으로부터 선택된 CXCR4 억제제;
- [0683] (13) 코비시스타트 및 리토나비르로 이루어진 군으로부터 선택된 약동학적 인핸서;
- [0684] (14) 데르마비르, 인터류킨-7, 플라케닐 (히드록시클로로퀸), 프로류킨 (알데스류킨, IL-2), 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n3, PEG화 인터페론 알파, 인터페론 감마, 히드록시우레아, 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), WF-10, 리바비린, IL-2, IL-12, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI), 게폰, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, 톨-유사 수용체 조정제 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 및 TLR-13), 런타톨리모드 및 IR-103으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역-기반 요법;
- [0685] (15) 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, 바이러스-유사 입자 백신 (가성비리온 백신), CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합물, rgp120 (에이즈박스(AIDSVAX)), 알박 HIV (vCP1521)/에이즈박스 B/E (gp120) (RV144), 레문, ITV-1, 콘트레 비르, Ad5-엔바-48, DC박스-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), 펜박스-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, 타트 오이(Tat Oyi) 백신, AVX-201, HIV-LAMP-박스, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조 백신, 타트이분, GTU-멀티HIV (FIT-06), AGS-004, gp140[텔타]V2.TV1+ MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, 히박스, 히박스-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, 비쉬레폴, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env 클레이드 C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, 프레박스타트, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, 콤비HIVvac, 애드박스, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 및 DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 백신, 뿐만 아니라 단량체 gp120 HIV-1 하위유형 C 백신 (노파르티스(Novartis)), HIV-트리믹스-mRNA, MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, 및 rcAd26.MOS1.HIV-Env로부터 선택된 HIV 백신;
- [0686] (16) HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 다르트®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체), 예컨대 BMS-936559, TMB-360, 및 바비투시맙, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (이필리루맙), VRC01, A32, 7B2, 10E8 및 VRC07로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV gp120 또는 gp41를 표적화하는 것, 뿐만 아니라 HIV 항체, 예컨대 VRC-07-523;
- [0687] (17) 히스톤 데아세틸라제 억제제, 예컨대 로미렙신, 보리노스타트, 파노비노스타트; 프로테아솜 억제제, 예컨대 벨케이트; 단백질 키나제 C (PKC) 활성화제, 예컨대 인돌라탐, 프로스트라틴, 인게놀 B 및 DAG-락톤, 이오노마이신, GSK-343, PMA, SAHA, BRD4 억제제, IL-15, JQ1, 디술프람, 및 암포테리신 B로 이루어진 군으로부터 선택된 잠복기 역전제;
- [0688] (18) 아조디카르본아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCp7) 억제제;
- [0689] (19) BMS-955176 및 GSK-2838232로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV 성숙 억제제;
- [0690] (20) 이텔라리십, AZD-8186, 부파를리십, CLR-457, 픽틸리십, 네라티닙, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, EN-3342, TGR-1202, 알펠리십, 두벨리십, UCB-5857, 타셀리십, XL-765, 게다톨리십, VS-5584, 코판리십, CAI 오로테이트, 페리포신, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, 파눌리십, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, 필라랄리십, BAY-1082439, 푸퀴티닙 메실레이트, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 소놀리십, LY-3023414, SAR-260301 및 CLR-1401로 이루어진 군으로부터 선택된 PI3K 억제제;
- [0691] (21) WO 2004/096286 (길리아드 사이언시스), WO 2006/110157 (길리아드 사이언시스), WO 2006/015261 (길리아드 사이언시스), WO 2013/006738 (길리아드 사이언시스), US 2013/0165489 (펜실베이니아 대학교), US20140221380 (제팰 토바코), US20140221378 (제팰 토바코), WO 2013/006792 (파마 리소시스), WO 2009/062285 (베링거 잉겔하임), WO 2010/130034 (베링거 잉겔하임), WO 2013/091096A1 (베링거 잉겔하임), WO

2013/159064 (길리아드 사이언시스), WO 2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO2012/003497 (길리아드 사이언시스), WO2014/100323 (길리아드 사이언시스), WO2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO2013/159064 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2012/003498 (길리아드 사이언시스)에 개시된 화합물; 및

[0692] (22) 반렉, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, 알리스포리비르, NOV-205, IND-02, 메텐케팔린, PGN-007, 아세만난, 감이문, 프롤라스틴, 1,5-디카페오일퀸산, BIT-225, RPI-MN, VSSP, H1바이랄(Hlviral), IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, MazF 유전자 요법, 블록에이드, ABX-464, SCY-635, 날트렉손 및 PA-1050040 (PA-040)으로 이루어진 군으로부터 선택된 HIV를 치료하기 위한 다른 약물; 및 AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, 디페리프론, 및 HS-10234로부터 선택된 HIV를 치료하기 위한 다른 약물.

[0693] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 US 2014-0221356 (길리아드 사이언시스, 인크.)에 개시된 화합물, 예를 들어 (2R,5S,13aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-8-히드록시-7,9-디옥소-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복스아미드, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-디플루오로벤질)-8-히드록시-7,9-디옥소-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복스아미드, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-7-히드록시-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복스아미드, (1R,4S,12aR)-7-히드록시-6,8-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복스아미드, (2R,5S,13aR)-8-히드록시-7,9-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복스아미드, 및 (1R,4S,12aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-7-히드록시-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복스아미드, US2015-0018298 (길리아드 사이언시스, 인크.) 및 US2015-0018359 (길리아드 사이언시스, 인크.)에 개시된 화합물이다.

[0694] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택된 상이한 치료제일 수 있고/거나, 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0695] 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학적 인핸서로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 역전사효소의 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다.

[0696] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 트리우메크® (돌루테그라비르+아바카비르 +라미부딘), 돌루테그라비르 + 아바카비르 술페이트 + 라미부딘, 알테그라비르, 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠프트리시타빈, TDF+FTC), 마라비록, 엠프비르티드, 엠티콤® (리백사®, 아바카비르 술페이트 +라미부딘, ABC+3TC), 트리지비르® (아바카비르 술페이트+지도부딘+라미부딘, ABC+AZT+3TC), 아데포비르, 아데포비르 디포복실, 스트리빌드® (엘비테그라비르+코비시스타트+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠프트리시타빈), 릴피비린, 릴피비린 히드록로라이드, 콤플레라® (에비프레라®, 릴피비린+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠프트리시타빈), 코비시스타트, 아트리플라® (에파비렌즈+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠프트리시타빈), 아타자나비르, 아타자나비르 술페이트, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 알루비아® (칼레트라®, 로피나비르+리토나비르), 리토나비르, 엠프트리시타빈, 아타자나비르 술페이트 + 리토나비르, 다루나비르, 라미부딘, 프롤라스틴, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 에파비렌즈, 콤비비르® (지도부딘+라미부딘, AZT+3TC), 에트라비린, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 인터페론, 디다노신, 스타부딘, 인디나비르, 인디

나비르 술페이트, 테노포비르 + 라미부딘, 지도부딘, 네비라핀, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 알테스류킨, 잘시타빈, 티프나비르, 암프레나비르, 델라비르딘, 델라비르딘 메실레이트, 라드하-108 (레셉톨), HI바이탈, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 에파비렌즈 + 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 포스파지드, 라미부딘 + 네비라핀 + 지도부딘, 아바카비르, 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제는 칼테그라비르 + 라미부딘, 아타자나비르 술페이트 + 코비시스타트, 아타자나비르 + 코비시스타트, 다루나비르 + 코비시스타트, 다루나비르 + 코비시스타트, 아타자나비르 술페이트 + 코비시스타트, 아타자나비르 + 코비시스타트로부터 추가로 선택된다.

[0697] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 트리우메크® (돌루테그라비르+아바카비르 +라미부딘), 돌루테그라비르 + 아바카비르 술페이트 + 라미부딘, 칼테그라비르, 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈, TDF+FTC), 마라비록, 엠티비르티드, 엠티콤® (리벡사®, 아바카비르 술페이트 +라미부딘, ABC+3TC), 트리지비르® (아바카비르 술페이트+지도부딘+라미부딘, ABC+AZT+3TC), 아데포비르, 아데포비르 디포복실, 스트리빌드® (엘비테그라비르+코비시스타트+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈), 릴피비린, 릴피비린 히드로클로라이드, 콤플레라® (에피프레라®, 릴피비린+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈), 코비시스타트, 아트리플라® (에파비렌즈+테노포비르 디소프록실 푸마레이트 +엠티리시타빈), 아타자나비르, 아타자나비르 술페이트, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 알루비아® (칼레트라®, 로피나비르+리토나비르), 리토나비르, 엠티리시타빈, 아타자나비르 술페이트 + 리토나비르, 다루나비르, 라미부딘, 프롤라스틴, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 에파비렌즈, 콤비비르® (지도부딘+라미부딘, AZT+3TC), 에트라비린, 벨피나비르, 벨피나비르 메실레이트, 인터페론, 디다노신, 스타부딘, 인디나비르, 인디나비르 술페이트, 테노포비르 + 라미부딘, 지도부딘, 네비라핀, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 알테스류킨, 잘시타빈, 티프나비르, 암프레나비르, 델라비르딘, 델라비르딘 메실레이트, 라드하-108 (레셉톨), HI바이탈, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 에파비렌즈 + 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 포스파지드, 라미부딘 + 네비라핀 + 지도부딘, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-8-히드록시-7,9-디옥소-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복사미드, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-디플루오로벤질)-8-히드록시-7,9-디옥소-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복사미드, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-7-히드록시-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복사미드, (1R,4S,12aR)-7-히드록시-6,8-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복사미드, (2R,5S,13aR)-8-히드록시-7,9-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복사미드, 및 (1R,4S,12aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-7-히드록시-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복사미드 아바카비르, 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제와 조합된다.

[0698] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0699] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0700] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제: 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 추가의 치료제: 엠티리시타빈 및 라미부딘과 조합된다.

[0701] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제: 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알

라페나미드, 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 및 제2 추가의 치료제 엠트리시타빈과 조합된다.

[0702] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 1 mg 내지 500 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0703] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; 또는 250-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 50 mg 내지 500 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 임의의 투여량의 화합물 (예를 들어, 약 1 mg 내지 약 150 mg의 화합물) 중 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0704] 특정 실시양태에서 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 (2R,5S,13aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-8-히드록시-7,9-디옥소-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복스아미드, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-디플루오로벤질)-8-히드록시-7,9-디옥소-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복스아미드, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-7-히드록시-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복스아미드, (1R,4S,12aR)-7-히드록시-6,8-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복스아미드, (2R,5S,13aR)-8-히드록시-7,9-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-2,3,4,5,7,9,13,13a-옥타히드로-2,5-메타노피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사제핀-10-카르복스아미드, 또는 (1R,4S,12aR)-N-(2,4-디플루오로벤질)-7-히드록시-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타히드로-1,4-메타노디피리도[1,2-a:1',2'-d]피라진-9-카르복스아미드와 조합된다.

[0705] 또한 본원은 HIV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HIV를 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제를 제공한다.

[0706] 또한 본원은 HIV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HIV를 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여된다.

[0707] 특정 실시양태에서, 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 과다증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 인간에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 과다증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0708] X. 암에 대한 조합 요법

- [0709] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 과다증식성 장애, 예컨대 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과다증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0710] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항암제일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 화학요법제, 면역요법제, 방사선요법제, 항신생물제, 항호르몬제, 항혈관신생제, 항섬유화제, 치료 항체, 티로신 키나제 억제제, JAK 억제제, 헛지호그 억제제, HDAC 억제제, 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR) 억제제, MMP9 억제제, LOXL 억제제, ASK1 억제제, PI3K 억제제, BTK 억제제, SYK 억제제, mTOR 억제제, AKT 억제제, 미토겐 또는 세포외 조절 키나제 (MEK) 억제제, Raf 키나제 (rafk) 차단제, CDK 억제제, JNK 억제제, MAPK 억제제, Raf 억제제, ROCK 억제제, Tie2 억제제, 미오-이노시톨 신호전달 억제제, 포스포리파제 C 차단제, 항-CD19 항체, 항-CD20 항체, 항-MN-14 항체, 항-TRAIL DR4 및 DR5 항체, 항-CD74 항체, 개별 환자의 종양의 유전자 구성에 기초한 암 백신, IDH1 억제제, BRD4 억제제, TPL2 억제제; A2B 억제제; TBK1 억제제; IKK 억제제; BCR 억제제, RAS/RAF/ERK 경로를 억제하는 작용제, 단백질 키나제 C (PKC) 조정제, 성장 인자 수용체, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr)의 조정제, 이뮤노글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동성 도메인을 갖는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 대식세포 콜로니 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB, 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원종양유전자, cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (국소 부착 키나제) 및 Bcr-Abl을 비롯한 티로신 키나제의 조정제, PKB 패밀리 키나제의 조정제, TGF 베타 수용체 키나제의 조정제, 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제, 및 CAAX 프로테아제의 억제제를 비롯한 Ras 종양유전자의 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제, 프로테아솜 억제제, 열 쇼크 단백질 HSP90 억제제, 조합 약물 및 면역요법, 및 과다증식성 장애, 예컨대 암을 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0711] 특정 실시양태에서 본 개시내용의 화합물은 정제로서 제제화되고, 이는 임의로 암을 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 암을 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 화학요법제, 면역요법제, 방사선요법제, 항신생물제, 항섬유화제, 항호르몬제, 항혈관신생제, 티로신 키나제 억제제, JAK 억제제, 헛지호그 억제제, HDAC 억제제, 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR) 억제제, MMP9 억제제, LOXL 억제제, ASK1 억제제, PI3K 억제제, BTK 억제제, SYK 억제제, mTOR 억제제, AKT 억제제, 미토겐 또는 세포외 조절 키나제 (MEK) 억제제, Raf 키나제 (rafk) 차단제, CDK 억제제, JNK 억제제, MAPK 억제제, Raf 억제제, ROCK 억제제, Tie2 억제제, 미오-이노시톨 신호전달 억제제, 포스포리파제 C 차단제, IDH1 억제제, BRD4 억제제, TPL2 억제제; A2B 억제제; TBK1 억제제; IKK 억제제; BCR 억제제, RAS/RAF/ERK 경로를 억제하는 작용제, 단백질 키나제 C (PKC) 조정제, 성장 인자 수용체, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 (EGFr), 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFr)의 조정제, 이뮤노글로불린-유사 및 표피 성장 인자 상동성 도메인을 갖는 티로신 키나제 (TIE-2), 인슐린 성장 인자-I (IGFI) 수용체, 대식세포 콜로니 자극 인자 (cfms), BTK, ckit, cmet, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체, Trk 수용체 (TrkA, TrkB, 및 TrkC), 에프린 (eph) 수용체, 및 RET 원종양유전자, cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (국소 부착 키나제) 및 Bcr-Abl을 비롯한 티로신 키나제의 조정제, PKB 패밀리 키나제의 조정제, TGF 베타 수용체 키나제의 조정제, 파르네실트랜스퍼라제, 게라닐-게라닐 트랜스퍼라제, 및 CAAX 프로테아제의 억제제를 비롯한 Ras 종양유전자의 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제, 프로테아솜 억제제, 열 쇼크 단백질 HSP90 억제제, 조합 약물 및 면역요법, 및 과다증식성 장애, 예컨대 암을 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.
- [0712] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 하기 중 1종 이상으로부터 선택된다:
- [0713] (1) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제: 항대사물/항암제, 예컨대 피리미딘 유사체 (플록수리딘, 카페시타빈, 및 시타라빈); 퓨린 유사체, 플레이트 길항제 및 관련 억제제, 항증식/항유사분열제, 예컨대 천연생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴, 빈크리스틴) 및 미세관, 예컨대 타산 (파클리탁셀, 도세탁셀), 빈블라스틴, 노코다졸, 에포틸론 및 나벨빈, 에피도도필로톡신 (에토포시드, 테니포시드); DNA 손상 작용제 (악티노마이신, 암사크린, 부술판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시톡산, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이포스파미드, 멜팔란, 메클로레타민, 미토마이신, 미톡산트론, 니트로소우레아, 프로카르바진, 탁술, 탁소테레, 테니포시드, 에토포시드, 트리에틸렌티오포스포르아미드); 항생

제, 예컨대 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 이다루비신, 안트라시클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신) 및 미토마이신; 효소 (L-아스파라긴을 전신 대사하고, 세포가 그 자신의 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않도록 하는 L-아스파라기나제); 항혈소판제; 항증식/항유사분열 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 시클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 클로람부실, 및 (헥사메틸멜라민 및 티오테파), 알킬 니트로소우레아 (BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신, 트라체네스-다카르바지닌 (DTIC); 항증식/항유사분열 항대사물, 예컨대 폴산 유사체 (메토틱세이트); 백금 배위 착물 (시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴), 프로카르바진, 히드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드; 호르몬, 호르몬 유사체 (에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 닐루타미드) 및 아로마타제 억제제 (레토로졸, 아나스트로졸); 항응고제 (헤파린, 합성 헤파린 염 및 트롬빈의 다른 억제제); 섬유소용해 작용제 (예컨대, 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제 및 우로키나제), 아스피린, 디피리다몰, 티클로피딘, 클로피도그렐; 항이동제; 항분비제 (브레벨린); 면역억제 타크롤리무스, 시클리무스 아자티오프린, 미코페놀레이트; 화합물 (TNP-470, 게니스테인) 및 성장 인자 억제제 (혈관 내피 성장 인자 억제제, 섬유모세포 성장 인자 억제제); 안지오텐신 수용체 차단제, 산화질소 공여자; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 세포 주기 억제제 및 분화 유도제 (트레티노인); 억제제, 토포이소머라제 억제제 (독소루비신 (아드리아마이신), 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 이다루비신, 이리노테칸 및 미톡산트론, 토포테칸, 이리노테칸), 코르티코스테로이드 (코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 및 프레드니솔론); 성장 인자 신호 전달 키나제 억제제; 기능장애 유도제, 독소, 예컨대 콜레라(Cholera) 독소, 리신, 슈도모나스(Pseudomonas) 외독소, 보르테텔라 페르투스시스(Bordetella pertussis) 아데닐레이트 시클라제 독소, 또는 디프테리아(diphtheria) 독소, 및 카스파제 활성화제, 염색질, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드 (시톡산, 엔독산, 엔독사나, 시클로스티), 알킬 술포네이트, 예컨대 부숴판, 임프로숴판 및 피포숴판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알프레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸렌로멜라민을 비롯한 에틸레루민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토포신 (특히 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TMI 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 파이II, 예를 들어 문헌 [Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신 A를 비롯한 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오키르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카르니노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, PEG화 리포솜 독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토틱세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데모프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트리에트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 헤스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜린; 디아지쿠온; 엘포르민; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 류코보린; 로니다민; 메이트산시노이드, 예컨대 메이트산 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 플루오로피리미딘; 폴린산; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK(r); 라죽산; 리죽신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리쿠오로트리메틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포프로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 파클리탁셀 (탁솔) 및 도세탁셀 (탁소테레); 클로람부실; 겐시타빈 (겐자르); 6-티오구아닌;

메르캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 백금; 이포스파미드; 미트록산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈 (나벨빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈 및 폴피리 (플루오로우라실, 류코보린 및 이리노테칸);

[0714] (2) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항호르몬제: 예를 들어 타목시펜 (놀마텍스 포함), 팔록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜을 비롯한 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM); 부신에서의 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제의 억제제, 예컨대 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트, 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸, 레트로졸 및 아나스트로졸, 및 항안드로젠, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린;

[0715] (3) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항혈관신생제: 레티노이드 산 및 그의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 수라민, 스쿠알라민, 메탈로프로테이나제-1의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제-2의 조직 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 플라스미노겐 활성화제 억제제-2, 연골-유래 억제제, 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀), 혈소판 인자 4, 프로타민 술페이트 (클루페인), 황산화 키틴 유도체 (대개 겹질로부터 제조됨), 황산화 폴리사카라이드 펩티도글리칸 복합체 (sp-pg), 스타우로스포린, 매트릭스 대사 조정제, 예컨대 예를 들어 프롤린 유사체 ((1-아세티딘-2-카르복실산 (LACA), 시스히드록시프롤린, d,l-3,4-데히드로프롤린, 티아프롤린, .알파.-디피리딜, 베타-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3h)-옥사졸론; 메토티렉세이트, 미톡산트론, 헤파린, 인터페론, 2 마크로글로불린-혈청, 침프-3, 키모스타틴, 베타-시클로텍스트린 테트라데카술페이트, 에포네마이신; 푸마길린, 골드 소듐 티오말레이트, d-페니실라민 (CDPT), 베타-1-항콜라게나제-혈청, 알파-2-항플라스민, 비산트렌, 로벤자리트 이나트륨, n-2-카르복시페닐-4-클로로안트라닐산 이나트륨 또는 "CCA", 탈리도미드; 혈관신생억제 스테로이드, 카르그복신아미놀리다졸; 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 BB94, 항체, 바람직하게는 하기 혈관신생 성장 인자에 대한 모노클로날 항체: 베타-FGF, 알파-FGF, FGF-5, VEGF 이소형, VEGF-C, HGF/SF, Ang-1/Ang-2 및 문헌 [Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364]에 개시된 화합물;

[0716] (4) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항섬유화제: 베타-아미노프로피리오니트릴 (BAPN), 리실 옥시다제의 활성 부위의 카르보닐 기와 반응하는 1급 아민, 보다 특히 카르보닐과의 결합 후에 공명에 의해 안정화되는 생성물을 생성하는 것, 예컨대 하기 1급 아민: 에밀레남아민, 히드라진, 페닐히드라진 및 그의 유도체, 세미카르바지드 및 우레아 유도체, 아미노니트릴, 예컨대 베타-아미노프로피리오니트릴 (BAPN) 또는 2-니트로에틸아민, 불포화 또는 포화 할로아민, 예컨대 2-브로모-에틸아민, 2-클로로에틸아민, 2-트리플루오로에틸아민, 3-브로모프로필아민, p-할로벤질아민, 셀레노호모시스테인 락톤, 구리 킬레이트화제, 간접 억제제, 예컨대 리실 옥시다제에 의한 리실 및 히드록시리실 잔기의 산화성 탈아미노화로부터 유래하는 알데히드 유도체를 차단하는 화합물, 예컨대 티올아민, 특히 D-페니실라민 또는 그의 유사체, 예컨대 2-아미노-5-메르캅토-5-메틸헥산산, D-2-아미노-3-메틸-3-((2-아세트아미도에틸)디티오)부탄산, p-2-아미노-3-메틸-3-((2-아미노에틸)디티오)부탄산, 소듐-4-((p-1-디메틸-2-아미노-2-카르복시에틸)디티오)부탄 술폰레이트, 2-아세트아미도에틸-2-아세트아미도에탄티올 술폰네이트, 소듐-4-메르캅토부탄술폰네이트 트리히드레이트, 미국 특허 번호 4,965,288, 미국 특허 번호 4,997,854, 미국 특허 번호 4,943,593, 미국 특허 번호 5,021,456; 미국 특허 번호 5,505,714; 미국 특허 번호 5,120,764; 미국 특허 번호 5,182,297; 미국 특허 번호 5,252,608 및 미국 특허 출원 번호 2004/0248871에 개시된 화합물;

[0717] (5) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 치료 항체: 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 알투모맙, 아마톡시맙, 아나투모맙, 아르시투모맙, 바비톡시맙, 벡투모맙, 베바시주맙, 비바투주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 칸투주맙, 카투막소맙, 세톡시맙, 시타투주맙, 식수투무맙, 클리바투주맙, 코나투무맙, 다라투무맙, 드로지투맙, 돌리고투맙, 두시기투맙, 데투모맙, 다세투주맙, 달로투주맙, 에크로백시맙, 엘로투주맙, 엔시톡시맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 파리에투주맙, 피클라투주맙, 피기투무맙, 플란보투맙, 푸투시맙, 가니투맙, 줌투주맙, 기렌톡시맙, 글렘바투무맙, 이브리투모맙, 이고보맙, 임가투주맙, 인다톡시맙, 이노투주맙, 인테투무맙, 이필리무맙, 이라투무맙, 라베투주맙, 렉사투무맙, 린투주맙, 로르보투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 민레투모맙, 미투모맙, 목세투모맙, 나르나투맙, 나프투모맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 노페투모맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 오나르투주맙, 오포르투주맙, 오레고보맙, 파니투무맙, 파르사투주맙, 파트리투맙, 켈투모맙, 페르투주맙, 핀투모맙, 프리투무맙,

라코투모맵, 라드레투맵, 킬로투무맵, 리톡시맵, 로바투무맵, 사투모맵, 시브로투주맵, 실톡시맵, 심투주맵, 솔리토맵, 타카투주맵, 타폴리투모맵, 테나투모맵, 테프로투무맵, 티가투주맵, 토시투모맵, 트라스투주맵, 투코투주맵, 우블리톡시맵, 벨투주맵, 보르세투주맵, 보투무맵, 잘루투무맵, 알렘투주맵, 벨투주맵, 아폴리주맵, 베바시주맵, 에프라투주맵, 토시투모맵, 갈릭시맵, 이브리투모맵, 루밀릭시맵, 밀라투주맵, 오비누투주맵, 오파투무맵, CC49 및 3F8, 여기서 항체는 추가로 방사성동위원소 입자, 예컨대 인듐 In 111, 이트륨 Y 90, 아이오딘 I-131로 표시되거나 이들과 조합될 수 있음;

- [0718] (6) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 JAK 억제제: 룩솔리티닙, 페드라티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, 레스타우르티닙, 파크리티닙, 모멜로티닙, XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543, 및 NS018;
- [0719] (7) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 헥시호그 억제제: 사리데깁;
- [0720] (8) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제: 프라시노스타트, 로미렙신, 보리노스타트 및 파노비노스타트;
- [0721] (9) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 티로신 키나제 억제제: 레스타우르티닙, 게피티닙, 에를로티닙 및 수니티닙;
- [0722] (10) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR) 억제제: US2009/0142345, US2011/0287011, WO2013/027802, WO2013/034933, 및 미국 가출원 번호 61/705,044에 개시된 억제제;
- [0723] (11) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 MMP9 억제제: 마리마스타트 (BB-2516), 시페마스타트 (Ro 32-3555), 및 WO2012/027721에 기재된 억제제;
- [0724] (12) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 LOXL 억제제: WO2009/017833에 기재된 항체, WO2009/017833, WO2009/035791 및 WO/2011/097513에 기재된 항체;
- [0725] (13) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 ASK1 억제제: WO2011/008709 및 WO/2013/112741에 기재된 화합물;
- [0726] (14) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 PI3K 억제제: 미국 특허 번호 7,932,260, 미국 가출원 번호 61/543,176; 61/581,528; 61/745,429; 61/745,437; 및 61/835,333에 기재된 화합물, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, 두벨리십, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, TGX221, RG-7666, CUDC-907, PQR-309, DS-7423, 파눌리십, AZD-8186, CLR-457, 픽틸리십, 네라티닙, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, EN-3342, UCB-5857, 타셀리십, INCB-040093, 필라팔리십, BAY-1082439, 푸퀴티닙 메실레이트, XL-765, 게다톨리십, VS-5584, 코판리십, CAI 오로테이트, 알펠리십, 부파를리십, BAY 80-6946, BYL719, PX-866, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, RP-6530, AS252424, LY294002, TG100115, LY294002, BEZ235, XL147 (SAR245408), SAR-245409, GDC-0941, BKM120, CH5132799, XL756, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 소놀리십, GDC-0980, CLR-1401, 페리포신 및 워트만닌;
- [0727] (15) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 BTK 억제제: 이브루티닙, HM71224, 오노-4059 및 CC-292;
- [0728] (16) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 SYK 억제제: 타마티닙 (R406), 포스타마티닙 (R788), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, 및 미국 특허 번호 8,450,321에 기재된 화합물;
- [0729] (17) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR 억제제: 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스, 데포롤리무스, OSI-027, AZD2014, CC-223, RAD001, LY294002, BEZ235, 라파마이신, Ku-0063794, 및 PP242;
- [0730] (18) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 AKT 억제제: 페리포신, MK-2206, GDC-0068 및 GSK795;
- [0731] (19) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 MEK 억제제: 트라메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, MEK162, PD-325901, PD-035901, AZD6244, 및 CI-1040;
- [0732] (20) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 CDK 억제제: AT-7519, 알보시딕, 팔보시클립 및 SNS-032;
- [0733] (21) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 JNK 억제제: CC-401;
- [0734] (22) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 MAPK 억제제: VX-702, SB203580 및 SB202190;
- [0735] (23) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 Raf 억제제: PLX4720;
- [0736] (24) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 ROCK 억제제: Rho-15;

- [0737] (25) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 Tie2 억제제: AMG-Tie2-1;
- [0738] (26) 미오-이노시톨 신호전달 억제제, 예컨대 문헌 [Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman 및 David Kerr, CRC press 1994, London]에 기재된 포스포리파제 C 차단제 및 미오이노시톨 유사체;
- [0739] (27) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 Bcl-2 패밀리를 억제하는 단백질 억제제: ABT-263, ABT-199 및 ABT-737;
- [0740] (28) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 IKK 억제제: BMS-345541;
- [0741] (29) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아솜 억제제: 보르테오미드;
- [0742] (30) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 키나제 C (PKC) 억제제: 브리오스타틴 1 및 엔자스타우린;
- [0743] (31) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 열 쇼크 단백질 HSP90 억제제: 겔다나마이신;
- [0744] (32) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 조합 약물: FR (플루다라빈, 리툽시맙), FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툽시맙), R-CHOP (리툽시맙 플러스 CHOP), R-CVP (리툽시맙 플러스 CVP), R-FCM (리툽시맙 플러스 FCM), R-ICE (리툽시맙-ICE), CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론), 하이퍼CVAD (과다분획화 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 시타라빈), ICE (이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드), MCP (미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론), 및 R MCP (R MCP); 및
- [0745] (33) 알데스류킨, 알보시딕, CHIR-12.12, ha20, 티옥세탄, PRO131921, SGN-40, WT-1 유사체 펩티드 백신, WT1 126-134 펩티드 백신, 자가 인간 종양-유래 HSPPC-96, GTOP-99 (마이박스(MyVax)®), 안티네오플라스톤 AS2-1, 안티네오플라스톤 A10, 항종양세포 글로불린, 베타 알레틴, 삼산화비소, 아미포스틴, 아미노캄프토테신, 레날리도미드, 카스포편진, 클로파라빈, 익사베필론, 클라드리빈, 클로람부실, 쿠르쿠민, 비노렐빈, 티피파르닙, 타네스피마이신, 실데나필 시트레이트, 데니류킨 디프티톡스, 심바스타틴, 에포에틴 알파, 펜레티니드, 필그라스티م, 메스나, 미톡산트론, 레날리도미드, 플루다라빈, 미코페놀레이트 모페틸, 벨라라빈, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 페그필그라스티م, 재조합 인터류킨-12, 재조합 인터류킨-11, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 사르그라마스틴, 림포카인-활성화 킬러 세포, 오메가-3 지방산, 재조합 인터페론 알파, 치료 동종 림프구 및 시클로스포린 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 다른 약물.
- [0746] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 이브루티닙, 알데스류킨, 알보시딕, 안티네오플라스톤 AS2-1, 안티네오플라스톤 A10, 항종양세포 글로불린, 아미포스틴 3수화물, 아미노캄프토테신, 삼산화비소, 베타 알레틴, ABT-263, ABT-199, ABT-737, BMS-345541, 보르테오미드, 브리오스타틴 1, 부숄판, 카르보플라틴, 캄파트-1H, CC-5103, 카르무스틴, 카스포편진 아세테이트, 클로파라빈, 시스플라틴, 클라드리빈 (류스타틴), 클로람부실 (류케탄), 쿠르쿠민, 시클로스포린, 시클로포스파미드 (시톡산, 엔독산, 엔독사나, 시클로스테틴), 데니류킨 디프티톡스, 텍사메타손, DT PACE, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)®, 아드리블라스틴), 독소루비신 히드로클로라이드, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에토포시드, 에베롤리무스 (RAD001), 펜레티니드, 필그라스티م, 펠팔란, 메스나, 플라보피리돌, 플루다라빈 (플루다라), 겔다나마이신 (17 AAG), 이포스파미드, 이리노테칸 히드로클로라이드, 익사베필론, 레날리도미드 (레블리미드(Revlimid)®), 림포카인-활성화 킬러 세포, 펠팔란, 메토트렉세이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 모텍사핀 가돌리늄, 미코페놀레이트 모페틸, 벨라라빈, 오블리메르센 오바토클락스, 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, PD0332991, PEG화 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 페그필그라스티م, 펜트스타틴 (니펜트), 페리포신, 프레드니솔론, 프레드니손, 셀리실립, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-12, 재조합 인터류킨-11, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 리툽시맙, 사르그라마스틴, 실데나필 시트레이트, 심바스타틴, 시롤리무스, 스티릴 솔폰, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 템시롤리무스, 탈리도미드, 치료 동종 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 빈크리스틴, 빈크리스틴 술페이트, 비노렐빈 디타르테이트, 보리노스타트 (SAHA), 보리노스타트, FR (플루다라빈, 리툽시맙), CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론), FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툽시맙), 하이퍼CVAD (과다분획화 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 시타라빈), ICE (이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드), MCP (미톡산트론, 클로람부실, 및 프레드니솔론), R-CHOP (리툽시맙 플러스 CHOP), R-CVP (리툽시맙 플러스 CVP), R-FCM (리툽시맙 플러스 FCM), R-ICE (리툽시맙-ICE), 및 R MCP (R MCP)로부터 선택된 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과수의 추가의 치료제와 조합된다.

- [0747] 제공되는 임의의 치료 방법은 다양한 병기의 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 예로서, 암 병기는 초기, 진행성, 국부 진행성, 완화, 불응성, 완화 후 재발성 및 점진성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0748] 또한, 대상체는 1종 이상의 표준 요법, 예컨대 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 수술 또는 그의 조합을 받고 있는 인간일 수 있다. 따라서, 1종 이상의 항암제는 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 수술 또는 그의 조합의 투여 전에, 그 동안, 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0749] 치유적 치료는 줄기 세포 이식 또는 치료와 함께 임의의 상기 언급된 요법으로 보충될 수 있거나, 또는 그와 조합될 수 있다. 변형된 접근법의 한 예는 방사선면역요법이며, 여기서 모노클로날 항체는 방사성동위원소 입자, 예컨대 인듐 In 111, 이트륨 Y 90, 아이오딘 I-131과 조합된다. 조합 요법의 예는 아이오딘-131 토시투모맵 (백사르(Bexxar)®), 이트륨-90 이브리투모맵 티옥세탄 (제발린(Zevalin)®), 백사르® 플러스 CHOP를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0750] 다른 치료 절차는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 조사, 줄기 세포 주입, 줄기 세포 지원 하의 골수 절제, 시험관내-처리된 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대 혈액 이식, 면역효소 기술, 약리학적 연구, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법, 및 비골수절제 동종 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.
- [0751] 또한 본원은 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 암을 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제를 제공한다.
- [0752] 또한 본원은 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암을 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 치료제와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0753] XI. 키트
- [0754] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 추가로, 예를 들어 톨-유사 수용체 (예를 들어, TLR-8)를 조정하는데 있어서의 사용에 대한, 예컨대 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는데 있어서의 사용에 대한, 사용 지침서를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 용도는 HIV, HBV, 또는 HCV 감염을 치료하는 것에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 용도는 HBV 감염을 치료하는 것에 대한 것이다. 사용 지침서는 일반적으로 서면 지침서이지만, 지침서가 담긴 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스크 또는 광 디스크)가 또한 허용된다.
- [0755] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 키트를 제공한다. 임의로, 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관에 의한 승인을 반영한, 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서가 이러한 용기(들)와 회합될 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과 성분인 존재하는 경우)은 개별 용기 내에 포장될 수 있거나, 또는 일부 성분은 교차-반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우에 1개의 용기 내에 조합될 수 있다. 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량으로 존재할 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 배합 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.
- [0756] XII. 화합물 제조
- [0757] 또한, 본원에 기재된 방법에 사용하는데 적합한 포장 내에 단위 투여량의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 자, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.
- [0758] 실시양태는 또한 대상 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는데 유용한 과정 및 중간체에 관한 것이다.
- [0759] 개시된 화합물을 합성하는데 유용한 통상적으로 공지된 화학적 합성 반응식 및 조건을 제공하는 많은 일반 참고 문헌이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013] 참조.)
- [0760] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 크로마토그래피 수단, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 정제용 박층 크로마토그래피, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 및 이온 교환 크로마토그래피를 비롯한 관련 기술분야에 공

지된 임의의 수단에 의해 정제될 수 있다. 정상 및 역상 뿐만 아니라 이온 수지를 비롯한 임의의 적합한 고정상이 사용될 수 있다. 가장 전형적으로, 개시된 화합물은 실리카 겔 및/또는 알루미나 크로마토그래피를 통해 정제된다. 예를 들어, 문헌 [Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; 및 Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969]을 참조한다.

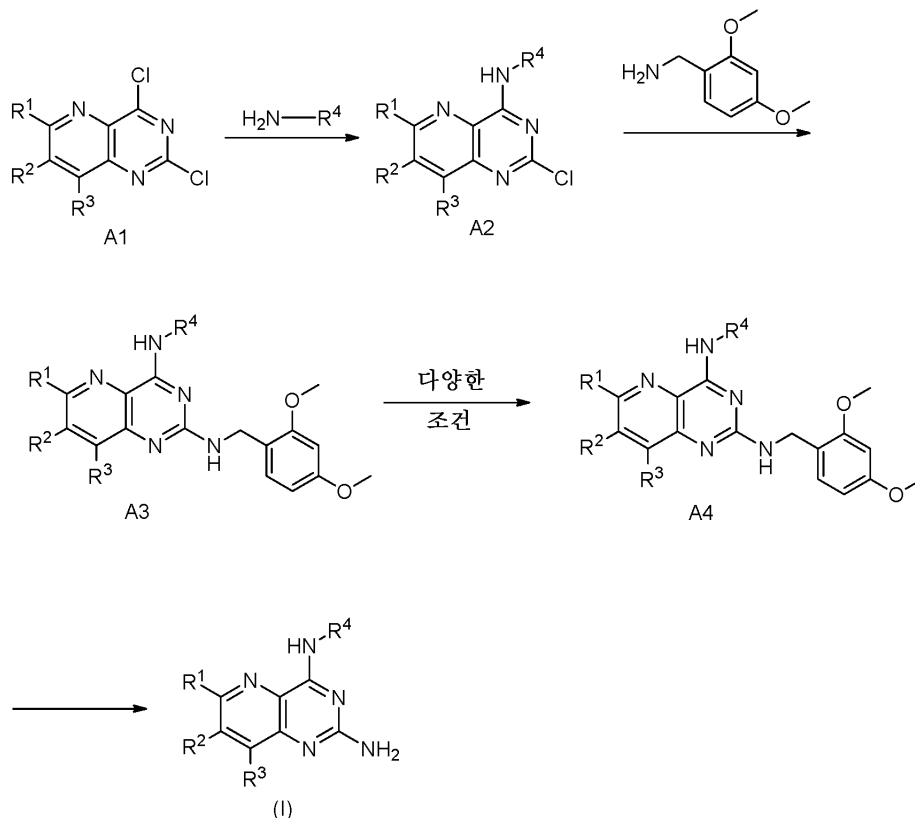
[0761] 대상 화합물의 제조를 위한 임의의 과정 동안, 관련된 임의의 분자 상의 감수성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있다. 이는 표준 저작물, 예컨대 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006]에 기재된 바와 같이 통상적인 보호기의 수단에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 편리한 후속 단계에서 관련 기술분야로부터의 공지된 방법을 사용하여 제거될 수 있다.

[0762] XIII. 실시예

[0763] 실시양태의 방법에 유용한 예시적인 화학 물질은 본원에서의 그의 일반적 제조를 위한 예시적 합성 반응식 및 하기의 구체적 예를 참고로 하여 이제 기재될 것이다. 통상의 기술자는, 본원에서 다양한 화합물을 수득하기 위해, 출발 물질을 적합하게 선택하여 궁극적으로 목적하는 치환기를 적절하게 보호의 존재 또는 부재 하에 반응식을 통해 전달하여 목적 생성물을 산출할 것임을 인지할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 목적하는 치환기 대신에, 반응식을 통해 전달될 수 있고 목적하는 치환기로 적절하게 대체될 수 있는 적합한 기를 이용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 게다가, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 반응식에 제시된 변환이 특정한 펜던트 기의 관능기와 상용성인 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인지할 것이다. 반응식에 도시된 각각의 반응은 바람직하게는 약 0°C 내지 사용된 유기 용매의 환류 온도에서 실행된다. 달리 명시되지 않는 한, 가변기는 화학식 I 또는 J와 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0764] 본 개시내용의 화합물의 대표적인 합성은 하기 반응식 및 하기의 특정한 예에 기재된다.

[0765] 반응식 1은 실시양태의 화합물의 대표적인 합성을 제시한다. 방법론은 매우 다양한 관능기와 상용성이다.

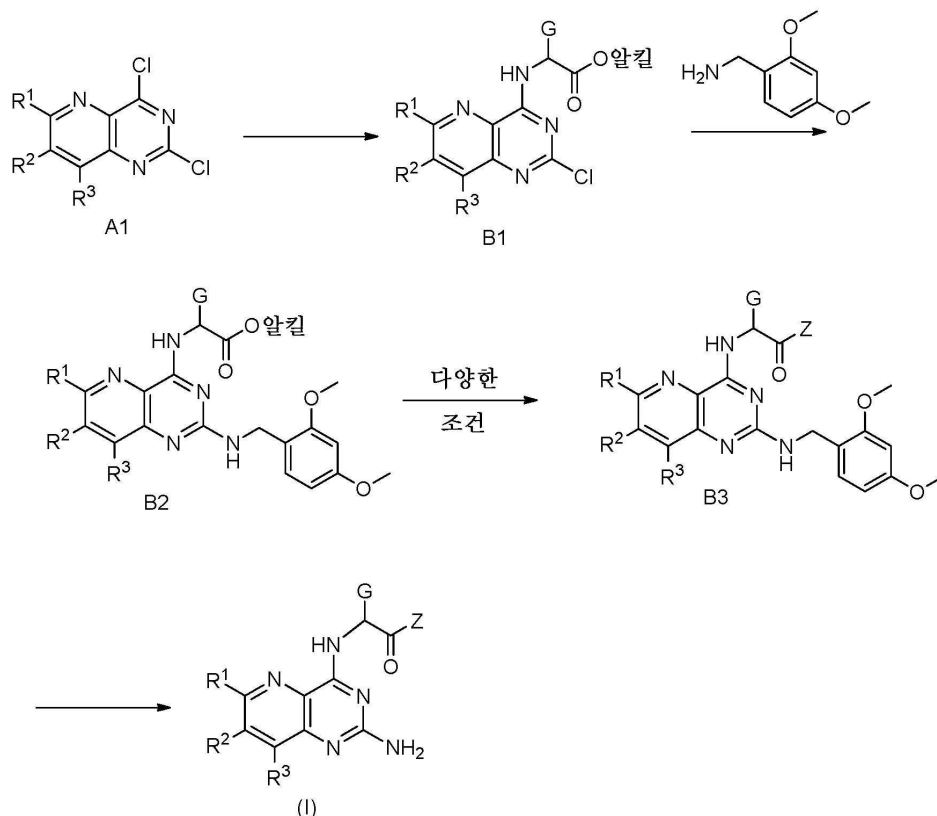


[0766]

[0767] 반응식 1에서, 화학식 A1 (여기서 R¹, R², 및 R³은 본원에 정의된 바와 같거나 또는 R¹, R², 및 R³의 적합하게 보호된 유도체임)의 화합물은 실온에서 적합한 염기 (예컨대 DIPEA)의 존재 하에 친핵성 아민과의 반응에 의해 상

응하는 4-아미노,2-클로로 헤테로사이클로 전환된다. 이어서, 화학식 A2의 화합물은 승온에서 2,4-디메톡시벤질아민으로 처리되어 화학식 A3의 2,4-디아미노피리미딘을 생성한다. R^1 , R^2 , 및 R^3 이 다양화가능한 화학적 기예컨대 Cl 또는 Br인 경우에, 시안화, 친핵성 방향족 치환, 및 금속 촉매된 교차 커플링 반응 예컨대 스즈키 커플링을 포함한 다양한 방법에 의한 R^1 , R^2 , 및 R^3 의 추가의 대체는 수행되어 화학식 A4의 생성물을 제공한다. 적합한 산 (예컨대 트리플루오로아세트산)으로의 처리는 화학식 I 또는 J의 특정 화합물로 이어진다. 적합한 경우에, 다른 이탈기가 A1의 Cl 기(들) 대신에 사용될 수 있다.

[0768] 반응식 2는 화학식 I 또는 J의 특정 화합물을 제조하는데 사용되는 일반적 경로를 기재한다.

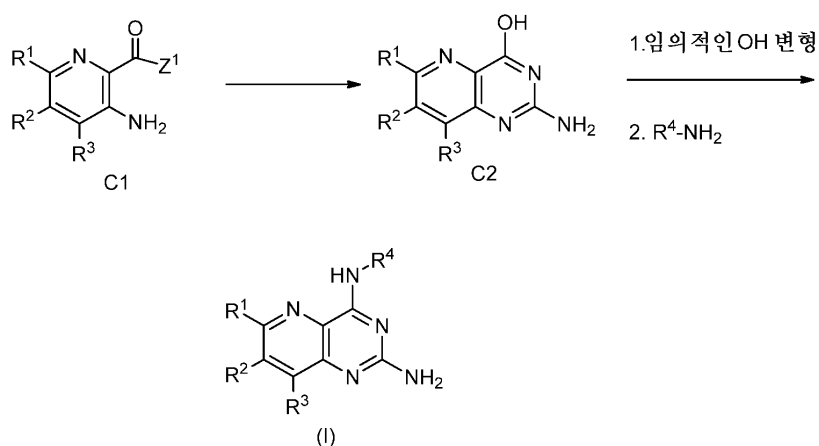


[0769]

[0770]

화학식 A1 (여기서 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같거나 또는 R^1 , R^2 , 및 R^3 의 적합하게 보호된 유도체임)의 2,4-디클로로 피리도-피리미딘은 실온에서 적합한 염기 (예컨대 DIPEA)의 존재 하에 아미노산 에스테르 (예컨대 L-노르발린 메틸 에스테르)와의 반응에 의해 상응하는 4-아미노,2-클로로 헤테로사이클로 전환되어 G가 아미노산의 측쇄인 화학식 B1의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 B1의 화합물은 적합한 온도 (예컨대 약 135℃)에서 마이크로웨이브 반응기에서 2,4-디메톡시벤질아민으로 처리되어 화학식 B2의 2,4-디아미노피리미딘을 생성한다. 적합한 염기 (예컨대 수성 KOH/THF)로의 처리를 통한 에스테르 기의 가수분해는 Z가 히드록실인 화학식 B3의 생성물을 제공한다. 생성된 카르복실산의 추가의 반응은 다양한 아민으로의 HATU-촉진된 아미드 형성을 통한 Z의 변형으로 이어진다. 이어서, 실온에서의 적합한 산 (예컨대 트리플루오로아세트산)으로의 보호기 제거는 화학식 J 또는 I의 특정 화합물로 이어진다.

[0771] 반응식 3은 실시양태의 화합물의 대표적인 합성을 제시한다. 방법론은 매우 다양한 관능기와 상용성이다.

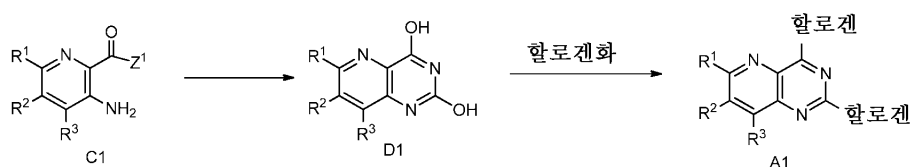


[0772]

[0773] 화학식 C1 (여기서 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같거나 또는 R^1 , R^2 , 및 R^3 의 적합하게 보호된 유도체인)고, Z^1 은 NH_2 또는 O-알킬임)의 아마이드는 적합한 반응 조건 하에, 화학식 C2의 화합물로 전환된다. 예를 들어, 화학식 C1의 화합물은 C2를 제공하기 위한 적합한 조건 하에 클로로포름아미딘 히드록로라이드와 접촉된다. 히드록실 기는, R^4-NH_2 와의 접촉 전에, 예를 들어 임의의 적합한 이탈기, 예컨대 토실 기를 도입함으로써 추가로 변형될 수 있다. 대안적으로, R^4-NH_2 는 적합한 조건 하에 적합한 커플링 작용제, 예를 들어, BOP 시약의 존재 하에 C2에 직접적으로 커플링될 수 있다.

[0774]

추가적으로, 화학식 A1 (여기서 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같거나 또는 R^1 , R^2 , 및 R^3 의 적합하게 보호된 유도체인)의 화합물은 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. A1이 추가로 변형되어 본원에 보다 완전하게 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다.



[0775]

[0776] 상기 기재된 바와 같이 C1은 적합한 작용제, 예컨대 트리포스젠 및 디옥산과 접촉되어 D1의 화합물을 생성한다. 화합물 D1은 적합한 조건, 예컨대 $POCl_3$ 및 PCl_5 로의 처리 하에 추가로 할로겐화되어 화학식 A1의 화합물을 제공할 수 있다.

[0777]

특정 경우에, 상기 공정은 본 개시내용의 화합물의 염을 형성하는 단계를 추가로 수반한다. 실시양태는 본원에 기재된 다른 공정; 및 본원에 기재된 임의의 공정에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

[0778]

달리 나타낸 바를 제외하고는, 본 발명의 실시양태의 방법 및 기술은 일반적으로 관련 기술분야에 널리 공지되고 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 논의된 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같은 통상적인 방법에 따라 수행된다. 예를 들어, 문헌 [Loudon, Organic Chemistry, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013]을 참조한다.

[0779]

본원에 제공된 실시예는 본원에 개시된 화합물 뿐만 아니라 화합물을 제조하는데 사용되는 중간체의 합성을 기재한다. 본원에 기재된 개별 단계는 조합될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 화합물의 별개의 배치는 조합된 다음에 후속 합성 단계에 전달될 수 있는 것으로 이해된다.

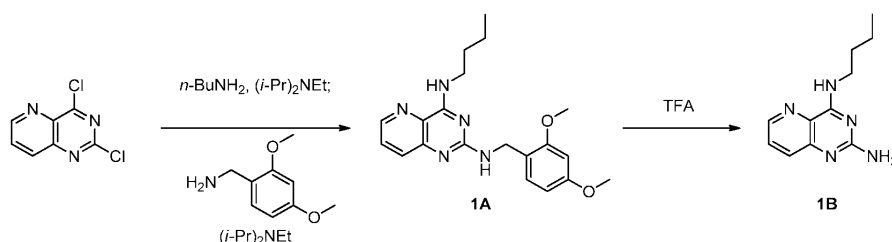
[0780]

실시예의 하기 기재에서, 구체적 실시양태가 기재된다. 이들 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본

개시내용의 특정 실시양태를 실시할 수 있도록 충분히 상세하게 기재된다. 다른 실시양태가 이용될 수 있고, 논리적 및 다른 변화가 개시내용의 범주로부터 벗어남 없이 이루어질 수 있다. 하기 기재는, 따라서, 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0781] 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 입체화학이 모든 경우에서 결정되지는 않더라도, 본 발명의 방법은 일반적으로 특정한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 목적 생성물로서 제공한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 특정한 입체중심의 입체화학이 결정되지 않은 경우에, 화합물은 심지어 화합물이 실질적으로 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수할지라도 임의의 입체화학을 그 특정한 입체중심에서 제시하지 않으면서 드로잉된다.

[0782] 실시예 1



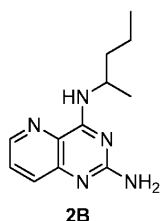
[0783]

[0784] N⁴-부틸-N²-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (1A)의 합성: THF (2 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (CAS# 39551-54-7, 아스타테크, 인크.(Astatech, Inc.)에 의해 공급됨) (50 mg, 0.25 mmol)의 용액에 부탄-1-아민 (0.03 mL, 0.28 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.19 mL, 1.25 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물 (1A)을 플래쉬 크로마토그래피 후에 수득하였다. MS (m/z): 368.14 [M+H]⁺.

[0785] N⁴-부틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (1B)의 합성: 1A를 트리플루오로아세트산 (3 mL) 중에 용해시켰다. 30분 후, 반응물을 물 및 메탄올로 희석하였다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 메탄올과 3회 공증발시키고, 메탄올 중에서 여과하여 표제 생성물 1B를 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

[0786] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.59 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.43 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (m/z): 218.10 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.6.

[0787] 실시예 2



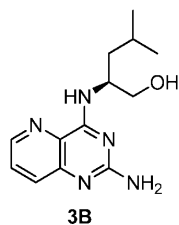
[0788]

[0789] N²-(2,4-디메톡시벤질)-N⁴-(펜탄-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (2A)의 합성: 2A를 1A의 제조에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 2-아미노펜탄으로 대체하여 합성하였다. MS (m/z) 382.17 [M+H]⁺.

[0790] N⁴-(펜탄-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (2B)의 합성: 2B를 1B에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하여 표제 화합물 (2B)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0791] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.61 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 1.74 (dtd, J = 13.5, 8.3, 6.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (m/z) 232.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.5.

[0792] 실시예 3



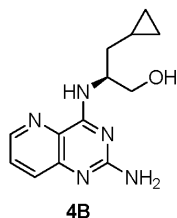
[0793]

[0794] (S)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸펜탄-1-올 (3A)의 합성: 3A를 1A에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (S)-(+)-류신올로 대체하여 합성하였다. MS (m/z) 412.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0795] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4-메틸펜탄-1-올 (3B)의 합성: 3B를 1B의 제조에 대해 상기 기재된 절차를 이용함으로써 합성하여 표제 화합물 (3B)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0796] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.62 (dd, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 3.71 (h, J = 6.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.52 (tq, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 6.4 Hz, 6H). MS (m/z) 262.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.6

[0797] 실시예 4



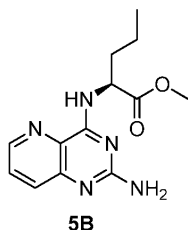
[0798]

[0799] (S)-3-시클로프로필-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올 (4A)의 합성: 4A를 1A의 제조에 대해 상기 기재된 절차를 이용하며, 부탄-1-아민을 (2S)-2-아미노-3-시클로프로필프로판-1-올 HCl 염으로 대체하여 제조하였다. MS (m/z) 410.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0800] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-시클로프로필프로판-1-올 (4B)의 합성: 4B를 1B에 대해 상기 기재된 절차에 따라 합성하여 표제 화합물 (4B)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0801] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.62 (dd, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (dq, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.65 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 0.78 (dddd, J = 15.0, 10.1, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 0.45 (dddd, J = 11.1, 9.4, 7.9, 4.6 Hz, 2H), 0.19 - 0.07 (m, 2H). MS (m/z) 260.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.6

[0802] 실시예 5



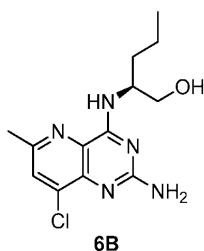
[0803]

[0804] (S)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜타노에이트 (5A)의 합성: 5A를 1A에 대해 기재된 일반적 절차를 이용하며, 부탄-1-아민을 (S)-메틸 2-아미노펜타노에이트로 대체하여 제조하였다. MS (m/z) 426.19 [M+H]⁺.

[0805] (S)-메틸 2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜타노에이트 (5B)의 합성: 5B를 1B에 대해 상기 기재된 절차에 따라 합성하여 표제 화합물 (5B)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0806] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (m/z) 276.13 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.8.

[0807] 실시예 6



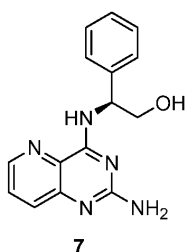
[0808]

[0809] (S)-2-((8-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (6A)의 합성: 6A를 1A에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (S)-메틸 2-아미노펜타노에이트로 대체하고 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 대신에 2,4,8-트리클로로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘으로부터 대신 출발하여 제조하였다. MS (m/z) 446.20 [M+H]⁺.

[0810] (S)-2-((2-아미노-8-클로로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (6B)의 합성: 6B를 1B에 대해 상기 기재된 절차에 따라 제조하여 표제 화합물 (6B)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0811] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.84 (s, 1H), 4.55 (ddd, J = 12.6, 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 3H), 1.51 - 1.35 (m, 3H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 4H). MS (m/z) 296.18 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.6.

[0812] 실시예 7

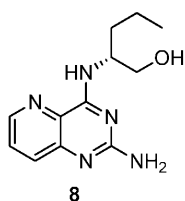


[0813]

[0814] 화합물 7, (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-페닐에탄올을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올로 대신 대체하여 표제 화합물 (7)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0815] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.68 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.7. MS (m/z) 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0816] 실시예 8

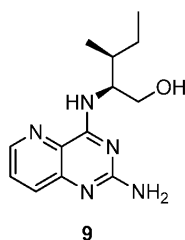


[0817]

[0818] 화합물 8, (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올을 상기 보고된 화합물 1B의 합성에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (R)-2-아미노펜탄-1-올로 대신 대체하여 표제 화합물 (8)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0819] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.55 (dq, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.56. MS (m/z) 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0820] 실시예 9

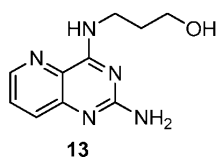


[0821]

[0822] 화합물 9, (2S,3S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸펜탄-1-올을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (2S,3S)-2-아미노-3-메틸펜탄-1-올로 대신 대체하여 표제 화합물 (9)를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0823] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.58 (dddd, J = 16.8, 11.2, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.71. MS (m/z) 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0836] 실시예 13

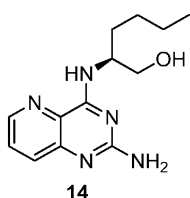


[0837]

[0838] 화합물 13, 3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 2 단계 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 프로판올아민으로 대신 대체하여 표제 화합물 (13)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0839] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.62 (td, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 2H), 3.80 (dt, J = 11.7, 6.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.58. MS (m/z) 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0840] 실시예 14

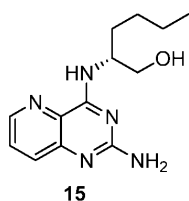


[0841]

[0842] 화합물 14, (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (S)-2-아미노헥산-1-올로 대신 대체하여 표제 화합물 (14)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0843] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.63 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.53 (dq, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.31 (m, 4H), 1.01 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.63. MS (m/z) 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0844] 실시예 15

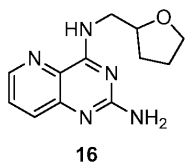


[0845]

[0846] 화합물 15, (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (R)-2-아미노헥산-1-올로 대신 대체하여 표제 화합물 (15)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0847] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.66 - 8.59 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 4H), 1.03 - 0.82 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.60. MS (m/z) 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0848] 실시예 16

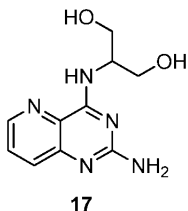


[0849]

[0850] 화합물 16, N⁴-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 (테트라히드로푸란-2-일)-메탄아민으로 대신 대체하여 표제 화합물 (16)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0851] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.62 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.24 (qd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 3H), 2.16 - 1.82 (m, 3H), 1.71 (ddt, J = 11.6, 8.0, 6.5 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.50. MS (m/z) 246.1 [M+H]⁺.

[0852] 실시예 17

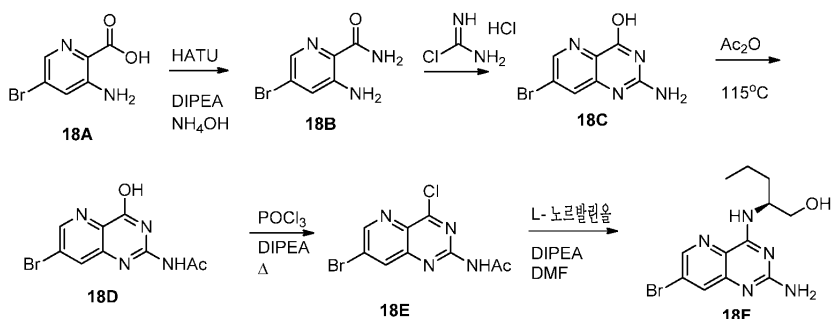


[0853]

[0854] 화합물 17, 2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1,3-디올을 상기 보고된 화합물 1B에 대한 절차에 따르며, 부탄-1-아민을 2-아미노프로판-1,3-디올로 대신 대체하여 표제 화합물 (17)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0855] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.54 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 5.5 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.66. MS (m/z) 236.1 [M+H]⁺.

[0856] 실시예 18



[0857]

[0858] 3-아미노-5-브로모피롤린아미드 (18B)의 합성: DMF (11 ml, 0.1 M) 중 3-아미노-5-브로모피롤린산 18A (300 mg, 1.38 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU (598 mg, 1.57 mmol, 1.1 당량)에 이어서 DIPEA (0.48 mL, 2.76 mmol, 2 당량) 및 수산화암모늄 (0.8 mL, 5.55 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반되도록 하였다. 물 (50 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (3회). 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물 (18B)을 플래쉬 크로마토그래피 후에 수득하였다. MS (m/z): 216.8

$[M+H]^+$

[0859] 2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (18C)의 합성: 3-아미노-5-브로모피콜린아미드 (18B) (205 mg, 0.1 mmol, 1 당량)가 들은 플라스크에 클로로포름아마딘 히드록로라이드 (140 mg, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 165℃로 밤새 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 여과하고, 물 및 에틸 에테르로 세척하였다. 잔류물을 공기 건조되도록 하여 2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (1C)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z): 239.9 $[M+H]^+$

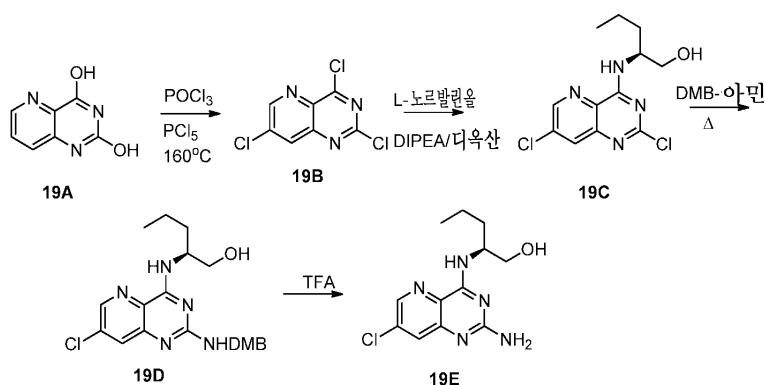
[0860] N-(7-브로모-4-히드록시피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (18D)의 합성: 2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (1C) (155 mg, 0.64 mmol, 1 당량)이 들은 플라스크에 아세트산 무수물 (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 115℃로 4시간 동안 가열하였다. 이것을 감압 하에 농축시켰다. 이것을 여과하고, 디에틸 에테르 및 헥산으로 세척하고 공기 건조되도록 하여 N-(7-브로모-4-히드록시피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (18D)를 수득하였다. MS (m/z): 282.9 $[M+H]^+$.

[0861] N-(7-브로모-4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (18E)의 합성: N-(7-브로모-4-히드록시피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (18D) (200 mg, 0.71 mmol, 1 당량)의 용액에 아세토니트릴 (2 ml) 및 POCl₃ (1 ml)에 이어서 DIPEA (0.12 mL, 0.71 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 환류하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 여기에 물 (20 mL)을 첨가한 다음, EtOAc (3시간)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 생성물 N-(7-브로모-4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (18E)를 수득하였다. MS (m/z): 298.9 $[M+H]^+$.

[0862] (S)-2-((2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (18F)의 합성: N-(7-브로모-4-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (18E) (215 mg, 0.71 mmol, 1 당량)의 용액에 DMF (1.5 ml)에 이어서 DIPEA (0.38 mL, 2.1 mmol, 3 당량) 및 (S)-(+)-2-아미노-1-펜탄올 (55 mg, 3.6 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반되도록 하였다. 이것을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (18F)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0863] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 3H), 1.41 - 1.24 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 5H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -77.52. MS (m/z): 368.2 $[M+H]^+$.

[0864] 실시예 19



[0865]

[0866] 2,4,7-트리클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (19B)의 합성: 피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디올 (19A) (200 mg, 1.2 mmol, 1 당량)이 들은 마이크로웨이브 바이알에 POCl₃ (2.5 mL) 및 PCl₅ (1.53 g, 7.4 mmol, 6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 160℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 236.6 $[M+H]^+$.

[0867] (S)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19C)의 합성: 2,4,7-트리클로로피리도

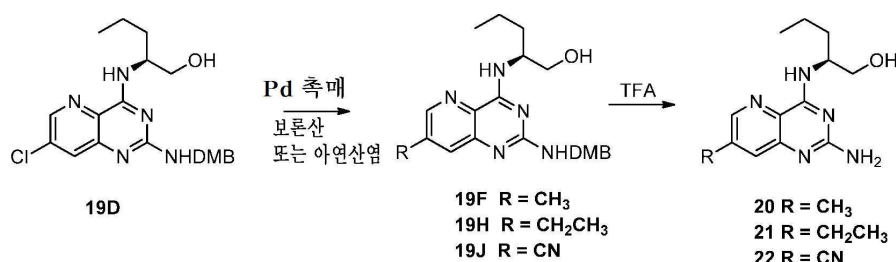
[3,2-d]피리미딘 (19B) (160 mg, 0.68 mmol, 1 당량)의 용액에 디옥산 (4 mL)에 이어서 DIPEA (0.18 mL, 1.2 mmol, 1.5 당량) 및 (S)-(+)-2-아미노-1-펜탄올 (85 mg, 0.82 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이것을 감압 하에 농축시키고, 그대로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 301.1[M+H]⁺.

[0868] (S)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19D)의 합성: (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19C) (206 mg, 0.68 mmol, 1 당량)의 용액에 디옥산 (4 mL)에 이어서 DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol, 2 당량) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.30 mL, 2.0 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 432.2 [M+H]⁺.

[0869] (S)-2-((2-아미노-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19E)의 합성: (S)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19D) (35 mg, 0.08 mmol, 1 당량)의 용액에 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (19E)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

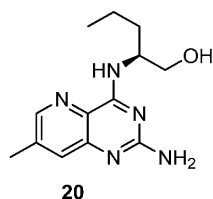
[0870] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.28 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.59 (d, J = 80.2 Hz). MS (m/z): 282.1 [M+H]⁺.

[0871] 실시예 20-22에 대한 반응식



[0872]

[0873] 실시예 20



[0874]

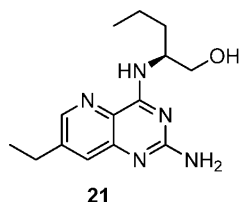
[0875] (S)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19F)의 합성: (S)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19D) (25mg, 0.06 mmol, 1 당량)이 들은 바이알에 메틸보론산 (8 mg, 0.14 mmol, 2.5 당량), 삼염기성 인산칼륨 (37 mg, 0.17 mmol, 3 당량), 팔라듐(0)-테트라키스(트리페닐포스핀) (7 mg, 0.006 mmol, 0.1 당량)을 디옥산 (2 mL) 및 물 (2 mL)과 함께 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다. MS (m/z): 474.3 [M+H]⁺.

[0876] (S)-2-((2-아미노-7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (20)의 합성: 19F가 들은 플라스크에 THF (2 mL), 물 (2 mL)에 이어서 2,3-디클로로-5,6-디시아노벤조퀴논 (26 mg, 20.11 mmol, 2 당량)을 첨가하였

다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 정제를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 수행하여 표제 화합물 (20)을 수득하였다.

[0877] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 1H), 3.70 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (m/z): 262.1 [M+H]⁺.

[0878] 실시예 21

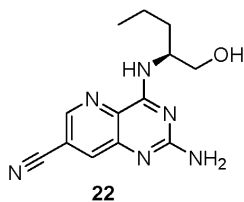


[0879]

[0880] (S)-2-((2-아미노-7-에틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (21)의 합성을 20에 대해 사용된 절차에 따르며, 메틸보론산 대신에 에틸보론산을 대신 사용하여 제조하였다.

[0881] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 - 8.30 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (tdd, J = 8.3, 6.5, 2.2 Hz, 2H), 1.43 (dddd, J = 12.4, 7.4, 5.1, 2.5 Hz, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (m/z): 276.2 [M+H]⁺.

[0882] 실시예 22

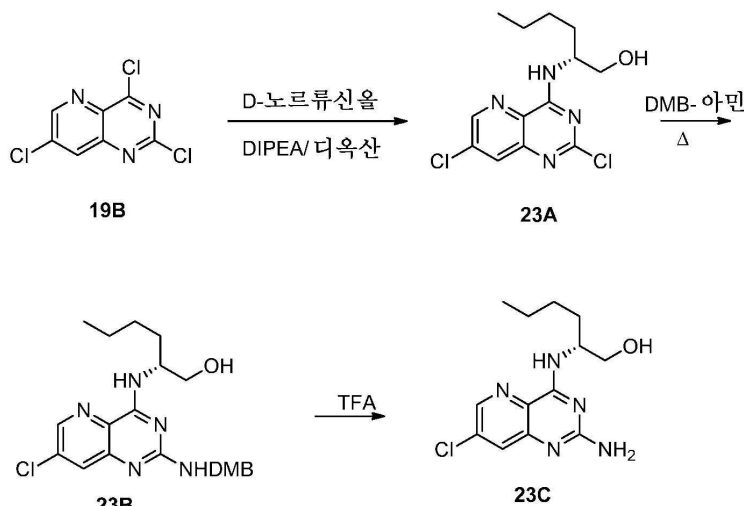


[0883]

[0884] (S)-2-아미노-4-((1-히드록시펜탄-2-일)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-7-카르보니트릴 (22)의 합성을 20에 대해 사용된 2 단계 절차에 따르며, 메틸보론산 대신에 Zn(CN)₂를 대신 사용하여 제조하였다.

[0885] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.95 - 2.68 (m, 3H), 0.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 0.02 (t, J = 7.4 Hz, 4H). MS (m/z): 273.3 [M+H]⁺.

[0886] 실시예 23



[0887]

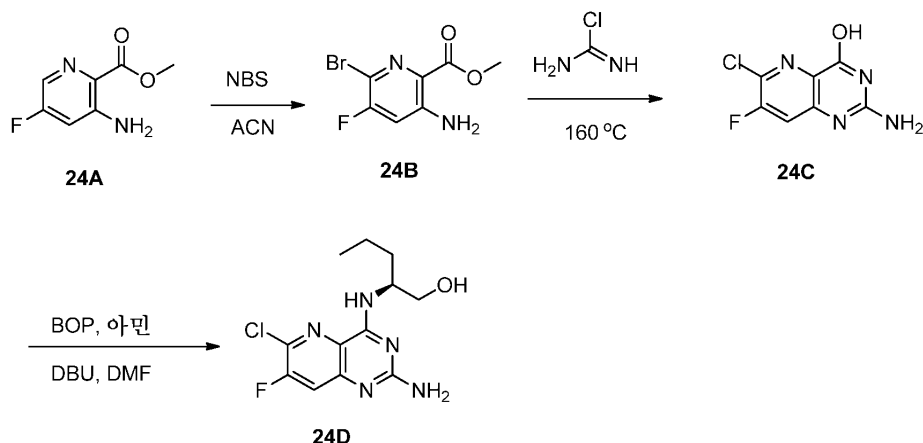
[0888] (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (23A)의 합성: 2,4,7-트리클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (19B) (45 mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액에 디옥산 (4 ml)에 이어서 DIPEA (41 μ L, 0.23 mmol, 1.2 당량) 및 (R)-(-)-2-아미노-1-헥산을 97% (24.7 mg, 0.21 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이것을 감압 하에 농축시키고, 그대로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 316.2[M+H]⁺.

[0889] (R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (23B)의 합성: (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (23A) (60 mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액에 디옥산 (4 ml)에 이어서 DIPEA (68 μ L, 0.38 mmol, 2 당량) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (85 μ L, 3.0 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 446.9 [M+H]⁺.

[0890] (R)-2-((2-아미노-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (23C)의 합성: (R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (20B) (50 mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액에 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (23C)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0891] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.24 (m, 5H), 1.01 - 0.79 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.61. MS (m/z): 296.2 [M+H]⁺.

[0892] 실시예 24



[0893]

[0894] 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로피콜리네이트 (24B)의 합성: 메틸 3-아미노-5-플루오로피콜리네이트 (24A) (270 mg, 0.22 mmol, 1 당량)의 용액에 아세트니트릴 (5 mL) 및 N-브로모숙신이미드 (310 mg, 0.24 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 250.2 [M+H]⁺.

[0895]

2-아미노-6-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (24C)의 합성: 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로피콜리네이트 (24B) (200 mg, 0.80 mmol, 1 당량)가 들은 플라스크에 클로로포름아마딘 히드로클로라이드 (185 mg, 1.61 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 165°C로 밤새 가열하였다. 이것을 실온으로 냉각되도록 하고, 이것을 여과하고, 물 및 에틸 에테르로 세척하였다. 잔류물을 공기 건조되도록 하여 표제 화합물 (24C)을 수득하였다. 대략적으로, 생성물 25%는 상응하는 부산물 2-아미노-6-브로모-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올이었다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS (m/z): 260.0 [M+H]⁺.

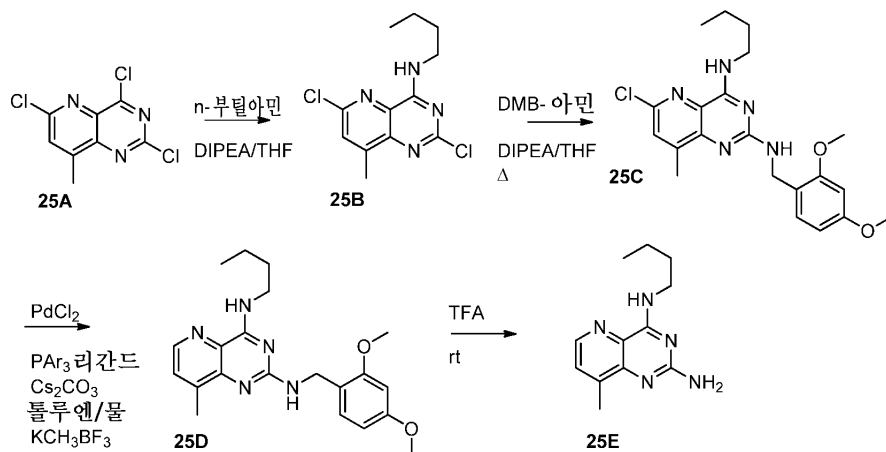
[0896]

2-아미노-6-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (24D)의 합성: 2-아미노-6-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (24C) (50 mg, 0.23 mmol, 1 당량)이 들은 플라스크에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 97% (BOP 시약) (123 mg, 0.28 mmol, 1.2 당량), (S)-(+)-2-아미노-1-펜탄올, 97% (48 mg, 0.47 mmol, 2 당량) 및 DBU (105 μL, 0.70 mmol, 3 당량) 및 DMF (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (24D)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0897]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.86 - 7.63 (m, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 1H), 3.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.61 (m, 3H), 1.56 - 1.35 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.54, -110.63 (d, J = 8.2 Hz). MS (m/z): 300.2 [M+H]⁺.

[0898] 실시예 25

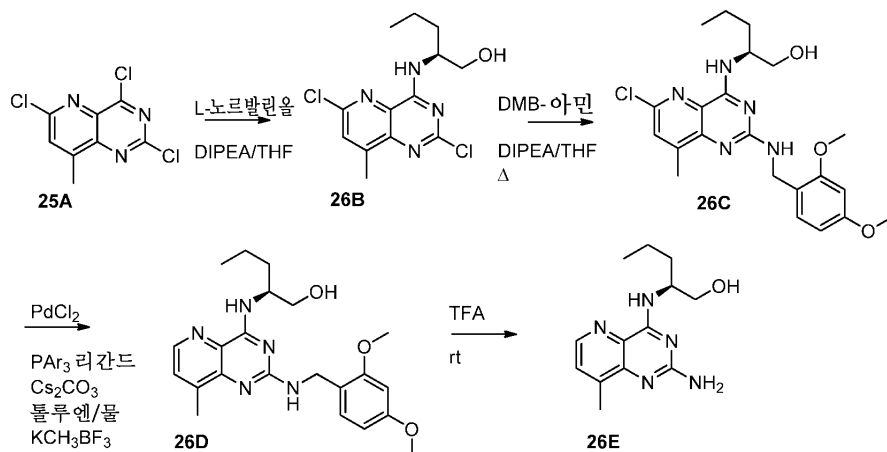


[0899]

[0900] N^4 -부틸-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (25E)의 합성. 중간체 25A로부터 출발하여, 실온에서 THF/DIPEA 중 1.05 당량 부탄-1-아민으로 처리하여 25B를 수득하였으며, 이를 잔류물로 농축시키고, 직접 이월하였다. THF/DIPEA 중 과량의 2,4-디메톡시벤질아민과 함께 가열하여 특징적인 MS (m/z): 416.2 $[M+H]^+$ 를 갖는 화합물 25C를 수득하였다. 문헌 [Hasnik et al., Synthesis, 2009, 1309-1317]에 의해 보고된 절차에 따라, 포타슘 메틸트리플루오로보레이트를 통한 예상된 6-메틸화 대신에, 중간체 헤테로아릴-Pd 착물의 가양성자분해는 주로 25D의 단리로 이어지고, 최종적으로 과량의 TFA 중 25D의 처리 시 N^4 -부틸-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 25E로 이어지고, HPLC를 통해 최종 정제하여 표제 화합물 (25E)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0901] 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.1Hz, 1H), 3.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.6. MS (m/z): 232.1 $[M+H]^+$.

[0902] 실시예 26



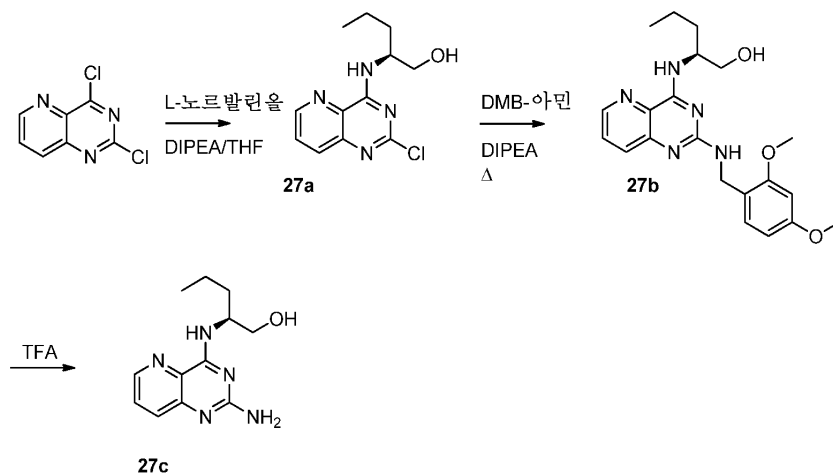
[0903]

[0904] (S)-2-((2-아미노-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (26E)의 합성: 중간체 25A로부터 출발하고 및 25E의 합성에 대해 상기 보고된 합성 순서에 따르지만, 부탄-1-아민 대신에 L-노르발린올을 대신 사용하여 26E를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0905] 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.63 (dq, J = 4.5, 0.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3

Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.7. MS (m/z): 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0906] 실시예 27



[0907]

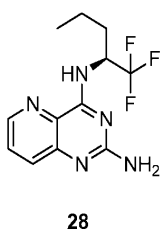
[0908] (S)-2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (27C)의 합성: 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (160 mg, 0.68 mmol, 1 당량)의 용액에 THF (4 ml)에 이어서 DIPEA (0.18 mL, 1.2 mmol, 1.5 당량) 및 (S)-(+)-2-아미노-1-펜탄올 (85 mg, 0.82 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 그대로 사용하여 27A를 수득하였다. MS (m/z): 267.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0909] (S)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (27B)의 합성: (S)-2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (27A) (206 mg, 0.68 mmol, 1 당량)의 용액에 THF (4 ml)에 이어서 DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol, 2 당량) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.30 mL, 2.0 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 135°C에서 마이크로웨이브 반응기를 통해 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H_2O 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 27B를 수득하였다. MS (m/z): 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0910] (S)-2-((2-아미노-[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (27C)의 합성: (S)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (27B) (35 mg, 0.08 mmol, 1 당량)의 용액에 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (27C)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0911] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.44 (td, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.6. MS (m/z): 248.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0912] 실시예 28



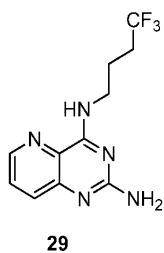
[0913]

[0914] 1B의 합성에 대해 상기 기재된 일반적 절차에 따라, 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 1-부탄-아민 대신에 1.1 당량 (S)-1,1,1-트리플루오로펜탄-2-아민과 대신 반응시킨 다음, 실시예 1에서 상기 보고된 바와 같은 단계

를 통해 전달하여 (S)-N⁴-(1,1,1-트리플루오로펜탄-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (28)을 수득하였다.

[0915] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 5.13 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.27 (dq, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -73.9, -74.1. MS (m/z): 286.1 [M+H]⁺.

[0916] 실시예 29

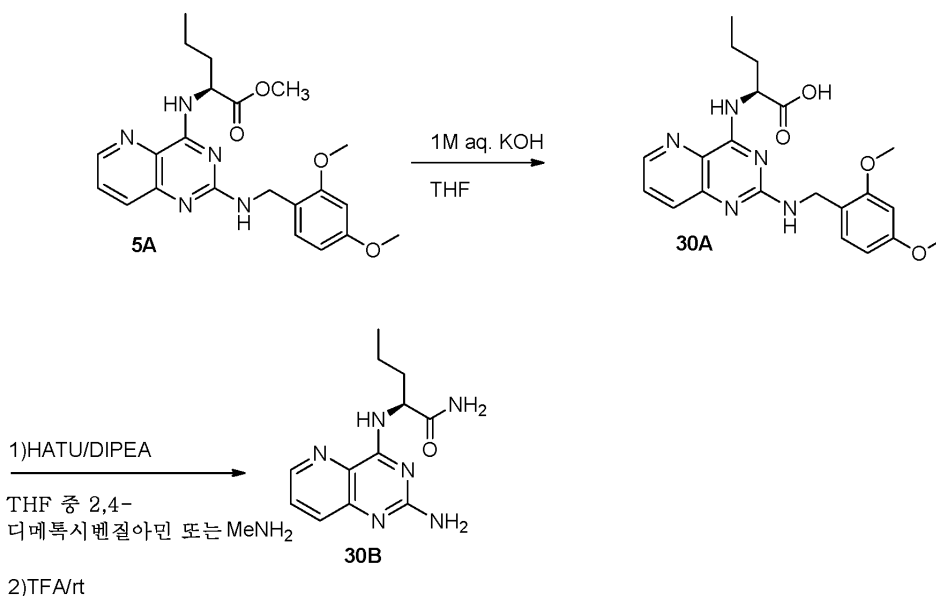


[0917]

[0918] 1B의 합성에 대해 상기 기재된 일반적 절차에 따라, 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 1-부탄-아민 대신에 1.1 당량 4,4,4-트리플루오로부틸아민과 대신 반응시킨 다음, 실시예 1에 대해 상기 보고된 바와 같은 단계를 통해 전달하여 N⁴-(4,4,4-트리플루오로부틸)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (29)을 HPLC 정제 후에 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0919] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.18 - 7.50 (m, 2H), 3.62 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -65.5, 75.6. MS (m/z): 272.1 [M+H]⁺

[0920] 실시예 30



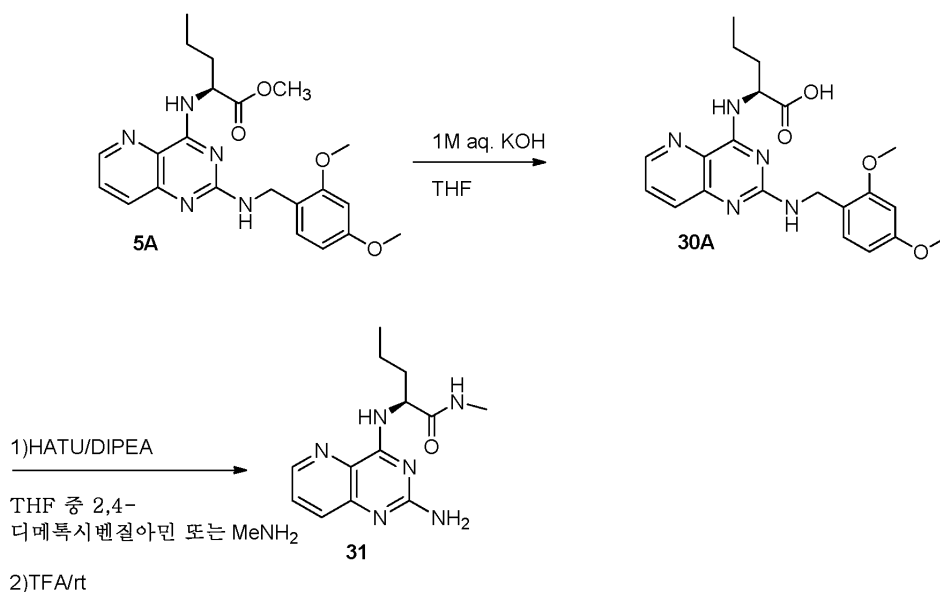
[0921]

[0922] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄아미드 (30B)의 합성. 이전에 상기 기재된 중간체 화합물 5A 50 mg으로부터의 출발하여, THF/MeOH 중 1 당량 수성 KOH (4mL)와 1시간 동안 처리하여 용매의 제거 시 중간체 30A, MS (m/z): 399.1 [M+H]⁺를 수득하였다. 30A를 과량의 2,4-디메톡시벤질아민 (DMB)에 의해 켄칭하면서 2 mL DMF 중 1.5 당량 HATU 및 3 당량 DIPEA로 처리하여 중간체 아미드를 수득하였다. TFA 처리를 통한

전반적 DMB 제거 후에, 생성물 잔류물의 HPLC 정제는 표제 화합물 30B를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0923] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.67 (ddd, $J = 9.2, 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 4.00 - 3.59 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.22 - 1.79 (m, 2H), 1.48 (tt, $J = 9.8, 7.4$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.6. MS (m/z): 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0924] 실시예 31

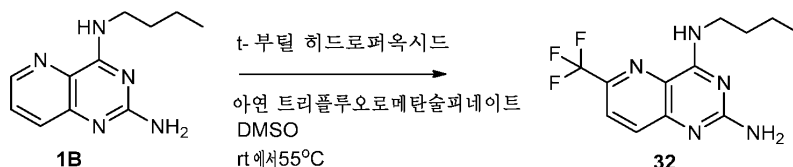


[0925]

[0926] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸펜탄아미드 (31)의 합성. 30A 50 mg을 THF 중 1.0 M 메틸아민으로 켄칭하면서 2 mL DMF 중 1.5 당량 HATU 및 3 당량 DIPEA로 처리하여 중간체 메틸아미드를 수득하였다. TFA 처리를 통한 표준 DMB 제거 후에, 생성물 잔류물의 HPLC 정제는 표제 화합물 31을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0927] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.68 (dd, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.08 - 1.85 (m, 2H), 1.45 (dddd, $J = 16.5, 13.8, 11.5, 7.4$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.9. MS (m/z): 275.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0928] 실시예 32



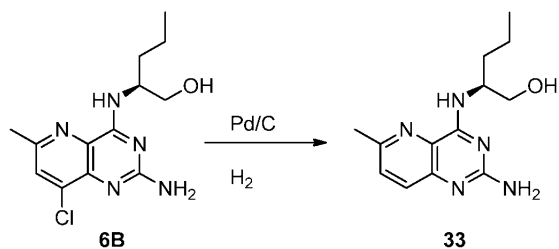
[0929]

[0930] N⁴-부틸-6-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (32)의 합성. 그의 합성이 실시예 1에 보고되어 있는 10 mg 화합물 1B로부터 출발하고, 문헌 [Yining et al., PNAS, 2011, 108, 14411]에 의해 기재된 화학으로 진행하여, 1B를 10당량의 아연 트리플루오르메탄 술피네이트 및 10 당량 t-부틸히드로퍼옥시드 70% 수용액의 존재 하에 DMSO 중 55°C에서 가열하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 최종 정제를 위해 HPLC 상에 직접 주입하여 표제 화합물 (32)을 상응하는 TFA 염으로서 수득하였다.

[0931] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.82 - 3.56 (m, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.31 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올-

d_4) δ - 69.0, -77.6. MS (m/z): 286.1 $[M+H]^+$.

[0932] 실시예 33

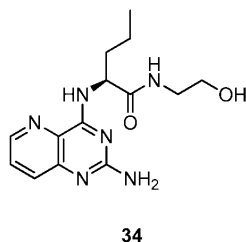


[0933]

[0934] (S)-2-((2-아미노-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (33)의 합성. 10 mL (1:1 EtOH/EtOAc) 중 50 mg 화합물 6B (0.11 mmol, 1 당량)를 70°C에서 1 atm H_2 하에 28 mg 5% Pd/C와 반응시켰다. 밤새 후, 반응물을 여과하여 촉매를 제거하고, 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, 25% MeOH/75% EtOAc에서 용리하여 표제 화합물 (33)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0935] 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 12.4, 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (ddt, J = 14.6, 7.4, 4.2 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.7. MS (m/z) 262.14 $[M+H]^+$.

[0936] 실시예 34

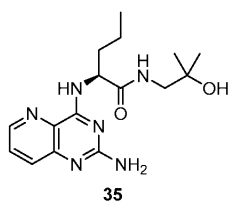


[0937]

[0938] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-히드록시에틸)펜탄아미드 (34)의 합성: 표제 화합물을 실시예 30에 보고된 바와 같이 30B와 유사한 방식으로, 메탄올성 암모니아를 에탄올아민으로 대신 대체함으로써 합성하여 표제 화합물 (34)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0939] 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.68 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.11 - 1.90 (m, 3H), 1.70 - 1.40 (m, 5H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.5. MS (m/z) 305.21 $[M+H]^+$.

[0940] 실시예 35

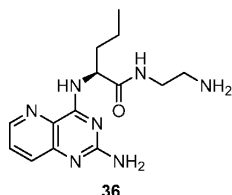


[0941]

[0942] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)펜탄아미드 (35)의 합성: 화합물 (35)을 실시예 30에 보고된 바와 같이 30B와 유사한 방식으로, 메탄올성 암모니아를 1-아미노-2-메틸-2-프로판올로 대신 대체함으로써 합성하여 표제 화합물 (35)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0943] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.67 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 3.61 (td, J = 5.9, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 2H), 1.48 (dddd, J = 18.0, 13.7, 9.7, 7.3 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.5. MS (m/z) 333.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0944] 실시예 36

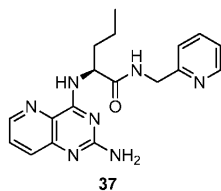


[0945]

[0946] (S)-N-(2-아미노에틸)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄아미드 (36)의 합성: 화합물 36을 30B와 유사한 방식으로, 메탄올성 암모니아를 N-Boc-에틸렌디아민으로 대신 대체하여 합성하였다. TFA로의 전 반적 탈보호는 표제 화합물 (36)을 그의 비스-TFA 염으로서 수득하였다.

[0947] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.68 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 13.9, 12.8, 6.7 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 3.08 (헵트, J = 6.4 Hz, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.6. MS (m/z) 304.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0948] 실시예 37

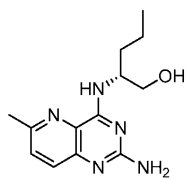


[0949]

[0950] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-N-(피리딘-2-일메틸)펜탄아미드 (37)의 합성: 화합물 37을 30B와 유사한 방식으로, 메탄올성 암모니아를 2-피콜릴아민으로 대신 대체함으로써 합성하여 표제 화합물 (37)을 비스 TFA 염으로서 수득하였다.

[0951] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.69 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.22 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 3H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.8. MS (m/z) 352.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0952] 실시예 38



38C

[0953]

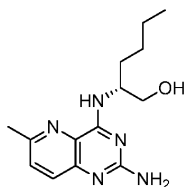
[0954] (R)-2-((8-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (38A)의 합성: 38A를 6A와 유사한 방식으로, (S)-노르발린올을 (R)-2-아미노펜탄올로 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 2,4,8-트리클로로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘으로 대신 대체하여 합성하였다. MS (m/z) 446.24 [M+H]⁺.

[0955] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (38B)의 합성: 38B를 6B와 유사한 방식으로 합성하였다. MS (m/z) 412.22 [M+H]⁺.

[0956] (R)-2-((2-아미노-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (38C)의 합성: 화합물 38C를 33과 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물 (38C)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0957] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (qd, J = 7.9, 6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.3. MS (m/z) 262.15 [M+H]⁺.

[0958] 실시예 39



39C

[0959]

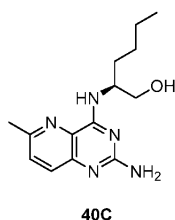
[0960] (R)-2-((8-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (39A)의 합성: 39A를 1A와 유사한 방식으로, 부탄-1-아민을 (R)-2-아미노헥산올로 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 2,4,8-트리클로로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘으로 대신 대체하여 합성하였다. MS (m/z) 460.21[M+H]⁺.

[0961] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (39B)의 합성: 39B를 33과 유사한 방식으로 합성하였다. MS (m/z) 426.24 [M+H]⁺.

[0962] (R)-2-((2-아미노-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (39C)의 합성: 화합물 39C를 1B와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물 (39C)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0963] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 5H), 0.93 - 0.86 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.3. MS (m/z) 276.17 [M+H]⁺.

[0964] 실시예 40



[0965]

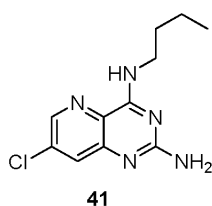
[0966] (S)-2-((8-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (40A)의 합성: 40A를 1A와 유사한 방식으로, 부탄-1-아민을 (S)-2-아미노헥산올로 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘을 2,4,8-트리클로로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘으로 대체하여 합성하였다. MS (m/z) 460.26[M+H]⁺.

[0967] (S)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (40b)의 합성: 40b를 33과 유사한 방식으로 합성하였다. MS (m/z) 426.24 [M+H]⁺.

[0968] (S)-2-((2-아미노-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (40C)의 합성: 화합물 40C를 1B와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물 (40C)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[0969] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (dq, J = 8.5, 6.1, 5.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 3H), 1.38 (qd, J = 8.0, 6.4, 2.9 Hz, 5H), 0.95 - 0.87 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.6. MS (m/z) -276.16 [M+H]⁺.

[0970] 실시예 41

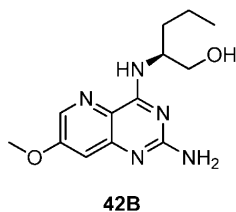


[0971]

[0972] N⁴-부틸-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (41). 화합물 41을 19E의 제조에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 중간체 19B를 1-부탄-아민과 대신 반응시키고 보고된 순서로 진행함으로써 합성하여 표제 화합물 (41)을 최종 HPLC 정제 후에 TFA 염으로서 수득하였다.

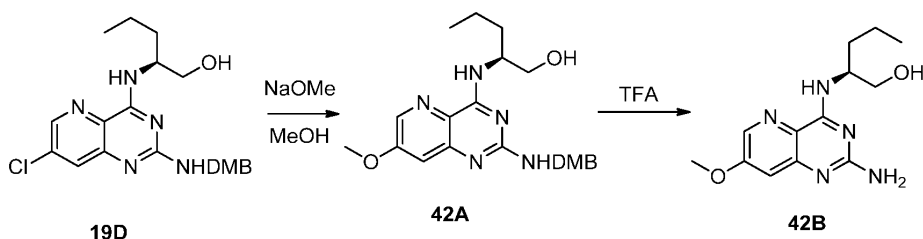
[0973] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.59 (s, 0H), 1.43 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.55. MS (m/z) 252.2 [M+H]⁺.

[0974] 실시예 42



[0975]

[0976] (S)-2-((2-아미노-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (42B)를 하기 반응식에 따라 제조하였다:



[0977]

[0978]

(S)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (42A): (S)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (19D) (50 mg, 0.11 mmol, 1 당량)이 들은 바이알에 NaOMe (65 μ L, 1.1 mmol, 10 당량) 및 메탄올 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 428.2 [M+H]⁺.

[0979]

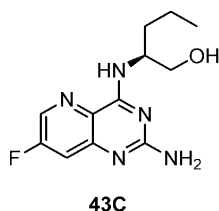
화합물 42B를 42A의 TFA 처리를 통해 합성하여 표제 화합물 (42B)을 최종 HPLC 정제 후에 TFA 염으로서 수득하였다.

[0980]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.52. MS (m/z) 278.2 [M+H]⁺.

[0981]

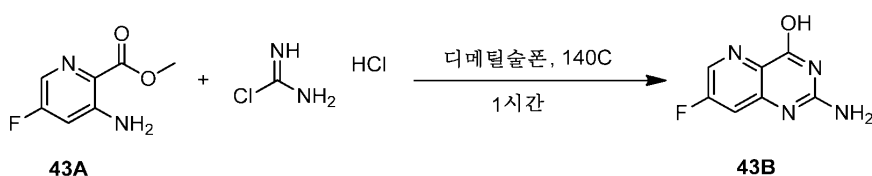
실시예 43



[0982]

[0983]

(S)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (43C)의 합성:



[0984]

[0985]

메틸 3-아미노-5-플루오로피리디네이트 (43A) (830 mg, 4.88 mmol), 클로로포름아미딘 히드로클로라이드 (1121.64 mg, 9.76 mmol), 디메틸 술폰 (4592.09 mg, 48.78 mmol) 및 교반용 막대를 밀봉된 압력 튜브에 넣고, 160℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 때, 반응물을 냉각되도록 하고, 물 50 mL를 첨가하고, 용액을 가열하면서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 모액을 2에서 5% ACN 구배로 히드로-RP 칼럼 상에서 용리액으로서 0.1% TFA를 포함하는 ACN / H₂O를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에테르 중에서의 초음파처리 전에 메탄올과 2x, DCM과 2x 공비혼합하였다. 침전물을 여과하고, 공기 건조시켜 2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (43B) 210 mg (23.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0986]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.15, -119.96. MS (m/z) 181.0 [M+H]⁺.

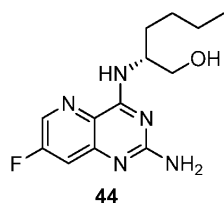
[0987]

화합물 43C를 (S)-노르발린올과의 43B의 BOP-Cl 촉진된 커플링을 통해 합성하였으며, 이는 표제 화합물 (43C)을

최종 HPLC 정제 후에 그의 TFA 염으로서 제공하였다.

[0988] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.56 (dq, J = 12.7, 6.4, 6.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 18.8, 11.4, 3.7 Hz, 2H), 1.53 - 1.33 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.64, -118.17 (d, J = 8.8 Hz). MS (m/z) 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0989] 실시예 44

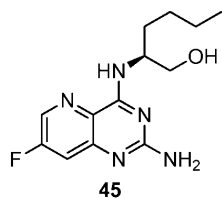


[0990]

[0991] (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (44). 화합물 44를 43C의 제조에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 중간체 43B를 (R)-노르류신올과 대신 반응시키고 상기 보고된 순서로 진행함으로써 합성하여 표제 화합물 (44)을 최종 HPLC 정제 후에 TFA 염으로서 수득하였다.

[0992] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (dq, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.28 (m, 4H), 1.04 - 0.82 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.60, -118.13 (d, J = 8.6 Hz). MS (m/z) 280.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0993] 실시예 45

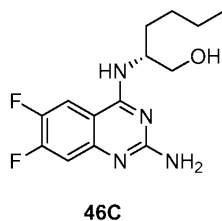


[0994]

[0995] (S)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (45). 화합물 45를 43C의 제조에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 중간체 43B를 (S)-노르류신올과 대신 반응시키고 상기 보고된 순서로 진행함으로써 합성하여 표제 화합물 (45)을 최종 HPLC 정제 후에 TFA 염으로서 수득하였다.

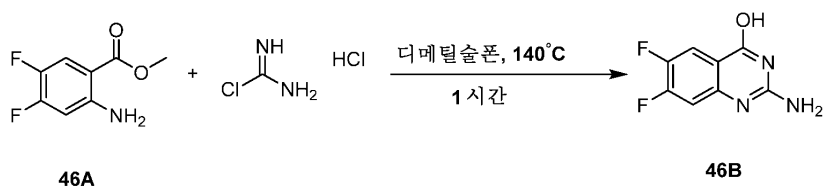
[0996] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (dq, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.28 (m, 4H), 1.04 - 0.82 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.60, -118.13 (d, J = 8.6 Hz). MS (m/z) 280.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0997] 실시예 46



[0998]

[0999] (R)-2-((2-아미노-6,7-디플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)헥산-1-올 (46C)의 합성:



[1000]

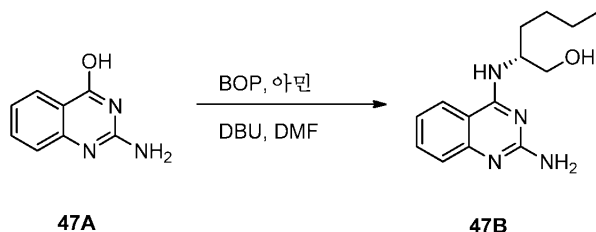
[1001] 2-아미노-6,7-디플루오로퀴나졸린-4-올 (46B)을 43B의 제조에 대해 상기 기재된 절차에 따르며, 중간체 46A를 43A 대신에 반응시키고 상기 보고된 순서로 진행함으로써 합성하여 표제 화합물 (46C)을 최종 HPLC 정제 후에 TFA 염으로서 수득하였다.

[1002] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.93, -128.78, -144.35. MS (m/z) 198.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1003] 화합물 (46C)을 (R)-노르류신올과의 46B의 BOP-Cl 촉진된 커플링을 통해 합성하였으며, 이는 표제 화합물 (46C)을 최종 HPLC 정제 후에 그의 TFA 염으로서 제공하였다.

[1004] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.29 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 3.80 - 3.59 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 4H), 0.91 (td, J = 7.0, 6.3, 2.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.71, -127.97 (ddd, J = 21.5, 10.6, 7.9 Hz), -142.27 (ddd, J = 21.4, 11.0, 6.9 Hz). MS (m/z) 297.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1005] 실시예 47

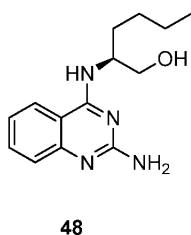


[1006]

[1007] (R)-2-((2-아미노퀴나졸린-4-일)아미노)헥산-1-올 (47B)을 (R)-노르류신올과의 47A의 BOP-Cl 촉진된 커플링을 통해 합성하였으며, 이는 표제 화합물 (47B)을 최종 HPLC 정제 후에 그의 TFA 염으로서 제공하였다.

[1008] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 (ddd, J = 8.3, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 4H), 0.92 (h, J = 3.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.69. MS (m/z) 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1009] 실시예 48



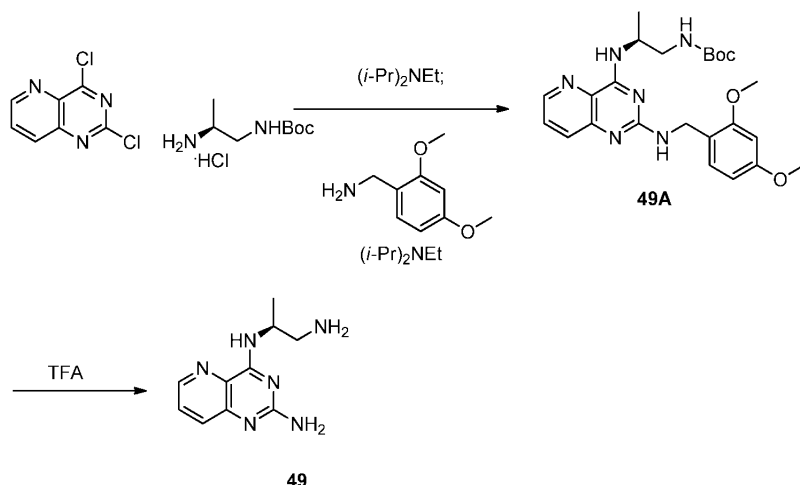
[1010]

[1011] (S)-2-((2-아미노퀴나졸린-4-일)아미노)헥산-1-올 (48)을 47B와 유사한 방식으로, (R)-노르류신올 대신에 (S)-

노르류신올을 대신 사용하여 제조하였다.

[1012] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.22 (ddd, J = 8.3, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 4H), 0.92 (h, J = 3.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.69. MS (m/z) 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1013] 실시예 49



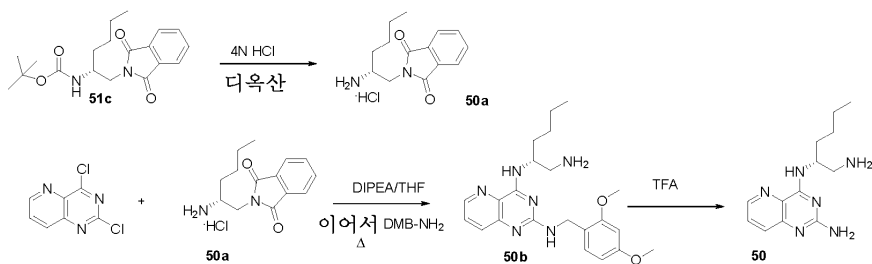
[1014]

[1015] (S)-tert-부틸 (2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)프로필)카르바메이트 (49A)의 합성. THF (2 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (100 mg, 0.5 mmol)의 용액을 (S)-tert-부틸 (2-아미노프로필)카르바메이트 히드로클로라이드 부탄-1-아민 (CAS# 959833-70-6, 플루오로켄 리미티드 (Fluorochem Ltd.), 영국) (0.03 mL, 0.56 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.15 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.19 mL, 1.25 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 화합물 49A를 수득하였다. LCMS (m/z): 469.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1016] (S)-N⁴-(1-아미노프로판-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (49)의 합성. 49A (50 mg, 0.11 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시켰다. 30분 후, 반응물을 물 및 메탄올로 희석하였다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 여과하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 화합물 49를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1017] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.67 (ddd, J = 9.0, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.34 (d, 2H), 1.39 (d, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.8. LCMS (m/z): 219.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.29분. (LC/MS HPLC 방법 B).

[1018] 실시예 50



[1019]

[1020] (R)-2-(2-(2-아미노헥실)이소인돌린-1,3-디온 히드로클로라이드 (50a)의 합성. 프탈이미드 51c (180 mg, 0.53 mmol)에 디옥산 중 4N HCl (20 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 조 50a를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 직접 후속 단계에 이월하였다. LCMS (m/z): 246.93 [M+H]⁺.

[1021]

(R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥사노에이트 (50b)의 합성. THF (2 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (100 mg, 0.5 mmol)의 용액을 50a (150 mg, 0.53 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.15 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.38 mL, 2.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 125℃로 가열하였다. 24시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (25 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 화합물 50b를 수득하였다.

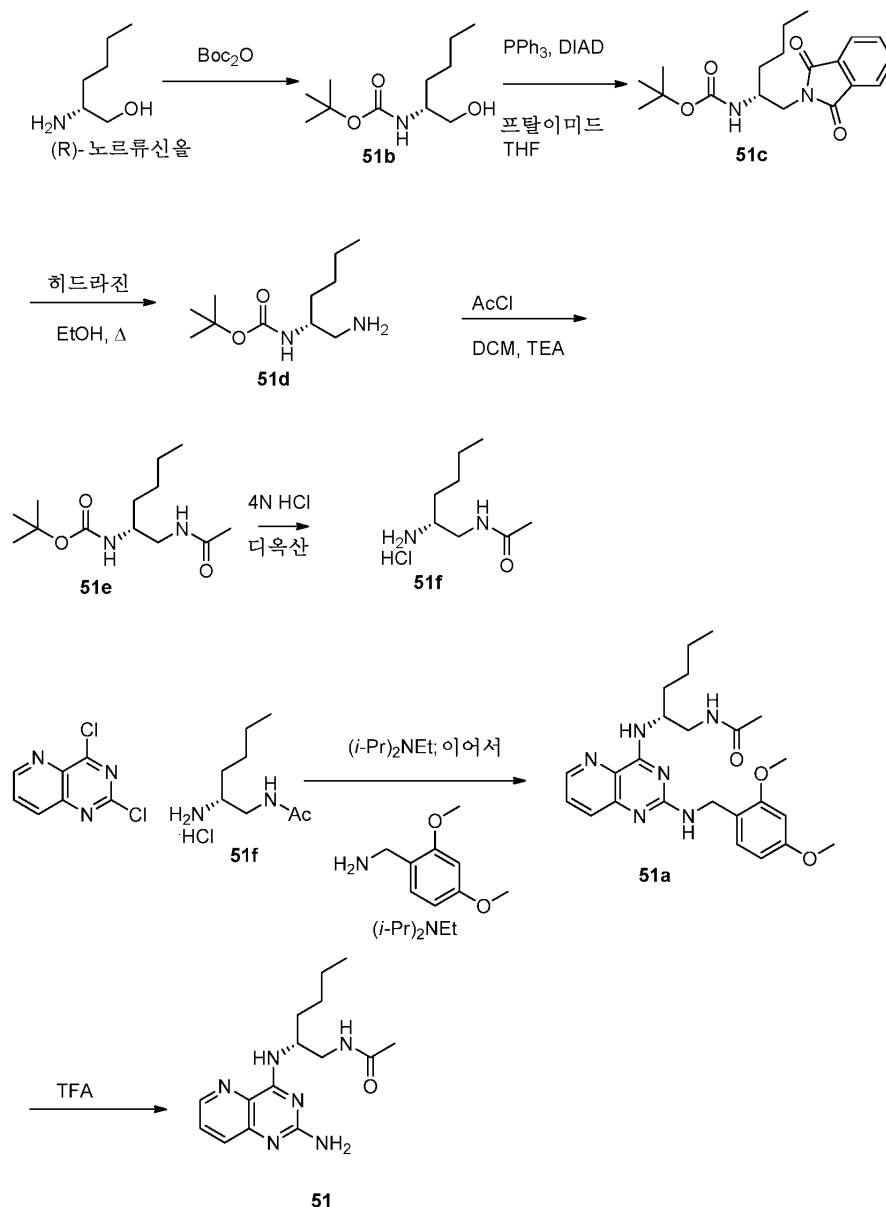
[1022]

(R)-N⁴-(1-아미노헥산-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (50)의 합성. 50b (15 mg, 0.04 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시켰다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 잔류물로 농축시킨 다음, MeOH와 공증발시켜 표제 화합물 50을 그의 비스-TFA 염으로서 수득하였다.

[1023]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.68 (m, 1H), 7.81 - 7.83 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.9. LCMS (m/z): 261.14 [M+H]⁺; t_R = 0.30분.

[1024] 실시예 51



[1025]

[1026] (R)-노르플루신올 (0.5 g, 4.3 mmol)을 DCM (20 mL) 중에서 Boc_2O (1.2 당량, 5.2 mmol) 및 과량의 N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 실리카 겔 플러그를 통해 여과하였다. 휘발성 물질의 제거는 51b를 조 잔류물로서 제공하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 218.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1027]

화합물 51b (0.7 g, 3.22 mmol)를 THF (30 mL) 중 PPh_3 (1.1 g, 3.9 mmol), 프탈이미드 (573 mg, 3.9 mmol), 및 DIAD (810 mg, 4.0 mmol)와 반응시켰다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, EtOAc (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 51c를 수득하였다. LCMS (m/z): 347.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1028]

이미드 51c (300 mg, 0.87 mmol)를 EtOH (30 mL) 중 과량의 히드라진 수화물 (0.2 mL, 6.25 mmol)로 처리하고, 16시간 동안 환류하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 51d를 조 잔류물로서 수득하였으며, 이를 직접 이월하였다. 중간체 51d (0.87 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, AcCl (0.1 mL, 1.2 mmol)에 이어서 TEA (0.26 mL, 1.8 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 반응을 DCM (50 mL)으로 희석하였다.

이어서, 혼합물을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 51e를 수득하였다. LCMS (m/z): 259.21 [M+H]⁺.

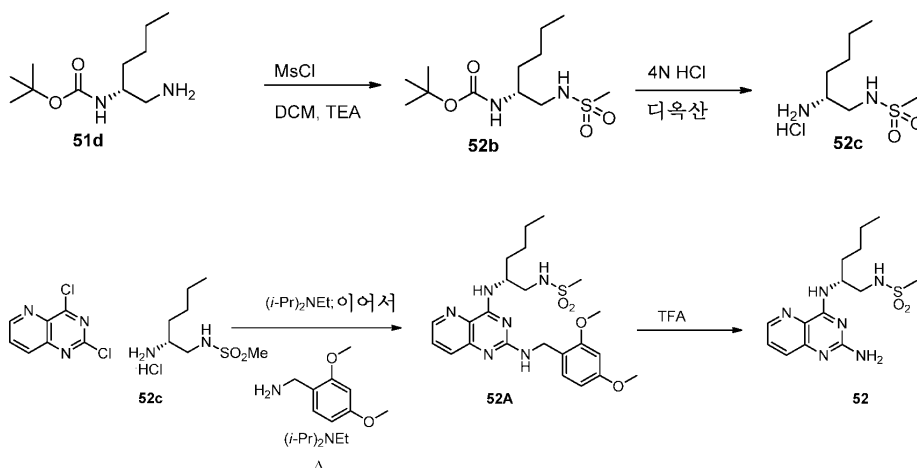
[1029] 중간체 51e (0.3 g)를 디옥산 중 4N HCl (20 mL)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 히드로클로라이드 51f를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 159.45 [M+H]⁺.

[1030] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥실)아세트아미드 (51a)의 합성. THF (2 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (100 mg, 0.5 mmol)의 용액을 51f (200 mg, 0.53 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.15 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.38 mL, 2.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 115°C로 가열하였다. 16시간 동안 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피하여 51a를 수득하였다. LCMS (m/z): 453.33 [M+H]⁺.

[1031] (R)-N-(2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥실)아세트아미드 (51)의 합성. 51a (60 mg, 0.133 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시켰다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH에 녹이고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 51을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1032] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.65 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 4H), 3.59 (dd, J = 13.9, 4.3 Hz, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.39 (ddd, J = 7.7, 5.1, 2.4 Hz, 4H), 0.91 (ddt, J = 8.3, 4.7, 3.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.7. LCMS (m/z): 303.15 [M+H]⁺; t_R = 0.68분. (LC/MS HPLC 방법 B).

[1033] 실시예 52



[1034]

[1035] N-Boc-보호된 중간체 51d (188 mg, 0.87 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (0.78 μL, 114 mg, 1 mmol) 및 TEA (0.26 mL, 1.8 mmol)로 처리하였다. 3시간 후, EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 52b를 수득하였다. LCMS (m/z): 295.24 [M+H]⁺.

[1036] 51e로부터의 51f의 합성에 따라, 중간체 52b (0.87 mmol)를 조 히드로클로라이드 염 52c로 전환시켰으며, 이를 이어서 정제 없이 이월하였다.

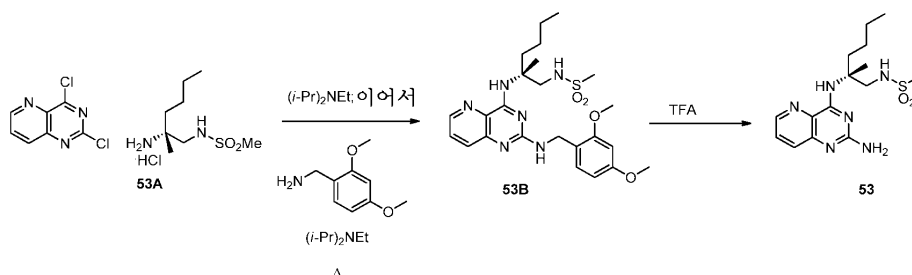
[1037] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥실)메탄술포나미드 (52A)의 합성. THF (2 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (50 mg, 0.25 mmol)의 용액을 조 52c (85 mg, 0.43

mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.15 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.19 mL, 1.25 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 115°C로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 탈이온수 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 52A를 수득하였다. LCMS (m/z): 489.25 [M+H]⁺.

[1038] (R)-N-(2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥실)메탄술폰아미드 (52)의 합성. 52A (30 mg, 0.06 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시켰다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 MeOH로 희석하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 생성물 52를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1039] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.65 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.26 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.75 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 2H), 1.39 (td, J = 8.5, 7.6, 3.5 Hz, 4H), 0.91 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.7. LCMS (m/z): 339.21 [M+H]⁺; t_R = 0.83분. (LC/MS HPLC 방법 B).

[1040] 실시예 53



[1041]

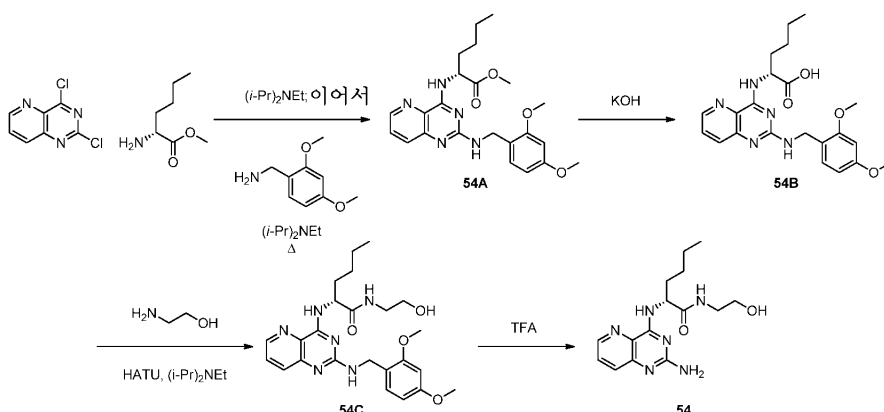
[1042] 화합물 61C (0.22 g, 0.69 mmol)를 61D의 형성에 대한 절차에 따르지만 아세틸 클로라이드를 메탄술폰닐 클로라이드 (0.06 mL, 0.8 mmol)로 대체하여 메실화시켜 정량적 수율의 상응하는 메실화 중간체를 수득하였다. 이어서, 생성된 술폰아미드를 61D로부터의 61E의 제조에서 기재된 바와 같이, Pd/C 수소화에 이어서 N-BOC 제거로 처리하여 조 생성물 53A를 그의 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 209.1 [M+H]⁺.

[1043] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)메탄술폰아미드 (53B)의 합성. THF (4 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (100 mg, 0.5 mmol)의 용액을 조 53A (0.69 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 2.3 mmol)으로 처리하였다. 75°C에서 4시간 동안 가열한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.4 mL, 2.5 mmol) 및 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.26 mL, 1.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 115°C로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 탈이온수 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 53B를 수득하였다. LCMS (m/z): 503.28 [M+H]⁺.

[1044] (R)-N-(2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)메탄술폰아미드 (53)의 합성. 53B (75 mg, 0.15 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시켰다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 표제 생성물 53을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1045] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.63 (dd, J = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (td, J = 8.4, 7.5, 3.4 Hz, 4H), 0.93 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.6. LCMS (m/z): 353.18 [M+H]⁺; t_R = 0.83분. (LC/MS HPLC 방법 B).

[1046] 실시예 54



[1047]

[1048] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥사노에이트 (54A)의 합성. THF (10 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (CAS# 39551-54-7, 아스타테크, 인크.에 의해 공급됨) (500 mg, 2.5 mmol)의 용액에 D-노르류신 메틸 에스테르 히드록로라이드 (454 mg, 2.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (1.9 mL, 12.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 54A를 수득하였다.

[1049] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.33 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.88 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (dq, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.40 (dddd, J = 26.8, 15.8, 6.9, 2.6 Hz, 5H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (m/z): 440.49 [M+H]⁺; t_R = 0.77분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1050] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산산 (54B)의 합성. THF (3.6 mL) 및 MeOH (3.6 mL) 중 54A (750.7 mg, 1.71 mL)의 용액에 1N KOH_(수성) (3.6 mL)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 1M HCl_(수성)을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 54B를 수득하였다.

[1051] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.30 (s, 4H), 0.84 (s, 3H). LCMS (m/z): 426.16 [M+H]⁺; t_R = 0.67분, LC/MS 방법 A 상에서.

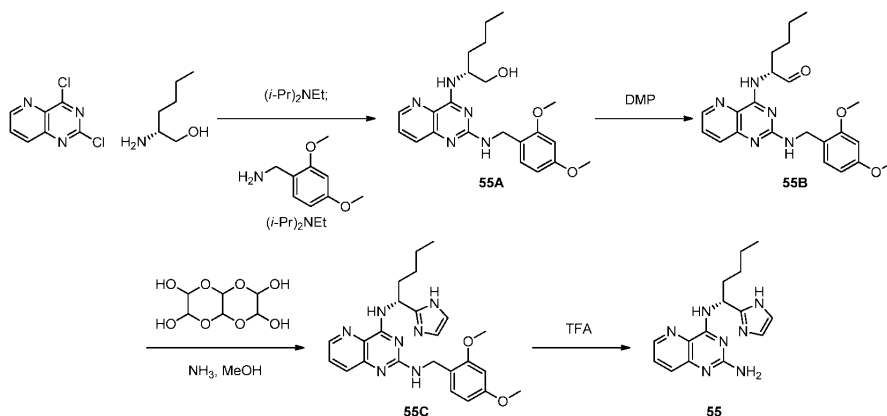
[1052] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-히드록시에틸)헥산아미드 (54C)의 합성. NMP (12 mL) 중 조 54B (50 mg, 0.12 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.86 mmol), 및 2-아미노에탄올 (0.05 mL, 0.59 mmol)의 용액에 HATU (96 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 정제용 HPLC (시너지(Synergi) 4u 폴라(Polar)-RP 80A, 액시아(Axia); 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 54C를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 469.23 [M+H]⁺; t_R = 0.70분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1053] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-N-(2-히드록시에틸)헥산아미드 (54)의 합성. 54C (10 mg, 0.02 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 4시간 후, MeOH (2 mL) 및 물 (2 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, MeOH와 3회 공증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 60% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로

처리하여 54를 TFA 염으로서 수득하였다.

[1054] ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.68 (dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 8.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 4H), 0.98 - 0.89 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH-d_4) δ -77.83. LCMS (m/z): 319.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.49$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1055] 실시예 55



[1056]

[1057] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (55A)의 합성. THF (15 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (500 mg, 2.5 mmol)의 용액에 (R)-노르류신올 (293 mg, 2.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (1.9 mL, 12.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C 로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 55A를 수득하였다.

[1058] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.32 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 3.86 (s, 5H), 3.79 (s, 5H), 1.55 (s, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H). LCMS (m/z): 412.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.89$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

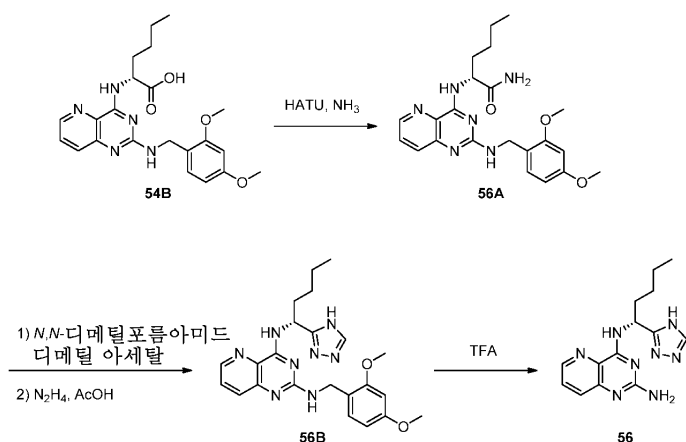
[1059] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산알 (55B)의 합성. 0°C 에서 DCM (5 mL) 중 55A (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 테스-마르틴 퍼아이오디난 (248 mg, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (5 mL)으로 희석한 다음, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성) (5 mL) 및 포화 NaHCO_3 (수성) (5 mL)의 혼합물로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 55B를 수득하였다. LCMS (m/z): 410.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.97$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1060] (R)-N⁴-(1-(1H-이미다졸-2-일)헨틸)-N²-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (55C)의 합성. MeOH (2 mL) 중 55B (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 글리옥살 삼량체 2수화물 (12 mg, 0.06 mg) 및 MeOH 중 암모니아 (2M, 0.28 mL, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 24시간 후, 추가의 글리옥살 삼량체 2수화물 (12 mg, 0.06 mg) 및 MeOH 중 암모니아 (2M, 0.28 mL, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (4 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 55C를 수득하였다. LCMS (m/z): 448.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.62$ 분, LC/MS 방법 A

상에서.

- [1061] (R)-N⁴-(1-(1H-이미다졸-2-일)펜틸)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (55)의 합성. 55C (50 mg, 0.11 mmol)에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 90분 후, MeOH (2 mL) 및 물 (2 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (x 3)와 공증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 60% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 55를 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.70 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 2.30 (td, J = 9.3, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 1.64 - 1.34 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.73. LCMS (m/z): 298.05[M+H]⁺; t_R = 0.46분, LC/MS 방법 A 상에서.

- [1062] 실시예 56



- [1063]

- [1064] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산아미드 (56A)의 합성. NMP (6 mL) 중 54B (50 mg, 0.12 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.1 mL, 0.57 mmol), 및 디옥산 중 암모니아 (0.5 M, 1.2 mL, 0.59 mmol)의 용액에 HATU (174 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 혼합물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 56A를 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 425.18 [M+H]⁺; t_R = 0.69분, LC/MS 방법 A 상에서.

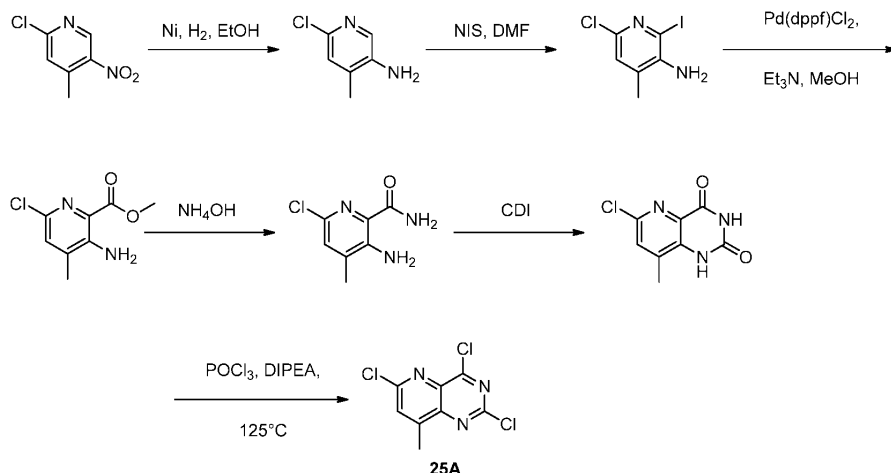
- [1065] (R)-N⁴-(1-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)펜틸)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (56B)의 합성. 56A (70 mg, 0.17 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (2 mL, 16 mmol)의 혼합물을 120℃로 가열하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 AcOH (2 mL) 중에 용해시키고, 히드라진 1수화물 (0.02 mL, 0.42 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 90℃로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 56B를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 449.23 [M+H]⁺; t_R = 0.83분, LC/MS 방법 A 상에서.

- [1066] (R)-N⁴-(1-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)펜틸)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (56)의 합성. 조 56B에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (3.5 mL) 및 물 (3.5 mL)로 희석하였다. 90분 후, 혼합물을 농축시킨 다음, 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 60% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 56을 TFA 염으로서 수득하였다.

- [1067] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.67 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.09 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 4H), 0.96 - 0.89 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.98. LCMS (m/z): 299.15 [M+H]⁺; t_R =

0.62분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1068] 실시예 57



[1069]

[1070]

2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘 (10.0 g, 57.8 mmol)을 EtOH (100 mL) 중에 용해시키고, 라니 니켈 (3 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 석유 에테르/EtOAc = 5:1 (50 mL)로 세척하여 조 6-클로로-4-메틸피리딘-3-아민을 수득하였다.

[1071]

6-클로로-4-메틸피리딘-3-아민 (22.0 g, 154.9 mmol)을 DMF (150 mL) 중에 용해시키고, NIS (41.8 g, 185.9 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 Et₂O-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피하여 6-클로로-2-아이오도-4-메틸피리딘-3-아민을 수득하였다.

[1072]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.11 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.

[1073]

MeOH (200 mL) 중 6-클로로-2-아이오도-4-메틸피리딘-3-아민 (30.0 g, 111.7 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (4.09 g, 5.5 mmol), Et₃N (45.1 g, 447 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 Et₂O-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 6-클로로-2-아이오도-4-메틸피리딘-3-아민을 수득하였다.

[1074]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.33 (d, J = 0.8, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (d, J = 0.4, 3H) ppm.

[1075]

NH₄OH (180 mL) 중 6-클로로-2-아이오도-4-메틸피리딘-3-아민 (18.8 g, 94 mmol)의 용액에 MeOH (10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 석유 에테르/EtOAc (5:1, 50 mL)로 세척하여 3-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘아미드를 수득하였다.

[1076]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.

[1077]

1,4-디옥산 (200 mL) 중 3-아미노-6-클로로-4-메틸피리딘아미드 (10 g, 54.1 mmol) 및 CDI (8.02 g; 27.02 mmol)의 용액을 110°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 유기부를 진공 하에 농축시켜 조 6-클로로-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온을 수득하였다.

[1078]

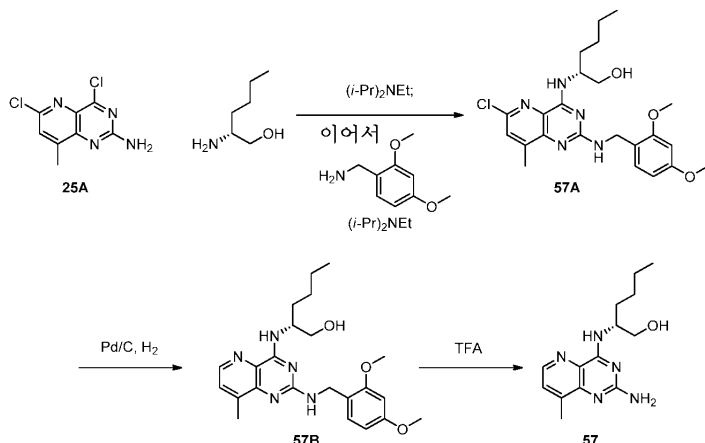
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 0.8 Hz, 3H) ppm.

[1079]

2,4,6-트리클로로-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘 (25A)의 합성. POCl₃ (320 mL) 중 6-클로로-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (32 g, 151.6 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (50 mL)의 용액을 125°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 Et₂O-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 플래쉬 크로

마토그래피하여 25A를 수득하였다.

[1080] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 0.8 Hz, 3H) ppm.



[1081]

[1082] (R)-2-((6-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (57A)의 합성. THF (15 mL) 중 25A (50 mg, 0.20 mmol)의 용액에 D-노르류신올 (24 mg, 0.20 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.1 mL, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.2 mL, 1.1 mmol) 및 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.26 mL, 1.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 57A를 수득하였다.

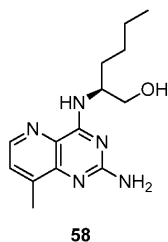
[1083] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.81 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.68 (q, J = 7.7, 7.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 5H), 0.95 - 0.86 (m, 4H). LCMS (m/z): 460.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.26분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1084] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (57B)의 합성. EtOAc (4 mL) 및 EtOH (4 mL) 중 57A (35 mg, 0.08 mmol)의 용액을 Ar로 퍼징한 다음, Pd/C (테구사(Degussa) 10 wt%, 25 mg)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 H_2 로 퍼징하고, 70℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응물을 냉각시키고, Ar로 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 EtOAc로 행구었다. 유기부를 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc-MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 57B를 수득하였다. LCMS (m/z): 426.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.18분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1085] (R)-2-((2-아미노-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (57)의 합성. 57B (21 mg, 0.05 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 60분 후, MeOH (5 mL) 및 물 (5 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 4시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (x 3)와 공증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세트니트릴 - 70% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 57을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1086] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 4.53 (dq, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 1.83 - 1.64 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 5H), 0.97 - 0.87 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.78. LCMS (m/z): 276.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.88분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1087] 실시예 58

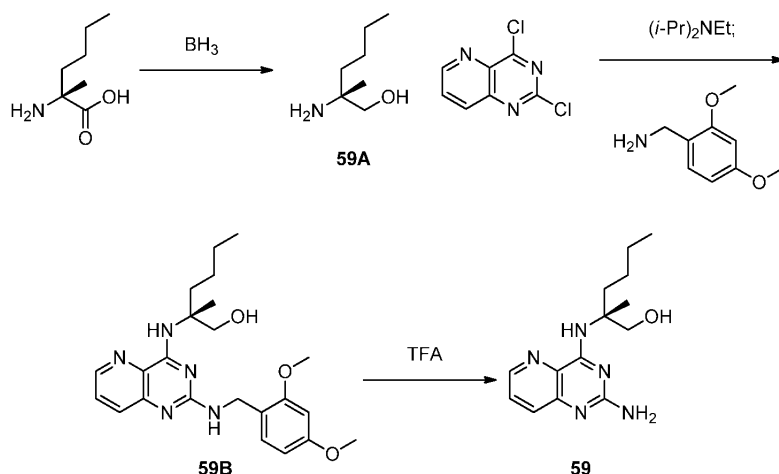


[1088]

[1089] (S)-2-((2-아미노-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (58)의 합성. 58을 실시예 57에 기재된 것과 유사한 3 단계 절차로, D-노르류신올을 L-노르류신올 (24 mg, 0.204 mmol)로 대신 대체함으로써 합성하여 58을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1090] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 4.52 (dq, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 5H), 0.95 - 0.86 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.64. LCMS (m/z): 276.17 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_R = 0.88분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1091] 실시예 59



[1092]

[1093] (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 (59A)의 합성. THF (5 mL) 중 (2R)-2-아미노-2-메틸헥산산 히드로클로라이드 (250 mg, 1.4 mmol, 아스타테크에 의해 공급됨)에 THF 중 보란-테트라히드로푸란 착물 용액 (1M, 5.5 mL)을 5 분에 걸쳐 적가하였다. 24시간 후, 반응물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 59A를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 이월하였다. LCMS (m/z): 131.92 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_R = 0.58분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1094]

(R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (59B)의 합성. THF (10 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (50 mg, 0.25 mmol)의 용액에 59A (50 mg, 0.38 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.19 mL, 1.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 59B를 수득하였다. LCMS (m/z): 426.21 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_R = 0.91분, LC/MS 방법 A 상에서.

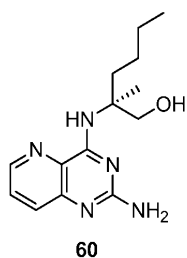
[1095]

(R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (59)의 합성. 59B에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A,

액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 59를 TFA 염으로서 수득하였다.

[1096] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.62 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.98. LCMS (m/z): 276.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.65분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1097] 실시예 60

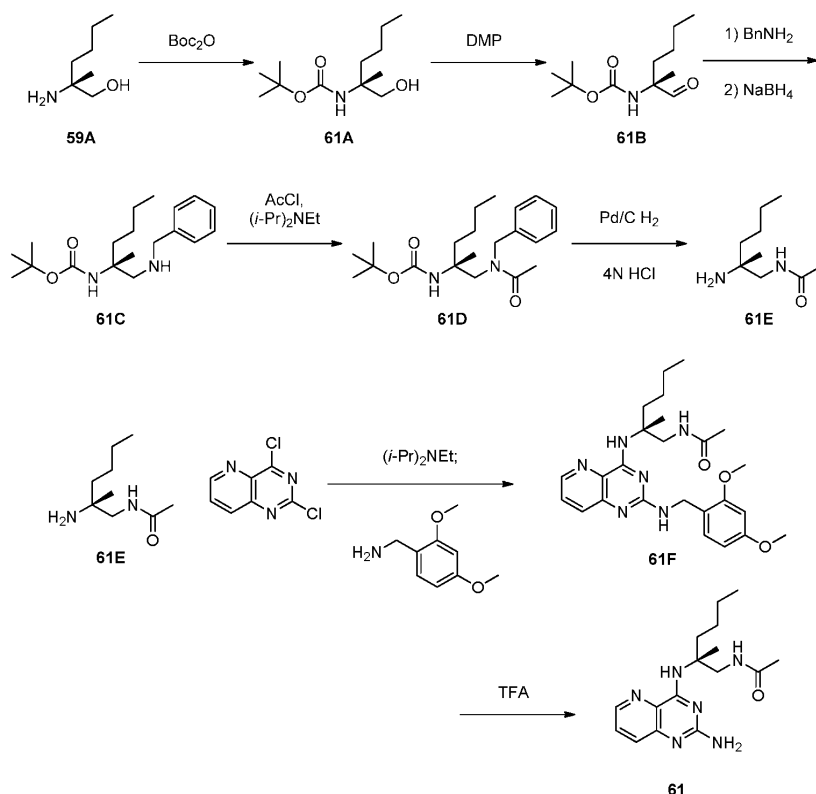


[1098]

[1099] (S)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (60)의 합성. 화합물 60을 59에 대해 보고된 것과 유사한 절차로, (2R)-2-아미노-2-메틸헥산산 히드로클로라이드를 (2S)-2-아미노-2-메틸헥산산 히드로클로라이드 (250 mg, 1.38 mmol, 아스타테크, 인크.에 의해 공급됨)로 대체하여 합성하였다. 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)를 사용한 최종 정제는 60을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1100] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.63 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.98. LCMS (m/z): 276.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.65분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1101] 실시예 61



[1102]

[1103]

(R)-tert-부틸 (1-히드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트 (61A)의 합성. THF (35 mL) 중 59A (1 g, 7.6 mmol)의 용액에 포화 NaHCO₃(수성) (35 mL)에 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.33 g, 15.24 mmol)를 첨가하였다. 24시간 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 슬러리를 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 ELSD를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 61A를 수득하였다. LCMS (m/z): 231.61 [M+H]⁺; t_R = 1.09분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1104]

(R)-tert-부틸 (2-메틸-1-옥소헥산-2-일)카르바메이트 (61B)의 합성. DCM (100 mL) 중 61A (2.1 g, 9.0 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (5.7 g, 14 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 포화 Na₂S₂O₃(수성) (75 mL)으로 킨칭하였다. 혼합물을 분리하고, 수성 층을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 ELSD를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여 61B를 수득하였다. LCMS (m/z): 173.75 [M+H-(t-Bu)]⁺; t_R = 1.18분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1105]

(R)-tert-부틸 (1-(벤질아미노)-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트 (61C)의 합성. 건조 MeOH (50 mL) 중 61B (1.9 g, 8.4 mmol)의 용액에 벤질아민 (1.0 mL, 8.35 mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 수산화붕소나트륨 (500 mg, 13 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 60분에, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 1M NaOH(수성) (50 mL), 10% 로셀 염 수용액 (50 mL, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)에 의해 공급된 고체), 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 61C를 수득하였다. LCMS (m/z): 321.03 [M+H]⁺; t_R = 0.94분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1106]

(R)-tert-부틸 (1-(N-벤질아세트아미도)-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트 (61D)의 합성. THF (50 mL) 중 61C (2.2 g, 6.9 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.4 mL, 14 mmol)에 이어서 아세트릴 클로라이드 (0.75 mL, 11 mmol)를 첨가하였다. 60분 후, 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃(수성) (100 mL) 및 염

수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 61D를 수득하였다. LCMS (m/z): 362.82 [M+H]⁺; t_R = 1.32분, LC/MS 방법 A 상에서.

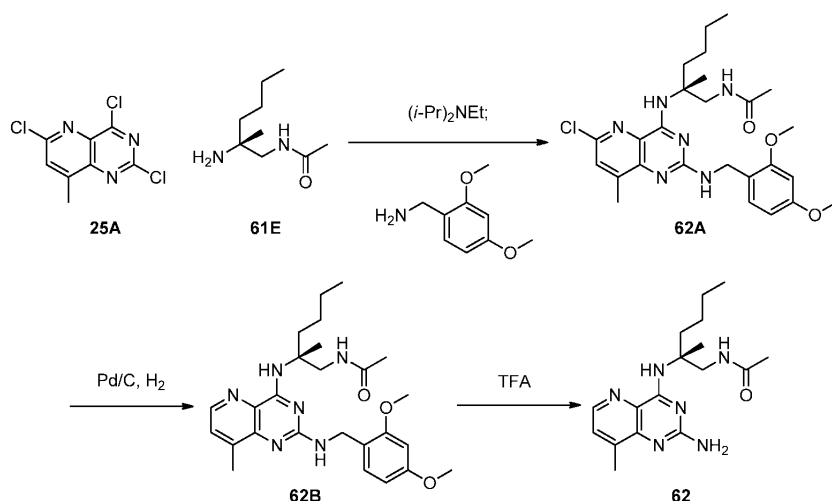
[1107] (R)-N-(2-(2-아미노-2-메틸헥실)아세트아미드 (61E)의 합성. Ar로 퍼징한 EtOH (55 mL) 중 61D (2.0 g, 5.4 mmol)의 용액 및 디옥산 중 염산 용액 (4M, 2 mL)에, 탄소 상 수산화팔라듐 (20 wt%, 2.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 퍼징하고, 60℃로 가열하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 행구고, 진공 하에 농축시켜 61E를 HCl 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 172.92 [M+H]⁺; t_R = 0.50분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1108] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (61F)의 합성. THF (10 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (30 mg, 0.15 mmol)의 용액에 61E (25 mg, 0.15 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.1 mL, 0.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc-MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 61F를 수득하였다. LCMS (m/z): 467.24 [M+H]⁺; t_R = 1.02분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1109] (R)-N-(2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (61)의 합성. 61F (33 mg, 0.07 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (x 3)와 공증발시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 현탁시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 61을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1110] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.63 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 4H), 0.95 - 0.90 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.77. LCMS (m/z): 317.24 [M+H]⁺; t_R = 0.71분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1111] 실시예 62



[1112]

[1113] (R)-N-(2-((6-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (62A)의 합성. THF (5 mL) 중 25A (37 mg, 0.15 mmol)의 용액에 61E (25 mg, 0.15 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.4 mL, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.1 mL, 0.63 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc-MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 62A (49 mg, 75%)를 수

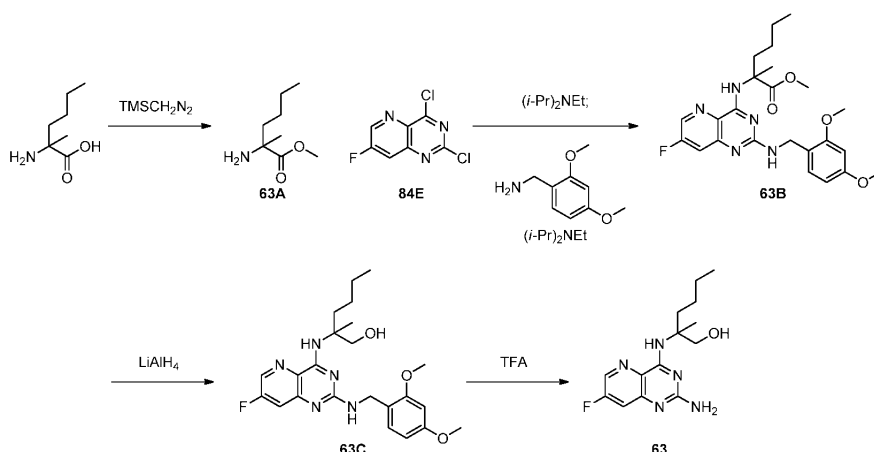
득하였다. LCMS (m/z): 515.17 [M+H]⁺; t_R = 0.86분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1114] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (62B)의 합성. Ar로 퍼징한 EtOAc (4 mL) 및 EtOH (4 mL) 중 62A (49 mg, 0.1 mmol)의 용액에, Pd/C (테구사 10 wt%, 25 mg)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 H₂로 퍼징하고, 70℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, Ar로 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (50 mL)로 행구고, 진공 하에 농축시켜 62B (46 mg, 100%)를 수득하였다. LCMS (m/z): 481.25 [M+H]⁺; t_R = 1.10분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1115] (R)-2-((2-아미노-8-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (62)의 합성. 62B (46 mg, 0.1 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (3x 10 mL)와 공증발시켰다. 잔류물을 10 mL MeOH 중에 현탁시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 62를 TFA 염으로서 수득하였다.

[1116] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.18 (ddd, J = 13.5, 11.3, 4.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (ddd, J = 13.5, 11.6, 4.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 5H), 0.96 - 0.89 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.85. LCMS (m/z): 331.16 [M+H]⁺; t_R = 0.79분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1117] 실시예 63



[1118]

[1119] 메틸 2-아미노-2-메틸헥사노에이트 (63A)의 합성. MeOH (5.0 mL) 중 (2R)-2-아미노-2-메틸헥산산 히드록로라이드 (50 mg, 0.28 mmol) 및 (2S)-2-아미노-2-메틸헥산산 히드록로라이드 (50 mg, 0.28 mmol)의 혼합물에 헥산 중 (트리메틸실릴) 디아조메탄 (2 M, 0.41 mL, 0.83 mmol)을 적가하였다. 6시간 후, 반응물을 AcOH (100 μL)로 켄칭하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 63A를 수득하였으며, 이를 추가 단리 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 159.91 [M+H]⁺; t_R = 0.57분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1120] 메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥사노에이트 (63B)의 합성. THF (5 mL) 중 84E (120 mg, 0.55 mmol)의 용액에 63A (88 mg, 0.55 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.3 mL, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 잔류물을 THF (10 mL)로 희석하고, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.4 mL, 2.6 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.3 mL, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 100℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 63B를 수득하였다.

[1121] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.46 (d,

$J = 2.3$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 5H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -121.51 (d, $J = 422.9$ Hz). LCMS (m/z): 472.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.91$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

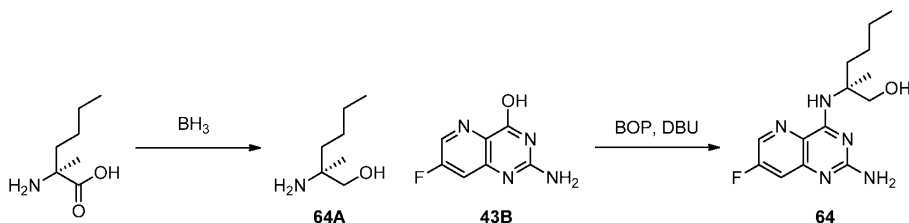
[1122] 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸hexan-1-올 (63C)의 합성. THF (5 mL) 중 63B (104 mg, 0.22 mmol)의 용액에 Et_2O 중 수소화알루미늄리튬 (2M, 0.30 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 5시간 후, 반응물을 H_2O (1 mL) 및 2M NaOH (수성)로 켄칭한 다음, 여과하였다. 이어서, 모액을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 포화 로셀 염 용액 (25 mL), H_2O (25 mL), 및 염수 (25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 hexan-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 63C를 수득하였다.

[1123] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 1.92 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.74 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.40 - 1.37 (m, 3H), 1.32 (td, $J = 13.4, 12.4, 6.3$ Hz, 4H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -121.34. LCMS (m/z): 444.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.94$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1124] 2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸hexan-1-올 (63)의 합성. 63C (22 mg, 0.05 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 희석하였다. 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. MeOH (x3)와 공증발시켜 63을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1125] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 13.9, 10.9, 5.3$ Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 6H), 0.95 - 0.87 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.47, -118.23 (d, $J = 8.6$ Hz). LCMS (m/z): 294.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.68$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1126] 실시예 64



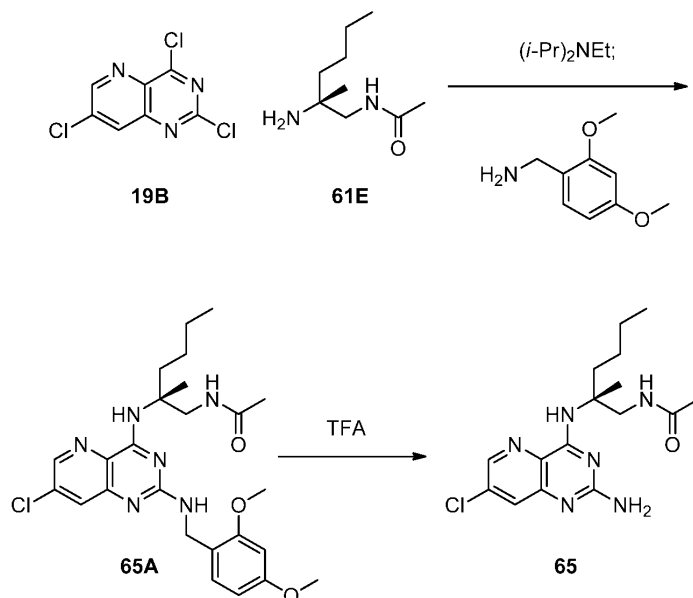
[1127]

[1128] (S)-2-아미노-2-메틸hexan-1-올 (64A)의 합성. THF (5 mL) 중 (2S)-2-아미노-2-메틸hexan산 히드로클로라이드 (250 mg, 1.4 mmol, 아스타테크에 의해 공급됨)에 THF 중 보란-테트라히드로푸란 착물 용액 (1M, 5.5 mL)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 24시간 후, 반응물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL)에 녹이고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 64A를 수득하였다. LCMS (m/z): 131.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.57$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1129] (S)-2-((2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸hexan-1-올 (64)의 합성. NMP (7.5 mL) 중 43B (140 mg, 0.95 mmol) 및 64A (125 mg, 0.95 mmol)의 용액에 DBU (0.35 mL, 2.4 mmol)에 이어서 BOP (419 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 50% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 64를 TFA 염으로서 수득하였다.

[1130] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 13.9, 10.8, 5.2 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 13.6, 10.9, 5.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.40 - 1.31 (m, 5H), 1.00 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.62, -118.22 (d, J = 8.7 Hz). LCMS (m/z) 294.09 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0.79분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1131] 실시예 65



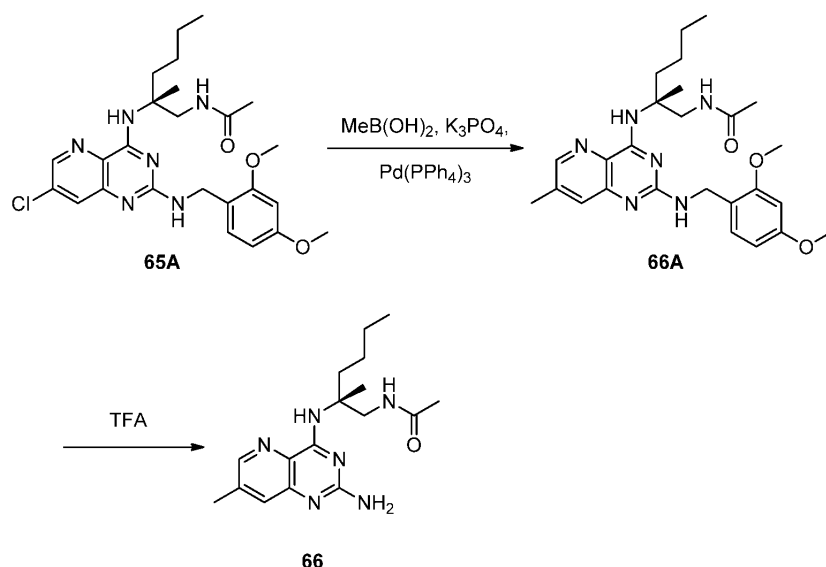
[1132]

[1133] (R)-N-(2-((2-아미노-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (65A)의 합성. THF (5 mL) 중 19B (112 mg, 0.48 mmol)의 용액에 61E (100 mg, 0.48 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 2,4-디메톡시벤질아민 (0.75 mL, 5.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 65A를 수득하였다. LCMS (m/z): 509.30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0.89분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1134] (R)-N-(2-((2-아미노-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (65)의 합성. 65A (21 mg, 0.04 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (10 mL x 3)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에 현탁시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 65를 TFA 염으로서 수득하였다.

[1135] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 5H), 0.94 - 0.89 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77.91. LCMS (m/z): 351.29 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0.69분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1136] 실시예 66



[1137]

[1138] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (66A)의 합성. 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 65A (128 mg, 0.26 mmol)에 메틸보론산 (61 mg, 1.0 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (51 mg, 0.05 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (163 mg, 0.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc-MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 66A를 수득하였다. LCMS (m/z): 481.30[M+H]⁺; t_R = 0.89분, LC/MS 방법 A 상에서.

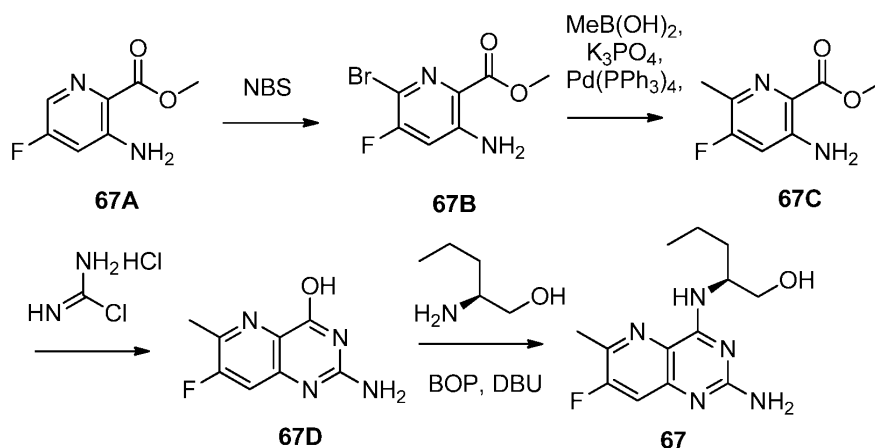
[1139]

(R)-N-(2-((2-아미노-7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (66)의 합성. 66A (54 mg, 0.11 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 60분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (10 mL x3)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에 현탁시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 66을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1140]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.17 (ddd, J = 13.4, 11.4, 4.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (ddd, J = 16.1, 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 4H), 0.97 - 0.86 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.86. LCMS (m/z): 331.34 [M+H]⁺; t_R = 0.93분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1141] 실시예 67



[1142]

[1143] 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로피콜리네이트 (67B)의 합성. 아세트니트릴 (2 mL, 0.1M 용액) 중 메틸 3-아미노-5-플루오로피콜리네이트 67A (270 mg, 2 mmol, 1.0 당량, 아스타테크, 인크.에 의해 공급됨)의 용액에 NBS (311 mg, 2.2 mmol, 1.1 당량)를 실온에서 2분에 걸쳐 첨가하였다. 18시간 후, 반응물을 물 (50 mL)로 킨칭하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 칼럼 크로마토그래피하여 67B를 수득하였다. LCMS (m/z): 250.1 [M+H]⁺; t_R = 0.71분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1144]

메틸 3-아미노-5-플루오로-6-메틸피콜리네이트 (67C)의 합성. 마이크로웨이브 바이알에서 메틸 3-아미노-6-브로모-5-플루오로피콜리네이트 67B (50 mg, 0.2 mmol, 1 당량)를 디옥산 (2 mL) 및 물 (2 mL)로, 메틸보론산 (36.05 mg, 0.06 mmol, 3 당량), 삼염기성 인산칼륨 (85.23 mg, 0.4 mmol, 2 당량) 및 팔라듐(0) 테트라키스(트리페닐포스핀) (46.4 mg, 0.04 mmol, 0.2 당량)과 함께 처리하였다. 혼합물을 120°C로 20분 동안 가열하고, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)와 H₂O (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 67C를 수득하였다. LCMS (m/z): 184.88 [M+H]⁺; t_R = 0.54분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1145]

2-아미노-7-플루오로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (67D)의 합성. 메틸 3-아미노-5-플루오로-6-메틸피콜리네이트 67C (95 mg, 0.52 mmol)가 든 플라스크를 클로로포름아미딘 히드로클로라이드 (118 mg, 1.03 mmol, 오크우드 사이언티픽, 인크.(Oakwood Scientific, Inc.)에 의해 공급됨)로 처리하였다. 혼합물을 160°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 여과한 다음, 수집된 고체를 물 (50 mL) 및 디에틸 에테르 (50 mL)로 세척하였다. 고체를 공기 건조되도록 하여 67D를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 195.03 [M+H]⁺; t_R = 0.31분, LC/MS 방법 A 상에서.

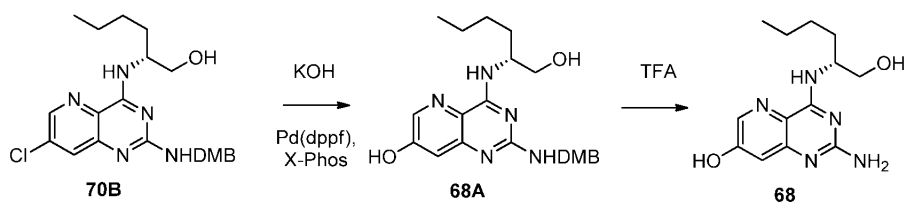
[1146]

(S)-2-((2-아미노-7-플루오로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜탄-1-올 (67)의 합성. 2-아미노-7-플루오로-6-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 67D (5 mg, 0.026 mmol)가 든 플라스크에 DMF (2 mL)를 THF 중 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 용액 1M (0.01 mL, 0.08 mmol), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (22.78 mg, 0.05 mmol) 및 (S)-(+)-2-아미노-1-펜탄올 (10.63 mg, 0.1 mmol)과 함께 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반되도록 한 다음, HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 67을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. t_R = 0.57분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1147]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.73 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.29 (s, 5H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.42; LCMS (m/z): 280.1 [M+H]⁺

[1148] 실시예 68



[1149]

[1150] (R)-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-((1-히드록시헥산-2-일)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올 (68A)의 합성. (R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 70B (22 mg, 0.049 mmol, 1 당량)이 들은 마이크로웨이브 바이알에 2-(디시클로헥실포스포노)-2',4',6'-트리이소프로필 비페닐 (2.35 mg, 0.01 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.9 mg, 0.005 mmol, 20 mol%)을 디옥산 (2.5 mL) 및 KOH(수성) (1 mL, 0.08M)와 함께 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 150℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질 68A를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 428.2 [M+H]⁺; t_R = 0.78분, LC/MS 방법 A 상에서.

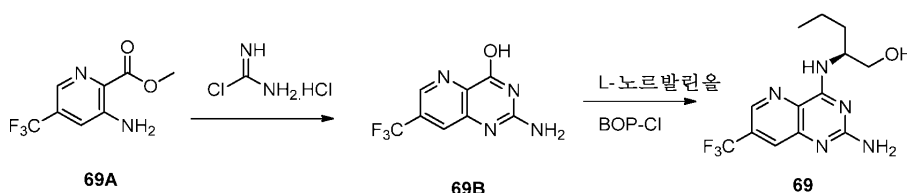
[1151]

(R)-2-아미노-4-((1-히드록시헥산-2-일)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올 (68)의 합성. DCM (2 mL) 중 (R)-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-((1-히드록시헥산-2-일)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-7-올 68A (21 mg, 0.05 mmol, 1 당량)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 68을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 278.3 [M+H]⁺; t_R = 0.55분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1152]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.61 - 8.34 (m, 1H), 8.19 - 7.98 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 18.0, 9.2, 5.3 Hz, 2H), 3.77 (dt, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.50 (m, 6H), 1.34 - 1.09 (m, 10H), 0.79 (tt, J = 6.9, 1.3 Hz, 6H), 0.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.55

[1153] 실시예 69



[1154]

[1155] 2-아미노-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (69B)의 합성. 메틸 3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피콜리네이트 69A (300 mg, 0.001 mol, 1 당량, J&W 팜랩, 엘엘씨(J&W Pharmlab, LLC)에 의해 공급됨)를 클로로포름아마딘 히드로클로라이드 (390 mg, 0.003 mmol, 2.5 당량) 및 디메틸 술폰 (1.28 g, 0.014 mol, 10 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 200℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하고, 물 (50 mL) 및 디에틸 에테르 (50 mL)로 세척하였다. 잔류물을 공기 건조되도록 하여 69B를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 231 [M+H]⁺; t_R = 0.48분, LC/MS 방법 A 상에서.

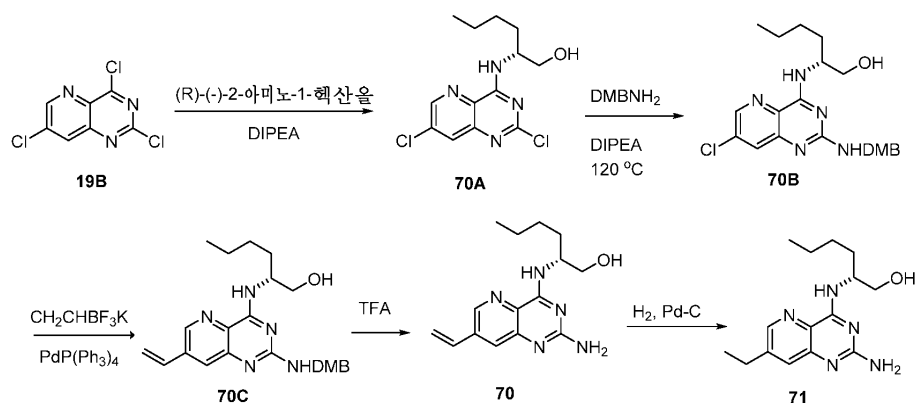
[1156]

(S)-2-((2-아미노-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (69)의 합성. 2-아미노-7-(트리플루오로메틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-올, 69B (100 mg, 0.44 mmol, 1 당량)를 THF (0.19 mL, 1.3 mmol, 3 당량) 중 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 용액 1M으로 처리하였다. (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (249.83 mg, 0.56 mmol, 1.3 당량)를 첨가한 다음, (S)-

(+)-2-아미노-1-펜탄올 (112.06 mg, 1.09 mmol, 2.5 당량)), 및 DMF (5 mL)를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 표제 화합물 69를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 316.16 $[M+H]^+$; t_R = 0.59분, LC/MS 방법 A 상에서.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.94 – 8.53 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.71 – 3.54 (m, 2H), 3.42 – 3.24 (m, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 1.59 (td, J = 8.2, 6.6 Hz, 3H), 1.37 – 1.20 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -64.83, -77.69.

실시예 70 & 실시예 71



(R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (70A)의 합성. 디옥산 (4 mL) 중 2,4,7-트리클로로피리도[3,2-d]피리미딘 19B (250 mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 1.2 mmol, 1.5 당량) 및 (R)-(-)-2-아미노-1-헥산을 (312.38 mg, 3.02 mmol, 2.5 당량)로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반되도록 하고, 형성된 생성물, 70A를 분리 없이 후속 반응에 직접 이용하였다.

(R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (70B)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 70A (315 mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 용액을 디옥산 (4 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.38 mL, 2 mmol, 2 당량) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.47 mL, 3.1 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 70B를 수득하였다. LCMS (m/z): 446.9 [M+H]⁺; t_R = 0.78분, LC/MS 방법 A 상에서.

(R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-비닐피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)핵산-1-올 (70C)의 합성. (R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)핵산-1-올 70B (50 mg, 0.11 mmol, 1 당량)가 들은 마이크로웨이브 바이알을 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (26.59 mg, 0.28 mmol, 2.5 당량), 삼염기성 인산칼륨 (71.4 mg, 0.34 mmol, 3 당량), 팔라듐(0) 테트라키스(트리페닐포스핀) (25.91 mg, 0.02 mmol, 0.2 당량), 디옥산 (2.0 mL), 및 물 (2 mL)로 처리하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에 서 150℃로 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질 70C를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 438.27 [M+H]⁺; t_R = 0.82분, LC/MS 방법 A 상에서.

(R)-2-((2-아미노-7-비닐피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)핵산-1-올 (70)의 합성. DCM (2 mL) 중 (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-비닐피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)핵산-1-올, 70C (49 mg, 0.08 mmol, 1 당량)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획

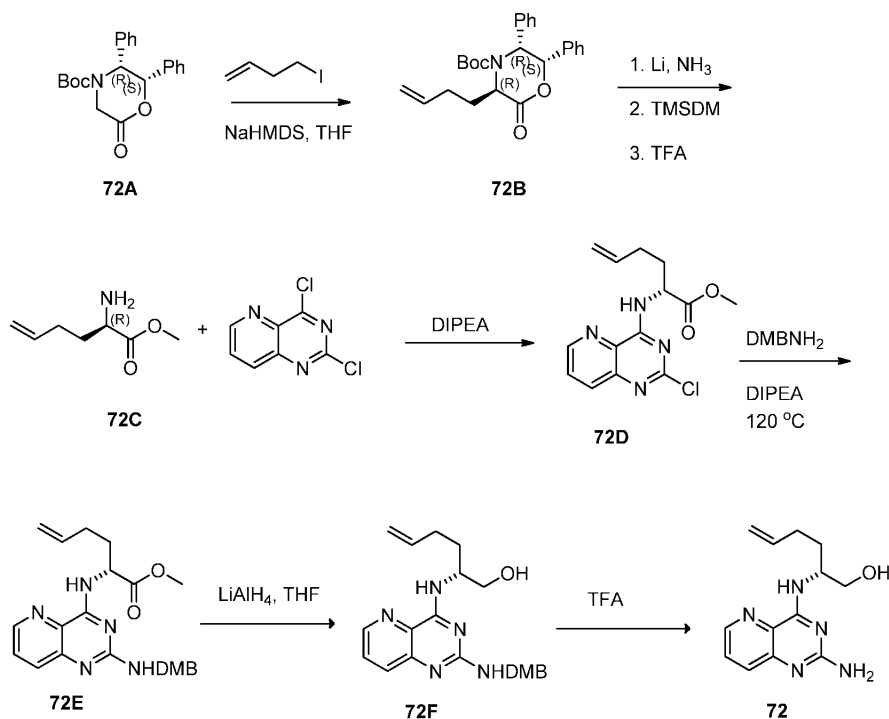
수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 70을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 288.17 [M+H]⁺; t_R = 0.61분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1164] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 1.77 - 1.47 (m, 2H), 1.35 - 1.16 (m, 5H), 0.93 - 0.71 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.60.

[1165] (R)-2-((2-아미노-7-에틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (71)의 합성. (R)-2-((2-아미노-7-비닐피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올, 70 (25 mg, 0.09 mmol, 1 당량)을 Pd/C (테구사 10 wt%, 50 mg) 및 EtOH (5 mL)로 처리하고, 혼합물을 수소 하에 교반하였다. 수시간 후, 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (제미니 C18 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 50% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 71을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 290.42 [M+H]⁺; t_R = 0.70분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1166] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.60 - 8.42 (m, 1H), 7.63 (td, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 2.85 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.46 - 1.15 (m, 9H), 0.97 - 0.81 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77.47.

[1167] 실시예 72



[1168]

[1169] (3R,5R,6S)-tert-부틸 3-(부트-3-엔-1-일)-2-옥소-5,6-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 (72B)의 합성. -78℃로 냉각시킨 무수 THF (24 mL) 및 HMPA (2.5 mL) 중 (2S,3R)-tert-부틸 6-옥소-2,3-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 72A (1500 mg, 4 mmol, 1 당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨) 및 4-아이오도부텐 (3862.41 mg, 0.02 mol, 5 당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)의 교반 용액으로부터 출발하여, THF 중 1M 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (6.37 mL, 6.37 mmol, 1.5 당량)를 아르곤 하에 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 -40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL) 및 1M NH₄Cl의 수용액 (50 mL)의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키

먼저 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 72B를 수득하였다. LCMS (m/z): 307.98 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1.28분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1170] (R)-메틸 2-아미노헥스-5-에노에이트 (72C)의 합성. 리튬 (91.98 mg, 13.25 mmol, 15 당량)이 들은 2구 플라스크를 -40℃로 냉각시킨 후에 액체 암모니아 (15 mL)를 콜드-핑거 장치를 사용한 응축을 통해 플라스크에 첨가하였다. 이어서, THF (2 mL) 중 중간체 72B (360 mg, 0.88 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 유지한 다음, NH₄Cl 용액 (5 mL)으로 서서히 켄칭하고, 그 시간 후에 이것을 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 반응물을 디에틸 에테르 (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 층을 분리하였다. 이어서, 이 수성 층에 1 N HCl을 pH 5까지 첨가한 다음, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 각각의 유기 층을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 개별적으로 세척한 다음, 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. DCM (10 mL)을 잔류물에 첨가한 다음, MeOH (1 mL), (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2.0M 용액) (0.29 mL, 2.20 mmol, 12 당량)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (5 mL) 및 TFA (5 mL)로 처리하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 감압 하에 농축시켜 72C를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1171] (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (72D)의 합성. 디옥산 (4 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (110 mg, 0.55 mmol, 1.1 당량)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.14 mL, 0.9 mmol, 2 당량)에 이어서 조 (R)-메틸 2-아미노헥트-4-에노에이트 72C (112 mg, 0.46 mmol, 1 당량)로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반되도록 하여 72D를 수득하였으며, 이를 직접 용액에 사용하였다. LCMS (m/z): 307.80 [M+H]⁺; t_R = 1.09분, LC/MS 방법 A 상에서.

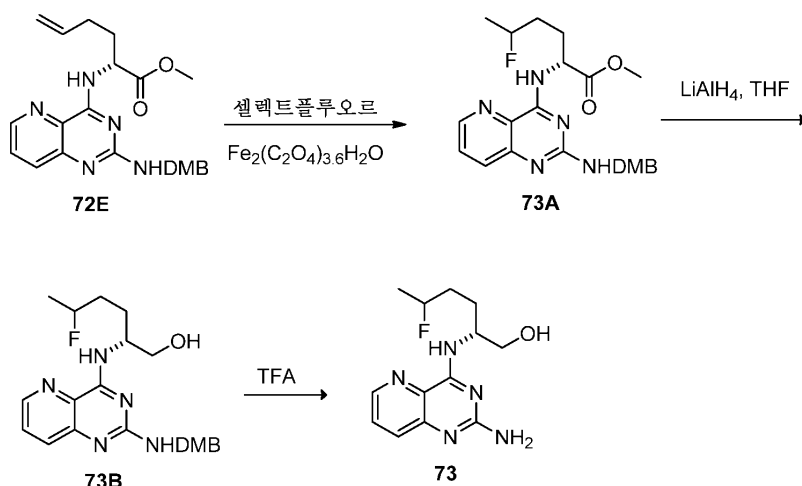
[1172] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥스-5-에노에이트 (72E)의 합성. (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 72D (128 mg, 0.42 mmol, 1 당량)를 함유하는 조 용액을 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.84 mmol, 2 당량)에 이어서 2,4-디메톡시벤질아민 (0.47 mL, 0.85 mmol, 2 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 72E를 수득하였다. LCMS (m/z): 438.52 [M+H]⁺; t_R = 0.91분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1173] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥스-5-엔-1-올 (72F)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥스-5-에노에이트 72E (43 mg, 0.1 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 디에틸 에테르 중 1M 수산화알루미늄리튬 (0.29 mL, 0.29 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 잔류물 72F (40 mg)를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 410.52 [M+H]⁺; t_R = 0.85분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1174] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥스-5-엔-1-올 (72)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥스-5-엔-1-올 72F (40 mg, 0.09 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 72를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 260.14 [M+H]⁺; t_R = 0.58분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1175] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.66 (ddd, J = 10.3, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.65 (m, 2H), 5.86 (ddt, J = 16.9, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.15 - 4.90 (m, 2H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.71 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.31, -77.69.

[1176] 실시예 73



[1177]

[1178] (2R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로헥사노에이트 (73A)의 합성. 철(III) 옥살레이트 6수화물 (172 mg, 0.36 mmol, 2 당량)을 완전히 용해될 때까지 (전형적으로 1-2시간) 물 (10 mL) 중에서 교반하였다. 투명한 황색 용액을 0℃로 냉각시키고, 10분 동안 탈기하였다. 셀렉트플루오르 (126 mg, 0.36 mmol, 2 당량) 및 MeCN (5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. MeCN (5 mL) 중 (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥스-5-에노에이트 72E (78 mg, 0.18 mmol, 1 당량)의 용액을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 수소화붕소나트륨 (23.6 mg, 0.62 mmol, 3.5 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 2분 후, 반응 혼합물을 NaBH_4 (24 mg, 0.62 mmol, 3.5 당량)의 추가의 부분으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 28-30% 수성 NH_4OH (4 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 중 10% MeOH로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 73A를 수득하였다. LCMS (m/z): 458.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.91$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1179]

(2R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로헥산-1-올 (73B)의 합성. (2R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로헥사노에이트 73A (43 mg, 0.1 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.29 mL, 0.29 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기부를 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질 73B를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 430.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.82$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

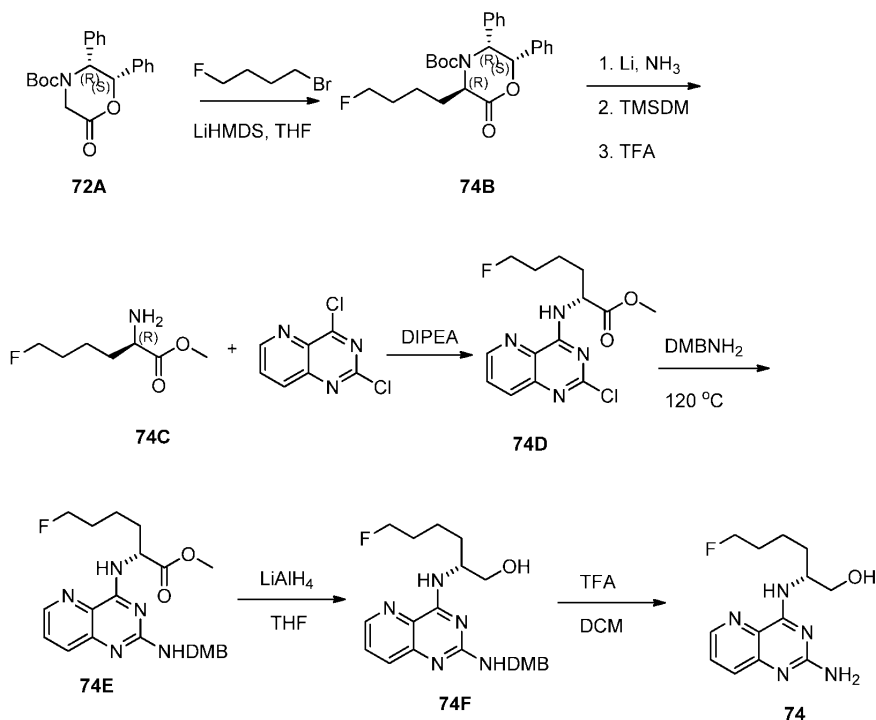
[1180]

(2R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로헥산-1-올 (73)의 합성. (2R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로헥산-1-올 73B (40 mg, 0.09 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 73을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 280.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.59$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1181]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 4H), 1.60 - 1.39 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.66, -220.85 (ddd, $J = 47.6, 25.5, 22.1$ Hz).

[1182] 실시예 74



[1183]

[1184] (3R,5R,6S)-tert-부틸 3-(4-플루오로부틸)-2-옥소-5,6-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 (74B)의 합성. 무수 THF (10 mL) 및 HMPA (1 mL) 중 (2S,3R)-tert-부틸 6-옥소-2,3-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 72A (1000 mg, 2.8 mmol, 1 당량) 및 1-브로모-4-플루오로부탄 (2.57 g, 13.5 mmol, 4.5 당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)의 교반 용액을 -78°C 로 냉각시키고, THF 중 1M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4.2 mL, 4.2 mmol, 1.5 당량)로 아르곤 하에 적가 처리하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 -40°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 켄칭하고, EtOAc (50 mL) 및 NH_4Cl 의 수용액 (50 mL, 1 M)의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 74B를 수득하였다. LCMS (m/z): $328.9 [\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $t_R = 1.38$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1185]

(R)-메틸 2-아미노-6-플루오로헥사노에이트 (74C)의 합성. 리튬 (170 mg, 24.5 mmol, 15 당량)이 들은 2구 플라스크를 -40°C 에서 냉각시킨 후에 액체 암모니아 (15 mL)를 콜드-핑거를 통해 첨가하였다. 진청색 혼합물에 (3R,5R,6S)-tert-부틸 3-(4-플루오로부틸)-2-옥소-5,6-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 74B (700 mg, 1.6 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 유지한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 NH_4Cl 용액으로 천천히 켄칭하고, 디에틸 에테르로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 1N HCl을 사용하여 pH 5로 조정 한 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 NH_4Cl 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 유기 잔류물을 합하고, DCM (10 mL) 및 MeOH (1 mL)로, (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2.0M 용액, 0.50 mL, 3.2 mmol, 4 당량)과 함께 처리하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물 물질을 DCM (5 mL) 및 TFA (5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 74C를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1186]

(R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥사노에이트 (74D)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (163 mg, 0.82 mmol, 1.1 당량)을 디옥산 (6 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.53 mL, 2.9 mmol, 4 당량) 및 (R)-메틸 2-아미노-6-플루오로헥사노에이트 74C (205 mg, 0.74 mmol, 1 당량) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 74D의 혼합물을 직접 사용하였다. LCMS (m/z): $326.80 [\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.04$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1187]

(R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥사노에이트 (74

E)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥사노에이트 74D (243 mg, 0.74 mmol, 1 당량)의 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.22 mL, 1.49 mmol, 2 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 74E를 수득하였다. LCMS (m/z): 445.61[M+H]⁺; t_R = 0.87분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1188]

(R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥산-1-올 (74F)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥사노에이트 74E (236 mg, 0.52 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중에서 1M 수소화알루미늄리튬 (1.5 mL, 1.54 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 물 (50 mL)로 킨칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질 74F를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 430.52 [M+H]⁺; t_R = 0.79분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1189]

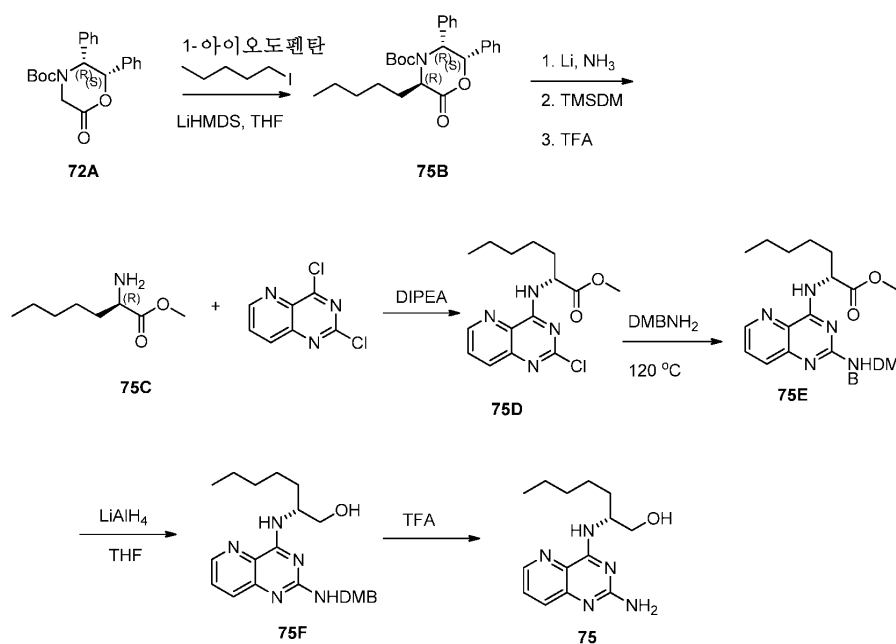
(R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥산-1-올 (74)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로헥산-1-올 74F (80 mg, 0.18 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 74를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 280.15 [M+H]⁺; t_R = 0.56분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1190]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (dd, J = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 4H), 1.60 - 1.39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.66, -220.85 (ddd, J = 47.6, 25.5, 22.1 Hz).

[1191]

실시예 75



[1192]

[1193]

(3R,5R,6S)-tert-부틸 2-옥소-3-펜틸-5,6-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 (75B)의 합성. -78℃로 냉각시킨 무수 THF (15 mL) 및 HMPA (1.5 mL) 중 (2S,3R)-tert-부틸 6-옥소-2,3-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 72A (1000 mg, 2.8 mmol, 1 당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨) 및 1-아이오도펜탄 (1.8 mL, 14.2 mmol, 5

당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)의 교반 용액을 THF 중 1M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4.2 mL, 1.5 당량)로 아르곤 하에 적가 처리하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 -40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 켄칭하고, EtOAc (50 mL) 및 NH₄Cl의 수용액 (50 mL, 1 M)의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 핵산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 75B를 수득하였다. LCMS (m/z): 310.08 [M+H]⁺; t_R = 0.1.33분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1194] (R)-메틸 2-아미노헵타노에이트 (75C)의 합성. 리튬 (110 mg, 15.9 mmol, 15 당량)이 들은 2구 플라스크를 -40℃에서 냉각시킨 후에 액체 암모니아 (15 mL)를 콜드-핑거를 통해 첨가하였다. 진청색 혼합물에 (3R,5R,6S)-tert-부틸 2-옥소-3-헵탈-5,6-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트 75B (450 mg, 1.06 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 유지한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (5 mL) 용액으로 천천히 켄칭하고, 에테르 (50 mL)로 희석하고, 분리하였다. 수성 층에 1N HCl를 pH 5까지 첨가한 다음, 이를 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 이어서, 각각의 유기 층을 포화 NH₄Cl로 개별적으로 세척한 다음, 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 핵산 (1.1 mL, 2.1 mmol, 4 당량) 중에서 DCM (10 mL) 및 MeOH (1 mL)로, (트리메틸실릴)디아조메탄, 2.0M 용액과 함께 처리하였다. 1시간 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (5 mL) 및 TFA (5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 75C를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1195] (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵타노에이트 (75D)의 합성. THF (5 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (89 mg, 0.44 mmol, 1.2 당량)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.26 mL, 1.76 mmol, 4 당량) 및 (R)-메틸 2-아미노헵타노에이트 75C (71 mg, 0.44 mmol, 1 당량, TFA 염)로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 75D가 들은 혼합물을 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 323.8 [M+H]⁺; t_R = 1.32분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1196] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵타노에이트 (75E)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵타노에이트 75D (120 mg, 0.37 mmol, 1 당량)를 함유하는 상기 용액에 2,4-디메톡시벤질아민 (0.17 mL, 1.1 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 핵산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 75E를 수득하였다. LCMS (m/z): 454.6 [M+H]⁺; t_R = 1.02분, LC/MS 방법 A 상에서.

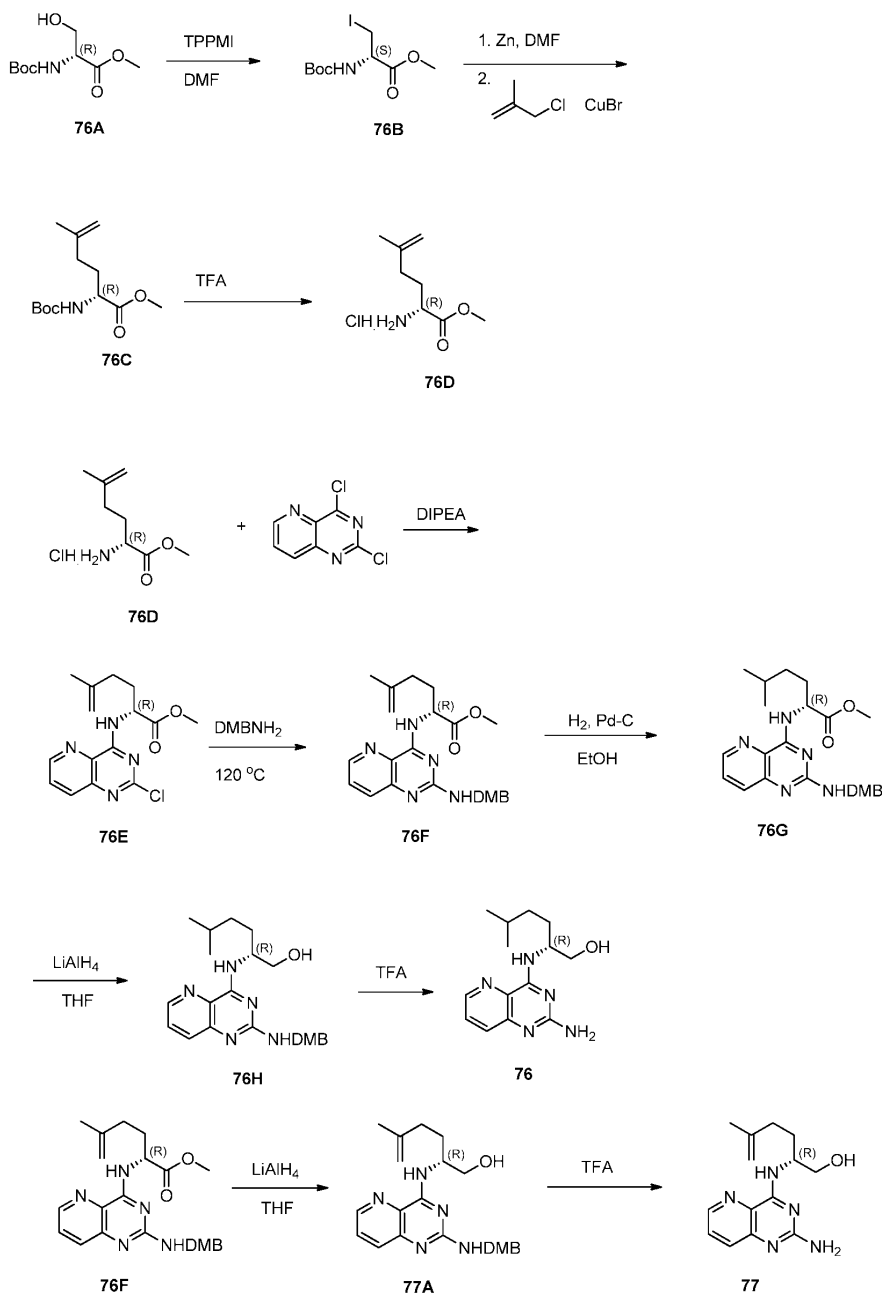
[1197] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-1-올 (75F)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵타노에이트 75E (169 mg, 0.37 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (1.1 mL, 1.1 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 75F를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 426.4 [M+H]⁺; t_R = 0.95분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1198] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-1-올 (75)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-1-올 75F (20 mg, 0.05 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 75를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 276.4 [M+H]⁺; t_R = 0.71분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1199] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.66 (m, 2H), 4.66 - 4.43 (m, 1H), 3.73 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 2H), 1.51 - 1.20 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.55.

[1200]

실시예 76 및 실시예 77



[1201]

[1202]

(S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-아이오도프로파노에이트 (76B)의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-히드록시프로파노에이트 76A (6 g, 27.37 mmol, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)를 DMF (100 mL)로 처리하고, 0°C로 냉각시킨 후, 메틸트리페녹시포스포늄 아이오다이드 (16.1 g, 35.58 mmol, 1.3 당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 고체 NaHCO₃ (14 g) 및 물 (100 mL)을 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 혼합물을 디에틸 에테르 중 핵산 (1:1) (2 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 0.5M NaOH 용액 (3x 75 mL) 및 포화 NH₄Cl (75 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 76B를 수득하였다. LCMS (m/z): 331.13 [M+H]⁺; t_R = 1.16분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1203]

(R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 (76C)의 합성. 아연 분진 (2.4 g, 36.4 mmol, 4 당량)을 3구 둥근 바닥 플라스크 중 아이오딘 (93 mg, 0.37 mmol, 0.04 당량)에 첨가하고, 진공 하에 10분 동안 가열하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 3회 배기하였다. (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)

아미노)-3-아이오도프로파노에이트 76B (3000 mg, 9.11 mmol)를 건조 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 아연 슬러리에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 브로민화구리 (I)-디메틸술피드 착물 (187.39 mg, 0.91 mmol, 0.1 당량, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)을 별개의 3구 플라스크에 넣고, 백색으로부터 녹색으로의 색 변화가 관찰될 때까지 서서히 건조시켰다. 건조 DMF (4 mL) 및 3-클로로-2-메틸프로펜 (1.34 mL, 13.67 mmol, 시그마-알드리치에 의해 공급됨)을 첨가하고, 반응물을 -15℃로 냉각시켰다. 제1 단계에서 아연 삽입이 완결된 후, 교반을 멈추고, 아연을 침강되도록 하였다. 상청액을 시린지에 의해 제거하고, 친전자체 및 Cu 촉매 혼합물에 -15℃에서 적가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M Na₂S₂O₃ (100 mL), 물 (2 x 100 mL), 및 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 76C를 수득하였다. LCMS (m/z): 157.95 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1.16분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1204] (R)-메틸 2-아미노-5-메틸헥스-5-에노에이트 (76D)의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헵타노에이트 76C (655 mg, 3 mmol)를 DCM (5 mL) 및 TFA (5 mL)로 처리하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 76D를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1205] (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 (76E)의 합성. 2,4,-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (466 mg, 2 mmol, 1 당량)을 THF (10 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.66 mL, 9 mmol, 4 당량)에 이어서 (R)-메틸 2-아미노-5-메틸헥스-5-에노에이트 76D (593 mg, 2 mmol, 1 당량, TFA 염)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 생성물 76E를 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 321.2 [M+H]⁺; t_R = 1.19분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1206] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 (76F)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 76E (748 mg, 2 mmol, 1 당량)의 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.69 mL, 5 mmol, 2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.66 mL, 9 mmol, 4 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 76F를 수득하였다. LCMS (m/z): 452.55 [M+H]⁺; t_R = 0.97분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1207] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥사노에이트 (76G)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 76F (35 mg, 0.08 mmol)를 Pd/C (50 mg) 및 EtOH (5 mL)로 처리한 다음, 수소 하에 교반하였다. 4시간 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 76G의 생성된 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 454.24 [M+H]⁺; t_R = 1.06분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1208] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥산-1-올 (76H)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥사노에이트 76G (32 mg, 0.37 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중 1M 수산화알루미늄리튬 (0.2 mL, 0.2 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질 76H를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 426.23 [M+H]⁺; t_R = 0.96분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1209] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥산-1-올의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥산-1-올 (76). 화합물 76H (25 mg, 0.05 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP를 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 76을 수득하였다. LCMS (m/z): 276.13 [M+H]⁺; t_R = 0.70분, LC/MS 방법 A 상에서.

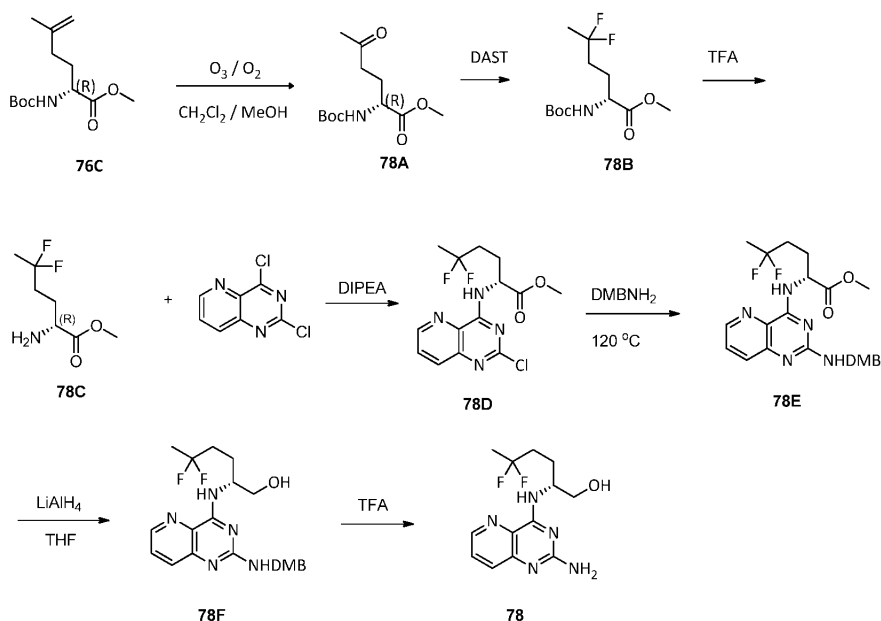
[1210] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-엔-1-올 (77A)의 합

성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 76F (40 mg, 90 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.27 mL, 0.27 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 77A의 잔류물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 424.20 [M+H]⁺; t_R = 0.88분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1211] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-엔-1-올 (77)의 합성. 77A (40 mg, 0.095 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 표제 화합물 77을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 274.43 [M+H]⁺; t_R = 0.65분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1212] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.59 - 8.42 (m, 1H), 7.75 - 7.52 (m, 2H), 4.45 - 4.13 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 2H), 2.30 (dq, J = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.41 (m, 4H), 1.26 - 1.05 (m, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.52.

[1213] 실시예 78



[1214]

[1215] (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-옥소헥사노에이트 (78A)의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 76C (775 mg, 3.01 mmol)를 DCM (20 mL) 및 MeOH (5 mL)로 처리한 후에 -78°C로 냉각시켰다. 오존을 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 10분 후, 혼합물을 디메틸 술피드 (0.90 mL, 12 mmol, 4 당량)로 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M Na₂S₂O₃ (100 mL), 물 (2 x 100 mL), 및 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 78A를 수득하였다.

[1216] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 2.63 - 2.42 (m, 3H), 2.14 (s, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.42 (s, 13H).

[1217] (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 (78B)의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-옥소헥사노에이트 78A (235 mg, 0.91 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시킨 다음, DAST 95% (0.36 mL, 2.72 mmol)로 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하였다. EtOAc (50 mL) 및 NaHCO₃ 용액

(5 mL)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M Na₂S₂O₃ (100 mL), 물 (2 x 100 mL), 및 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 78B를 수득하였다.

[1218] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.04 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.76 (s, 5H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 5H), 1.69 - 1.52 (m, 7H), 1.44 (s, 16H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -92.14 (dq, J = 50.1, 17.0 Hz).

[1219] (R)-메틸 2-아미노-5,5-디플루오로헥사노에이트 (78C)의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 78B (36 mg, 0.13 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물 78C를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1220] (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 (78D)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (33 mg, 0.16 mmol, 1.25 당량)을 THF (10 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.0 mmol, 8 당량), 및 (R)-메틸 2-아미노-5,5-디플루오로헥사노에이트 78C (36 mg, 0.13 mmol, 1 당량, TFA 염)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하여 78D를 수득한 다음, 이 혼합물을 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 345.13 [M+H]⁺; t_R = 1.08분, LC/MS 방법 A 상에서.

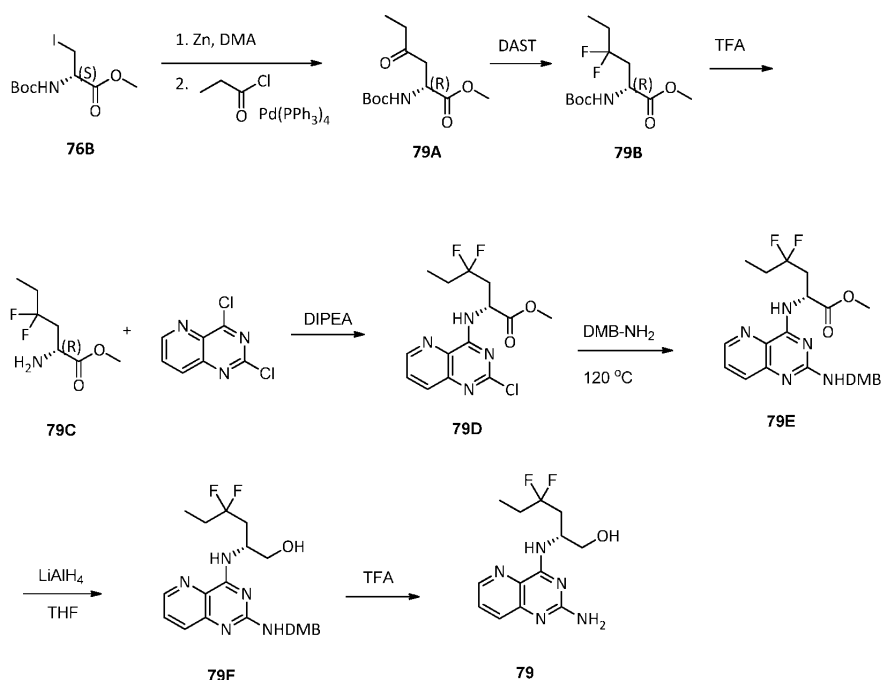
[1221] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 (78E)의 합성. 기재된 바와 같은 (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 78D (45 mg, 0.13 mmol, 1 당량) 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.077 mL, 0.52 mmol, 4 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)와 H₂O (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물 78E를 수득하였다. LCMS (m/z): 476.13 [M+H]⁺; t_R = 0.99분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1222] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥산-1-올 (78F)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 78E (26 mg, 0.055 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.2 mL, 0.2 mmol, 4 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 반응물을 물 (50 mL)로 킨칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기부를 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질 78E를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 448.12 [M+H]⁺; t_R = 0.91분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1223] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥산-1-올 (78)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥산-1-올 78F (24 mg, 0.055 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 78을 수득하였다. LCMS (m/z): 298.10 [M+H]⁺; t_R = 0.60분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1224] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 5H), 7.86 - 7.73 (m, 10H), 4.55 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 5H), 4.30 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.1 Hz, 12H), 3.34 (s, 3H), 2.05 - 1.85 (m, 23H), 1.58 (t, J = 18.5 Hz, 17H), 1.41 - 1.26 (m, 17H), 1.14 (s, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 4H), 0.87 (s, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.67, -92.96 (p, J = 17.4 Hz).

[1225] 실시예 79



[1226]

[1227]

(R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소헥사노에이트 (79A)의 합성. 아연 분진 (1.58 g, 24.3 mmol, 4 당량)을 3구 둥근 바닥 플라스크 중 아이오딘 (61 mg, 0.24 mmol, 0.04 당량)에 첨가하고, 진공 하에 10분 동안 가열하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 3회 배기하였다. 냉각시킨 후, 벤젠 (10 mL) 및 DMA (1 mL)를 첨가하였다. 이어서, 1,2-브로모에탄 (0.05 mL, 0.61 mmol) 및 클로로트리메틸실란 (33.01 mg, 0.3 mmol)을 연속적으로 첨가하고, 이 과정을 1시간의 과정으로 3회 반복하였다. (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-아이오도프로판노에이트 76B (2400 mg, 0.6 mmol, 1 당량)를 벤젠 (10 mL) 및 DMA (1 mL) 중에 용해시키고, 아연 슬러리에 첨가하였다. 약 1시간 후, 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 디클로라이드 (106.62 mg, 0.025 당량) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (175.68 mg, 0.025 당량)을 첨가한 다음, 프로피오닐 클로라이드 (0.8 mL, 0.01 mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드로 여과하였다. 여과물을 물 (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 79A를 수득하였다.

[1228]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 18.0, 4.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 17.9, 4.4 Hz, 1H), 2.40 (qd, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 10H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1229]

(R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4-디플루오로헥사노에이트 (79B)의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소헥사노에이트 79A (475 mg, 1.8 mmol, 1 당량)를 DAST (0.97 mL, 7.3 mmol, 4 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. EtOAc (50 mL) 및 NaHCO₃ 용액 (5 mL)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M Na₂S₂O₃ (100 mL), 물 (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 79B를 수득하였다.

[1230]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.75 (d, J = 0.5 Hz, 5H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 - 2.27 (m, 3H), 1.89 (ddt, J = 24.1, 16.8, 7.5 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 0.6 Hz, 15H), 1.23 - 1.13 (m, 4H), 1.00 (dt, J = 10.7, 7.5 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -93.56 - -109.28 (m).

[1231]

(R)-메틸 2-아미노-5,5-디플루오로헥사노에이트의 합성. (R)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4,4-디플

루오로헥사노에이트 (79C). 화합물 79B (98 mg, 0.35 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물 79C를 그의 TFA 염으로서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1232] (R)-메틸 2-((2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디플루오로헥사노에이트 (79D)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (80 mg, 0.39 mmol, 1 당량)을 THF (10 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.28 mL, 1.5 mmol, 4 당량)에 이어서 (R)-메틸 2-아미노-5,5-디플루오로헥사노에이트 79C (110 mg, 0.39 mmol, 1 당량, TFA 염)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하여 79D를 형성한 다음, 이 용액을 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 345.11 [M+H]⁺; t_R = 1.09분, LC/MS 방법 A 상에서.

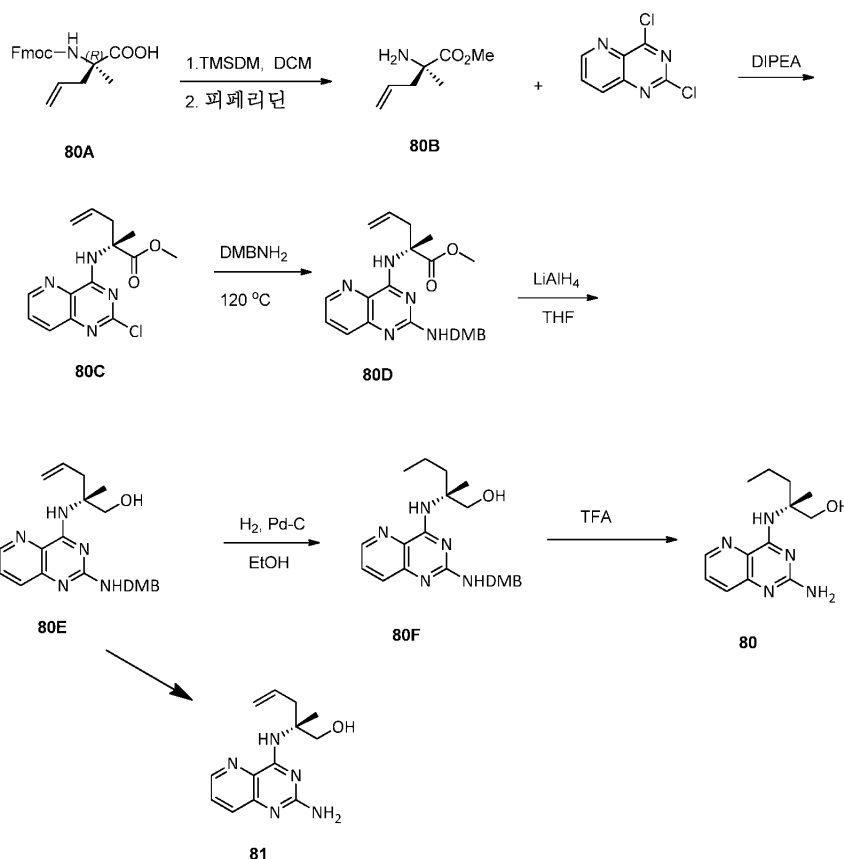
[1233] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디플루오로헥사노에이트 (79E)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5,5-디플루오로헥사노에이트 79D 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.077 mL, 0.52 mmol, 4 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 79E를 수득하였다. LCMS (m/z): 476.32 [M+H]⁺; t_R = 0.96분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1234] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디플루오로헥산-1-올 (79F)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디플루오로헥사노에이트 79E (35 mg, 0.074 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.29 mL, 0.29 mmol, 4 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 반응을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질 79F를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 448.20 [M+H]⁺; t_R = 0.86분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1235] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디플루오로헥산-1-올 (79)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디플루오로헥산-1-올 79F (24 mg, 0.055 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 79를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 298.11 [M+H]⁺; t_R = 0.63분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1236] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.54 (m, 2H), 3.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 - 2.11 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.80, -98.15, -105.45 (m).

[1237] 실시예 80 및 실시예 81



[1238]

[1239] (R)-메틸 2-아미노-2-메틸펜트-4-에노에이트 (80B)의 합성. (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노-2-메틸펜트-4-엔산 80A (1 g, 2.8 mmol, 1 당량, 오케아노스 인크.(Okeanos Inc.)에 의해 제공됨)를 DCM (10 mL) 및 MeOH (1 mL)로, (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2.0M 용액, 2.3 mL, 5.6 mmol, 2.5 당량)과 함께 처리하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 THF (10 mL)에 이어서 피페리딘 (0.56 mL, 0.006 mol, 2 당량)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 80B를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1240]

(R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜트-4-에노에이트 (80C)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (540 mg, 2.71 mmol, 1 당량)을 디옥산 (15 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.9 mL, 10.8 mmol, 4 당량)에 이어서 (R)-메틸 2-아미노-2-메틸펜트-4-에노에이트 80B (486 mg, 2.71 mmol, 1 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 15분 동안 교반한 다음, 추가의 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (250 mg, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하여 80C를 수득한 다음, 이를 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 307.12 [M+H]⁺; t_R = 1.14분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1241]

(R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜트-4-에노에이트 (80D)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜트-4-에노에이트 80C 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.80 mL, 5.0 mmol, 2 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 80D를 수득하였다. LCMS (m/z): 438.20 [M+H]⁺; t_R = 1.04분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1242]

(R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜트-4-엔-1-올 (80E)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜트-4-에노에이트 80D (634 mg, 1.44 mmol, 1 당량)를 THF (20 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (3.6 mL, 3.62 mmol,

2.5 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 반응을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 80E를 수득하였다. LCMS (m/z): 410.17 [M+H]⁺; t_R = 0.97분, LC/MS 방법 A 상에서.

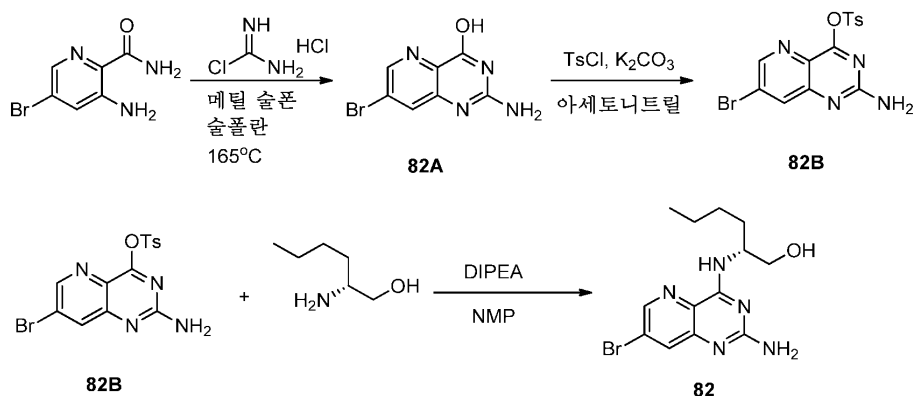
[1243] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜탄-1-올 (80F)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 80E (35 mg, 0.09 mmol)를 Pd/C (60 mg) 및 EtOH (5 mL)로 처리한 다음, 수소 하에 교반하였다. 24시간 후, 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물 80F를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 454.24 [M+H]⁺; t_R = 1.06분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1244] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜탄-1-올 (80)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜탄-1-올 80F (35 mg, 0.09 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 80을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 262.13 [M+H]⁺; t_R = 0.64분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1245] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸펜트-4-엔-1-올 (81)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸헥스-5-에노에이트 80E (40 mg, 0.10 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 81을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 260.10 [M+H]⁺; t_R = 0.63분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1246] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.59 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 5.87 (ddt, J = 17.5, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.33 - 4.94 (m, 2H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.76 (m, 1H), 2.70 (ddt, J = 13.9, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.56.

[1247] 실시예 82



[1248]

[1249] 2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (82A)의 합성. 밀봉된 튜브 중 술폰란 (1 mL) 중 3-아미노-5-브로모피리딘-2-카르복사미드 (3.0 g, 13.9 mmol, 1 당량, 콤비-블록스 인크.(Combi-Blocks Inc.)에 의해 공급됨), 클로로포름아미딘 히드로클로라이드 (3192.9 mg, 27.8 mmol, 2 당량), 메틸 술폰 (13.1 g, 139 mmol, 10 당량)의 혼합물을 165°C에서 가열하였다. 24시간 후, 혼합물을 물로 희석한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 NH₄OH를 사용하여 pH 12로 조정하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서, 침전물을 여과하고, 물, 헥산, 및

에테르로 행구고, 밤새 진공 오븐 중에서 100℃에서 건조시켜 82A를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 242.92 [M+H]⁺; t_R = 0.55분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1250]

2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-일 4-메틸벤젠술포네이트 (82B)의 합성. 2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-일 82A (1000 mg, 4.2 mmol, 1 당량)를 아세트니트릴 (40 mL)에 이어서 탄산칼륨 (1433.4 mg, 10.37 mmol, 2.5 당량) 및 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (1186.38 mg, 6.22 mmol, 1.5 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 NH₄Cl로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 82B를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 396.98 [M+H]⁺; t_R = 1.15분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1251]

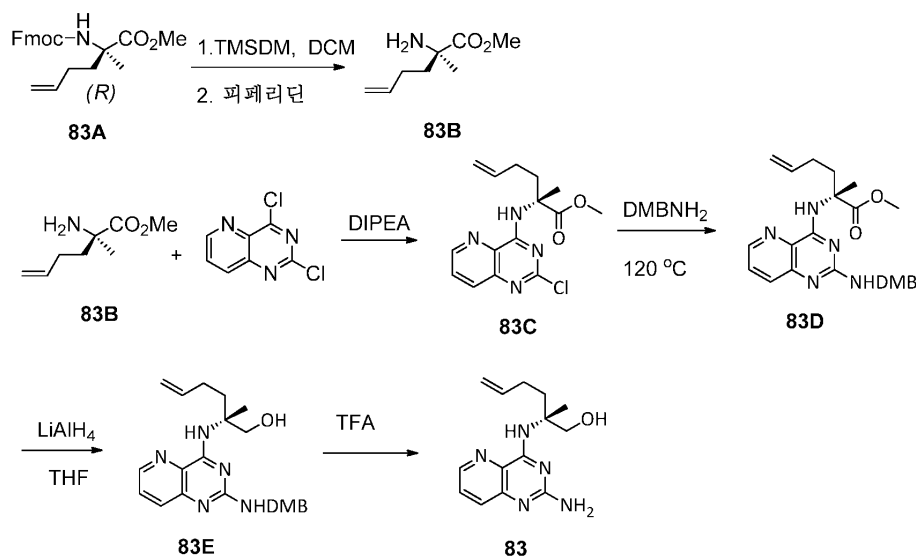
(R)-2-((2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (82)의 합성. 2-아미노-7-브로모피리도[3,2-d]피리미딘-4-일 4-메틸벤젠술포네이트 82B (50 mg, 0.13 mmol, 1 당량)를 아세트니트릴 (5 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.07 mL, 0.38 mmol, 3 당량) 및 (R)-(-)-2-아미노-1-헥산올 (44.48 mg, 0.38 mmol, 3 당량)로 처리하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 82를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 342.1 [M+H]⁺; t_R = 0.90분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1252]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.52 (dq, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.54 (m, 2H), 1.95 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.29 (m, 5H), 1.11 - 0.76 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.42.

[1253]

실시예 83



[1254]

[1255]

(R)-메틸 2-아미노-2-메틸헥스-5-에노에이트 (83B)의 합성. (R)-메틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노-2-메틸헥스-5-에노에이트 83A (2 g, 5.5 mmol, 1 당량, 오키타나오스 인크.에 의해 제공됨)를 DCM (20 mL) 및 MeOH (4 mL)로, (트리메틸실릴)디아조메탄 (헥산 중 2.0M 용액, 4.4 mL, 11.0 mmol, 2.5 당량)과 함께 처리하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 THF (33 mL)에 이어서 피페리딘 (1.9 mL, 0.02 mol, 3.5 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 3일 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0%에서 20% MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 83B를 수득하였다. LCMS (m/z): 157.91 [M+H]⁺; t_R = 0.59분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1256]

(R)-메틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 (83C)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (55 mg, 0.28 mmol, 1 당량)을 디옥산 (15 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민

(0.25 mL, 1.4 mmol, 4 당량)에 이어서 (R)-메틸 2-아미노-2-메틸헥스-5-에노에이트 83B (47.6 mg, 0.30 mmol, 1 당량)로 처리하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하여 83C를 형성하였으며, 이를 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 321.14 [M+H]⁺; t_R = 1.21분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1257] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 (83D)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 83C 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.10 mL, 0.69 mmol, 2.5 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 83D를 수득하였다. LCMS (m/z): 452.21 [M+H]⁺; t_R = 1.22분, LC/MS 방법 A 상에서.

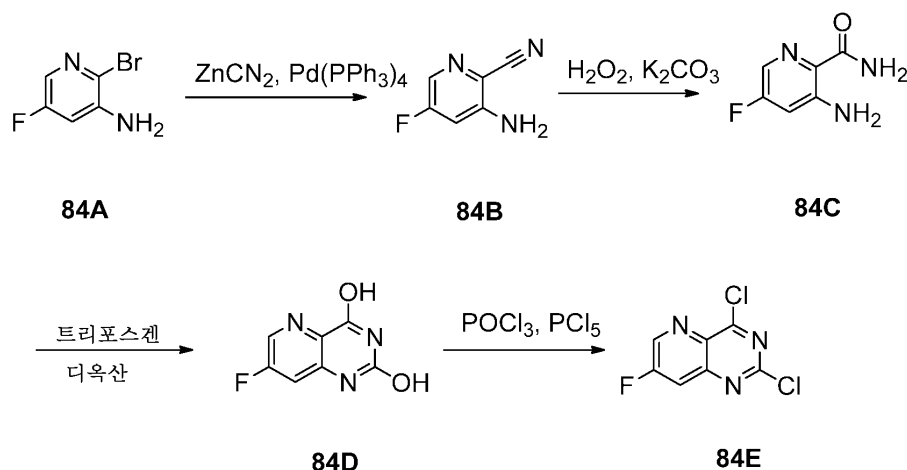
[1258] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-엔-1-올 (83E)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 83D (25 mg, 0.06 mmol, 1 당량)를 THF (20 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.14 mL, 0.14 mmol, 2.5 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 반응을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 83E를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 424.14 [M+H]⁺; t_R = 1.12분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1259] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-엔-1-올 (83)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-엔-1-올 83E (23 mg, 0.05 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 83 (10 mg, 65%)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 274.7 [M+H]⁺; t_R = 0.73분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1260] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.33 - 8.09 (m, 2H), 6.23 (ddt, J = 16.4, 11.0, 5.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 2H), 2.57 (ddd, J = 29.2, 14.7, 8.4 Hz, 3H), 2.42 (dq, J = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.19 (d, J = 144.5 Hz).

[1261] 실시예 84

[1262] 중간체 화합물 84E의 합성



[1263]

[1264] 3-아미노-5-플루오로피콜리노트릴 (84B)의 합성. 3-아미노-2-브로모-5-플루오로피리딘 84A (25 g, 131 mmol,

아스타테크 케미칼, 인크(Astatech Chemical, Inc))를 ZnCN_2 (16.9 g, 1.1 당량, 144 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (11.3 g, 0.075 당량, 9.8 mmol) 및 DMF (200 mL)로 처리한 다음, 115°C로 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 냉각 되도록 한 다음, 감압 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 EtOAc (2 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 물 (3 x 100 mL), 포화 NH_4Cl 용액 (100 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 84B를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 138.87 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.59분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1265] 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드 (84C)의 합성. 화합물 84B (2.6 g, 19.0 mmol, 1 당량)를 DMSO (10 mL)로 처리하고, 0°C로 냉각시킨 후, K_2CO_3 (524 mg, 0.2 당량, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 이어서, H_2O_2 (2.3 mL, 1.2 당량, 22.8 mmol, 30% 물)를 천천히 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 500) 및 포화 NH_4Cl 용액 (500 mL)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질 84C를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 155.87 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.62분, LC/MS 방법 A 상에서.

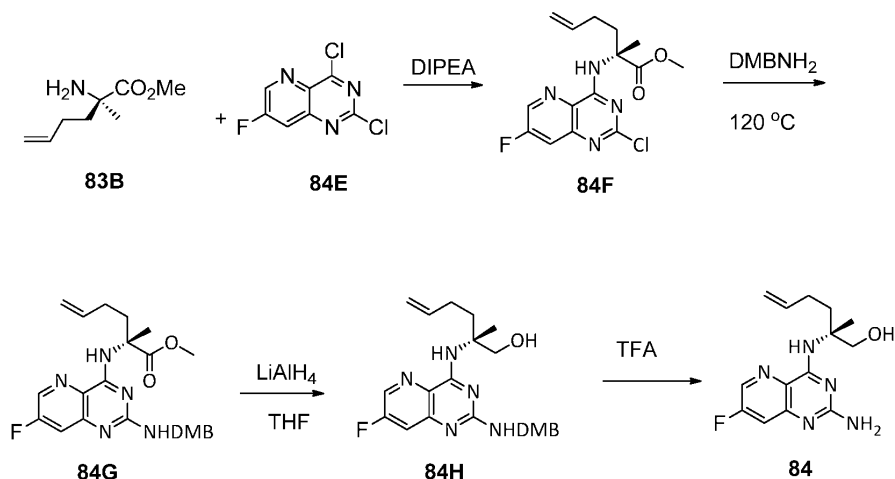
[1266] 하기 절차를 WO 2006/1359931 (De Jonghe)로부터 변형하였다.

[1267] 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디온 (84D)의 합성. 카르복사미드 84C (1 g, 1 당량, 6.4 mmol)를 트리포스젠 (1.9 g, 1.0 당량, 6.4 mmol) 및 디옥산 (20 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 110°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 고체 잔류물을 DCM 및 디에틸 에테르로 세척하고 공기 건조되도록 하여 84D를 수득하였다. LCMS (m/z): 181.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.62분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1268] 2,4-디클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘 (84E)의 합성. 디온 84D (13.7 g, 75.6 mmol, 1 당량)를 오염 화인 (63.0 g, 302.6 mmol, 4 당량) 및 옥시염화인 (V) (141 mL, 20 당량)으로 처리하고, 환류 응축기 하에 110°C로 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔과 공비혼합하였다. 생성된 고체를 EtOAc (500 mL) 및 빙수 (500 mL)로 처리하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO_3 용액 (500 mL), 물 (500 mL), 및 포화 NH_4Cl (500 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 84E를 수득하였다. LCMS (m/z): 213.9 $[\text{M}+\text{H}+2(\text{OMe})-2\text{Cl}]^+$; t_R = 0.82분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1269] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -111.79 (d, J = 7.9 Hz).

[1270] 화합물 84의 합성



[1271]

[1272] (R)-메틸 2-((2-((2-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 (84F)의 합성. 2,4-디클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘 84E (75 mg, 0.34 mmol, 1 당량)를 디옥산 (15 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.31 mL, 1.7 mmol, 5 당량)에 이어서 (R)-메틸 2-아미노-2-메틸헥스-5-에노에이트 83B (59.5 mg, 0.38 mmol, 1 당량)로 처리하였다. 혼합물을 용액 80℃에서 밤새 교반하여 84F를 형성한 다음, 이를 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 339.1 [M+H]⁺; t_R = 1.23분, LC/MS 방법 A 상에서.

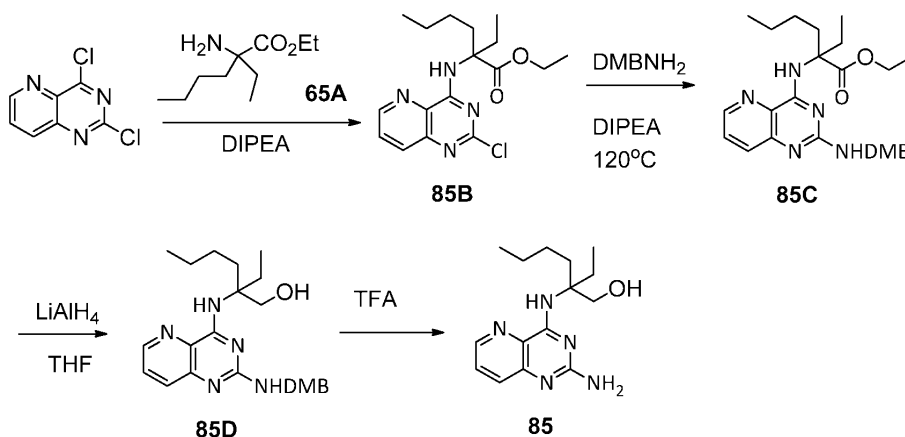
[1273] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 (84G)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 (R)-메틸 2-((2-((2-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 84F 용액을 2,4-디메톡시벤질아민 (0.10 mL, 0.69 mmol, 2.5 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 84G를 수득하였다. LCMS (m/z): 470.25 [M+H]⁺; t_R = 1.12분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1274] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-엔-1-올 (84H)의 합성. (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-에노에이트 83G (85 mg, 0.18 mmol, 1 당량)를 THF (5 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.54 mL, 0.54 mmol, 3 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 반응을 물 (100 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 84H를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 442.16 [M+H]⁺; t_R = 1.07분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1275] (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-엔-1-올 (84)의 합성. (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥스-5-엔-1-올 84H (35 mg, 0.08 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질 제거 후에, 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 292.13 [M+H]⁺; t_R = 0.62분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1276] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.83 (ddt, J = 16.6, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.02 (dq, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 4.92 (ddt, J = 10.2, 2.1, 1.1 Hz, 8H), 4.08 - 3.88 (m, 1H), 3.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 - 1.90 (m, 4H), 1.56 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.54, -118.17 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz).

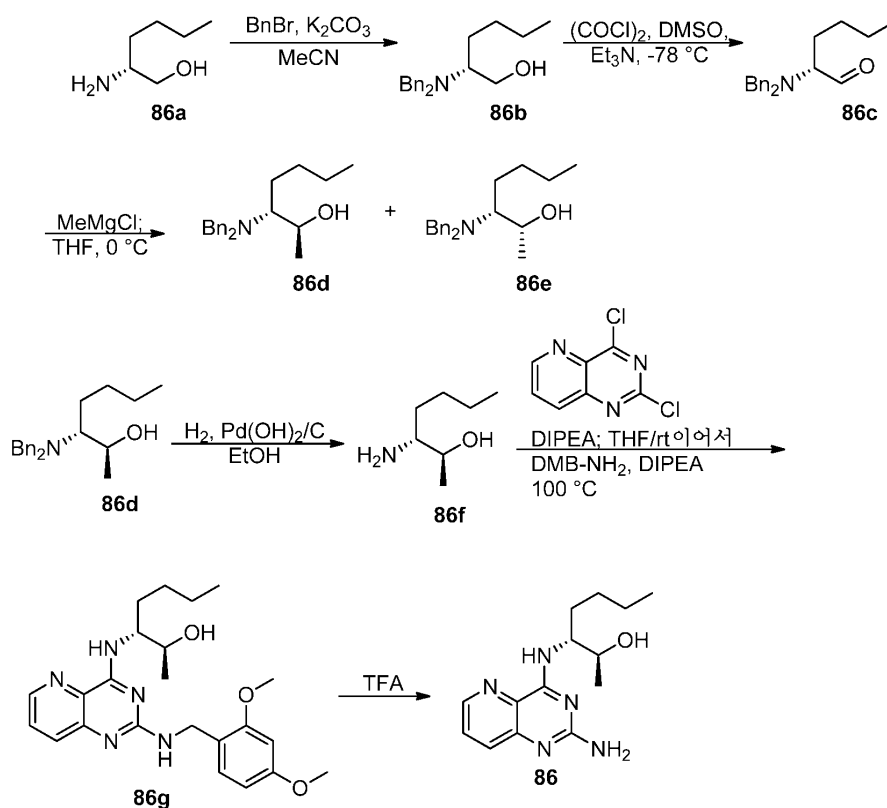
[1277] 실시예 85



[1278]

- [1279] 에틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥사노에이트 (85B)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (1068 mg, 5.34 mmol, 1 당량)을 디옥산 (10 mL)에 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.7 mL, 32.0 mmol, 6 당량)에 이어서 2-아미노-2-에틸-헥산산 에틸 에스테르 85A (1000 mg, 5.34 mmol, 1 당량, J&W 파마랩, 엘엘씨에 의해 공급됨)로 처리하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 85B를 수득한 다음, 이를 직접 사용하였다. LCMS (m/z): 351.23 [M+H]⁺; t_R = 1.43분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1280] 에틸 2-((2-((2,4-디에틸벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥사노에이트 (85C)의 합성. 기재된 바와 같이 제조된 에틸 2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥사노에이트 85B를 디옥산 (10 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (1.7 mL, 9.5 mmol, 3 당량), 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.94 mL, 6.3 mmol, 2 당량)으로 처리하였다. 반응물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 85C를 수득하였다. LCMS (m/z): 482.27 [M+H]⁺; t_R = 1.02분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1281] 2-((2-((2,4-디에틸벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥산-1-올 (85D)의 합성. 에틸 2-((2-((2,4-디에틸벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥사노에이트 85C (111 mg, 0.23 mmol, 1 당량)를 THF (10 mL) 및 에테르 중 1M 수소화알루미늄리튬 (0.92 mL, 0.92 mmol, 4 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 반응을 물 (100 mL)로 킨칭하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0%에서 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 85D를 수득하였다. LCMS (m/z): 440.24 [M+H]⁺; t_R = 0.94분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1282] 2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥산-1-올 (85)의 합성. 2-((2-((2,4-디에틸벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-에틸헥산-1-올 85D (16 mg, 0.04 mmol, 1 당량)를 DCM (2 mL) 및 TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC (히드로-RP 칼럼을 사용하여 물 중 10%에서 70% MeCN, 0.1% TFA 함유)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 85를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 290.15 [M+H]⁺; t_R = 0.73분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1283] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.62 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.61 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 2.10 - 1.82 (m, 4H), 1.46 - 1.20 (m, 4H), 1.10 - 0.71 (m, 5H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.69 (d, J = 231.2 Hz).

[1284] 실시예 86



[1285]

[1286] (R)-2-(디벤질아미노)헥산-1-올 (86b)의 합성. (R)-노르류신을 (86a, 2046.4 mg, 17.46 mmol)을 아세트니트릴 (40 mL) 및 K_2CO_3 (4842.4 mg, 35.04 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (6.222 mL, 52.39 mmol)로 0°C에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 침전물을 여과하고, 고체를 EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 86b를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₀H₂₈NO에 대한 계산치: 298.22; 실측치: 298.16; t_R = 0.82분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1287]

(R)-2-(디벤질아미노)헥산알 (86c)의 합성. DCM (3 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.18 mL, 2.10 mmol)를 아세트온-드라이 아이스 조에서 냉각시킨 다음, DCM (1 mL) 중 DMSO (0.3 mL, 4.22 mmol)로 2분에 걸쳐 적가 처리하였다. 10분 후, DCM (2 mL) 중 화합물 86b (503.5 mg, 1.69 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반되도록 한 후, 트리에틸아민 (1.2 mL, 8.61 mmol)을 첨가하였다. -70 ~ -55°C에서 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL x 2)로 세척하였다. 수성 분획을 EtOAc (x 1)로 추출한 다음, 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 진공 건조시켜 화합물 86c를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₀H₂₆NO에 대한 계산치: 296.20; 실측치: 296.16; t_R = 1.12분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1288]

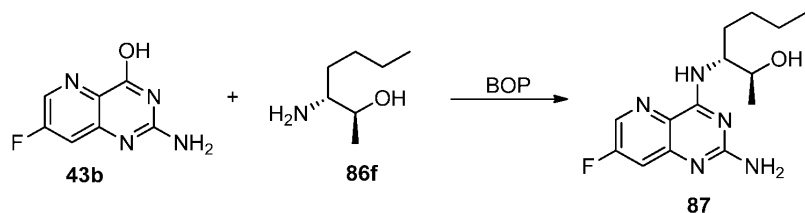
(2S,3R)-3-(디벤질아미노)헵탄-2-올 (86d) 및 (2R,3R)-3-(디벤질아미노)헵탄-2-올 (86e)의 합성. 디에틸 에테르 (4 mL) 중 화합물 86c (134.87 mg, 0.457 mmol)를 -15°C에서 교반하고, 디에틸 에테르 중 메틸 리튬의 1.6 M 용액 (4.2 mL, 6.72 mmol)을 첨가하였다. 0.5시간 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (20 mL x 1)로 세척하고, 합하고, 건조 (MgSO₄)시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 5-30% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 86d (제1 용리 화합물) 및 화합물 86e (제2 용리 화합물)를 수득하였다.

[1289]

(2S,3R)-3-(디벤질아미노)헵탄-2-올 (86d):

- [1290] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.37 - 7.17 (m, 10H), 4.33 (s, 1H), 3.86 (d, J = 13.3 Hz, 1.9H), 3.73 (d, J = 13.7 Hz, 0.1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.45 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 5.8 Hz, 0.05H), 2.33 (dt, J = 9.3, 5.5 Hz, 0.95H), 1.72 (ddd, J = 14.8, 12.0, 6.5 Hz, 1H), 1.50 - 1.20 (m, 6H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 0.15H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 2.85H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}$ 에 대한 계산치: 312.23; 실측치: 312.16; t_R = 0.98분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1291] (2R,3R)-3-(디벤질아미노)헵탄-2-올 (86e):
- [1292] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.44 - 7.13 (m, 10H), 3.88 (dt, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.65 (td, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.73 (td, J = 11.0, 9.8, 5.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.22 (m, 6H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}$ 에 대한 계산치: 312.23; 실측치: 312.16; t_R = 0.93분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1293] (2S,3R)-3-아미노헵탄-2-올 (86f)의 합성. EtOH (4 mL) 중 부분입체이성질체 86d (108.9 mg, 0.349 mmol) 및 탄소 상 20% 수산화팔라듐 (25.3 mg)을 H_2 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 화합물 86f를 수득하였으며, 이는 일부 EtOH로 오염되었으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1294] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 3.51 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 8.2, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.20 (m, 6H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 3H).
- [1295] (2S,3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2- d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (86g)의 합성. THF (3 mL) 중 기재된 바와 같이 제조된 화합물 86f 및 2,4-디클로로피리도[3,2- d]피리미딘 (73.2 mg, 0.350 mmol, 아스타테크, 인크.)을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.19 mL, 1.091 mmol)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 추가의 THF (3 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.19 mL, 1.091 mmol), 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.27 mL, 1.797 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 15.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 물 (30 mL x 2)로 세척하였다. 이어서, 수성 분획을 DCM (20 mL x 1) 및 합한 유기 분획으로 추출하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0 - 20% 메탄올로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 조 86g를 수득하였다. 조 86g를 추가로 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 80% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 수집된 분획을 NaHCO_3 으로 중화시킨 후에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 86g를 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 426.25; 실측치: 426.14; t_R = 1.23분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1296] (2S,3R)-3-(2-아미노피리도[3,2- d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (86)의 합성. 화합물 86g (76.0 mg, 0.179 mmol)를 TFA (2 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 1)과 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 진한 수산화암모늄 (0.2 mL)을 용액에 첨가하였다. 실온에서 10분 후, 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 메탄올 (3 mL) 및 물 (3 mL) 중에 용해시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 화합물 86을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.
- [1297] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.37 (td, J = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 3.99 (qd, J = 6.4, 3.4 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48 - 1.26 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 276.18; 실측치: 276.15; t_R = 0.67분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1298] 실시예 87



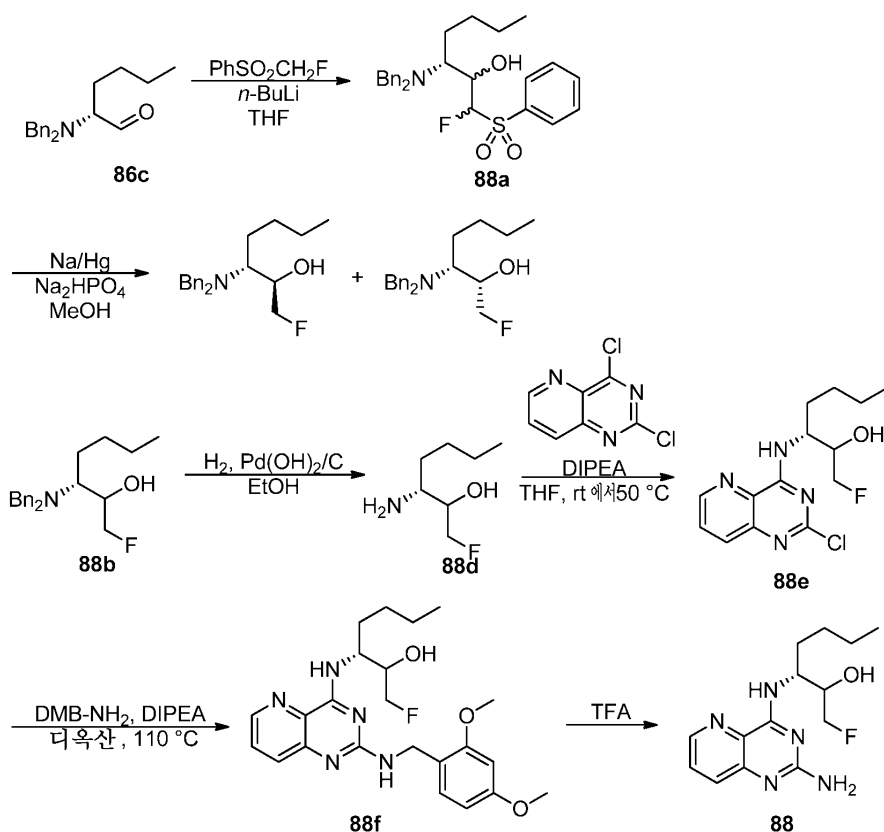
[1299]

[1300] (2S,3R)-3-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (87)의 합성. DMF (3 mL) 중 2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 (43B, 20.0 mg, 0.068 mmol), 화합물 86f (27.2 mg, 0.207 mmol), 및 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP, 58.9 mg, 0.133 mmol)의 용액을 실온에서 교반하고, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU, 0.05 mL, 0.333 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (2 mL) 및 1 N HCl (1 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물이 들은 농축된 분획을 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시킨 다음, 진공 하에 건조시켜 화합물 87을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1301]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (td, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.37 (tddd, J = 12.8, 10.3, 7.7, 5.0 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.82, -117.98 (d, J = 8.8 Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 294.17; 실측치: 294.13; t_R = 0.71분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1302] 실시예 88



[1303]

[1304] (3R)-3-(디벤질아미노)-1-플루오로-1-(페닐술포닐)헵탄-2-올 (88a)의 합성. THF (3 mL) 중 플루오로메틸 페닐

술폰 (935.6 mg, 5.371 mmol)의 용액을 아세톤-드라이 아이스 조 중에서 교반하고, hexan 중 2.5 M n-부틸리튬 (2.15 mL)을 첨가하였다. 30분 후, THF (2 mL) 중 조 화합물 86c (393.9 mg, 1.333 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 아세톤-드라이 아이스 조에 의해 냉각시키면서 교반하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (15 mL)로 침착하고, EtOAc (30 mL)로 희석하고, 실온으로 가온한 후에 2종의 분획을 분리하였다. 수성 분획을 EtOAc (20 mL x 1)로 추출한 다음, 유기 분획을 물 (30 mL x 1)로 세척한 후에 합하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 hexan 중 0-40% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 88a를 4종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FNO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치: 470.22; 실측치: 470.24; t_R = 1.40 - 1.45분.

[1305] (2R,3R)-3-(디벤질아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 및 (2S,3R)-3-(디벤질아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (88b 및 88c)의 합성. 메탄올 (10 mL) 중 화합물 88a (635.4 mg, 1.333 mmol) 및 Na_2HPO_4 (1325.9 mg, 9.340 mmol)의 현탁액을 -30~-40°C 조에서 교반하고, 나트륨-수은 amalgam (1853.9 mmol, 8.060 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 ~5°C에서 2시간에 걸쳐 천천히 가온한 다음, ~5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물 (각각 20 mL) 중에 용해시키고, 2종의 분획을 분리하였다. 수성 분획을 EtOAc (20 mL x 1)로 추출하였다. 유기 분획을 물 (30 mL x 1)로 세척한 다음, 합하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 반복하여 hexan 중 5-20% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 88b를 제1 용리 분획으로서, 그리고 화합물 88c를 제2 용리 분획으로서 수득하였다.

[1306] 화합물 88b:

[1307] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.63 - 6.91 (m, 10H), 4.53 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.66 (dt, J = 22.5, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.69 (dt, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 1H), 1.39 (tdd, J = 12.6, 8.2, 5.5 Hz, 5H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -230.59 (td, J = 47.8, 23.5 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$ 에 대한 계산치: 330.22; 실측치: 330.17; t_R = 0.96분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1308] 화합물 88c:

[1309] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54 - 6.94 (m, 10H), 4.54 (ddd, J = 47.2, 9.4, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 48.2, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 2.68 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.53 - 1.21 (m, 5H), 1.00 - 0.80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -228.21 (td, J = 47.7, 18.4 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$ 에 대한 계산치: 330.22; 실측치: 330.13; t_R = 1.07분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1310] (3R)-3-아미노-1-플루오로헵탄-2-올 (88d)의 합성. EtOH (2 mL) 중 화합물 88b (38.25 mg, 0.116 mmol) 및 탄소 상 20% 수산화팔라듐 (15.61 mg)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 교반하였다. 20.5시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 EtOH (10 mL)로 세척하였다. 여과물 및 세척액을 농축시킨 후, 잔류물을 톨루엔 (5 mL x 2)과 공증발시켜 화합물 88d를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{FNO}$ 에 대한 계산치: 150.13; 실측치: 149.97; t_R = 0.40분, LC/MS 방법 A 상에서.

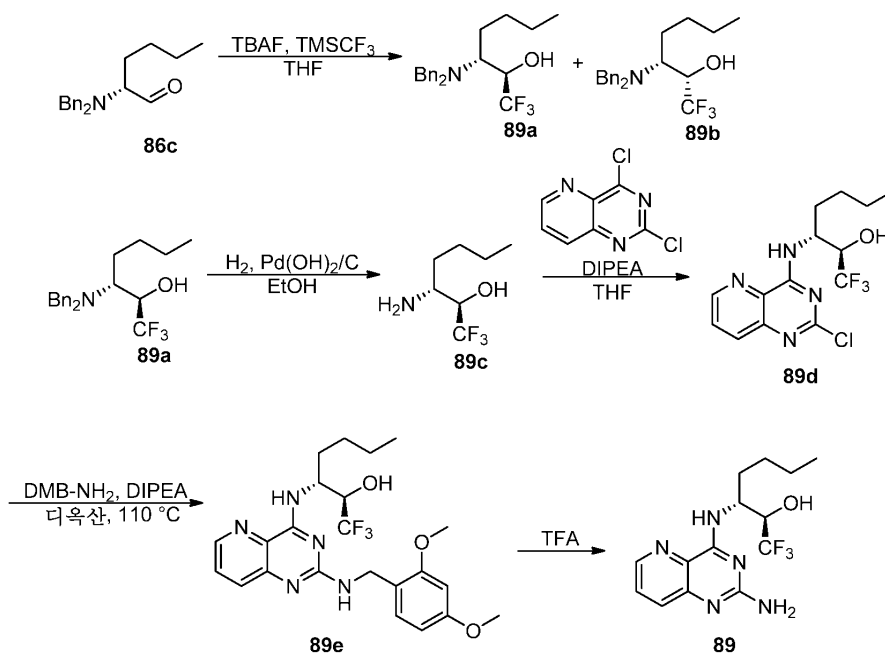
[1311] (3R)-3-((2-클로로피리디노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (88e)의 합성. THF (2 mL) 중 화합물 88d (14.9 mg, 0.100 mmol) 및 2,4-디클로로피리디노[3,2-d]피리미딘 (11.6 mg, 0.158 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.1 mL, 0.574 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 hexan 중 20-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 88e를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}$ 에 대한 계산치: 313.12; 실측치: 313.14; t_R = 1.06분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1312] (3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (88f)의 합성. 디옥산 (2 mL) 중 화합물 88e (22.0 mg, 0.070 mmol)의 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.344 mmol), 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.04 mL, 0.266 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 110℃에서 19시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 후, 잔류물을 헥산 - EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 조 생성물 88f를 수득하였다. 이어서, 조 생성물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 80% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 합한 생성물 분획을 포화 수성 NaHCO₃ (1 mL)의 첨가에 의해 중화시키고, 농축시켜 아세토니트릴을 제거한 다음, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (x 1)로 세척하고, 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 88f를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺, C₂₃H₃₁FN₅O₃에 대한 계산치: 444.24; 실측치: 444.18; t_R = 0.95분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1313] (3R)-3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (88)의 합성. 화합물 88f (8.7 mg, 30.44 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL)과 공증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (1 mL) 중에 용해시키고, 진한 수산화암모늄 (0.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1 N HCl (0.5 mL) 및 메탄올 (2 mL)로 연화처리하고, 여과하고, 물 (3 mL)로 희석한 후에 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 88을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1314] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 8.0, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.04 (dddd, J = 16.2, 6.1, 4.9, 3.1 Hz, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.39 (dtd, J = 10.4, 6.9, 6.3, 3.4 Hz, 4H), 0.96 - 0.84 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.56, -231.26 (td, J = 47.3, 16.2 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₁FN₅O에 대한 계산치: 294.17; 실측치: 294.15; t_R = 0.69분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1315] 실시예 89



[1316]

[1317] (2S,3R)-3-(디벤질아미노)-1,1,1-트리플루오로헵탄-2-올 (89a) 및 (2R,3R)-3-(디벤질아미노)-1,1,1-트리플루오로헵탄-2-올 (89b)의 합성. THF (4 mL) 중 화합물 86c (492.7 mg, 1.668 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라

이드 (TBAF, 21.8 mg, 0.083 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하고, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (0.76 mL, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 추가의 TBAF (87.2 mg, 0.334 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 2개의 층을 분리하였다. 수성 분획을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하고, 유기 분획을 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 89a를 제1 용리 생성물로서, 그리고 화합물 89b를 제2 용리 생성물로서 수득하였다.

[1318] 화합물 89a:

[1319] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 - 7.26 (m, 10H), 5.30 (s, 1H), 3.90 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.60 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.38 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -76.57 (d, J = 6.3 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₂₇F₃NO에 대한 계산치: 366.20; 실측치: 366.15; T_R = 1.46분.

[1320] 화합물 89b:

[1321] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 10H), 4.22 (s, 1H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.79 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.35 - 1.11 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -76.53 (d, J = 8.3 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₂₇F₃NO에 대한 계산치: 366.20; 실측치: 366.15; t_R = 1.49분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1322] (2R,3R)-3-아미노-1,1,1-트리플루오로헵탄-2-올 (89c)의 합성. EtOH (4 mL) 중 화합물 89a (121.35 mg, 0.332 mmol)의 교반 용액에 탄소 상 20% 수산화팔라듐 (52 mg, 0.074 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H₂ 분위기 하에 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 에탄올 (10 mL)로 세척하였다. 이어서, 여과물을 진공 하에 농축시켜 화합물 89c를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₇H₁₅F₃NO에 대한 계산치: 186.11; 실측치: 185.96; t_R = 0.55분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1323] (2R,3R)-3-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,1,1-트리플루오로헵탄-2-올 (89d)의 합성. THF (3 mL) 중 화합물 89c (53.4 mg, 0.288 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (57.68 mg, 0.288 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.151 mL, 0.865 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 89d를 수득하였다.

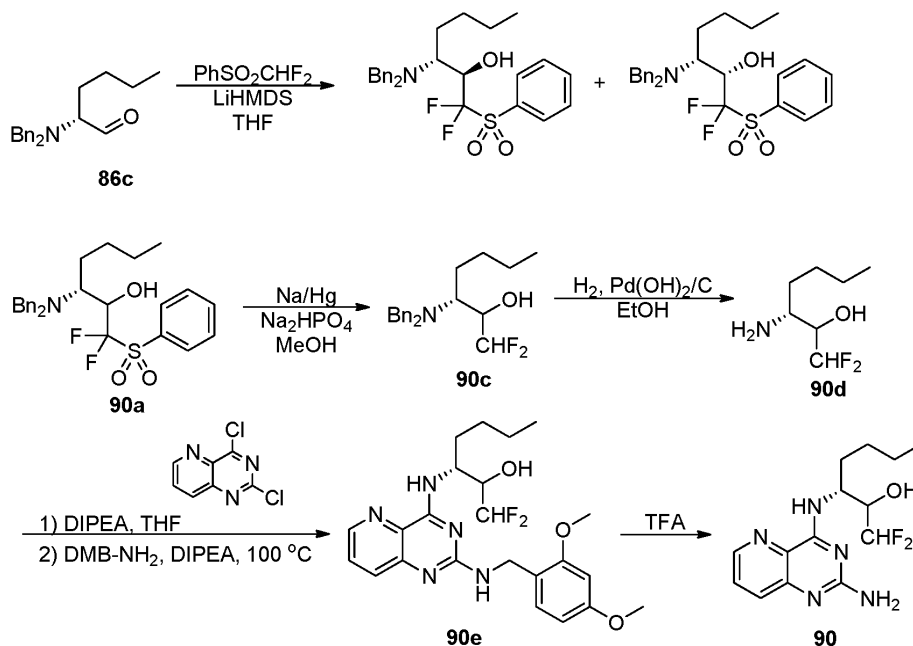
[1324] (2R,3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,1,1-트리플루오로헵탄-2-올 (89e)의 합성. 디옥산 (3 mL) 중 화합물 89d (106.7 mg, 0.346 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.160 mL, 0.918 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.230 mL, 1.530 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 110℃에서 환류하고, 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL x 3) 및 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 89e를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ C₂₃H₂₉F₃N₅O₃에 대한 계산치: 480.22; 실측치: 480.17; t_R = 1.03분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1325] (2R,3R)-3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,1,1-트리플루오로헵탄-2-올 (89)의 합성. 화합물 89e (12 mg, 25.0 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL)과 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 수성 메탄올 (1 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세트니트릴 - 70% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 수집된 생성물 분획을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 밤새 건조시

켜 화합물 89를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1326] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.82 (ddd, $J = 8.3, 6.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.22 (qd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 4H), 0.96 - 0.87 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.56, -79.32 (d, $J = 7.3$ Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 330.15; 실측치: 330.15; $t_R = 0.77$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1327] 실시예 90



[1328]

[1329] (2R,3R)-3-(디벤질아미노)-1,1-디플루오로-1-(페닐술포닐)헵탄-2-올 및 (2S,3R)-3-(디벤질아미노)-1,1-디플루오로-1-(페닐술포닐)헵탄-2-올 (90a 및 90b)의 합성. THF (5 mL) 중 화합물 86c (235.6 mg, 0.798 mmol) 및 디플루오로메틸 페닐 술포 (153.3 mg, 0.80 mmol)의 용액을 -78°C에서 교반한 다음, THF 중 1.0 M LHMS (1.60 mL, 1.60 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 가온한 후에 포화 수성 NH_4Cl 용액 (15 mL)으로 킨칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 2개의 층을 분리하였다. 분리된 수성 분획을 EtOAc (15 mL x 2)로 역추출하였다. 별개의 유기 분획을 물 (25 mL x 2), 염수 (25 mL)로 세척한 다음, 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 90a를 제1 용리 이성질체로서, 그리고 화합물 90b를 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[1330] 화합물 90a. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치: 488.21; 실측치: 488.20; $t_R = 1.50$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1331] 화합물 90b. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치: 488.21; 실측치: 488.23; $t_R = 1.52$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1332] (3R)-3-(디벤질아미노)-1,1-디플루오로헵탄-2-올 (90c)의 합성. -40°C에서 메탄올 (2 mL) 중 화합물 90a (132.9 mg, 0.273 mmol)의 용액에 Na_2HPO_4 (236.3 mg, 1.664 mmol) 및 5% 나트륨 수은-아말감 비드 (646.1 mg, 1.41 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 냉각 조에서 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL)로 처리하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 분획을 물 (20 mL x 1)로 세척한 다음, 합하고,

건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 90c를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{NO}$ 에 대한 계산치: 348.21; 실측치: 348.16; t_R = 1.26분, LC/MS 방법 A 상에서.

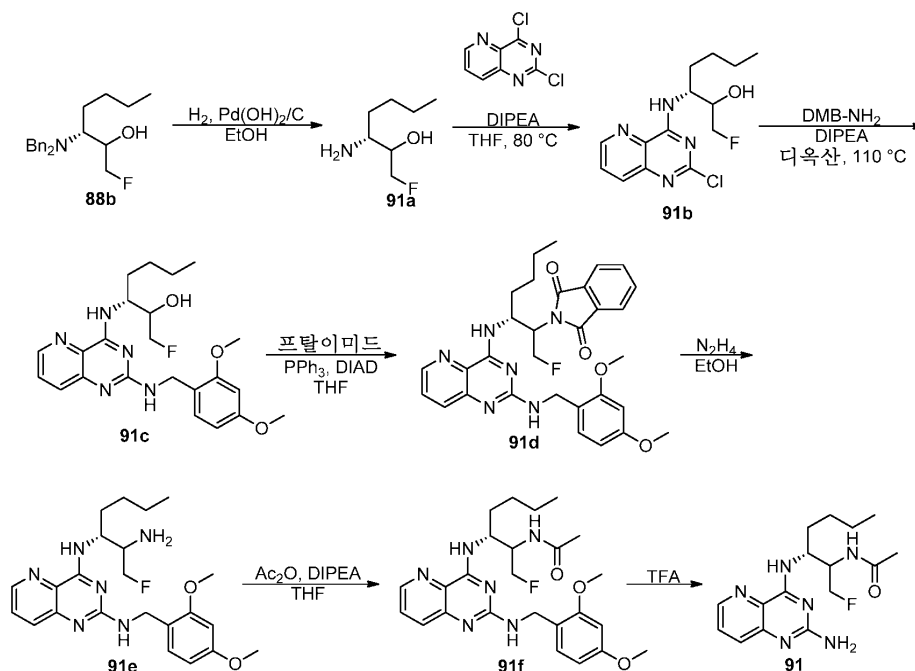
[1333] (3R)-3-아미노-1,1-디플루오로헵탄-2-올 (90d)의 합성. EtOH (1 mL) 중 화합물 90c (27.2 mg, 0.078 mmol)의 용액에 탄소 상 20% 수산화팔라듐 (15.9 mg, 0.023 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 분위기 하에 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, EtOH (5 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 화합물 90d를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}$ 에 대한 계산치: 168.12; 실측치: 167.94; t_R = 0.49분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1334] (3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,1-디플루오로헵탄-2-올 (90e)의 합성. THF (1 mL) 중 화합물 90d (12.4 mg, 0.074 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (11.8 mg, 0.059 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.039 mL, 0.222 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 추가의 THF (1 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.039 mL, 0.222 mmol), 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.056 mL, 0.371 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C로 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (~20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL x 3) 및 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 불순한 90e를 분리시켰다. 이어서, 불순한 물질을 정제용 HPLC 정제 (칼럼, 제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 80% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 화합물 90e를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 462.23; 실측치: 462.17; t_R = 1.00분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1335] (3R)-3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1,1-디플루오로헵탄-2-올 (90)의 합성. 화합물 90e (16 mg, 34.67 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (1 mL x 3)로 연화처리하고, 여과하고, 물 (~6 mL)로 희석하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 수집된 생성물 분획을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 90을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1336] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (dd, J = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 5.73 (td, J = 55.6, 4.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.54 - 1.31 (m, 4H), 1.00 - 0.82 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.78, -129.57 (ddd, J = 289.8, 55.1, 8.6 Hz), -132.42 (ddd, J = 290.1, 56.0, 12.5 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 312.16; 실측치: 312.15; t_R = 0.74분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1337] 실시예 91



[1338]

[1339] (3R)-3-아미노-1-플루오로헵탄-2-올 (91a)의 합성. EtOH (5 mL) 중 화합물 88b (300.1 mg, 0.911 mmol) 및 탄소 상 20% 수산화팔라듐 (30.9 mg)의 혼합물을 H₂ 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 EtOH (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (10 mL x 2)과 공증발시켜 화합물 91a를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₇H₁₇FN에 대한 계산치: 150.13; 실측치: 149.95; t_R = 0.47분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1340]

(3R)-3-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (91b)의 합성. THF (6 mL) 중 91a (133.7 mg, 0.896 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (201.6 mg, 1.008 mmol)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.48 mL, 2.756 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 20-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 진공 하의 용매의 제거 후에, 화합물 91b를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ C₁₄H₁₉ClFN₄O에 대한 계산치: 313.12; 실측치: 313.14; t_R = 1.04분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1341]

(3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (91c)의 합성. 디옥산 (7 mL) 중 화합물 91b (233.6 mg, 0.747 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.64 mL, 3.674 mmol), 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.45 mL, 2.995 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 110°C 조에서 24 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 물 (30 mL x 1)로 세척하였다. 수성 분획을 DCM (30 mL x 1)으로 추출하고, 유기 분획을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 20-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 수집된 분획을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 80% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 수집된 생성물 분획을 합하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (1 mL)에 의해 중화시키고, 진공 하에 부분적으로 농축시켜 아세토니트릴을 제거한 다음, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (20 mL)로 세척하고, 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 91c를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ C₂₃H₃₁FN₅O₃에 대한 계산치: 444.24; 실측치: 444.19; t_R = 0.97분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1342]

2-((3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (91d)의 합성. 0°C에서 THF (24 mL) 중 화합물 91c (654 mg, 1.475 mmol), 프탈이미드 (347.1

mg, 2.359 mmol), 및 트리페닐포스핀 (874.8 mg, 3.359 mmol)의 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.697 mL, 3.539 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 화합물 91d를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₃₁H₃₄FN₆O₄에 대한 계산치: 573.26; 실측치: 573.20; t_R = 1.27분, LC/MS 방법 A 상에서.

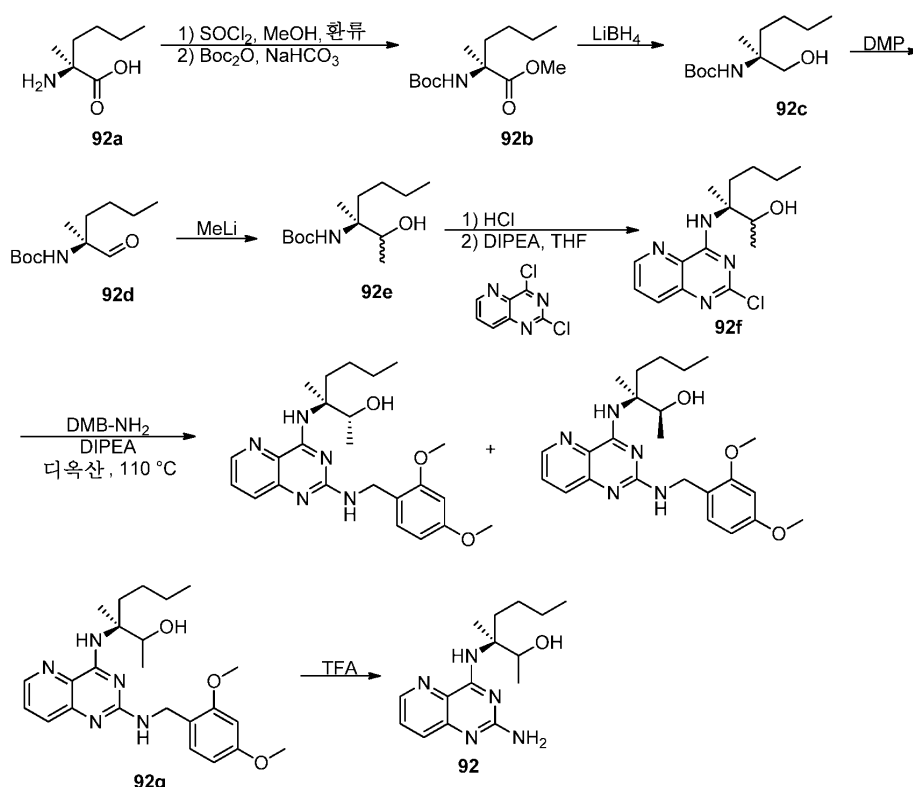
[1343] N⁴-((3R)-2-아미노-1-플루오로헵탄-3-일)-N²-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (91e)의 합성. EtOH (5 mL) 중 화합물 91d (489.3 mg, 0.854 mmol)의 용액에 실온에서 히드라진 수화물 (0.07 mL, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 환류하고, 침전물을 여과에 의해 제거한 다음, 고체를 EtOH (15 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 물 (30 mL x 2)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 91e를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₃H₃₂FN₆O₂에 대한 계산치: 443.26; 실측치: 443.20; t_R = 0.79분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1344] N-((3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-일)아세트아미드 (91f)의 합성. THF (8 mL) 중 91e (395.3 mg, 0.893 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.311 mL, 1.787 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.127 mL, 1.340 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc에 이어서 EtOAc 중 0-20% 메탄올로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 수집된 생성물 분획을 진공 하에 농축시킨 다음, 정제용 HPLC 정제 (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세트오니트릴 - 70% 수성 아세트오니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여, 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 화합물 91f를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₅H₃₄FN₆O₃에 대한 계산치: 485.27; 실측치: 485.23; t_R = 1.28분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1345] N-((3R)-3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-일)아세트아미드 (91)의 합성. 화합물 91f (50 mg, 0.103 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (1 mL x 3)로 연화처리하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거한 후, 여과물을 물 (3 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세트오니트릴 - 70% 수성 아세트오니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 감압 하에 농축 건조시키고, 메탄올 (x3)과 공증발시키고, 최종적으로 고진공 하에 건조시켜 91을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1346] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.67 (ddd, J = 4.3, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.69 (m, 2H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.41 (dq, J = 21.7, 5.1 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.78 (td, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.48 - 1.24 (m, 4H), 0.90 (tt, J = 5.5, 2.3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₆H₂₇FN₆O에 대한 계산치: 335.19; 실측치: 335.19; t_R = 0.82분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1347] 실시예 92



[1348]

[1349] (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트 (92b)의 합성. 메탄올 (30 mL) 중 (S)-2-아미노-2-메틸헥산산 92a (2018.9 mg, 11.11 mmol, 아시바 파마테크 인크.(Asiba Pharmatech Inc.)의 현탁액에 티오닐 클로라이드 (1.62 mL)를 적가하고, 생성된 용액을 41시간 동안 환류하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (30 mL x 2)과 공증발시켰다. 잔류물을 물 (30 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중 NaHCO₃ (4.6964 g, 55.90 mmol)으로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2932 mg, 13.43 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 NaHCO₃ (1014.6 mg, 12.08 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1234.0 mg, 5.654 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (100 mL)로 세척한 다음, 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 92b를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ C₉H₁₈NO₄에 대한 계산치: 204.12; 실측치: 203.68; t_R = 1.24분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1350]

(S)-tert-부틸 (1-히드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트 (92c)의 합성. 0℃에서 THF (20 mL) 및 메탄올 (2.8 mL) 중 화합물 92b (2515.4 mg, 9.699 mmol)의 교반 용액에 THF 중 2.0 M LiBH₄ (9.7 mL, 19.4 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)로 0℃에서 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-40% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 92c를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ C₁₂H₂₆NO₃에 대한 계산치: 232.19; 실측치: 231.60; t_R = 1.07분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1351]

(S)-tert-부틸 (2-메틸-1-옥소헥산-2-일)카르바메이트 (92d)의 합성. DCM (20 mL) 중 화합물 92c (543.3 mg, 2.349 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (1495.1 mg, 3.525 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ (50 mL), 물 (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 수성 분획을 DCM (30 mL x 2)으로 재

추출하고, 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 92d를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 174.11; 실측치: 174.76, $t_R = 1.28$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1352]

tert-부틸 ((3S)-2-히드록시-3-메틸헵탄-3-일)카르바메이트 (92e)의 합성. 얼음-염 조 (-15°C)에서 냉각시킨 디에틸 에테르 (5 mL) 중 화합물 92d (511.8 mg, 2.232 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중 MeLi의 1.6 M 용액 (5.58 mL, 8.927 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (15 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 EtOAc (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 92e를 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 246.21; 실측치: 245.63; $t_R = 1.28$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1353]

(3S)-3-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (92f)의 합성. 화합물 92e (347 mg, 1.414 mmol)를 디옥산 중 4M HCl (3.1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. THF (10.5 mL) 중 잔류물을 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (259.1 mg, 1.295 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.18 mL, 6.77 mmol)으로 처리하고, 80°C 조에 1시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 92f를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$ 에 대한 계산치: 309.15; 실측치: 309.12; $t_R = 1.32$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1354]

(2R,3S)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 및 (2S,3S)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (92g 및 92h)의 합성. 디옥산 (11 mL) 중 화합물 92f (331.8 mg, 1.074 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.561 mL, 3.223 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.807 mL, 5.372 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C 조에서 17시간 동안 환류하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 이어서, 수집된 생성물을 진공 하에 농축시키고, DCM 중 0-20% MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 재처리하여 화합물 92g 및 92h의 혼합물을 수득하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 키랄 SFC (SFC IC-5 μm -4.6X100 mm, 40% EtOH-암모니아)로 처리하여 진공 하의 휘발성 물질의 제거 후에, 제1 용리 화합물 92g, 및 제2 용리 화합물 92h를 수득하였다.

[1355]

화합물 92g:

[1356]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.13 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.45 (ddd, J = 12.9, 9.7, 5.5 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 440.27; 실측치: 440.18; $t_R = 1.29$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1357]

화합물 92h:

[1358]

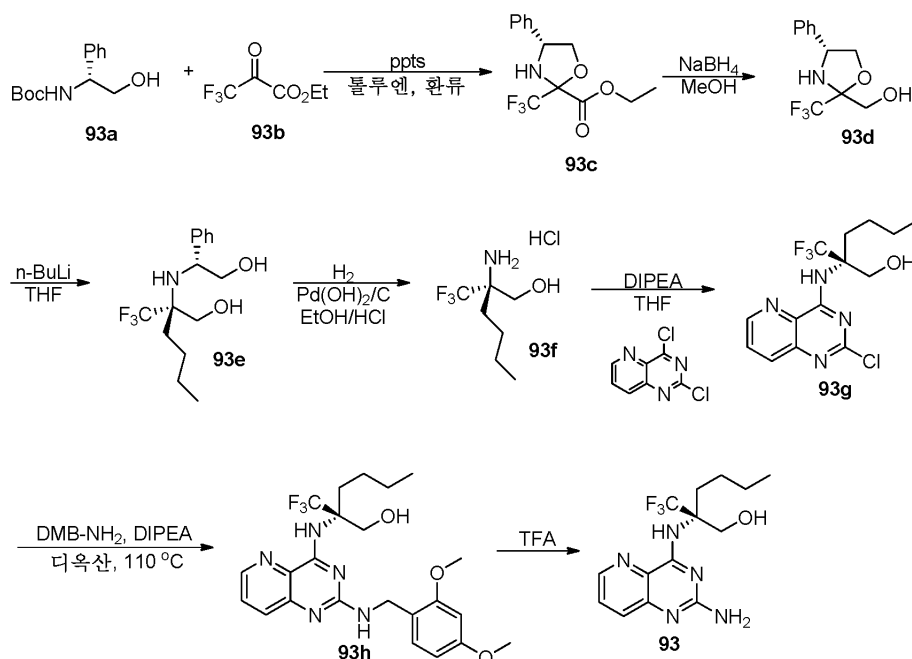
^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.59 (dt, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (qd, J = 7.2, 6.7, 4.0 Hz, 4H), 1.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한

계산치: 440.27; 실측치: 440.18; $t_R = 1.28$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1359] (3S)-3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (92)의 합성. 화합물 92g (74.1 mg, 0.169 mmol)를 TFA (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 0.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 조심스럽게 농축 건조시켰다. 잔류물을 50% 수성 메탄올로 연화처리하고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시킨 다음, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 92를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1360] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.61 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 16.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.46 - 1.29 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.97 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.60. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 290.20; 실측치: 290.14; $t_R = 0.82$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1361] 실시예 93



[1362]

[1363] (4R)-에틸 4-페닐-2-(트리플루오로메틸)옥사졸리딘-2-카르복실레이트 (93c)의 합성. 톨루엔 (20 mL) 중 (R)-N-Boc-페닐글리시놀 93a (522.4 mg, 2.249 mmol, 콤비-블록스, 인크.), 에틸 트리플루오로피루브산 93b (0.328 mL, 2.474 mmol, 오크우드 프로덕츠(Oakwood Products)), 및 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (113.1 mg, 0.450 mmol)의 용액을 딘-스타크 장치를 사용하여 20시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수조를 사용하여 0°C로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 93c를 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 290.10; 실측치: 289.84; $t_R = 1.21$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1364] ((4R)-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)옥사졸리딘-2-일)메탄올 (93d)의 합성. 0°C에서 MeOH (6 mL) 중 화합물 93c (384.9 mg, 1.331 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (50.3 mg, 1.331 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반한 후에 수성 포화 NH_4Cl (15 mL)을 사용하여 쉐킷하였다. 메탄올을 감압 하에 제거한 후, 생성된 수용액을 EtOAc (25 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (25 mL x 2) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산

중 0-40% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 93d를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₁H₁₃F₃NO₂에 대한 계산치: 248.09; 실측치: 247.90; t_R = 0.96분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1365]

(R)-2-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-(트리플루오로메틸)헥산-1-올 (93e)의 합성. -78℃에서 THF (13 mL) 중 화합물 93d (264.7 mg, 1.071 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 1.713 mL, 4.283 mmol)을 적 가하였다. 생성된 용액을 냉각 조에서 2시간 동안 교반한 후에 수성 포화 NH₄Cl (30 mL)을 사용하여 쉐킷하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하고, 추출물을 물 (30 mL x 2) 및 염수 (30 mL x 1)로 세척하였다. 유기 분획을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 93e를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₅H₂₃F₃NO₂에 대한 계산치: 306.17; 실측치: 305.90, t_R = 1.13분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1366]

(R)-2-아미노-2-(트리플루오로메틸)헥산-1-올 히드로클로라이드 (93f)의 합성. EtOH (1 mL) 및 진한 HCl (0.3 mL) 중 화합물 93e (146.5 mg, 0.480 mmol)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (67.4 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H₂ 분위기 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과한 다음, 고체를 EtOH (25 mL)로 행구었다. 용리액을 감압 하에 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석한 다음, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 93f를 그의 HCl 염으로서 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₇H₁₅F₃NO에 대한 계산치: 186.11; 실측치: 185.95; t_R = 0.51분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1367]

(R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)헥산-1-올 (93h)의 합성. THF (4 mL) 중 화합물 93f (123.84 mg, 0.480 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (96.0 mg, 0.480 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.251 mL, 1.439 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 93g (109.9 mg, 66%)를 수득하였다. 디옥산 (3.5 mL) 중 화합물 93g (109.9 mg, 0.315 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.165 mL, 0.945 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.237 mL, 1.576 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL x 3) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 수집된 분획을 진공 하에 잔류물로 농축시키고, 이를 정제용 HPLC 정제 (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 80% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 화합물 93h를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₃H₂₉F₃N₅O₃에 대한 계산치: 480.22; 실측치: 480.17; t_R = 0.96분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1368]

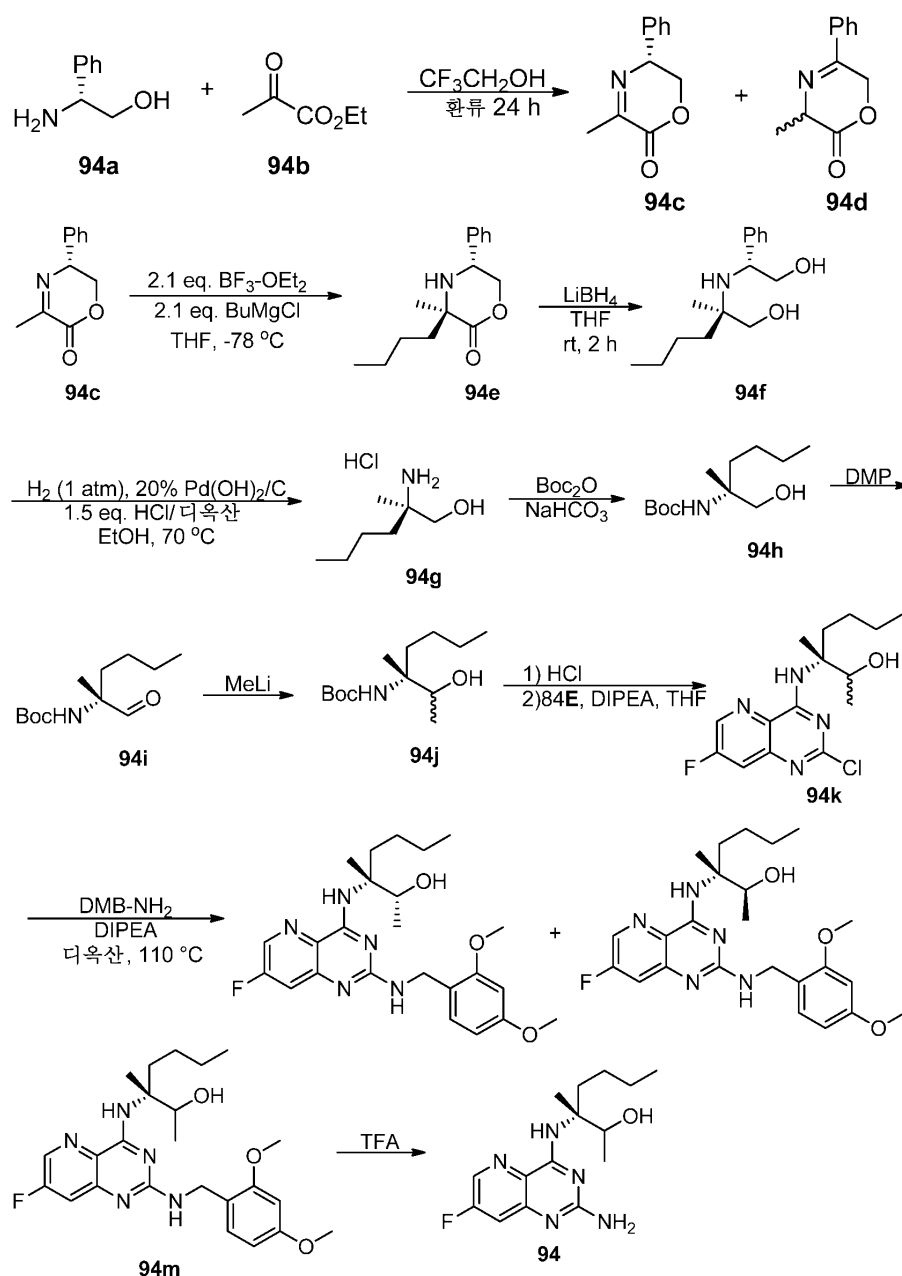
(R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)헥산-1-올 (93)의 합성. 화합물 93h (7.8 mg, 16.27 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (5 mL x 3)과 공증발시켰다. 잔류물을 50% 수성 메탄올로 연화 처리하고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 93을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1369]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.67 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 13.8, 11.0, 4.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -75.96 (s, 3F), -77.39 (s, 3F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₁₉F₃N₅O에 대한 계산치: 330.15; 실측치: 330.16; t_R = 0.76분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1370]

실시예 94



[1371]

[1372]

(R)-3-메틸-5-페닐-5,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-2-온 (94c) 및 3-메틸-5-페닐-3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-2-온 (94d)의 합성. 2,2,2-트리플루오로에탄올 (500 mL) 중 (R)-(-)-2-페닐글리시놀 94a (시그마-알드리치, 98%, 99% ee, 3.6296 g, 172.25 mmol) 및 분자체 (86.03 g)의 혼합물에 에틸 피루베이트 94b (19.2 mL, 172.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 온도 하에 가열하였다. 24시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 오렌지색 여과물 및 EtOAc 세척액을 2개 플라스크에 분리하고, 각각을 감압 하에 농축시켰다. 각각의 생성된 잔류물을 헥산 중 0-40% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 2개의 크로마토그래피로부터의 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 94d 뿐만 아니라 이후 용리 화합물 94c를 수득하였다.

[1373]

화합물 94c:

[1374]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 4.85 (ddd, J = 10.9, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.6, 10.9 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 2.4 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 에 대한 계산치: 190.09; 실측치: 189.92; t_R = 0.88분, LC/MS 방법 A

상에서.

[1375]

화합물 94d:

[1376]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 5.47 (dd, J = 16.0, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 4.31 (qdd, J = 7.1, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.3 Hz, 3H).
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 에 대한 계산치: 190.09; 실측치: 189.94; t_{R} = 0.83분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1377]

(3R,5R)-3-부틸-3-메틸-5-페닐모르폴린-2-온 (94e)의 합성. THF (500 mL) 중 화합물 94c (14.84 g, 78.43 mmol)의 용액을 -78°C 조에서 아르곤 하에 교반하고, 삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트 (20.5 mL, 161.11 mmol)를 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. THF 중 2M 부틸마그네슘 클로라이드 용액 2.0 M (83.0 mL)을 ~30분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반되도록 한 후에 포화 염화암모늄 (300 mL)을 첨가한 다음 실온으로 가온하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (500 mL x 3), 염수 (300 mL)로 세척하고, 합하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (150 mL, 가열) 중에 용해시킨 후, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 감압 하에 작은 부피로 농축시키고, 헥산 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 94e를 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 에 대한 계산치: 248.17; 실측치: 248.02; t_{R} = 1.07분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1378]

(R)-2-(((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (94f)의 합성. 0°C에서 THF (100 mL) 중 화합물 94e (14.01 g, 56.64 mmol)의 교반 용액에 THF 중 2.0 M LiBH_4 (57 mL, 114 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 빙조로 냉각시키고, 물 (500 mL)로 켄칭하였다. 생성물을 EtOAc (300 mL x 3)로 추출하고, 추출물을 물 (500 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 합한 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 감압 하에 농축시켜 94f를 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 에 대한 계산치: 252.20; 실측치: 252.05; t_{R} = 0.68분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1379]

(R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 히드로클로라이드 (94g)의 합성. EtOH (210 mL) 중 화합물 94f (14.24 g, 56.65 mmol) 및 탄소 상 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2.847 g)의 혼합물에 디옥산 중 4 N HCl (21.5 mL, 86.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 기체 (3회)로 퍼징한 다음, H_2 분위기 하에 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 추가의 탄소 상 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.71 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 기체 (3시간)로 퍼징한 다음, H_2 분위기 하에 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 제거된 고체를 EtOH (50 mL)로 세척하였다. 여과물 및 EtOH 세척액을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 94g를 수득하였다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 톨루엔 (50 mL)으로 연화처리한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (50 mL x 1)과 공증발시키고, 진공 하에 40°C에서 1시간 동안, 및 실온에서 밤새 건조시켜 화합물 94g를 그의 HCl 염으로서 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}$ 에 대한 계산치: 132.14; 실측치: 131.90; t_{R} = 0.42분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1380]

(R)-tert-부틸 (1-히드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트 (94h)의 합성. 메탄올 (7 mL) 및 물 (45 mL) 중 94g (3.1403 g, 16.01 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (4.05 g, 48.21 mmol) 및 di-tert-부틸 디카르보네이트 (Boc_2O , 4.25 g, 19.47 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 추가의 중탄산나트륨 (0.68 g, 8.095 mmol) 및 di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.752 g, 8.028 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반한 다음, 추가의 중탄산나트륨 (0.808 g, 9.618 mmol) 및 di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.92 g, 8.797 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 추출물을 물 (100 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-40% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 94h를 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 232.19; 실측치: 231.65; t_{R} = 1.08분, LC/MS 방법 A 상에서.

- [1381] (R)-tert-부틸 (2-메틸-1-옥소헥산-2-일)카르바메이트 (94i)의 합성. DCM (15 mL) 중 화합물 94h (446.7 mg, 1.931 mmol)의 용액에 테스-마르틴 퍼아이오디난 (1230.6 mg, 2.901 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과한 다음, 여과물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL)에 이어서 물 (30 mL x 2)로 세척하였다. 수성 분획을 DCM (30 mL)으로 역추출한 다음, 모든 유기 분획을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 0-30% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 94i를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 174.11; 실측치: 173.77; t_R = 1.17분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1382] tert-부틸 ((3R)-2-히드록시-3-메틸헵탄-3-일)카르바메이트 (94j)의 합성. 얼음-NaCl 조에 들은 디에틸 에테르 (5 mL) 중 화합물 94i (322.4 mg, 1.406 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중 1.6 M MeLi (3.6 mL, 5.76 mmol)를 2분에 걸쳐 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (20 mL)으로 켄칭하였다. 2 상을 분리하고, 수성 분획을 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 유기 분획을 물 (30 mL)로 세척하고, 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산 중 0-40% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 94j를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 246.21; 실측치: 245.70; t_R = 1.14분 및 t_R = 1.16분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1383] (3R)-3-((2-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (94k)의 합성. 화합물 94j (119.8 mg, 0.488 mmol)를 디옥산 중 4M HCl (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 THF (10.5 mL)에 이어서 2,4-디클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘 84E (110.9 mg, 0.508 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.36 mL, 2.067 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 80°C 조에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 94k를 2종의 부분임체이성질체의 혼합물 (~ 2:3 비)로서 수득하였다.
- [1384] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.55 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.29 (br, 1H), 3.97 (q, J = 6.1 Hz, 0.4H), 3.91 (q, J = 6.4 Hz, 0.6H), 2.09 (ddd, J = 13.8, 12.3, 4.4 Hz, 0.6H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.67 (dt, J = 14.2, 7.0 Hz, 0.4H), 1.51 (s, 1.2H), 1.43 (s, 1.8H), 1.49 - 1.136 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 1.8H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 1.2H), 0.99 - 0.91 (m, 1.2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 1.8H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -117.38 (t, J = 8.9 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}$ 에 대한 계산치: 327.14; 실측치: 327.11; t_R = 1.23분, LC/MS 방법 A 상에서.
- [1385] (2R,3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 및 (2S,3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (94l 및 94m)의 합성. 디옥산 (5 mL) 중 화합물 94k (128.5 mg, 0.416 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 1.263 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.16 mL, 1.065 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 110°C 조 중에서 20시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (30 mL)로 희석한 다음, 물 (30 mL x 2)로 세척하였다. 이어서, 수성 분획을 EtOAc (30 mL)로 역추출하였다. 유기 분획을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 94l 및 94m의 혼합물을 수득하였다. 화합물 혼합물을 추가로 정제용 키랄 SFC (SFC IC-5 um-4.6X100 mm, 30% EtOH-암모니아, 유량 = 3 mL/분)로 처리하여 제1 용리 화합물 94l, 및 제2 용리 화합물 94m을 수득하였다.
- [1386] 화합물 94l:
- [1387] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.0-3.7 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -121.41. LCMS-ESI⁺ (m/z):

$[M+H]^+$ $C_{24}H_{33}FN_5O_3$ 에 대한 계산치: 458.26; 실측치: 458.17; $t_R = 1.19$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

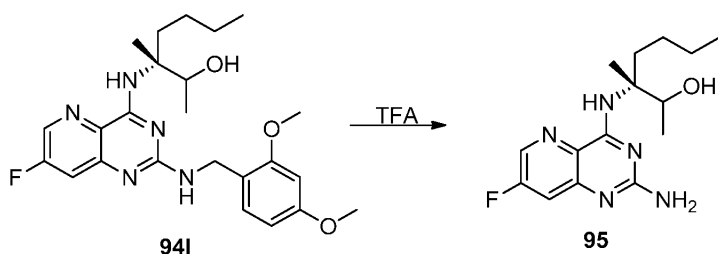
[1388] 화합물 94m:

[1389] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.9-3.6 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -121.40. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{33}FN_5O_3$ 에 대한 계산치: 458.26; 실측치: 458.16; $t_R = 1.22$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1390] (3R)-3-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (94)의 합성. 화합물 94m (9.0 mg, 20.5 μ mol)을 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 감압 하에 농축 건조시킨 후, 잔류물을 50% 수성 메탄올로 연화처리하고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 94를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1391] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.29 (dt, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.84 (dt, $J = 16.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.53 (s, 3F), -118.19 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{23}FN_5O$ 에 대한 계산치: 308.19; 실측치: 308.12; $t_R = 1.46$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1392] 실시예 95

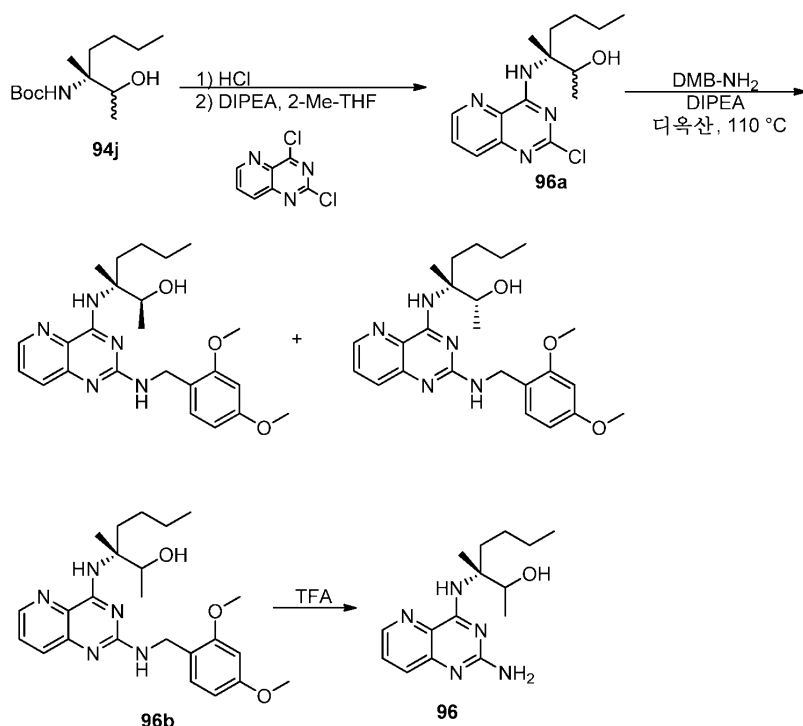


[1393]

[1394] (2R,3R)-3-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (95)의 합성. 화합물 94I (10.3 mg, 23.4 μ mol)을 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 진공 하에 농축 건조시킨 후, 잔류물을 50% 수성 메탄올로 연화처리하고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 화합물 95를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1395] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 15.0, 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.04 (dq, $J = 14.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39 - 1.24 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.52 (s, 3F), -118.31 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ $C_{15}H_{23}FN_5O$ 에 대한 계산치: 308.19; 실측치: 308.12; $t_R = 1.47$ 분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1396] 실시예 96



[1397]

[1398] (3R)-3-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (96a)의 합성. 화합물 94j (195.7 mg, 0.798 mmol)를 디옥산 중 4M HCl (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 2-메틸테트라히드로푸란 (5 mL), 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (160 mg, 0.525 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.57 mL, 3.272 mmol)으로 처리하고, 80 °C 조를 사용하여 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 96a를 2종의 부분입체 이성질체의 혼합물 (~ 2:3 비)로서 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₅H₂₂ClN₄O에 대한 계산치: 309.15; 실측치: 309.08; T_R = 1.41분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1399]

(2S,3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 및 (2R,3R)-3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (96b 및 96c)의 합성. 디옥산 (5 mL) 중 화합물 96a (132.6 mg, 0.429 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 1.320 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.16 mL, 1.065 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 110 °C에서 20시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL x 2)로 세척하였다. 수성 분획을 EtOAc (50 mL)로 역추출하였다. 유기 분획을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 96b 및 96c의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 추가로 키랄 SFC (SFC IC-5 um-4.6X100 mm, 40% EtOH-암모니아, 유량 = 3 mL/분)로 처리하여 제1 용리 화합물 96b, 및 제2 용리 화합물 96c를 수득하였다.

[1400]

화합물 96b:

[1401]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.3 (br, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₄H₃₄N₅O₃에 대한 계산치: 440.27; 실측치: 440.25; T_R = 0.99분, LC/MS 방법 A 상에서.

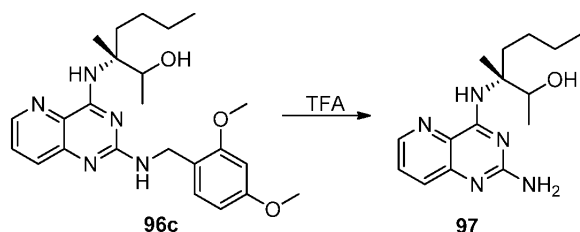
[1402] 화합물 96c:

[1403] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.29 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 2.13 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 440.27; 실측치: 440.25; t_R = 1.00분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1404] (3R)-3-((2-아미노피리도[3,2- d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (96)의 합성. 화합물 96b (8.7 mg, 19.79 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시킨 다음, 메탄올 (10 mL)과 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (1 mL) 및 산화암모늄 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 감압 하에 농축 건조시키고, 메탄올 (10 mL)과 공증발시켰다. 잔류물을 50% 수성 MeOH (10 mL)로 연화처리하고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물 96을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1405] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.61 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 16.3, 6.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 - 0.85 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 290.20; 실측치: 290.11; t_R = 0.74분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1406] 실시예 97

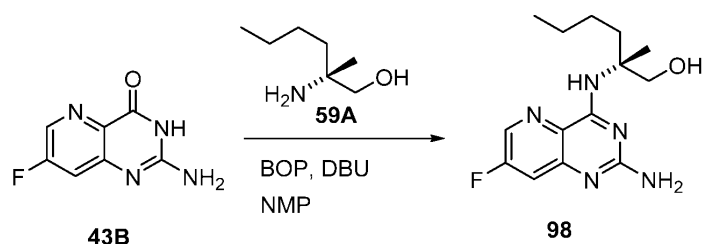


[1407]

[1408] (3R)-3-((2-아미노피리도[3,2- d]피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸헵탄-2-올 (97)의 합성. 화합물 96c (9.0 mg, 20.5 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 조심스럽게 농축 건조시키고, 메탄올 (10 mL)과 공증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (1 mL) 및 진한 수산화암모늄 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시킨 다음, 메탄올 (10 mL)과 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 50% 수성 메탄올로 연화처리하고, 셀라이트-막 필터를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물 97을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1409] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.61 (dd, J = 4.3, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.11 (dddd, J = 24.9, 19.8, 12.8, 7.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 290.20; 실측치: 290.10; t_R = 0.74분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1410] 실시예 98

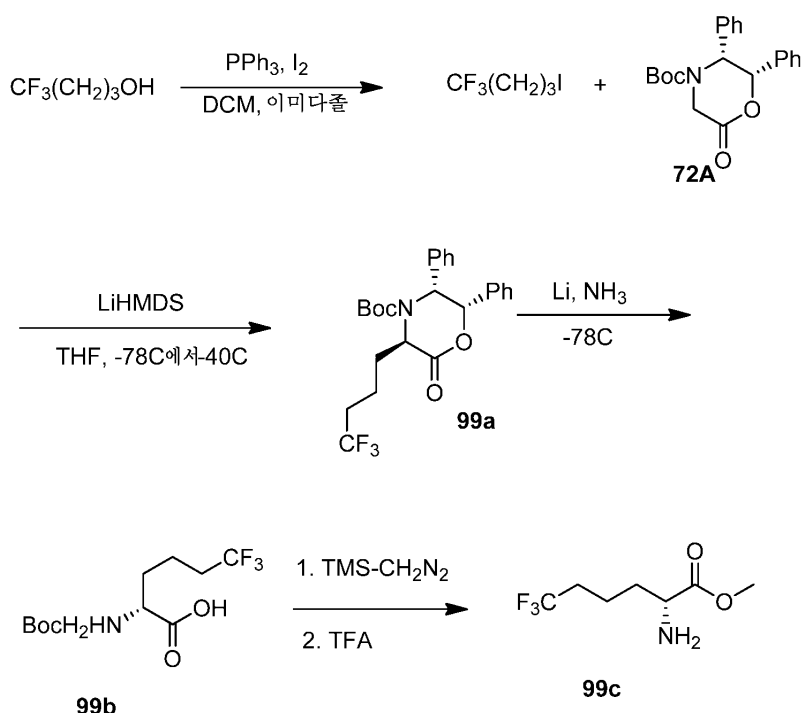


[1411]

[1412] (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (98)의 합성. 중간체 43B (101 mg, 0.56 mmol) 및 (R)- α -Me-노르류신올 59A (109 mg, 0.83 mmol)를 NMP (5.5 mL)에 첨가한 다음, BOP 시약 (0.36 g, 0.83 mmol) 및 DBU (0.25 mL, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOH (2 mL) 및 물 (2 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 HPLC 정제 (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 80% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 직접 처리하여, 생성물 분획의 수집 및 진공 하의 용매의 제거 후에, 화합물 98을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1413] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 1.00 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.68, -118.20 (d, J = 8.8 Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 293.34; 실측치: 294.1; t_R = 0.68분.

[1414] 실시예 99



[1415]

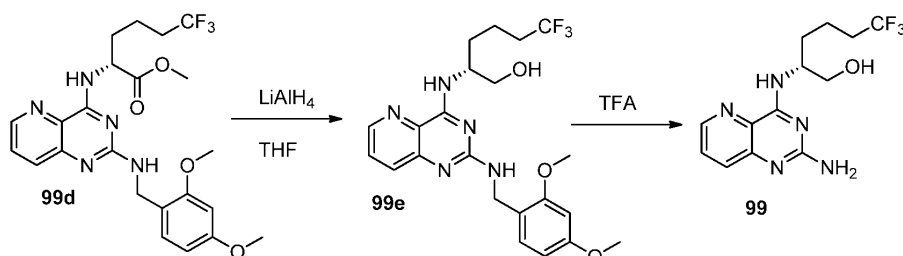
[1416] (3R,5R,6S)-tert-부틸 2-옥소-5,6-디페닐-3-(4,4,4-트리플루오로부틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (99a)의 합성. 이미다졸 (1.75 g, 0.03 mol), 및 트리페닐포스핀, 99% (6.08 g, 0.02 mol)을 DCM (100 mL) 중에서 아르곤 하에 교반하고, 0°C로 10분 동안 냉각시켰다. 아이오딘 (5.94 g, 0.02 mol)을 5분에 걸쳐 첨가하고, 반응물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 4,4,4-트리플루오로-1-부탄올, 97%의 용액 (2.48 mL, 0.02 mol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 16시간 후, 펜탄 (200 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과하였다. 용매를 감압 하에 부분적으로 제거한 다음, 추가의 차가운 펜탄 (50 mL)을 첨가하였

다. 고체를 여과하고, 용리액을 감압 하에 농축시켜 1,1,1-트리플루오로-4-아이오도부탄을 수득하였다.

[1417] (2S,3R)-tert-부틸 6-옥소-2,3-디페닐모르폴린-4-카르복실레이트, 72A (1 g, 2.83 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-4-아이오도부탄 (2.02 g, 8.49 mmol)을 THF (24 mL) 및 HMPA (2.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 혼합물을 아르곤 하에 -78℃로 냉각시켰다. 1M 리튬 핵사메틸디실라이드 (THF 중 1.0M THF, 4.24 mL)를 첨가하고, 반응물을 -40℃ 조에 옮겼다. 냉각 조에 드라이 아이스를 다시 채우고, 반응물을 밤새 교반하면서 주위 온도로 가온하였다. 반응물을 EtOAc (25 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL) 및 NH₄Cl의 포화 수용액 (50 mL)의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 핵산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔로 처리하여 (3R,5R,6S)-tert-부틸 2-옥소-5,6-디페닐-3-(4,4,4-트리플루오로부틸)모르폴린-4-카르복실레이트 99a를 수득하였다.

[1418] (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산산 (99b)의 합성. 리튬 (과립상) (157.24 mg, 22.65 mmol)을 -40℃ 조에서 냉각시켰다. 암모니아 기체를 콜드 핑거를 통해 반응물에 15-20분 동안 천천히 응축시켰다. 추가 20분 후, THF (10 mL) 및 EtOH (0.5 mL) 중 (3R,5R,6S)-tert-부틸 2-옥소-5,6-디페닐-3-(4,4,4-트리플루오로부틸)모르폴린-4-카르복실레이트, 99a (700 mg, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 액체 암모니아를 밤새 교반하면서 증발되도록 하였다. 생성된 잔류물을 THF (50 mL) 및 물 (50 mL)로 처리하고, 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 (50 mL) 용액을 첨가한 다음, 1N NaOH를 첨가하여 pH를 염기성으로 조정하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (100 mL)로 세척한 다음, 수성 층을 1N HCl을 사용하여 ~ pH 4로 pH 조정하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기부를 염화암모늄 (50 mL), 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 99b를 수득하였다.

[1419] (R)-메틸 2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥사노에이트 (99c)의 합성. 화합물 99b (230 mg, 0.81 mmol)를 DCM (10 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에 용해시켰다. 핵산 중 (트리메틸실릴) 디아조메탄, 2M 용액 (0.6 mL, 1.2 mmol)을 적가하였다. 반응물을 20분 동안 교반되도록 한 다음, 2 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM (5 mL) 및 TFA (5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 90분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (20 mL x 2)과 공증발시켜 99c를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.



[1420]

[1421] (R)-메틸 2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6,6,6-트리플루오로헥사노에이트 (99d)의 합성. 99d를 화합물 63B와 유사한 방식으로, 63A를 (R)-메틸 2-아미노-6,6,6-트리플루오로헥사노에이트 TFA 염 99c (100 mg, 0.75 mmol)로 대신 대체함으로써 합성하여 99d를 수득하였다. MS (m/z) 494.2 [M+H]⁺; t_R = 0.95분.

[1422] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산-1-올 (99e)의 합성. 화합물 99d (100 mg, 0.2 mmol)를 THF (15 mL)로 처리하고, 0℃로 아르곤 하에 냉각시켰다. 이 용액에 THF 중 1M LiAlH₄ (0.61 mL, 0.61 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 EtOAc / H₂O로 희석하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기부를 수성 염화암모늄 (50 mL), 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 핵산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 99e를 수득하였다. LCMS (m/z) 466.1 [M+H]⁺. t_R = 1.14분.

[1423] (R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-6,6,6-트리플루오로헥산-1-올 (99)의 합성. 화합물 99e (75 mg, 0.16 mmol)를 TFA (5 mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. TFA를 감압 하에 제거하

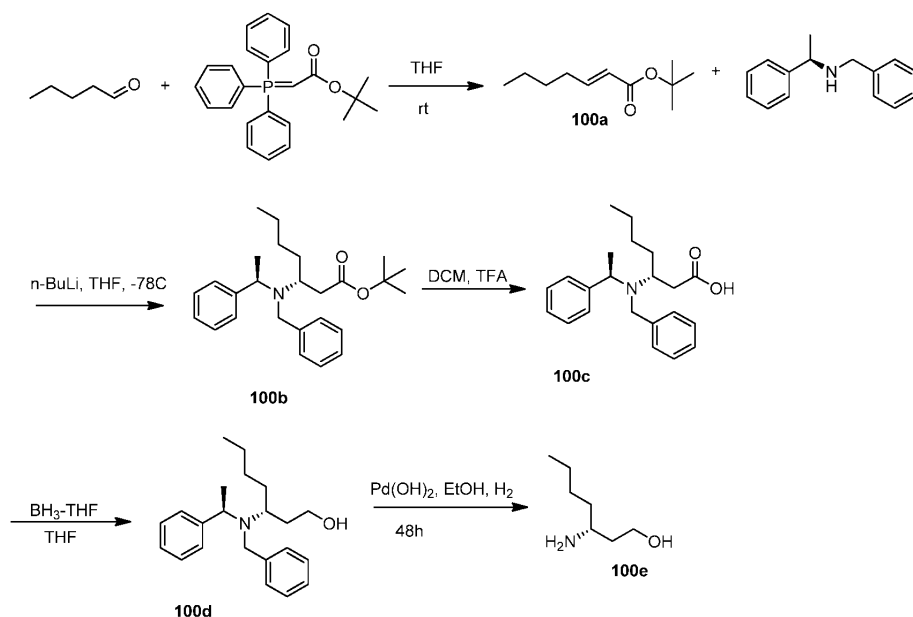
고, MeOH (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 용리액을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL)로 처리하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (10 mL, x 3)와 공증발시키고, 생성된 잔류물을 고진공 하에 건조시켜 화합물 99를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1424]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.65 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (ddt, J = 10.9, 5.5, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.40 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.66 (dddd, J = 19.0, 16.1, 8.7, 5.9 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -68.49 (t, J = 11.0 Hz), -77.91. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 315.29; 실측치: 316.2; t_R = 0.82분.

[1425]

실시예 100



[1426]

[1427]

(E)-tert-부틸 헵트-2-에노에이트 (100a)의 합성. THF (50 mL) 중 발레르알데히드 (2.82 mL, 26.57 mmol)의 용액에 (tert-부톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 (10 g, 26.57 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르로 슬러리로 만들고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 100a를 수득하였다.

[1428]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.85 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 5.73 (dt, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.52 - 1.25 (m, 13H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1429]

(R)-tert-부틸 3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)헵타노에이트 (100b)의 합성. 2.5M 부틸리튬 (헥산 중 2.5M, 14.33 mL)을 -78°C에서 THF (100 mL) 중 (R)-(+)-N-벤질-알파-메틸벤질아민 (7.99 mL, 38.2 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, THF (50 mL) 중 100a (4.4 g, 23.88 mmol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH_4Cl 용액 (100 mL)으로 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. EtOAc (200 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산-EtOAc으로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 100b를 수득하였다.

[1430]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.10 (m, 8H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.50

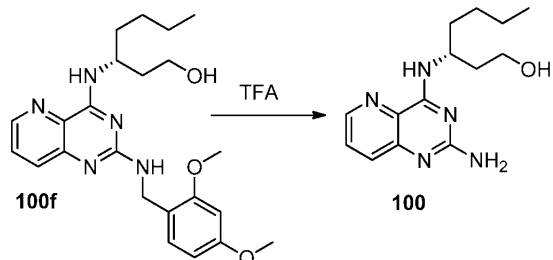
(d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.24 (tt, J = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 14.4, 9.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 3H), 1.38 (s, 8H), 1.33 - 1.12 (m, 7H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1431] (R)-3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)헵탄산 (100c)의 합성. (R)-tert-부틸 3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)헵타노에이트 100b (6.4 g, 16.18 mmol)를 DCM (40 mL) 중에 용해시키고, TFA (20 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반되도록 한 다음, 감압 하에 농축시켜 100c를 수득하였다. LCMS (m/z) 340.0 [M+H]⁺. t_R = 0.94분.

[1432] (R)-3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)헵탄-1-올 (100d)의 합성. (R)-3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)헵탄산 100c (5.5 g, 16.2 mmol)를 THF (100 mL) 중에 아르곤 하에 용해시키고, THF 중 1M 보란-테트라히드로푸란 (64.81 mL, 64.81 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 수시간 동안 교반되도록 하였다. MeOH를 천천히 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 혼합물을 추가로 20분 동안 교반되도록 하였다. ~2N HCl (수생) (14 mL) 용액을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체 물질을 DCM (100 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (25 mL)으로 행구었다. 모액을 감압 하에 농축시켜 담황색 오일을 수득하였으며, 이를 DCM-MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 100d를 수득하였다. MS (m/z) 326.1 [M+H]⁺; t_R = 0.82분.

[1433] (R)-3-아미노헵탄-1-올 (100e)의 합성. (R)-3-(벤질((S)-1-페닐에틸)아미노)헵탄-1-올 100d (0.78 g, 2.4 mmol)를 EtOH (25 mL) 및 20% Pd(OH)₂ / C (300 mg, 0.43 mmol)로 처리하였다. 반응 용기를 H₂ 기체로 3회 퍼징한 다음, 2일 동안 H₂ 하에 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 100e를 수득하였다.

[1434] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 3.90 - 3.68 (m, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.39 (h, J = 4.5, 4.0 Hz, 4H), 1.03 - 0.86 (m, 3H).

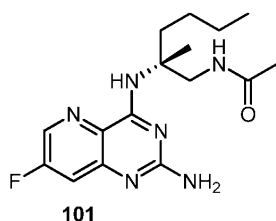


[1435]

[1436] (R)-3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-1-올 (100)의 합성. 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (100 mg, 0.5 mmol)을 100e (65.6 mg, 0.5 mmol)에 이어서 59A로부터의 59B의 합성에 대해 기재된 바와 같은 2,4-디메톡시벤질아민 (150.21 μl, 1 mmol)과 반응시켜 100f를 제조하였다. 이어서, 화합물 100f를 59B로부터의 화합물 59의 제조에서 제조된 바와 같이 TFA (3 mL)로 1시간 동안 처리하여 100을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. MS (m/z) 276.1 [M+H]⁺; t_R = 0.64분;

[1437] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.63 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (tt, J = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.46 - 1.29 (m, 4H), 0.97 - 0.82 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.56.

[1438] 실시예 101

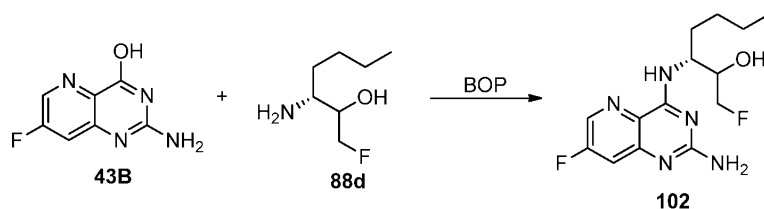


[1439]

[1440] (R)-N-(2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥실)아세트아미드 (101)의 합성. 화합물 101을 실시예 84에 기재된 절차에 따라, 2,4-디클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘 84E (30 mg, 0.14 mmol)를 사용하고 (R)-N-(2-아미노-2-메틸헥실)아세트아미드 히드로클로라이드 61E (28.72 mg, 0.14 mmol)에 이어서 2,4-디메톡시벤질아민 (82.69 μ l, 0.55 mmol)과 순차적으로 반응시켜 제조하였다. 이어서, 생성된 생성물을 84G로부터의 84의 제조에서 기재된 바와 같은 TFA 처리로 처리하여 101을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. MS (m/z) 335.2 [M+H]⁺; t_R = 0.64분;

[1441] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.45 - 1.27 (m, 4H), 0.99 - 0.80 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -78.04, -118.27 (d, J = 8.8 Hz).

[1442] 실시예 102

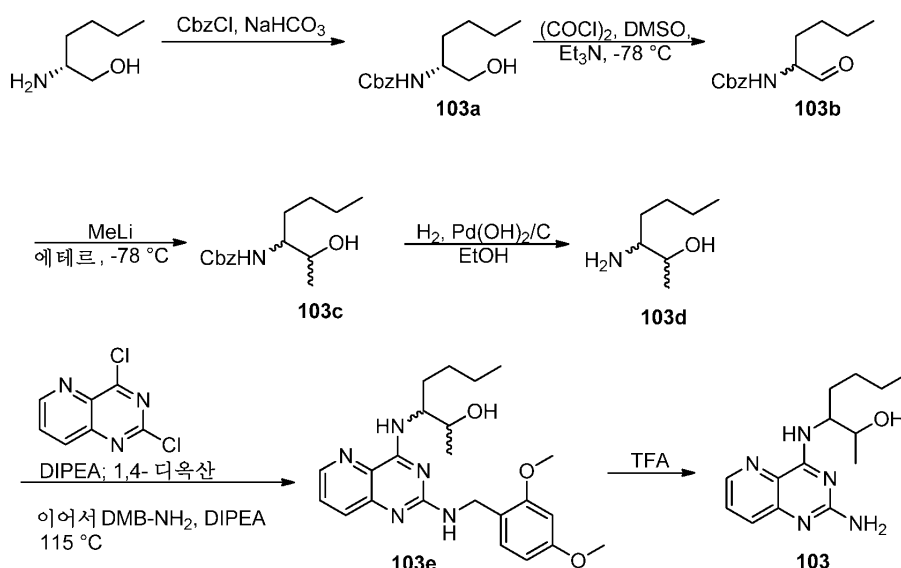


[1443]

[1444] (3R)-3-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-1-플루오로헵탄-2-올 (102)의 합성. DMF (7 mL) 중 화합물 43B (131.5 mg, 0.730 mmol), 화합물 88d (212.2 mg, 1.415 mmol), 및 BOP (392.7 mg, 0.888 mmol)의 용액을 실온에서 교반하고, DBU (0.33 mL, 2.209 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17.5시간 동안 교반하고, 물 (7 mL)로 희석한 다음, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세트니트릴 - 70% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하고, 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세트니트릴 - 70% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 재처리하고, 합한 생성물 분획을 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 4)과 공증발시키고, 건조시켜 화합물 102를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1445] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.67 (d, J = 9.6 Hz, OH), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (dddd, J = 16.5, 6.0, 4.9, 3.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.49 - 1.28 (m, 4H), 0.98 - 0.83 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.71, -117.85 (d, J = 8.3 Hz), -231.37 (td, J = 47.3, 16.5 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₀F₂N₅O에 대한 계산치: 312.16; 실측치: 312.16; t_R = 0.70분.

[1446] 실시예 103



[1447]

[1448] (R)-벤질 (1-히드록시헥산-2-일)카르바메이트 (103a)의 합성. 물 (80 mL) 중 (R)-2-아미노헥산-1-올 (1.853 g, 15.81 mmol) 및 중탄산나트륨 (1961.6 mg, 31.63 mmol)의 용액을 실온에서 교반하고, 벤질 클로로포르메이트 (2.7 mL, 95% 순도, 18.98 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL x 1, 80 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 103a를 수득하였다.

[1449] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.44 - 7.18 (m, 5H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.58 (dq, J = 14.0, 8.4, 6.4 Hz, 1H), 1.35 (dq, J = 14.3, 7.4, 6.4 Hz, 5H), 0.91 (t, J = 5.6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₂NO₃에 대한 계산치: 252.16; 실측치: 251.80; t_R = 0.90분.

[1450] 벤질 (1-옥소헥산-2-일)카르바메이트 (103b)의 합성. -78°C 조를 사용하여 냉각시킨 DCM (10 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.125 mL, 1.432 mmol)의 교반 용액에 DCM (2 mL) 중 DMSO (0.203 mL, 2.865 mmol)를 8분에 걸쳐 첨가하였다. 15분 후, DCM (4 mL) 중 화합물 103a (300 mg, 1.194 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, 트리에틸아민 (0.832 mL, 5.968 mmol)을 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, DCM (20 mL)로 희석하고, 물 (30 mL x 3), 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-50% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 103b를 수득하였다.

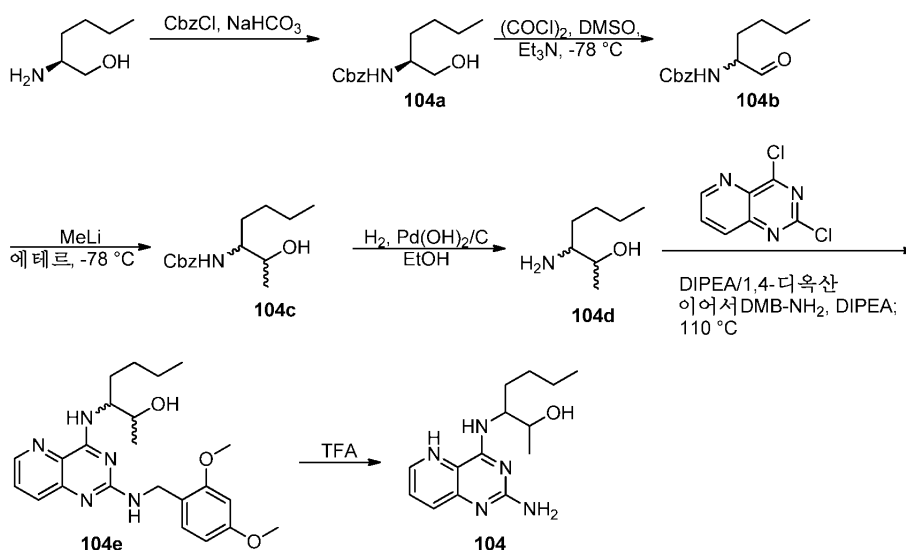
[1451] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.41 (d, J = 80.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.06 (m, 5H), 5.08 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 5H), 0.90 (t, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₀NO₃에 대한 계산치: 250.14; 실측치: 249.83; t_R = 0.93분.

[1452] 벤질 (2-히드록시헥탄-3-일)카르바메이트 (103c)의 합성. -78°C로 냉각시킨 디에틸 에테르 (10 mL) 중에 용해시킨 화합물 103b (277.0 mg, 1.111 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중 1.57 M 메틸리튬 (1.557 mL, 2.444 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 포화 염화암모늄 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 45분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실

리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 103c를 4종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

- [1453] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.44 - 7.19 (m, 5H), 5.08 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 1.76 - 1.41 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 6H), 1.12 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 0.90 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 에 대한 계산치: 266.18; 실측치: 265.81; t_R = 0.93분.
- [1454] 3-아미노헵탄-2-올 (103d)의 합성. 화합물 103c (59.6 mg, 0.225 mmol) 및 탄소 상 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (15.2 mg)를 EtOH (2 mL) 중에 용해시키고, H_2 분위기 하에 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 제거된 고체를 EtOH (10 mL)로 세척하였다. 여과물 및 세척액을 감압 하에 농축시키고, 조 화합물, 103d를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}$ 에 대한 계산치: 132.14; 실측치: 131.91; t_R = 0.37분.
- [1455] 3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (103e)의 합성. 디옥산 (2 mL) 중 화합물 103d (29.5 mg, 0.225 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (37.4 mg, 0.187 mmol)의 용액에 N,N -디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.281 mmol)을 첨가하였다. 20분 후, 추가의 N,N -디이소프로필에틸아민 (0.080 mL, 0.449 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.10 mL, 0.674 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 115°C 조에서 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (25 mL x 2)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 103e를 수득하였다.
- [1456] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31 (dt, J = 4.3, 1.0 Hz, 0.85H), 8.05 (s, 0.15H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 2H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.83 (2 s, 3H), 3.76 (2 s, 3H), 3.35 (s, 1H), 1.90 - 1.52 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 1.16 (m, 3H), 0.97 - 0.78 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 426.25; 실측치: 426.17; t_R = 1.00분.
- [1457] 3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (103)의 합성. 화합물 103e (17.4 mg, 40.9 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, MeOH (10 mL)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (1 mL) 및 진한 수산화암모늄 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF-물 (1:1, 5 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트/막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x3)과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물 103을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.
- [1458] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (dt, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.99 (tq, J = 6.5, 3.5 Hz, 0.5H), 3.94 (dd, J = 6.6, 5.5 Hz, 0.5H), 1.95 - 1.82 (m, 0.5H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 0.5H), 1.48 - 1.25 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 0.89 (2 d, J = 6.9, Hz 각각, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치: 276.18; 실측치: 276.15; t_R = 0.68분.

[1459] 실시예 104



[1460]

[1461] (S)-벤질 (1-히드록시헥산-2-일)카르바메이트 (104a)의 합성. 물 (20 mL) 중 (S)-2-아미노헥산-1-올 (504.4 mg, 4.30 mmol) 및 중탄산나트륨 (533.9 mg, 8.61 mmol)의 혼합물에 벤질 클로로포르메이트 (0.74 mL, 95% 순도, 5.17 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. 고체를 EtOAc (75 mL)로 용해시키고, 혼합물을 EtOAc (75 mL x 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 104a를 수득하였다.

[1462] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.42 - 7.22 (m, 5H), 5.07 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.34 (td, J = 15.4, 11.8, 7.3 Hz, 6H), 0.91 (t, J = 6.0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₂NO₃에 대한 계산치: 252.16; 실측치: 251.78; t_R = 0.88분.

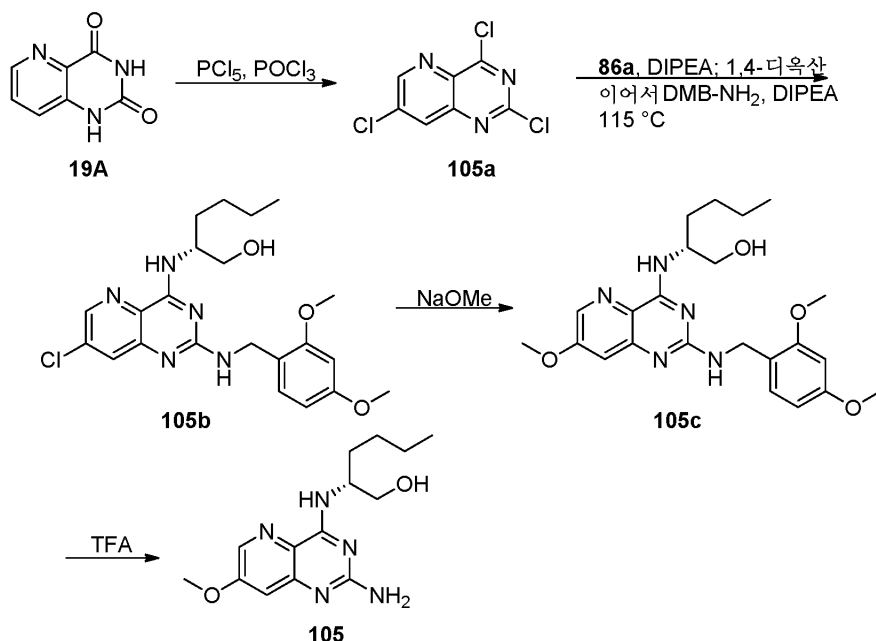
[1463] 벤질 (1-옥소헥산-2-일)카르바메이트 (104b)의 합성. -78°C에서 DCM (1.5 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.052 mL, 0.602 mmol)의 교반 용액에 DCM (2 mL) 중 DMSO (0.086 mL, 1.205 mmol)를 8분에 걸쳐 첨가하였다. 15분 후, DCM (1.5 mL) 중 화합물 104a (108.1 mg, 0.430 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 30분 동안 교반한 다음, 트리에틸아민 (0.174 mL, 1.248 mmol)을 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 45분에 걸쳐 가온되도록 하였다. 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 물 (30 mL x 3), 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 혼합물 104b를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₀NO₃에 대한 계산치: 250.14; 실측치: 249.79; t_R = 0.91분.

[1464] 벤질 (2-히드록시헥탄-3-일)카르바메이트 (104c)의 합성. 디에틸 에테르 (4 mL) 중에 용해시키고 -78°C로 냉각시킨 화합물 104b (107.3 mg, 0.430 mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중 1.57 M 메틸리튬 (0.685 mL, 1.076 mmol)을 적가하였다. 10분 후, 포화 수성 염화암모늄 (7 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 45분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (25 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 104c를 4종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1465] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.42 - 7.20 (m, 5H), 6.63 (dd, J = 102.5, 9.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 1.75 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 5H), 1.12 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 3.5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₅H₂₄NO₃에 대한 계산치: 266.18; 실측치: 265.81; t_R = 1.06분.

- [1466] 3-아미노헵탄-2-올 (104d)의 합성. 화합물 104c (71.68 mg, 0.270 mmol) 및 탄소 상 20% Pd(OH)₂ (19 mg)를 EtOH (2 mL) 중에 용해시키고, H₂ 분위기 하에 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 제거된 고체를 EtOH (5 mL)로 세척하였다. 여과물 및 세척액을 감압 하에 농축시켜 104d를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₇H₁₈NO에 대한 계산치: 132.14; 실측치: 131.91; t_R = 0.51분.
- [1467] 3-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (104e)의 합성. 디옥산 (3 mL) 중 화합물 104d (35.45 mg, 0.270 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (5.02 mg, 0.225 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.338 mmol)을 첨가하였다. 20분 후, 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.096 mL, 0.540 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.120 mL, 0.811 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 115℃ 조에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 물 (30 mL x 2), 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 104e를 수득하였다.
- [1468] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.31 (ddd, J = 4.2, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 1H), 6.60 - 6.37 (m, 2H), 4.84 (s, 3H), 4.54 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 3.83 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 3H), 1.88 - 1.52 (m, 2H), 1.46 - 1.28 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 0.86 (td, J = 7.0, 2.2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₃H₃₄N₅O₃에 대한 계산치: 426.25; 실측치: 426.19; t_R = 0.97분.
- [1469] 3-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헵탄-2-올 (104)의 합성. 화합물 104e (27.3 mg, 64.2 μmol)를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, MeOH (10 mL)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (1 mL) 및 진한 수산화암모늄 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF-물 (1:1, 5 mL)로 처리하였다. 불용성 물질을 셀라이트/막 필터를 통한 여과에 의해 제거하고, 여과물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 분획을 합하고, 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 104를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.
- [1470] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (dt, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 0.5H), 4.37 (m, 1H), 4.00 (m, 0.5H), 3.97 - 3.88 (m, 0.5H), 1.88 (m, 0.5H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 0.5H), 1.48 - 1.25 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H), 0.89 (2 t, J = 6.8 Hz 각각, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₂N₅O에 대한 계산치: 276.18; 실측치: 276.15; t_R = 0.68분.

[1471] 실시예 105



[1472]

[1473] 2,4,7-트리클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (105a)의 합성. 밀봉된 후벽 반응관 중 피리도[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 19A (아스타테크, 인크.에 의해 공급됨, 2.00 g, 12.26 mmol), 오염화인 (15.32 g, 73.56 mmol) 및 옥시염화인 (22.86 mL, 245.20 mmol)의 혼합물을 160°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-50% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 105a를 수득하였다.

[1474] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.02 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (m/z): t_R = 0.86분.

[1475] (R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (105b)의 합성. 디옥산 (4 mL) 중 화합물 105a (336 mg, 1.066 mmol) 및 (R)-2-아미노헥산-1-올 86a (137.5 mg, 1.173 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 1.292 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 교반한 다음, 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.38 mL, 2.132 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.473 mL, 3.198 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 115°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (30 mL)로 희석하고, DCM (30 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 화합물 105b를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₂H₂₉ClN₅O₃에 대한 계산치: 446.20; 실측치: 446.23, t_R = 0.80분.

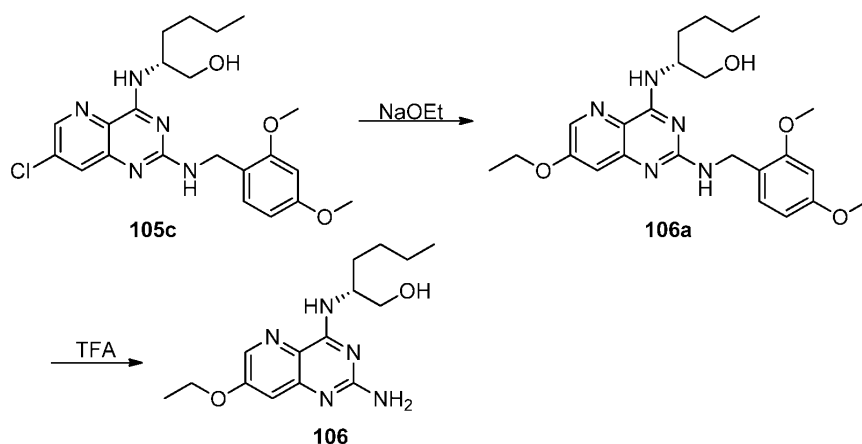
[1476] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (105c)의 합성. 디옥산 (2 mL) 중 화합물 105b (50 mg, 0.113 mmol)의 용액에 마이크로웨이브 바이알에서 소듐 메톡시드 (25 wt%, 0.064 mL, 0.280 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 메탄올 (2 mL) 및 소듐 메톡시드 (25 wt%, 0.2 mL, 0.874 mmol) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 150°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화암모늄 (25 mL)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 105c를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₃H₃₂N₅O₄에 대한 계산치: 442.25; 실측치: 442.23; t_R = 0.82분.

[1477] (R)-2-((2-아미노-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (105)의 합성. 화합물 105c를 TFA

(1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, MeOH (10 mL)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 5% 수성 아세트니트릴 - 50% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 105를 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1478] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.77 - 3.60 (m, 3H), 1.72 (dtd, J = 14.7, 8.5, 8.0, 5.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.22 (m, 5H), 1.00 - 0.80 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.51. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 292.18; 실측치: 292.19; t_R = 0.45분.

[1479] 실시예 106



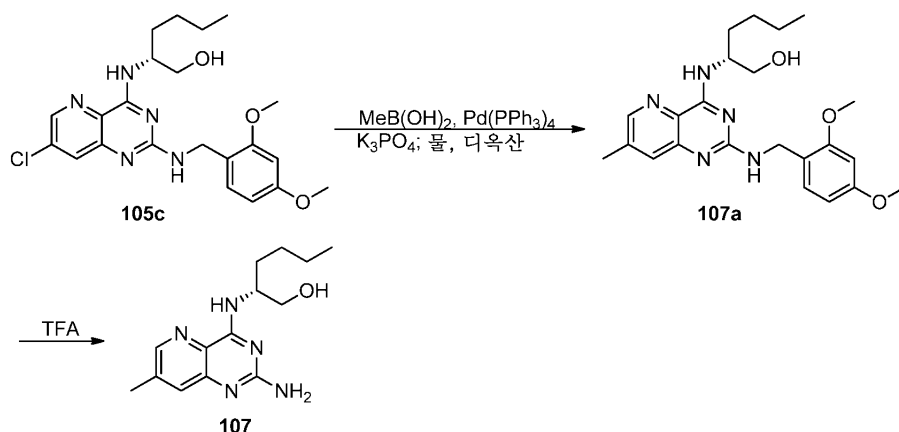
[1480]

[1481] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (106a)의 합성. EtOH (3 mL) 중 화합물 105c (40 mg, 0.090 mmol)의 용액에 마이크로웨이브 바이알에서 소듐 에톡사이드 (21 wt%, 0.335 mL, 0.897 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 물 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 염화암모늄으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 화합물 106a를 수득하였다. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 456.26; 실측치: 456.23; t_R = 0.76분.

[1482] (R)-2-((2-아미노-7-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (106)의 합성. 화합물 106a를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (10 mL)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (1 mL) 및 진한 수산화암모늄 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 5% 수성 아세트니트릴 - 50% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 화합물 106을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1483] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.55 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.30 - 1.15 (m, 4H), 0.91 - 0.63 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.50. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 306.19; 실측치: 306.20; t_R = 0.51분.

[1484] 실시예 107



[1485]

[1486] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (107a)의 합성. 물 (2 mL) 및 디옥산 (2 mL) 중 화합물 105c (35 mg, 0.078 mmol), 메틸보론산 (18.8 mg, 0.314 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (50.0 mg, 0.235 mmol), 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀) (18.14 mg, 0.016 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 150℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (25 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 107a를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₃H₃₂N₅O₃에 대한 계산치: 292.18; 실측치: 426.22; t_R = 0.70분.

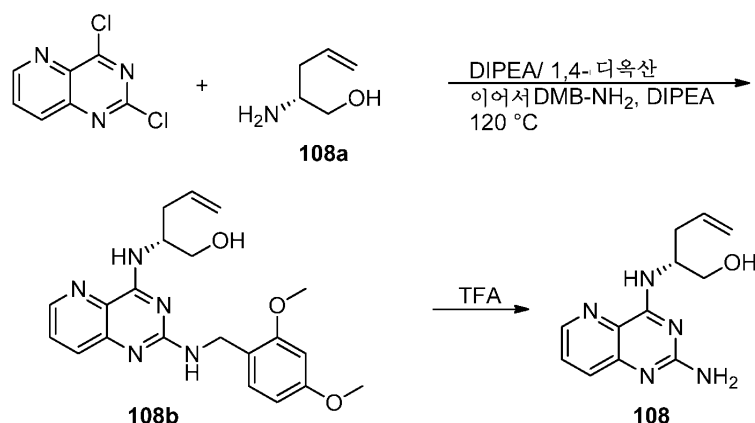
[1487]

(R)-2-((2-아미노-7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)헥산-1-올 (107)의 합성. 화합물 107a를 TFA (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (10 mL)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (1 mL) 및 진한 수산화암모늄 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 50℃에서 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 5% 수성 아세토니트릴 - 50% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물 107을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1488]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.53 - 8.46 (m, 1H), 7.62 (tt, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (dtd, J = 9.0, 5.5, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.49 - 1.29 (m, 4H), 0.98 - 0.86 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.52. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₄H₂₂N₅O에 대한 계산치: 276.18; 실측치: 276.16; t_R = 0.50분.

[1489] 실시예 108



[1490]

[1491] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜트-4-엔-1-올 (108b)의 합성. 디옥산 (2 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (50 mg, 0.250 mmol) 및 (R)-2-아미노펜트-4-엔-1-올 히드로클로라이드 108a (26.6 mg, 0.280 mmol, 키랄릭스 베.파우.(Chiralix B.V.), 네덜란드)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.09 mL, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 추가의 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.09 mL, 0.500 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (0.403 mL, 2.727 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (25 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 (25 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 화합물 108b를 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₂₆N₅O₃에 대한 계산치: 396.20; 실측치: 396.14, t_R = 0.69분.

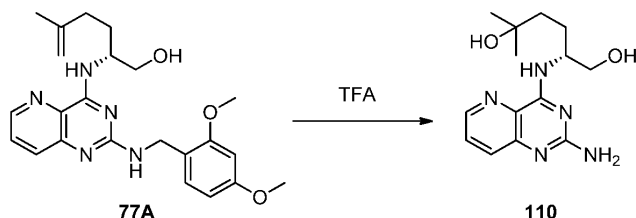
[1492]

(R)-2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)펜트-4-엔-1-올 (108)의 합성. 화합물 108b (99 mg)를 TFA (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, MeOH (10 mL)와 공증발시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (제미니 10u C18 110A, 액시아; 5% 수성 아세토니트릴 - 50% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하였다. 생성물 분획을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (10 mL x 3)과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물 108을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1493]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.65 (m, 2H), 6.02 - 5.70 (m, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 3.76 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.35 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.49. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₂H₁₆N₅O에 대한 계산치: 246.14; 실측치: 246.09, t_R = 0.45분.

[1494] 실시예 110



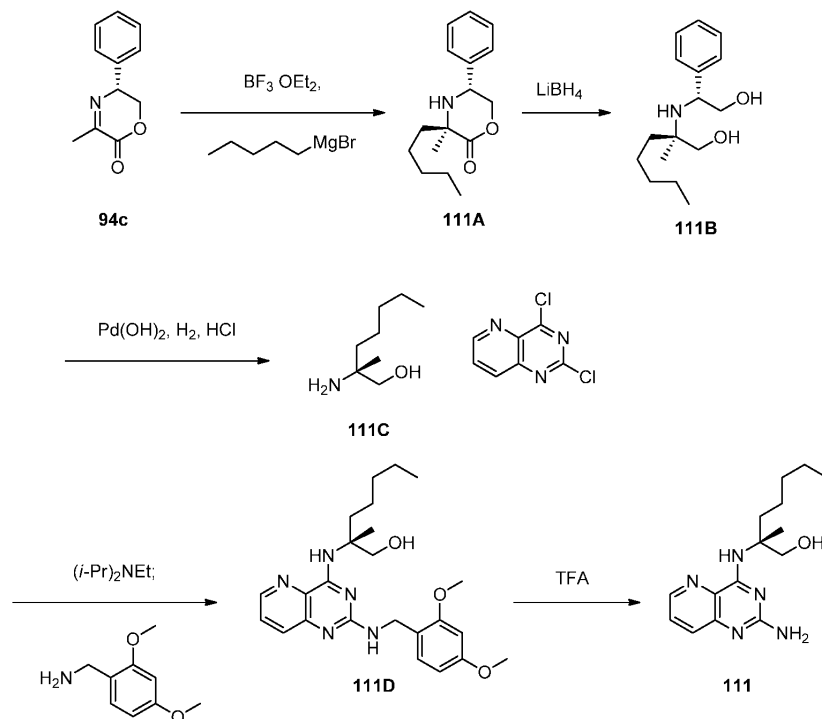
[1495]

[1496] (R)-2-((2-((2-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵탄-1-올 (110)의 합성. 77A (40 mg, 0.09 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 110을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS

(m/z): 292.12 [M+H]⁺; t_R = 0.50분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1497] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.63 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.34 (m, 1H), 3.76 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.96 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.19 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.52.

[1498] 실시예 111



[1499]

[1500] (3R,5R)-3-메틸-3-펜틸-5-페닐모르폴린-2-온 (111A)의 합성. -78℃에서 THF (50 ml) 중 94c (2 g, 10.57 mmol)의 용액에, THF 중 2M 삼플루오로린화붕소 디에틸 에테레이트 (2.76 ml, 22.39 mmol, 2.1 당량)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 90분 후, THF 중 2M 펜틸마그네슘 클로라이드 용액 (11.19 ml, 22.38 mmol, 2.1 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl (200 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 물 (200 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 물 (3 x 500 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 111A를 수득하였다. LCMS (m/z): 262.06 [M+H]⁺; t_R = 1.14분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1501]

(R)-2-(((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헵탄-1-올 (111B)의 합성. 0℃에서 THF (100 ml) 중 111A (1.65 g, 6.31 mmol)의 용액에 THF 중 2M 수소화붕소리튬 (6.35 ml, 12.7 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (500 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 111B를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 266.05 [M+H]⁺; t_R = 0.64분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1502]

(R)-2-아미노-2-메틸헵탄-1-올 (111C)의 합성. EtOH (20 mL) 중 111B (1.66 g, 6.25 mmol)의 용액에 Pd(OH)₂/C (20 wt%, 0.92 g) 및 디옥산 중 4M HCl의 용액 (2.37 ml, 9.50 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 H₂의 및 분위기 하에 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 111C를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 145.95 [M+H]⁺; t_R = 0.57분, LC/MS

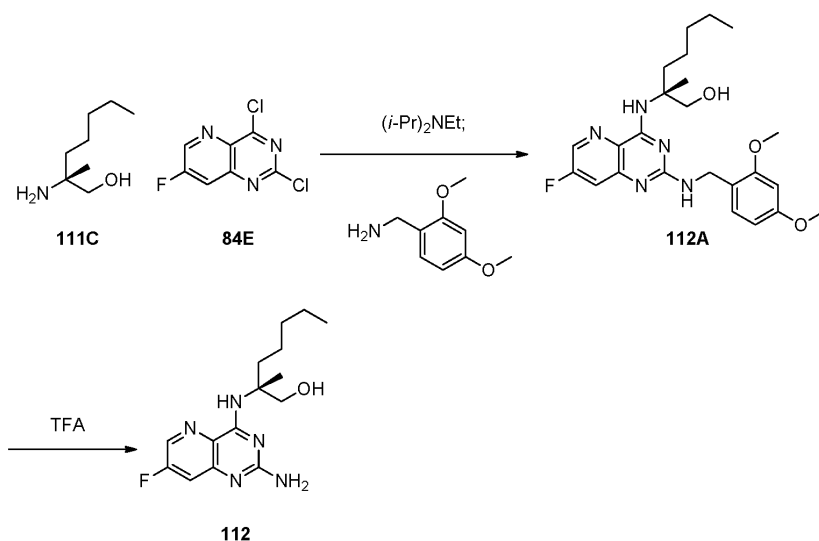
방법 A 상에서.

[1503] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵탄-1-올 (111D)의 합성. 디옥산 (12 mL) 중 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (118.89 mg, 0.59 mmol)에 111C (135 mg, 0.74 mmol, 1.25 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.78 ml, 4.46 mmol, 7.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 2,4-디메톡시벤질아민 (0.27 ml, 1.85 mmol, 3.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 100 °C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL), 포화 NH₄Cl (50 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 111D를 수득하였다. LCMS (m/z): 440.30 [M+H]⁺; t_R = 0.93분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1504] (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵탄-1-올 (111)의 합성. 111D (155 mg, 0.35 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세토니트릴 - 70% 수성 아세토니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 111을 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 290.15 [M+H]⁺; t_R = 0.72분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1505] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.63 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.92 (tt, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 7H), 0.93 - 0.85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.58.

[1506] 실시예 112



[1507]

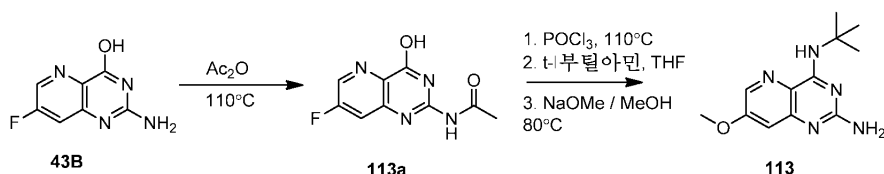
[1508] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵탄-1-올 (112A)의 합성. 디옥산 (10 mL) 중 84E (119.98 mg, 0.55 mmol)의 용액에 111C (125 mg, 0.69 mmol, 1.25 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.72 ml, 4.13 mmol, 6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 2,4-디메톡시벤질아민 (0.2 ml, 1.38 mol, 2.5 당량)을 첨가하고, 반응물을 100 °C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL), 포화 NH₄Cl (50 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 112A를 수득하였다. LCMS (m/z): 458.26 [M+H]⁺; t_R = 1.00분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1509] (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵탄-1-올 (112)의 합성. 112A (105

mg, 0.23 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세트니트릴 - 70% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 처리하여 112를 그의 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 308.14 [M+H]⁺; t_R = 0.75분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1510] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.7, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 7H), 0.93 - 0.84 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.56, -118.19 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz).

[1511] 실시예 113



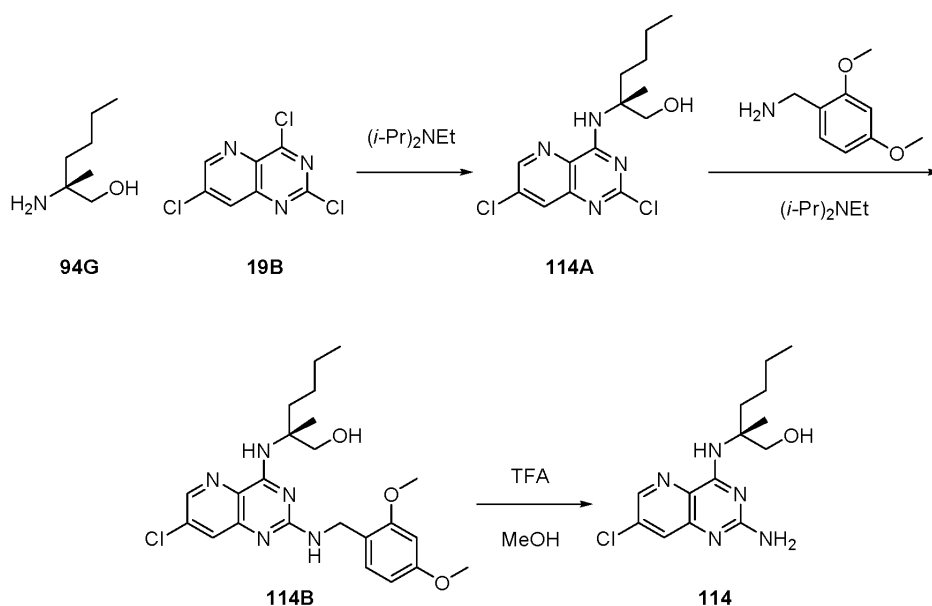
[1512]

[1513] N-(7-플루오로-4-히드록시피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드 (113a)의 합성. 아세트산 무수물을 질소 하에 0°C로 냉각시키고, 2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-올 43B (200 mg, 1.11 mmol; 메디실론 (Medicilon)에 의해 공급됨, 상하이)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 110°C로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (20 mL)으로 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 공기 건조시켜 화합물 113a를 고체로서 수득하였다. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₉H₇FN₄O₂에 대한 계산치: 223.06; 실측치: 222.96; t_R = 0.58분.

[1514] N⁴-(tert-부틸)-7-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (113)의 합성. 113a를 POCl₃ (5 mL) 중에 현탁시키고, 110°C로 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, POCl₃을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔 (15 mL)과 공증발시킨 다음, THF (5 mL) 내에서 처리하였다. tert-부틸아민 (70 μL, 0.66 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 메탄올 중 25% 소듐 메톡사이드 (100 μL, 0.45 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 용기에서 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 10% 수성 아세트니트릴 - 70% 수성 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유, 20분 구배에 걸침)로 직접 처리하였다. 생성물 분획을 진공 하에 농축시켜 113을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

[1515] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.61 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.51. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ C₁₂H₁₇N₅O에 대한 계산치: 248.14; 실측치: 248.09; t_R = 0.81분.

[1516] 실시예 114



[1517]

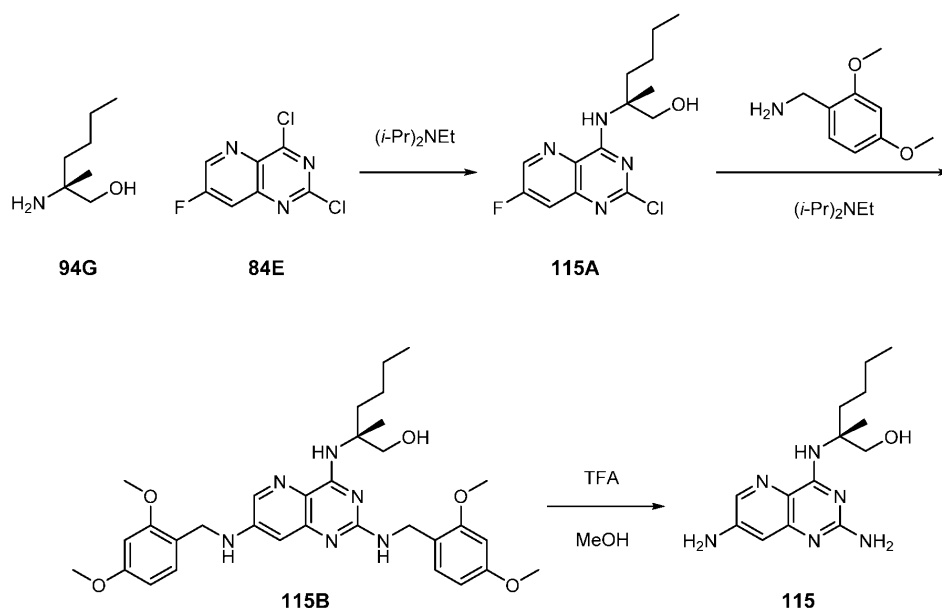
[1518] (R)-2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (114A)의 합성. THF (5 mL) 중 94G (75 mg, 0.30 mmol) 및 19B (51 mg, 0.30 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 23시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (0-75%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 114A를 수득하였다. LCMS (m/z): 329.11 [M+H]⁺; t_R = 1.27분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1519] (R)-2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (114B)의 합성. THF (5 mL) 중 114A의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.90 mmol)에 이어서 2,4-디메톡시벤질아민 (0.25 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 100℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (15-100%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 114B를 수득하였다. LCMS (m/z): 460.29 [M+H]⁺; t_R = 0.94분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1520] (R)-2-((2-아미노-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (114)의 합성. 114B (11 mg, 0.02 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (3 x 20 mL)와 공증발시켰다. 잔류물을 MeOH (20 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 밤새 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 114를 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 310.12 [M+H]⁺; t_R = 0.98분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1521] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 13.9, 10.9, 5.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (qt, J = 6.8, 2.8 Hz, 4H), 0.95 - 0.88 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.61.

[1522] 실시예 115



[1523]

[1524] (R)-2-((2-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (115A)의 합성. THF (5 mL) 중 94G (55 mg, 0.30 mmol) 및 84E (65 mg, .30 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 115A를 수득하였다. LCMS (m/z): 313.08 [M+H]⁺; t_R = 1.19분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1525]

(R)-2-((2,7-비스((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (115B)의 합성. THF (5 mL) 중 115A의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.90 mmol)에 이어서 2,4-디메톡시벤질아민 (0.25 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 140℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (0-100%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 115B를 수득하였다. LCMS (m/z): 444.23 [M+H]⁺; t_R = 0.90분, LC/MS 방법 A 상에서.

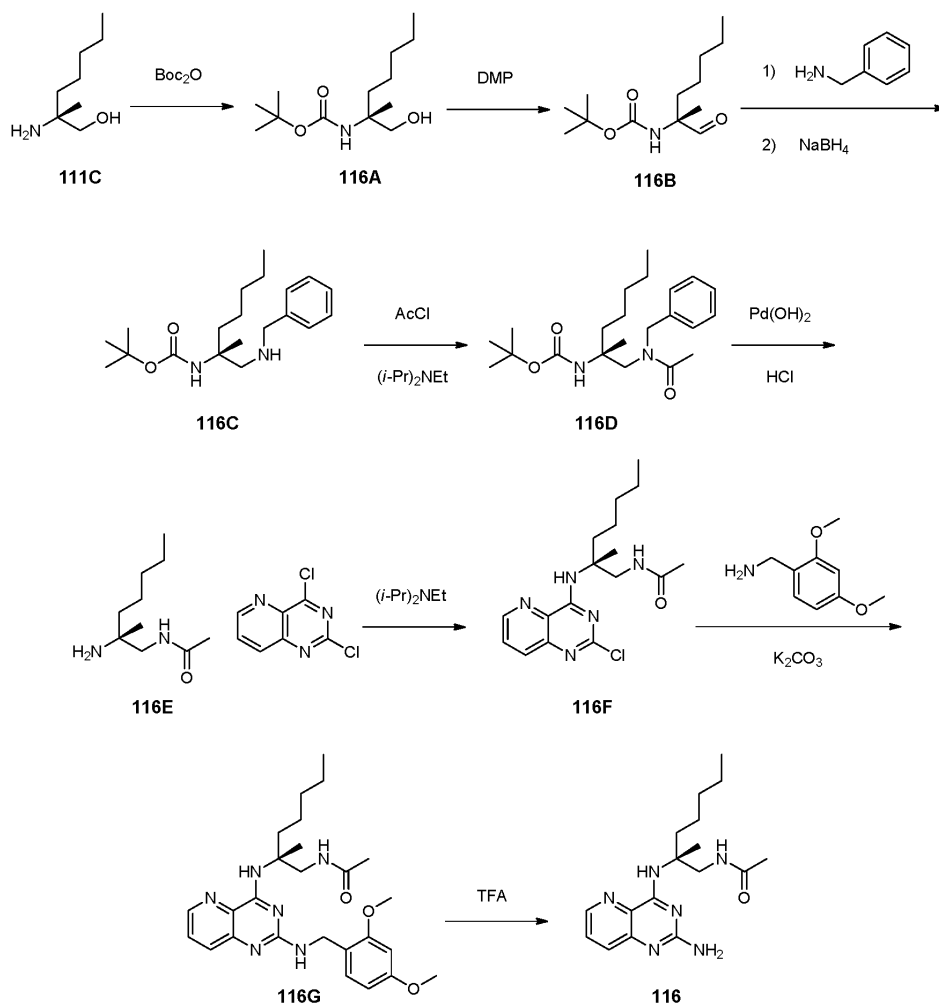
[1526]

(R)-2-((2,7-디아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 (115)의 합성. 115B (14 mg, 0.02 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (3 x 20 mL)와 공중발시켰다. 잔류물을 MeOH (20 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 밤새 교반한 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 115를 비스-TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 291.19 [M+H]⁺; t_R = 0.93분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1527]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 13.4, 11.0, 5.0 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (td, J = 7.4, 4.2 Hz, 4H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.58.

[1528] 실시예 116



[1529]

[1530]

tert-부틸 (R)-(1-히드록시-2-메틸헵탄-2-일)카르바메이트 (116A)의 합성. THF (30 mL) 중 111C (315 mg, 2.17 mmol)에 1M 수성 NaOH (2.2 mL)에 이어서 DIPEA (1.7 mL, 9.76 mmol) 및 Boc_2O (2.17 g, 9.94 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 헥산-EtOAc (0-50%)를 사용하는 ELSD가 장착된 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 116A를 수득하였다. LCMS (m/z): 245.77 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.15분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1531]

tert-부틸 (R)-(2-메틸-1-옥소헵탄-2-일)카르바메이트 (116B)의 합성. DCM (15 mL) 중 116A (378 mg, 1.54 mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난 (981 g, 2.31 mmol)을 첨가하였다. 90분 후, 반응물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성) (20 mL)으로 킨칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 DCM (25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 헥산-EtOAc (0-50%)를 사용하는 ELSD가 장착된 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 116B를 수득하였다. LCMS (m/z): 143.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.23분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1532]

tert-부틸 (R)-(1-(벤질아미노)-2-메틸헵탄-2-일)카르바메이트 (116C)의 합성. MeOH (6 mL) 중 116B (351 mg, 1.44 mmol)의 용액에 벤질아민 (0.16 mL, 1.44 mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 수소화붕소나트륨 (91 mg, 2.17 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 90분 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 1 M NaOH (수성) (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 116C를 수득하였

으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (m/z): 335.02 [M+H]⁺; t_R = 0.95분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1533] tert-부틸 (R)-(1-(N-벤질아세트아미도)-2-메틸헵탄-2-일)카르바메이트 (116D)의 합성. THF (15 mL) 중 116C (519 mg, 1.55 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.54 mL, 3.10 mmol)에 이어서 아세틸 클로라이드 (0.17 mL, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 60분 후, 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (30 mL), 포화 NaHCO₃ (수정) (30 mL), 및 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 헥산-EtOAc (0-100%)를 사용하는 ELSD가 장착된 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 116D를 수득하였다. LCMS (m/z): 376.82 [M+H]⁺; t_R = 1.36분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1534] (R)-N-(2-아미노-2-메틸헵틸)아세트아미드 (116E)의 합성. EtOH (15 mL) 중 116D (584 mg, 1.55 mmol)의 용액에 HCl 용액 (0.78 mL, 3.10 mmol, 2,4-디옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 이어서, 용액을 Ar로 퍼징하고, Pd(OH)₂ (441 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 퍼징하고, 75°C로 가열하였다. 18시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, Ar로 퍼징하고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 조 116E (288 mg)를 HCl 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 186.96 [M+H]⁺; t_R = 0.52분, LC/MS 방법 A 상에서.

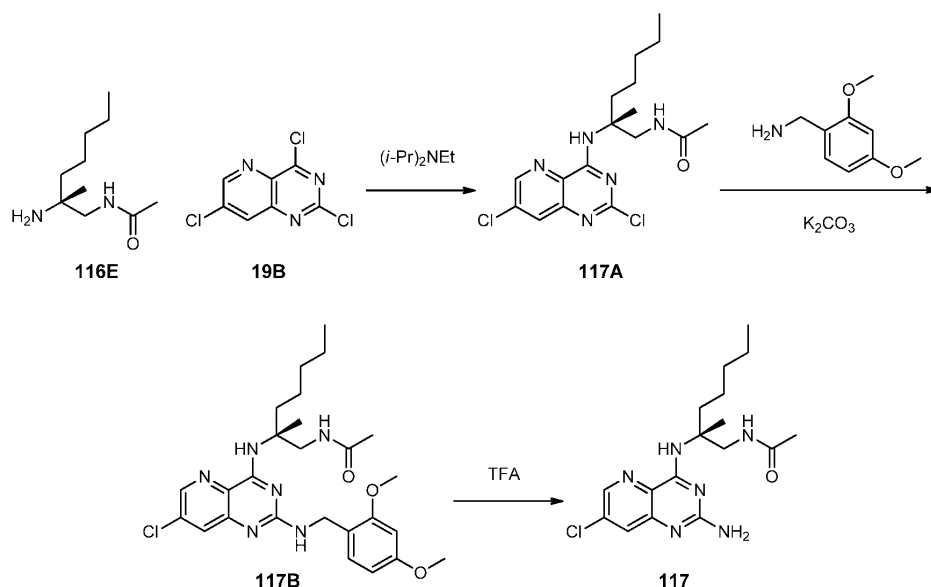
[1535] (R)-N-(2-((2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵틸)아세트아미드 (116F)의 합성. THF (3 mL) 중 116E (50 mg, 0.22 mmol) 및 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘 (45 mg, 0.22 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 80°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물 (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (0-100%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 116F를 수득하였다. LCMS (m/z): 350.06 [M+H]⁺; t_R = 1.09분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1536] (R)-N-(2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵틸)아세트아미드 (116G)의 합성. 2-MeTHF (3 mL) 중 116F (58 mg, 0.17 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (46 mg, 0.33 mmol)에 이어서 2,4-디메톡시벤질아민 (0.05 mL, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 85°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (20-100%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 116G를 수득하였다. LCMS (m/z): 481.27 [M+H]⁺; t_R = 0.94분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1537] (R)-N-(2-((2-아미노피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵틸)아세트아미드 (116)의 합성. 116G (53 mg, 0.11 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (3x 20 mL)와 공증발시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 현탁시키고, 여과하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 116을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 331.25 [M+H]⁺; t_R = 0.72분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1538] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.63 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 4.4, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 6H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.86.

[1539] 실시예 117



[1540]

[1541] (R)-N-(2-((2,7-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵틸)아세트아미드 (117A)의 합성. THF (3 mL) 중 116E (50 mg, 0.22 mmol) 및 19B (53 mg, 0.22 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물 (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (0-100%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 117A를 수득하였다. LCMS (m/z): 384.01 [M+H]⁺; t_R = 1.77분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1542]

(R)-N-(2-((7-클로로-2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵틸)아세트아미드 (117B)의 합성. 2-MeTHF (3 mL) 중 117A (33 mg, 0.09 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (24 mg, 0.17 mmol)에 이어서 2,4-디메톡시벤질아민 (0.05 mL, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 85℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산-EtOAc (0-100%)에 이어서 EtOAc-MeOH (0-25%)로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 117B를 수득하였다. LCMS (m/z): 515.26 [M+H]⁺; t_R = 1.06분, LC/MS 방법 A 상에서.

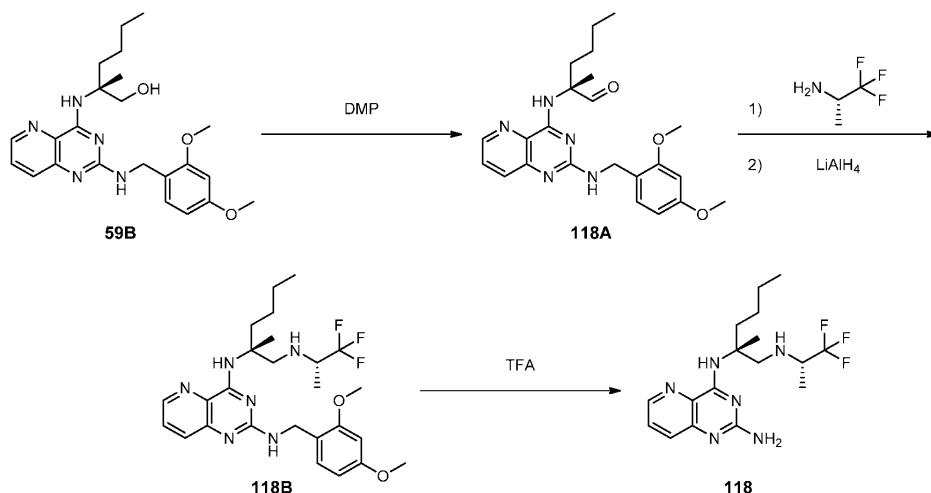
[1543]

(R)-N-(2-((2-아미노-7-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헵틸)아세트아미드 (117)의 합성. 117B (38 mg, 0.07 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH (3 x 20 mL)와 공동발시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 현탁시키고, 여과하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 117을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 632.22 [M+H]⁺; t_R = 0.89분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1544]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.59 (dd, J = 3.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (dd, J = 17.6, 5.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-d₄) δ -77.80.

[1545] 실시예 118



[1546]

[1547] (R)-2-((2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산알 (118A)의 합성. DCM (24 mL) 중 59B (548 mg, 1.29 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (829 mg, 1.93 mmol)을 첨가하였다. 60분 후, 반응물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성) (20 mL)으로 킨칭하고, 층을 분리하고, 수층을 DCM (25 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (50 mL), 포화 NaHCO_3 (수성) (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 헥산-EtOAc (25-100%)에 이어서 EtOAc-MeOH (0-20%)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 118A를 수득하였다. LCMS (m/z): 424.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.04분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1548] N^2 -(2,4-디메톡시벤질)- N^4 -((R)-2-메틸-1-(((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)헥산-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (118B)의 합성. MeOH (1 mL) 중 118A (70 mg, 0.17 mmol)의 용액에 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (39 mg, 0.33 mmol, 오크우드 케미칼에 의해 공급됨)을 첨가하였다. 5시간 후, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF (2 mL)로 희석하고, 수소화알루미늄리튬 용액 (0.82 mL, 0.82 mmol, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 물 (20 mL)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 118B를 수득하였다. LCMS (m/z): 521.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.26분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1549] N^4 -((R)-2-메틸-1-(((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)헥산-2-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디아민 (118)의 합성. 118B (66 mg, 0.13 mmol)에 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 50% EtOH(수성) (6 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 용액을 정제용 HPLC (시너지 4u 폴라-RP 80A, 액시아; 20% 수성 아세트니트릴 - 60% 수성 아세트니트릴에 의해 0.1% TFA, over 20분 구배)에 의해 정제하여 122를 비스-TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (m/z): 371.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.14분, LC/MS 방법 A 상에서.

[1550] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.62 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.75 (헵트, J = 7.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 13.6, 11.4, 4.6 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 16.1, 12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40 - 1.26 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -76.47 (d, J = 7.1 Hz), -77.87.

[1551] 달리 언급되지 않는 한, 상기 보고된 LC/MS 체류 시간 (t_R)은 LC/MS 방법 A를 사용하여 측정하였다.

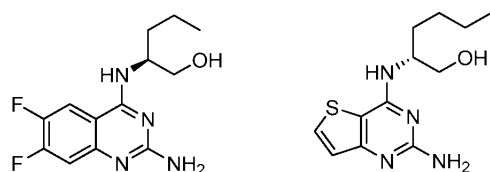
[1552] LC/MS HPLC (방법 A)에 대한 방법: HPLC LC/MS 크로마토그램은 0.1% 포름산 개질제 함유 2% 수성 아세트니트릴

- 98% 수성 아세트니트릴로부터의 1.85분 구배 용리를 사용하면서 키네텍스 2.6u C18 100 A, 5x30 mm HPLC 칼럼으로 용리시키는 써모 사이언티픽 LCQ LC/MS 시스템 용리를 이용하여 생성하였다.

[1553] LC/MS HPLC (방법 B)에 대한 방법: HPLC LC/MS 크로마토그램은 0.1% 포름산 개질제 함유 2% 수성 아세트니트릴 - 98% 수성 아세트니트릴로부터의 2.85분 구배 용리를 사용하면서 키네텍스 2.6u C18 100 A, 5x30 mm HPLC 칼럼으로 용리시키는 써모 사이언티픽 LCQ LC/MS 시스템 용리를 이용하여 생성하였다.

[1554] 생물학적 실시예 1 - PBMC IFN α , IL12-p40 및 TNF α 검정

[1555] 본 발명자들은 본원에 개시된 특정 화합물을 하기 기재된 절차에 따라 시험하였다. 추가적으로, 특정 참조 화합물을 제조하여 본 개시내용의 화합물과 함께 시험하였다. 예를 들어, 화합물 X를 PCT 출원 공개 번호 WO2012/156498 (여기서 화합물은 화합물 72로서 확인됨)에 개시된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 화합물 Y는 PCT 출원 공개 번호 WO2015/014815 (여기서 화합물은 화합물 6으로서 확인됨)에 개시된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.



화합물 X

화합물 Y

[1556]

[1557] 화합물을 DMSO (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미주리주 세인트 루이스) 중에 10mM 농도로 용해시키고 저장하였다.

[1558] 세포 및 시약

[1559] 건강한 공여자로부터 분리된 동결보존된 인간 PBMC는 스템셀 테크놀로지스(StemCell Technologies) (캐나다 밴쿠버)로부터 구입하였다. 사용된 세포 배양 배지는 10% 소 태아 혈청 (하이클론(Hyclone), 지이 헬스케어(GE Healthcare), 유타주 로간) 및 페니실린-스트렙토마이신 (미디어테크(Mediatech))이 보충된 L-글루타민 함유 RPMI (미디어테크, 버지니아주 마나사스)였다. 인간 TNF α , IL12p40, 및 IFN α 2a 384-웰 검정 포획 플레이트, 표준물, 완충제 및 가공 시약은 메조스케일 디스커버리 테크놀로지스(MesoScale Discovery Technologies) (MSD; 메릴랜드주 록빌)로부터 입수하였다.

[1560] 동결건조된 인간 PBMC (1x10⁸개 세포/ml)를 37°C에서 해동시키고, 25 mL 따뜻한 세포 배양 배지 중에 재현탁시켰다. 세포를 200Xg (베크만 아반티(Beckman Avanti) J-E)에서 5분 동안 펠릿화하고, 20 mL의 신선한 배양 배지 중에 재현탁시켰다. 셀로미터(Cellometer) (넥셀콤 바이오사이언스(Nexcelcom Bioscience))를 사용하여 세포를 계수하고, 2x10⁶개 세포로 조정하고, 37°C, 5%CO₂으로 설정한 인큐베이터 내에서 2시간 동안 인큐베이션하여 동결보존으로부터 회복시켰다. 화합물을 DMSO 중에 반-로그 단계로 연속 희석시켜 10-포인트 용량 범위를 생성하였다. 384 웰 헤드가 장착된 브라보(Bravo) 피펫 (에질런트(Agilent))를 사용하여, 화합물 0.4 μ L를 세포 배양 배지 30 μ L를 함유하는 384 웰 흑색, 투명 바닥 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One), 독일)의 각각의 웰로 옮겼다. 이어서 마이크로플로우 다중채널 분배기 (바이오텍(Biotek))를 사용하여, 회복된 PBMC를 검정 플레이트 내로 웰당 50 μ L (100k개 세포/웰)로 분배하였다. 최종 DMSO 농도는 0.5%였다. DMSO를 음성 대조군으로서 사용하였다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 플레이트 내 PBMC를 200Xg에서의 5분 원심분리 (베크만 아반티 J-E)에 의해 펠릿화하였다.

[1561] 바이오맥 FX 384 웰 피펫팅 스테이션 (베크만)을 사용하여, 검정 플레이트로부터의 조건화 배양 배지 (CCM)를 각각의 시토카인에 대해 맞춤형 MSD 포획 플레이트로 옮겼다. IFN α 및 IL12-p40 검출의 경우에, 25 μ L 및 20 μ L의 CCM을 각각의 포획 플레이트에 각각 직접 첨가하였다. TNF α 검출의 경우에, CCM을 신선한 배양 배지 중에서 1:9로 희석시키고, 20 μ L의 희석된 CCM을 사용하였다. 각각의 시토카인에 대해 연속 희석된 보정 표준물을 사용하여 표준 곡선을 생성하고, 검정 선형성을 확립하였다. 플레이트를 밀봉하고, 200rpm으로 설정한 플레이트 진탕기 (타이터 플레이트(Titer Plate)) 내에서 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날, 각각의 시토카인에 대해 특이적인 항체를 MSD 희석제 100 항체 희석 완충제 중에 1:50으로 희석시켰다. 희석된 항체를 상응하는 포획 플레이트에 10 μ L /웰로 첨가하고, 진탕기 내에서 RT에서 1-2시간 동안 인큐베이션하였다. 바이오맥 멀티플로우 플레이트 세척기를 사용하여 플레이트를 PBST 완충제 (3X, 60 μ L/웰)로 세척하였다. 탈이온

수 중에 2X로 희석된 MSD 판독 완충제를 35 μ L/웰로 바이오맥 FX 기기를 통해 첨가하였다. 플레이트를 MSD6000 판독기 내에서 즉시 판독하였다. 각각의 검정 플레이트에서 데이터를 양성 및 음성 대조군에 대해 정규화하였다. AC_{50} 값은, 정규화된 퍼센트 활성화를 기초로 하고 파이프라인 파일럿 소프트웨어 (엑셀리스 (Accelrys), 캘리포니아주 샌디에고)를 사용하여 비-선형 회귀에 의해 계산된, 반수-최대 효과에서의 화합물 농도를 나타낸다.

[1562] 시토카인 프로파일링 검정의 결과를 하기 표 1, 표 2, 및 표 3에 보고한다.

[1563] <표 1>

화합물	TNF α AC_{50} (μ M)	IL12p40 AC_{50} (μ M)	IFN α AC_{50} (μ M)
1B	3.9	2	2.7
2B	5.4	2.8	4.3
3B	29.4	15.5	14.5
4B	9.1	5.4	5.9

[1564]

화합물	TNF α AC_{50} (μ M)	IL12p40 AC_{50} (μ M)	IFN α AC_{50} (μ M)
5B	>50	>50	41
6B	>50	>50	>50
7	>50	>50	34
8	20.2	19.4	>50
9	1.9	1.1	7.2
10	29.2	23.8	>50
11	10.1	6	6.9
12	>50	>50	>50
13	>50	>50	>50
14	1.1	0.94	1.6
15	1.6	1.2	>200
16	>50	>50	>50
17	>50	>50	>50
18F	16.1	15.2	30.6
19E	3.3	2.5	21.6
20	3.2	2.8	5.4
21	3.1	2.3	4.8
22	>50	>50	35.9
23C	24.7	25.7	>50
24D	3.4	3.1	18.4
25E	20	19.7	12.3
26E	2.3	1.7	13.5
27C	0.52	0.42	2
28	28.6	28.2	45
29	18.3	15.5	3.9
30B	10.6	8.6	>50
31	4.7	4.7	32.9
32	>50	>50	>50
33	0.92	0.85	5.9
34	12.2	10.9	>50
35	39.4	22.6	>50
36	21.5	10.8	>50
37	>50	>50	>50
38C	>50	>50	>50
39C	>50	41.5	>50
40C	0.94	0.87	2.4
41	11	9.1	13
42B	1.1	0.9	3.6
43C	1.1	1	10.9
44	3	2.4	>50
45	1.6	1.3	8.3
46C	28.6	28.5	>50
47B	2.70	2.0	>50
48	0.85	0.71	0.57

[1565]

[1566] <표 2>

화합물	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
X	1.2	0.97	7.1
Y	11.2	13.0	>50

[1567]

[1568] <표 3>

화합물	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
49	22.4	18.1	41.6
50	26.9	23.1	>50
51	0.37	0.33	>200
52	3.2	3.6	>50
53	0.26	0.28	3.9
54	34.0	42.5	>50
55	23.9	21.5	28.8
56	3.6	3.4	1.9
57	11.0	9.7	>50
58	3.9	3.8	4.1
59	0.18	0.17	15.0
60	2.6	2.3	7.9
61	0.02	0.02	42.1
62	1.0	0.91	>50
63	0.41	0.43	22.4
64	3.1	3.2	37.9
65	0.11	0.09	>50
66	0.04	0.03	1.6
67	6.3	3.9	23.0
68	11.1	14.2	>50
69	31.0	30.8	34.8
70	3.3	2.7	>50
71	2.6	2.7	>50
72	7.2	7.0	>50
73	1.3	1.3	>50
74	9.1	9.6	>50
75	4.0	3.3	20.3
76	36.9	31.8	36.9
77	43.6	43.6	43.6
78	16.0	14.2	>50
79	9.1	11.5	>50
80	2.7	2.4	>50
81	7.6	7.8	>50
82	16.6	14.3	>50
83	1.7	1.8	43.1
84	3.0	3.9	>50

[1569]

화합물	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
85	0.86	0.80	4.0
86	2.9	2.4	37.4
87	5.0	4.5	>50
88	0.4	0.37	35.6
89	2.2	1.7	>50
90	0.86	0.62	7.8
91	2.0	1.9	>50
92	4.3	4.7	>50
93	0.44	0.40	>50
94	1.0	0.7	2.2
95	0.15	0.15	>50
96	1.1	1.0	2.8
97	0.14	0.13	26.0
98	0.24	0.23	134
99	3.4	3.6	>50
100	3.8	3.5	4.6
101	0.10	0.11	>50
102	0.81	0.76	>50
103	3.3	2.6	10.3
104	2.1	1.9	4.2
105	3.5	3.4	>50
106	13.8	10.2	>50
107	2.8	1.8	>50
108	38.7	22.0	>50
110	32.6	32.6	32.6
111	0.61	0.47	19.8
112	0.36	0.33	>50
113	12.5	13.6	>50
114	0.34	0.20	34.1
115	0.024	0.027	9.0
116	0.036	0.11	>50
117	0.37	0.33	>50
118	9.3	9.1	>50
119	0.55	0.51	34.3

[1570]

[1571]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 TNF α 에 대해 약 100 μ M 미만, 약 50 μ M 미만, 약 40 μ M 미만, 약 30 μ M 미만, 약 25 μ M 미만, 약 20 μ M 미만, 약 15 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 5 μ M 미만, 약 4 μ M 미만, 약 3 μ M 미만, 약 2 μ M 미만, 또는 약 1 μ M 미만의 AC₅₀을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 TNF α 에 대해 약 25 μ M 초과 또는 약 50 μ M 초과의 AC₅₀을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 TNF α 에 대해 약 0.75 μ M 미만, 약 0.5 μ M 미만, 또는 약 0.25 μ M 미만의 AC₅₀을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, TNF α 의 유도는 TLR8의 효능작용과 연관된다.

[1572]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 IL12p40에 대해 약 100 μ M 미만, 약 50 μ M 미만, 약 40 μ M 미만, 약 30 μ M 미만, 약 25 μ M 미만, 약 20 μ M 미만, 약 15 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 5 μ M 미만, 약 4 μ M 미만, 약 3 μ M 미만, 약 2 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 또는 약 0.5 μ M 미만의 AC₅₀을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 IL12p40에 대해 약 25 μ M 초과 또는 약 50 μ M 초과의 AC₅₀을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, IL12p40의 유도는 TLR8의 효능작용과 연관된다.

[1573]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 IFN α 에 대해 약 200 μ M 미만, 약 100 μ M 미만, 약 50 μ M 미만, 약 40 μ M 미만, 약 30 μ M 미만, 약 25 μ M 미만, 약 20 μ M 미만, 약 15 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 5 μ M 미만, 약 4 μ M 미만, 약 3 μ M 미만, 약 2 μ M 미만, 또는 약 1 μ M 미만의 AC₅₀을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 특정 화합물은 IFN α 에 대해 약 25 μ M 초과, 약 50 μ M 초과, 약 100 μ M 초과, 약 150 μ M 초과, 또는 약 200 μ M 초과의 AC₅₀을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이,

IFN α 의 유도는 TLR7의 효능작용과 연관된다.

- [1574] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 선택적 TLR8 효능제이다. 선택적 TLR8 효능제인 화합물은 TLR7 유도와 연관된 (예를 들어, IFN α) 것보다 더 낮은 농도에서 TLR8 유도와 연관된 (예를 들어, TNF α 및 IL12p40) 시토카인 효과를 생성한다. 특정 실시양태에서, 시토카인 프로파일링 검정에서 분석 시, 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 2배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 4배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 6배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 8배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 10배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 20배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 30배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 40배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 50배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 75배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 100배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 125배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 150배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 175배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도하고; 특정 실시양태에서 화합물은 TNF α 및/또는 IL12p40이 유도되는 농도보다 적어도 약 200배 더 높은 농도에서 IFN α 를 유도한다.
- [1575] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 각각의 본 개시내용의 화합물은 시험된 각각의 시토카인 (예를 들어, TNF α , IL12p40, 및 IFN α)에 대해 상기 개시된 범위의 다양한 조합을 포함하는 AC₅₀ 값을 가질 수 있다. 이에 따라, 본 개시내용은 이러한 조합을 제공한다. 추가로, 임의의 특정한 화합물 또는 화합물의 군이 특정한 수용체를 선택적으로 조정하는 능력은 본원에 개시된 AC₅₀ 데이터로부터 외삽될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 필연적으로 임의의 특정한 화합물 또는 화합물의 군의 다양한 선택성을 인식할 것이다.
- [1576] 생물학적 실시예 2 - WHV-감염된 우드척에서의 효능 연구
- [1577] 본원에 개시된 화합물의 생체내 항바이러스 효능을 CHB의 우드척 모델에서 평가하였다. 우드척 간염 바이러스 (WHV)에 만성 감염된 우드척 (n=23)을 성별 및 기준선 항바이러스 파라미터에 기초하여 위약군 (n=11), 1 mg/kg 용량 군 (n=6), 및 3 mg/kg 용량 군 (n=6)으로 계층화하였다. 높은 감마 글루타미트랜스퍼라제 (GGT) 수준 (간 세포성 암종 (HCC)의 증가된 위험과 상관됨) 및/또는 사전-연구 생검 스크리닝에서 관찰된 간 종양을 갖는 동물을 위약 군에 포함시켰다. 이러한 계층화는 HCC와 연관된 유해 사건 (사망 포함)이 본원에 개시된 화합물을 제공받은 투여 군의 안전성 평가를 혼동시키지 않도록 수행되었다. 이러한 진행 중인 연구에 대한 계획은 다음과 같았다: 동물에게 화합물 또는 비히클을 8주 동안 1주에 1회 PO 투여한 다음, 24주의 기간 동안 추적하였다. 동물을 안전성 및 생명 파라미터 (혈액 화학/혈액학/체온), 약동학 (혈청 PK), 약역학 (전혈 MARCO mRNA 및 WHV-특이적 T 세포 반응) 및 항바이러스 효능 (혈청 WHV DNA, 우드척 간염 표면 항원 (WHsAg) 및 항-sAg 항체, 및 간 WHV cccDNA, DNA 및 mRNA)에 대해 모니터링하였다.
- [1578] 이러한 진행 중인 연구의 중간 분석은 8주 동안 비히클 또는 1 mg /kg으로 투여된 동물이 혈청 WHV DNA 또는 WHsAg 수준에서 어떠한 변화도 갖지 않음을 밝혀내었다. 대조적으로, 3 mg /kg 용량 군의 4/6마리의 동물에서 둘 다의 바이러스 종점에서 강력한 감소가 존재하였다. 이들 동물 중 3마리에 대한 혈청 WHV DNA 및 WHsAg 수준은 처리 중지 4주 후인 제12주에 복원되지 않았다. 주목할 것은, 3마리의 동물은 제4주에 시작하여 제12주까지 여전히 증가하거나, 안정화되거나, 또는 감소되는 검출가능한 수준의 항-WHsAg를 가졌다. 이들 중간 데이터는 본 개시내용의 화합물이 CHB의 우드척 모델에서 생체내 항바이러스 및 항-HBsAg 활성 뿐만 아니라 항-HBsAg 항체를 유도하는 능력을 갖는다는 것을 보여준다.
- [1579] 생물학적 실시예 3 - 오프 타겟 독성
- [1580] 본원에 개시된 특정 화합물의 잠재적인 오프-타겟 독성을 평가하기 위해, 이들 화합물의 시험관내 세포독성을 다양한 조직 기원을 갖는 5 세포주 패널을 사용하여 프로파일링하였다. 화합물 세포독성을 간세포암-유래 Huh-

7 및 HepG2 세포, 전립선 암종-유래 PC-3 세포, 림프종 유래 MT-4 세포 및 정상 이배체 폐 세포주 MRC-5에서 검사하였다. 사용된 HepG2 및 PC-3 세포를 글루코스-무함유 갈락토스-함유 배지에서 성장하도록 적응시켰다. 이들 세포는 표준 글루코스-함유 배양 배지에서 유지된 동일한 세포와 비교하여 미토콘드리아 산화성 인산화의 억제에 대해 상대적으로 더 높은 감수성을 갖는다 (Marroquin et al., Toxicol. Sci. 2007;97 (2):539-47). 세포 생존율은 시험 화합물과의 5일 연속 인큐베이션 후에 세포내 ATP 수준을 측정함으로써 결정하였다.

[1581] 세포 배양

[1582] 인간 간세포암 Huh-7 세포주는 레블리콘 게엠베하(ReBLikon GmbH) (독일 마인츠)에서 입수하였다 {20879}. MT-4 세포주 (HTLV-1 형질전환된, 인간 T 림프모구성 세포)는 NIH AIDS 리에이전트 프로그램 (메릴랜드주 베데스다)에서 입수하였다. 인간 간모세포종 세포주 HepG2, 인간 전립선 암종 세포주 PC-3, 및 정상 태아 폐 유래 MRC-5 세포는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC, 버지니아주 마나사스)에서 입수하였다.

[1583] Huh-7 세포를 10% 소 태아 혈청 (FBS, 하이클론, 유타주 로간), 1% 비-필수 아미노산 (깁코(Gibco), 캘리포니아주 칼스배드)이 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 유지시켰다. PC-3 및 HepG2 세포를 10% 소 태아 혈청 (FBS, 하이클론, 유타주 로간), 1% 비-필수 아미노산 (깁코, 캘리포니아주 칼스배드), 1% 피루베이트 (셀그로(Cellgro)), 1% 글루타맥스 (인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드)가 보충된 0.2% 갈락토스-함유, 글루코스-무함유 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 성장하도록 적응시켰다. 갈락토스-적응 세포를 동일한 배양 배지에서 유지시켰다. MRC-5 세포는 10% 소 태아 혈청 (FBS, 하이클론, 유타주 로간)이 보충된 이글 최소 필수 배지 (EMEM)에서 유지시켰다. MT-4 세포는 10% 소 태아 혈청 (FBS, 하이클론, 유타주 로간)이 보충된 RPMI-1640에서 유지시켰다. 모든 세포 배양 배지에 또한 100 유닛/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신 (깁코)을 보충하였다.

[1584] 세포독성 검정

[1585] 바이오텍 유플로우(Biotek uFlow) 워크스테이션 (바이오텍, 버몬트주 위누스키)을 사용하여, 90 µL의 배양 배지 중 1500 HepG2, 1500 PC-3, 500 Huh7 또는 1500 MRC-5 세포를 흑색 폴리스티렌 조직 배양-처리된 384-웰 플레이트의 각 웰로 분배하였다. 플레이팅된 세포를 37°C, 5% CO₂ 및 90% 습도의 인큐베이터 내에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 바이오맥 FX 워크스테이션 (베크만 쿨터(Beckman Coulter), 캘리포니아주 풀러튼) 상에서 384-웰 폴리프로필렌 (고 회수) 플레이트 내의 100% DMSO 중에서 화합물 연속 희석을 수행하였다. 3-배 연속 희석 후에, 0.4 µL의 화합물을 브라보 384-웰 피켓타가 장착된 벨로시티(Velocity) 11 시스템을 사용하여 세포를 함유하는 384-웰 플레이트 내로 옮겼다. 최종 검정 플레이트 내의 DMSO 농도는 0.44% (v/v)였다. 세포를 화합물(들)과 37°C에서 5일 동안 인큐베이션하였다. 퓨로마이신 (44 µM 최종 농도) 및 DMSO (0.44%, v/v)를 각각 양성 및 음성 대조군으로서 사용하였다.

[1586] 인큐베이션 기간의 말미에 세포독성 검정을 하기와 같이 수행하였다: 384-웰 세포 배양 플레이트로부터의 배지를 바이오텍 EL405 플레이트-세척기 (바이오텍)로 흡인해내고, 세포를 100 µL PBS로 1회 세척하였다. 20 마이크로리터의 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo) (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨)를 바이오텍 유플로우 액체 분배기를 사용하여 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer Envision) 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머, 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 발광을 측정하였다.

[1587] MT-4 세포독성 검정을 위해, 0.4 µL의 연속 희석된 화합물을 바이오맥 FX 워크스테이션 (베크만 쿨터)을 사용하여 384-웰 흑색, 강대 바닥 플레이트 내의 40 µL의 세포 유지 배지에 첨가하였다. 35 µL 중 2천개의 세포를 바이오텍 유플로우 워크스테이션 (바이오텍)을 사용하여 각 웰에 첨가하였다. 각각의 검정 플레이트는 RPMI-1640 중 10 µM 퓨로마이신 (최종 농도) 및 0.5% DMSO를 각각 양성 및 음성 대조군으로서 함유하였다. 검정 플레이트를 5% CO₂ 및 90% 습도로 설정된 인큐베이터 내에서 37°C에서 5일 동안 인큐베이션하였다. 5일 후에, 22 µL의 셀 타이터 글로 시약 (프로메가)을 바이오텍 유플로우 워크스테이션을 사용하여 검정 플레이트에 첨가하였다. 이어서 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전 플레이트 판독기 상에 5분 동안 위치시킨 후, 발광 신호를 판독하였다.

[1588] 데이터 분석

[1589] CC₅₀ 값을 발광 신호에서 50% 감소를 유발하는 화합물 농도로서 정의하고, 파이프라인 파일럿 소프트웨어를 사용하여 4개 파라미터 피트 방정식에 적용시킴으로써 비-선형 회귀에 의해 계산하였다 (엑셀리스, 캘리포니아주 샌

디에고). 결과를 하기 표에 요약한다. 개별 CC50 값은 μM 농도로서 열거된다.

화합물	CC50 GALHEPG2 CTG 5D	CC50 GALPC3 CTG 5D	CC50 HUH7 CTG 5D	CC50 MRC5 CTG 5D	CC50 (MT4)
15	1.23	0.69.	10.70	7.60	8.62
44	1.07	0.52	9.64	3.72	1.97
59	8.88	5.20	35.39	40.31	31.40

[1590]

98	6.70	4.53	21.90	24.42	16.17
51	44.44	37.23	44.44	44.44	57.14
102	27.42	19.08	44.44	44.44	57.14
61	44.44	44.44	44.44	44.44	212.39
62	44.44	29.74	44.44	44.44	19.23
93	7.73	3.63	44.44	38.80	18.55
64	3.56	1.55	10.36	6.97	0.79
101	44.44	44.44	44.44	44.44	50.0
65	44.44	44.44	44.44	44.44	50.0
95	28.06	16.76	31.34	44.44	44.11
97	33.01	27.51	44.44	44.44	50.0
X	7.85	6.79	16.91	20.95	53.77
Y	0.19	0.18.	2.31	0.95	1.42

[1591]

[1592]

관련 기술분야의 통상의 기술자가 인식할 바와 같이, AC_{50} 대비 세포독성 검정으로부터의 CC_{50} 의 높은 비는 (예를 들어, $TNF\ \alpha$ 및/또는 IL12p40의 것) 생체내 잠재적으로 양호한 안전역을 나타낸다.

[1593]

공개, 특허 및 특허 문헌을 비롯한 모든 참고문헌은 개별적으로 참조로 포함되는 것과 같이 본원에 참조로 포함한다. 본 개시내용은 다양한 실시양태 및 기술에 대한 참고문헌을 제공한다. 그러나, 본 개시내용의 취지 및 범주 내에 유지되면서 많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다.