(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0052383
(43) 공개일자 2025년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07D 307/24* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/12 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7006465
(22) 출원일자(국제) 2023년08월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월26일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/114740
(87) 국제공개번호 WO 2024/041613
국제공개일자 2024년02월29일
(30) 우선권주장
202211019508.7 2022년08월24일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
지앙수 헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 지앙수 222047, 리안윈강, 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤륜샨 로드
샹하이 헨그루이 파마수티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 샹하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드, 279
(72) 발명자
리 신
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 넘버 279
천 양
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 넘버 279
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 24 항

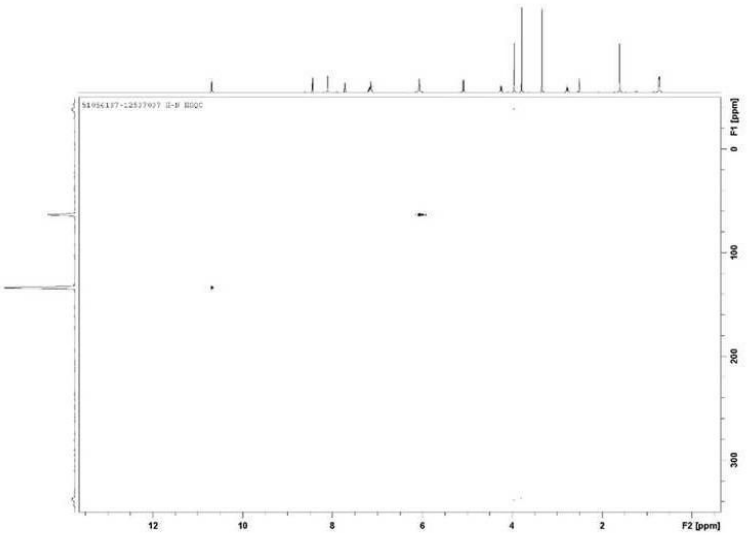
(54) 발명의 명칭 **헤테로시클릭계 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 의학적 응용**

(57) 요 약

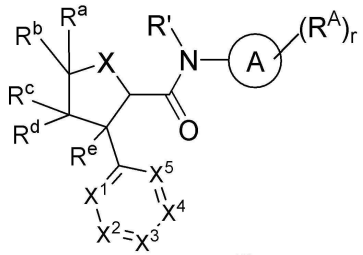
본 개시는 헤테로시클릭계 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 의학적 응용에 관한 것이다. 구체적으로, 본 개시는 일반식 (I)로 표시되는 헤테로시클릭계 화합물, 이의 제조 방법 및 이와 같은 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 이의 치료제로서의 용도, 특히 Nav 억제제로서의 용도 및 이의 통증 및 통증 관련 질환을 치료 및/또는 경감

(뒷면에 계속)

대 표 도



하는 약물의 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다. 여기서 일반식 (I)의 각 그룹은 명세서에 정의된 바와 같다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07D 307/24 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자
션 펑
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 넘버 279
허 펑
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 넘버 279

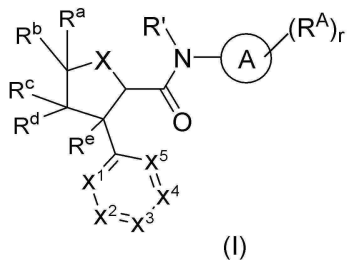
(30) 우선권주장
202211211152.7 2022년09월30일 중국(CN)
202211570844.0 2022년12월08일 중국(CN)
202310117126.6 2023년02월15일 중국(CN)
202310176022.2 2023년02월28일 중국(CN)
202310272811.6 2023년03월20일 중국(CN)
202310479094.4 2023년04월28일 중국(CN)
202310550829.8 2023년05월16일 중국(CN)
202310605968.6 2023년05월26일 중국(CN)
202310675380.8 2023년06월08일 중국(CN)
202310740371.2 2023년06월21일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염으로서:



(I)

여기서:

고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, $-S(=NR^5)R^6$, $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$, $-Si(O)NR^3R^4$, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, $-C(O)$-시클로알킬, $-C(O)$-헤테로시클릴, -알킬렌-O-알킬렌-시클로알킬, -알킬렌-O-시클로알킬, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클릴알킬은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

Cy는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

각 R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

각 R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 중수소화 알킬, 할로알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알

킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

각 R^{01}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, $=CR^{7a}R^{8a}$, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, $-S(=NR^5)R^6$, $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$, $-Si(O)NR^3R^4$, $-OR^6$, $-Si(R^{6a})_3$, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

각 R^{6a}, R^{7a} 및 R^{8a}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

X는 O 또는 S이며;

R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 중수소화 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 중수소화 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

조건은 R^a 및 R^b는 동시에 수소가 아니며;

R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 중수소화 알킬, 할로알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

또는, R^a, R^b는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^c, R^d는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

R^e는 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 중수소화 알킬, 중수소화 알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

각 R^{02}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

각 R^{20}, R^{21} 및 R^{22}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

각 R^{23}은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 중수소화 알킬, 할로알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, $-O-(CH_2)_n$-시클로알킬, $-O-(CH_2)_s$-헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

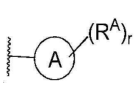
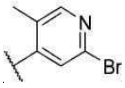
각 R^{03}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

각 v는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되며;

n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

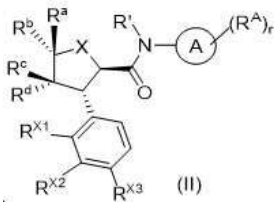
s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

조건은,  는 가 아닌, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 이는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염인 것으로서:



(II)

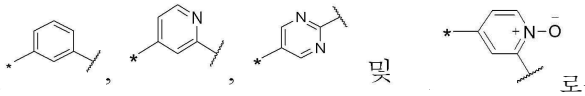
여기서:

R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

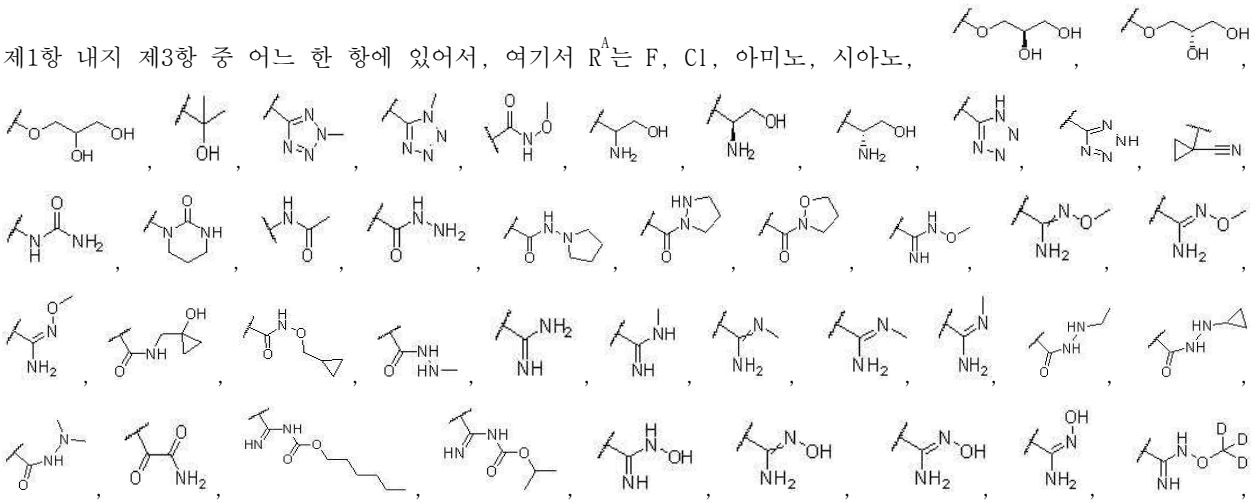
R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

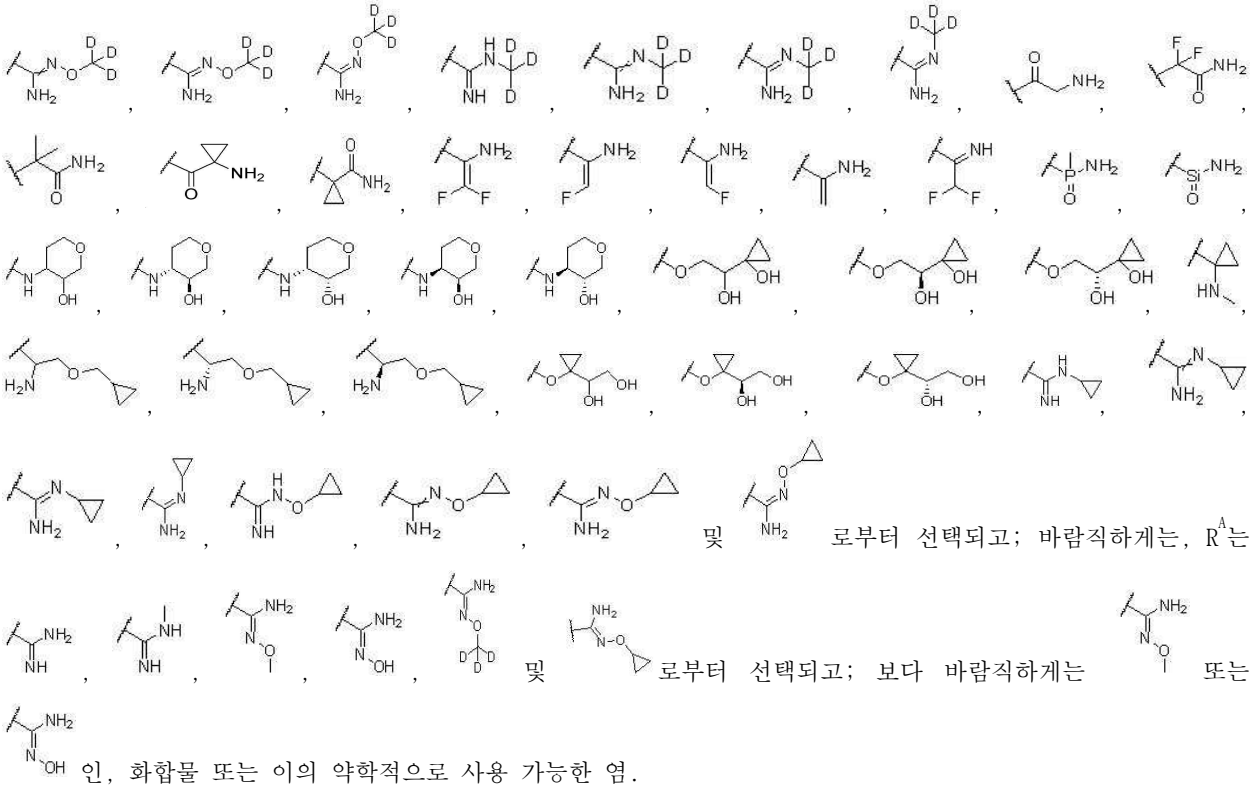
고리 A, R^A, R', X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{02} 및 r은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 여기서 고리 A는  로부터 선택되고; 여기서 * 단은 -NR'에 연결되고, 〰 단은 R^A에 연결되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^A는 F, Cl, 아미노, 시아노, 



로부터 선택되고; 바람직하게는, R^A는

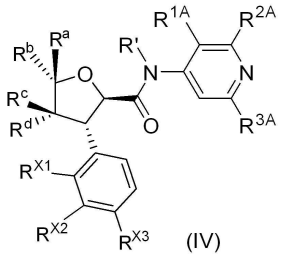
로부터 선택되고; 보다 바람직하게는

또는

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 이는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염인 것으로서:



(IV)

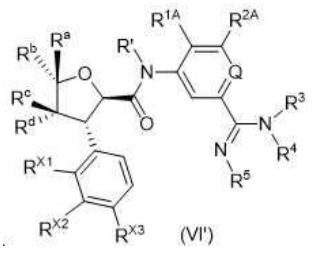
여기서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 R^A이며;

R^{3A}는 R^A이며;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R' 및 R^A는 제2항에 정의된 바와 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 이는 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염인 것으로서:



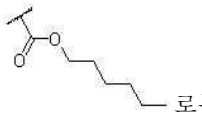
(VI')

여기서, Q는 CR^{5A}, N 및 $N^{+}-O^{-}$로부터 선택되며;

R^{5A}는 R^{1A}이며;

R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 제5항에 정의된 바와 같은, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{3}은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, OR^{23} 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 및/또는 R^{4}는 수소 원자이고; 바람직하게는, R^{3}은 수소 원자, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 중수소화 C_{1-6} 알콕시, -O-3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이고; 및/또는 R^{4}는 수소 원자이고; 보다 바람직하게는, R^{3}은 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 및/또는 R^{4}는 수소 원자이고; 가장 바람직하게는, R^{3} 및 R^{4}는 모두 수소 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제3항, 제5항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{5}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, OR^{23}, 3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 제1항에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, R^{5}는 수소 원자, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 중수소화 C_{1-6} 알콕시, -O-3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이고; 보다 바람직하게는, R^{5}는 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고; 가장 바람직하게는, R^{5}는 히드록시 또는 메톡시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{5}는 수소 원자, 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, -O-시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{5}는 수소 원자, 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시 및 -O-시클로프로필로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고; 바람직하게는, R^{a}는 CH_3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 바람직하게는 R^{b}는 CF_3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고; 바람직하게는, R^{c}

는 수소 원자이고, R^d는 CH_3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R'는 수소 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{X1}은 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 6원 시클로알킬옥시로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, R^{X1}은 메톡시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 15

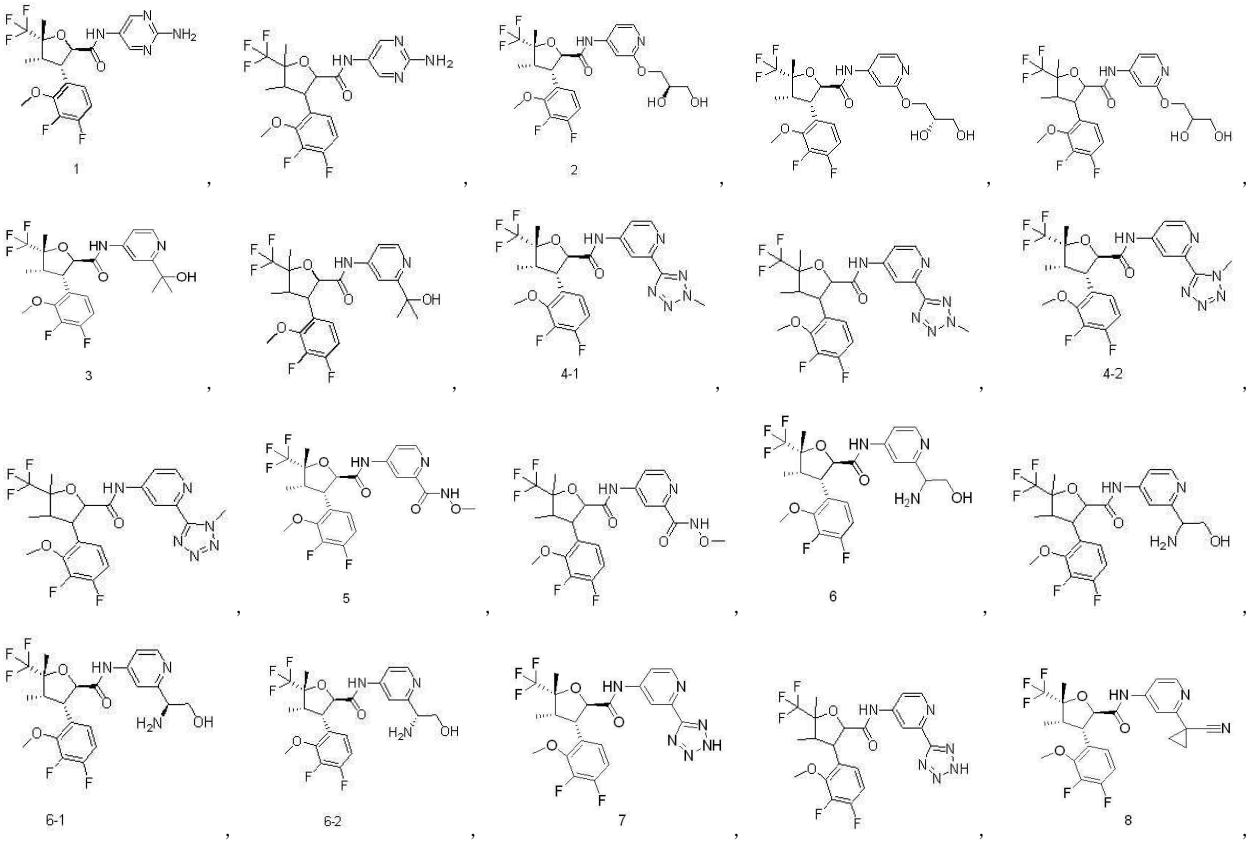
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{X2}는 할로겐이고; 바람직하게는, R^{X2}가 불소 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

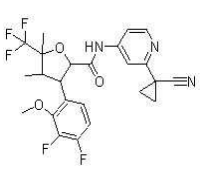
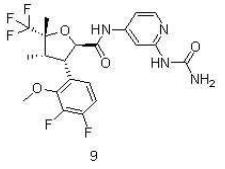
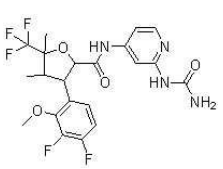
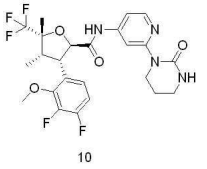
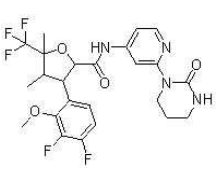
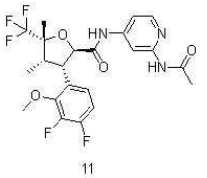
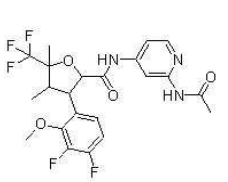
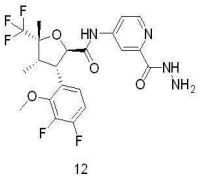
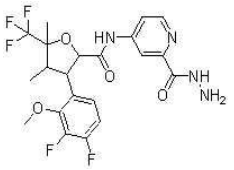
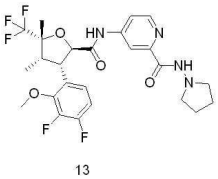
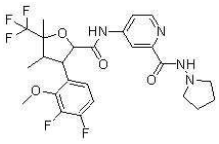
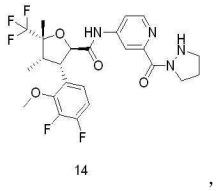
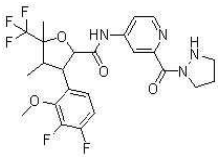
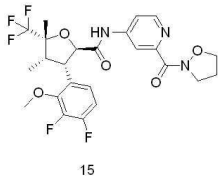
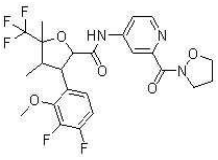
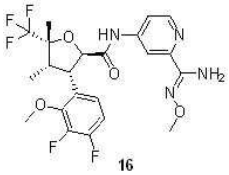
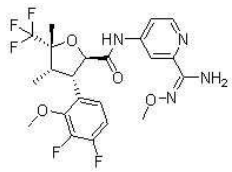
청구항 16

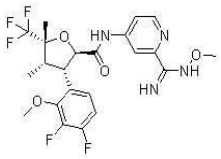
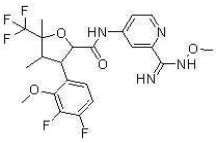
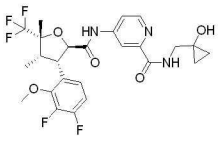
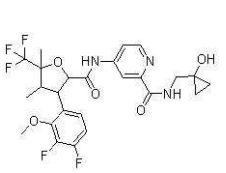
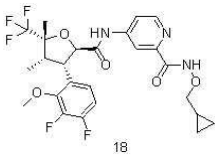
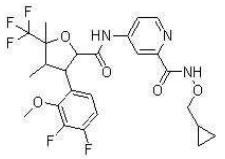
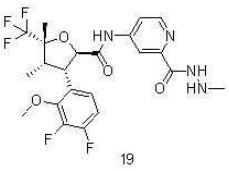
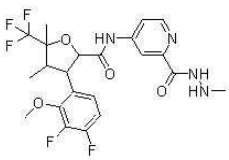
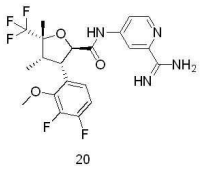
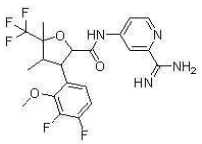
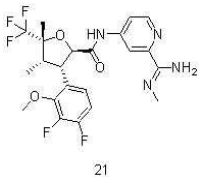
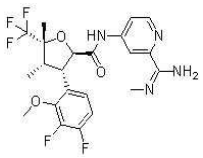
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R^{X3}은 할로겐이고; 바람직하게는, R^{X3}은 불소 원자인, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 17

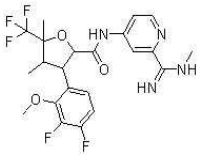
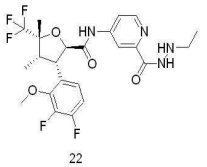
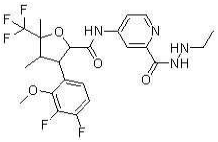
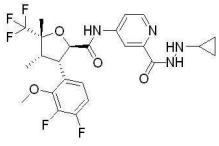
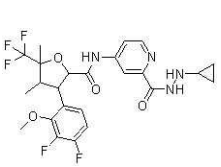
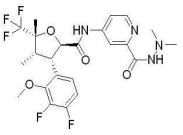
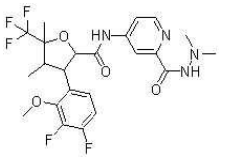
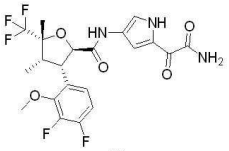
다음과 같은 화합물로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염:




,

9
,

,

10
,

,

11
,

,

12
,

,

13
,

,

14
,

,

15
,

,

16
,

,

,

,

,

17
,

,

18
,

,

19
,

,

20
,

,

21
,

,

,

,

,

22
,

,

23
,

,

24
,

,

25
,

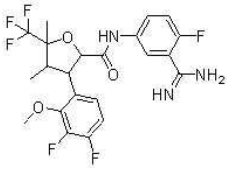
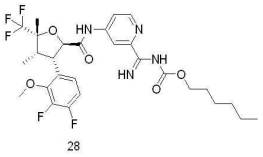
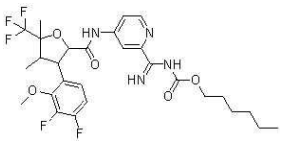
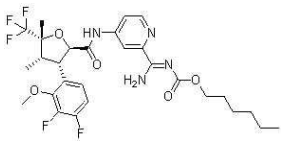
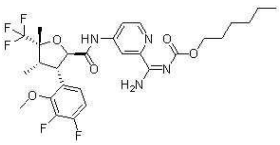
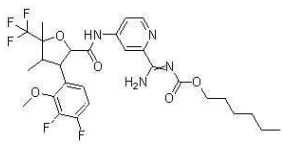
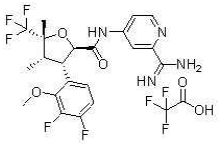
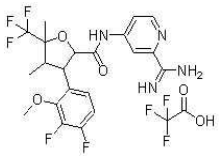
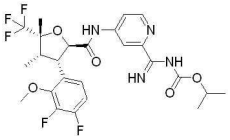
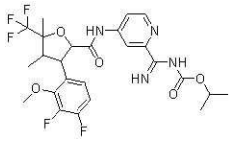
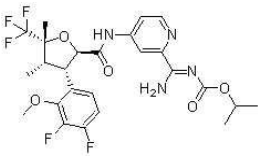
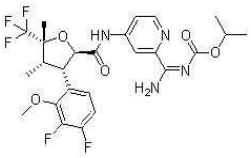
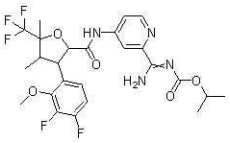
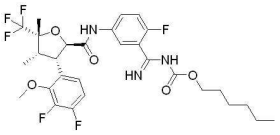
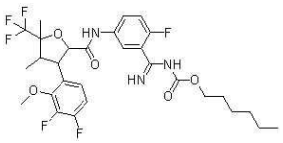
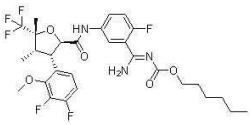
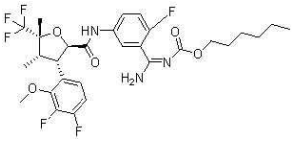
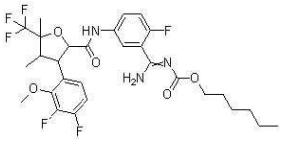
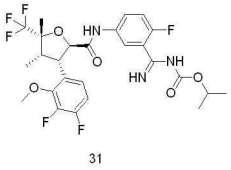
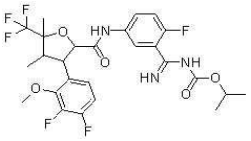
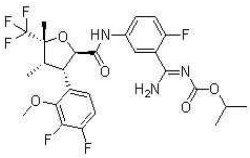
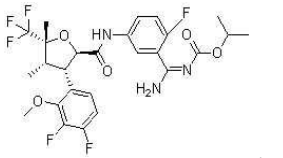
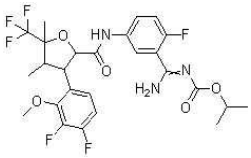
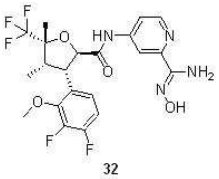
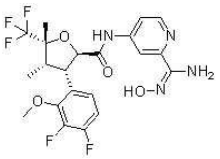
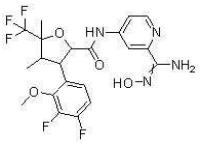
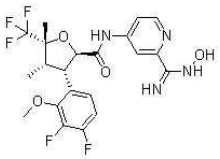
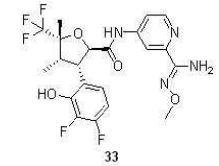
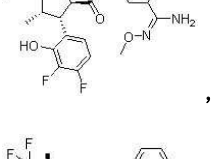
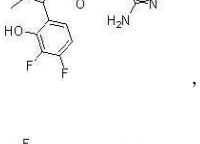
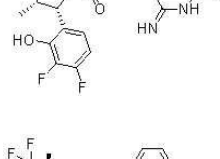
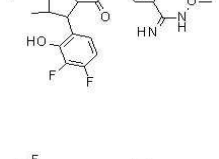
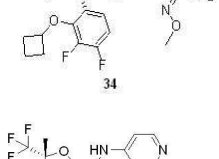
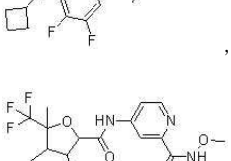
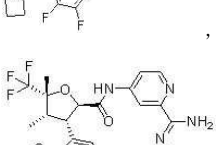
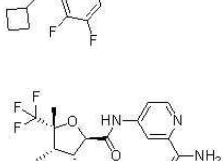
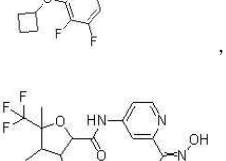
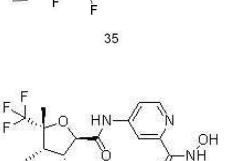
,

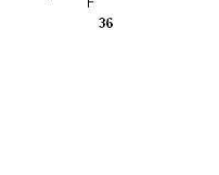
26
,

,

,

27
,

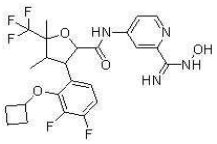
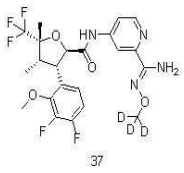

,

28
,

,

,

,

,

28a
,

,

29
,

,

,

,

,

30
,

,

,

,

,

31
,

,

,

,

,

32
,

,

,

,

33
,

,

,

,

,

34
,

,

,

,

,

35
,

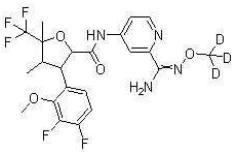
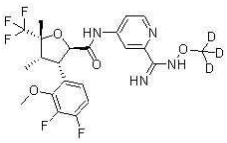
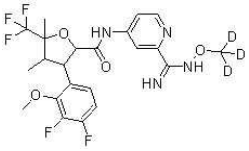
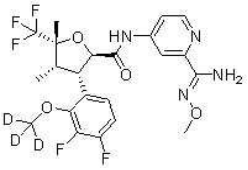
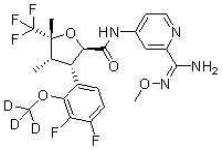
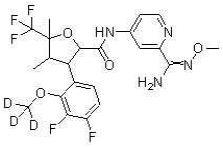
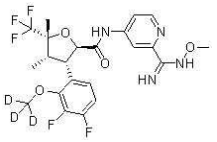
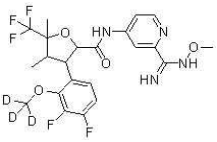
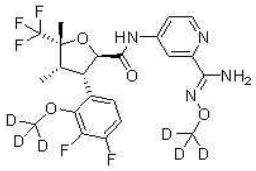
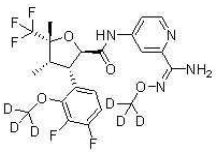
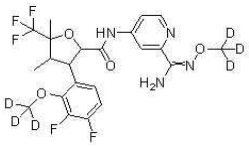
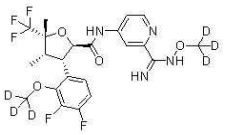
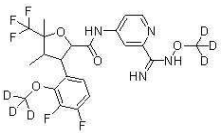
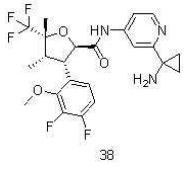
,

36
,

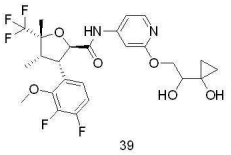
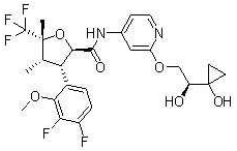
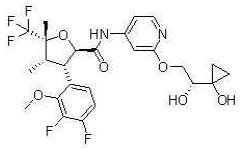
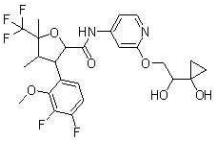
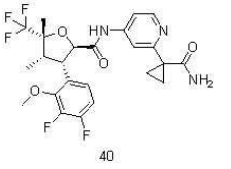
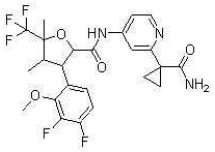
,

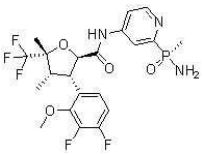
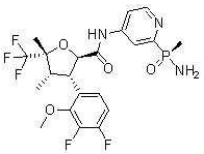
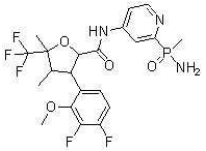
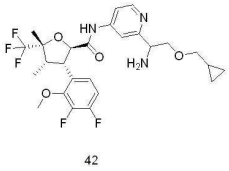
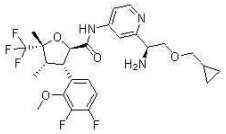
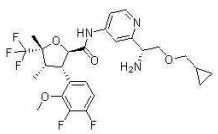
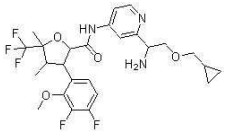
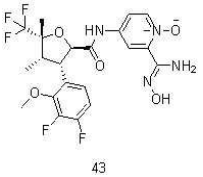
,

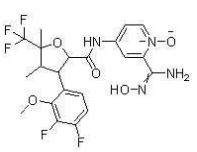
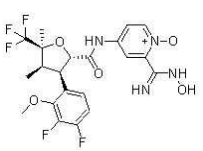
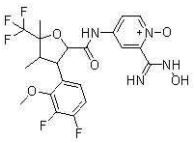
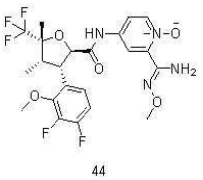
,

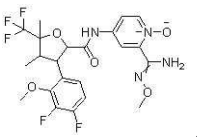

,

37
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

38
,

,

39
,

,

,

,

40
,

,

41
,

,

,

,

42
,

,

,

,

43
,

,

,

,

,

44
,

,

,

,

,

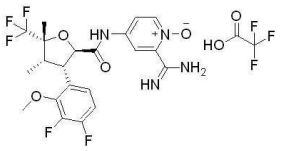
45
,

,

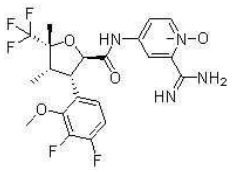
,

,

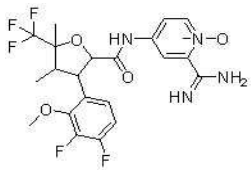
,


46

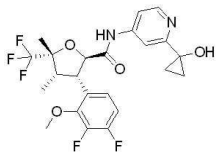
,



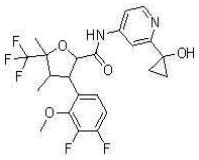
,



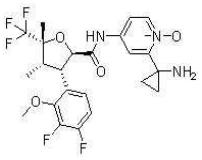
,


47

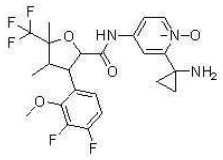
,



,



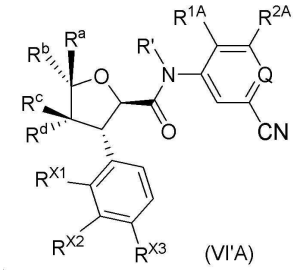
,



및 .

청구항 18

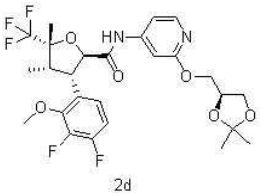
제1항에 있어서, 이는 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염인 것으로서:


(VI'A)

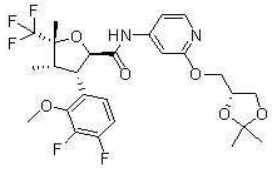
여기서, Q, R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 제6항에 정의된 바와 같은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 19

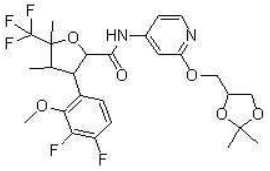
다음과 같은 화합물로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염:


2d

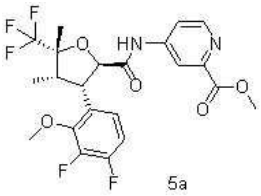
,



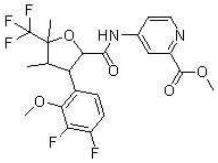
,



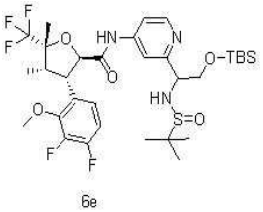
,


5a

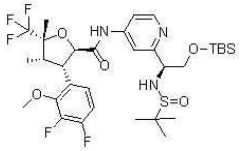
,



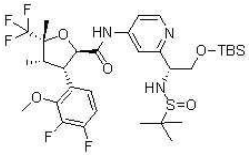
,


6e

,



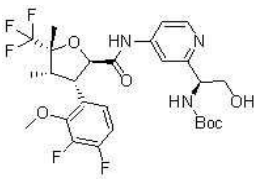
,



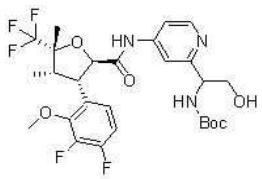
,



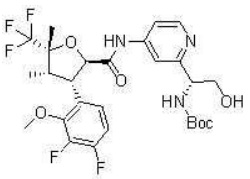
,


6f-1

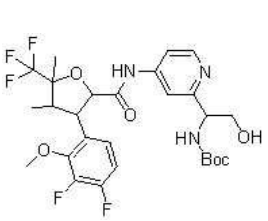
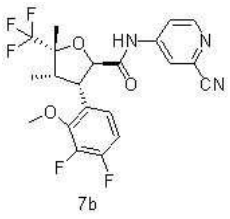
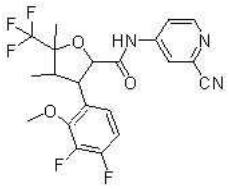
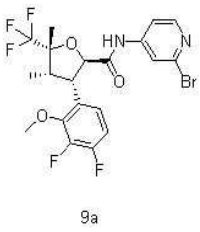
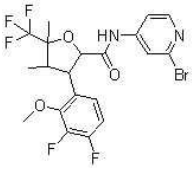
,

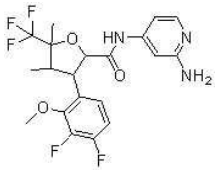
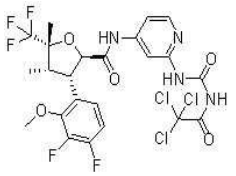
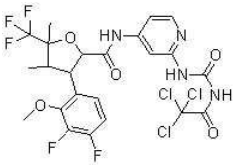
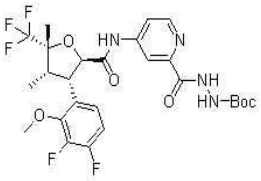
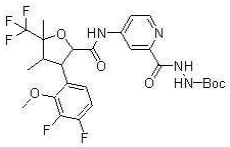
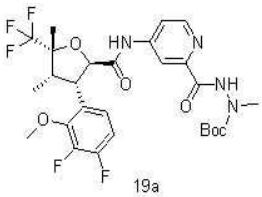
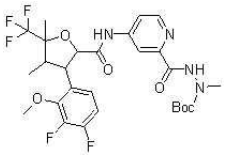
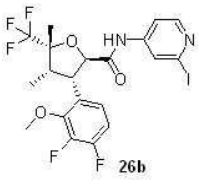
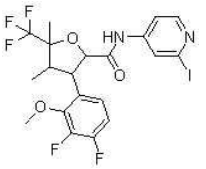
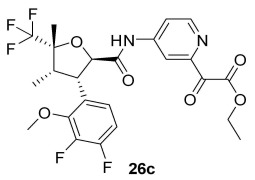

6f

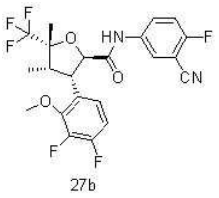
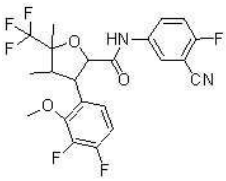
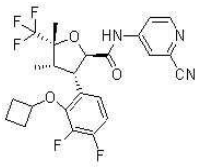
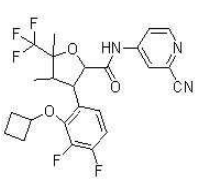
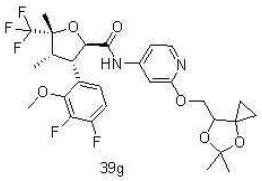
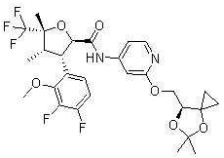
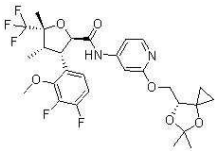
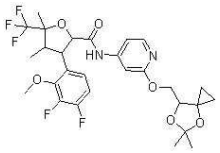
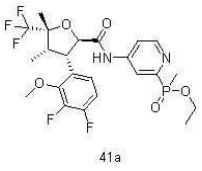
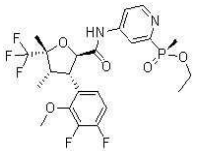
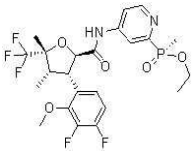
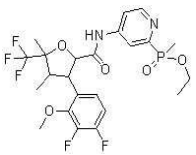
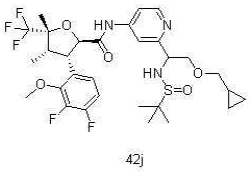
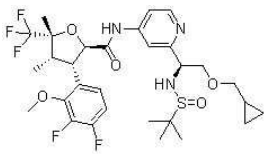
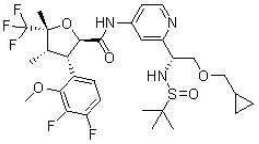
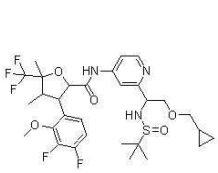
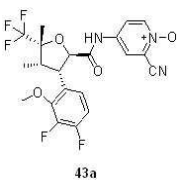
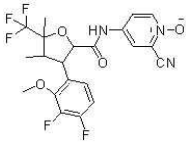
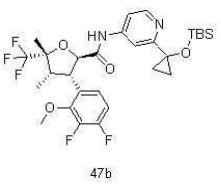
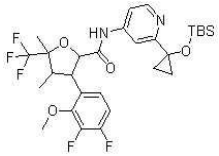
,


6f-2

,

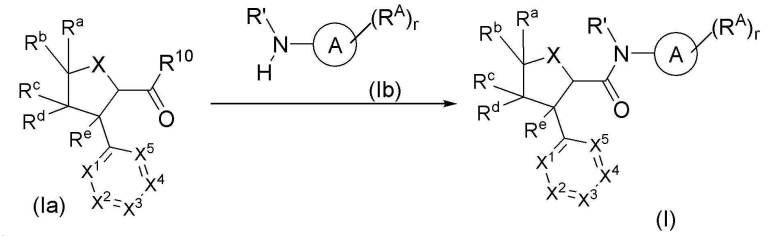

,

7b
,

,

9a
,

,

9b
,

,

9c
,

,

12b
,

,

19a
,

,

26b
,

,

26c
,

,

27b
,

,

34d
,

,

39g
,

,

,

,

41a
,

,

,

,

42j
,

,

,

,

43a
,

,

47b
,

,
및

청구항 20

일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법으로서, 해당 방법은:



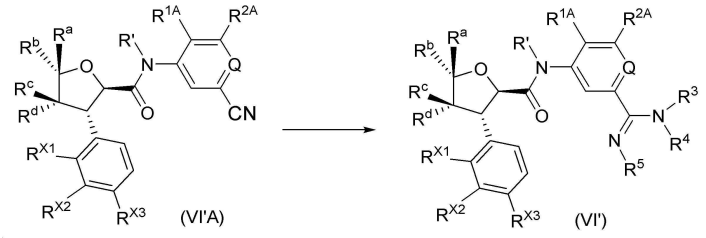
일반식 (Ia)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Ib)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함하며, 여기서,

R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

고리 A, R^{A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{e}, X, X^{1}, X^{2}, X^{3}, X^{4}, X^{5} 및 r은 제1항에 정의된 바와 같은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법.

청구항 21

일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법으로서, 해당 방법은:



일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^{5} 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함하며, 여기서,

R^{3} 및 R^{4}는 모두 수소 원자이며;

R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q 및 R^{5}는 제6항에 정의된 바와 같은, 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물.

청구항 23

전압 개폐 나트륨 채널을 억제하는 약물의 제조에 있어서, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 제22항에 따른 약학적 조성물의 용도로서, 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8인, 용도.

청구항 24

통증 및 통증 관련 질환, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침 또는 부정맥을 치료 및/또는 경감하는 약물의 제조에 있어서, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 제22항에 따른 약학적 조성물의 용도로서, 바람직하게는, 상기 통증은 만성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 수술후 통증, 신경병성 통증, 근골격계 통증, 원발성 통증, 장 통증 및 특발성 통증으로부터 선택되고; 상기 수술후 통증은 바람직하게는 건막류 절제술 통증, 탈출봉합술 통증 및 복부성형술 통증으로부터 선택되는, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는 의약 분야에 속하며, 헤테로시클릭계 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 의학적 응용에 관한 것이다. 특히, 본 개시는 일반식 (I)로 표시되는 헤테로시클릭계 화합물, 이의 제조 방법 및 이와 같은 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 이의 Nav 억제제로서의 용도, 및 통증 및 통증 관련 질환을 치료 및/또는 경감하는 약물의 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 통증은 복잡한 생리적, 심리적 활동이며 가장 흔한 임상 증상 중 하나이다. 국제 통증 연구협회는 통증을 "불쾌감을 주는 감각 및 정서상의 느낌으로, 실제 또는 잠재적인 조직 손상을 동반하는 일종의 주관적인 느낌"으로 정의한다. 통증은 유기체가 잠재적인 위험에 주의를 기울이도록 상기시키는 경고 신호로 사용될 수 있으며, 유기체의 정상적인 생명 활동에 필수적인 보호 효과를 갖는다. 동시에 통증은 흔한 임상 증상이기도 하며, 통증을 유발한 외부 자극이 사라진 후 강하거나 오래 지속되는 통증은 생리적 기능 장애를 일으키고 생명체의 삶의 질에 심각한 영향을 미치게 된다. 통계 데이터에 따르면 전 세계적으로 약 5분의 1의 사람은 중등도에서 중증의 만성 통증을 겪고 있다.

[0003] 통증은 말초신경계의 통각수용기에서 발생한다. 이는 일종의 자유신경종말로 전신의 피부, 근육, 관절 및 내장 조직에 널리 분포되어 있으며, 느끼는 열적, 기계적 또는 화학적 자극을 신경자극(활동 전위)으로 변환하여 구심 신경섬유를 통해 후근 신경절(dorsal root ganglion, DRG)에 위치한 세포체 부분까지 전달되고 최종적으로 상위 신경중추까지 전달되어 통증을 느끼게 된다. 뉴런에서 활동 전위의 생성과 전도는 세포막의 전압 개폐 나트륨 채널(voltage-gated sodium channels, Nav)에 의존한다. 세포막이 탈분극되면 나트륨 이온 채널이 활성화되고, 채널이 열리면서 나트륨 이온이 유입되어 세포막이 추가적으로 탈분극되어 활동 전위가 발생하게 된다. 따라서 비정상적인 나트륨 이온 채널의 활성을 억제하면 통증의 치료, 완화에 도움이 된다.

[0004] Nav는 막관통 이온 채널 단백질의 일종이다. 이러한 단백질은 분자량이 260kD인 α 서브유닛과 분자량이 30~40kD인 β 서브유닛으로 구성된다. 서로 다른 α 서브유닛에 따라 Nav1.1~Nav1.9의 9가지 하위 유형으로 나눌 수 있다. 서로 다른 하위 유형은 상이한 조직 분포와 전기생리학적, 약리학적 특징을 나타낸다. 나노몰 테트로도톡신(tetrodotoxin, TTX)에 의해 효과적으로 억제될 수 있는지 여부에 따라 나트륨 이온 채널은 TTX에 민감한 채널(TTX-S)과 TTX에 민감하지 않은 채널(TTX-R)로 구분된다. 여기서, Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 및 Nav1.7은 TTX-S형이며, 코딩 유전자는 인간 염색체 2q23-24에 위치하며 뉴런에서 대량 발현된다. Nav1.5, Nav1.8 및 Nav1.9는 TTX-R형이며, 코딩 유전자는 인간 염색체 3p21-24에 위치한다. 여기서, Nav1.5는 주로 심근 세포에 존재하고, Nav1.8, Nav1.9는 말초신경계에 존재한다. Nav1.4와 Nav1.6은 모두 TTX-S형이며, 각각 골격근과 중추신경계에 대량 존재한다. 국소 마취제인 리도카인은 Nav를 억제함으로써 통증을 완화시킨다. 라모트리진, 라코사마이드, 멕실레틴과 같은 비선택적 Nav 억제제는 만성 통증 치료에 성공적으로 사용되었다.

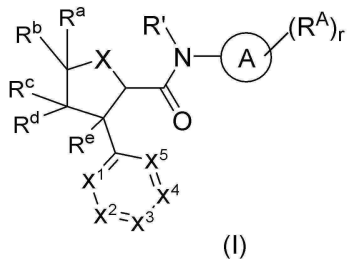
[0005] Nav1.8은 TTX-R형이고, 코딩 유전자는 SCN10A로 삼차신경절 뉴런과 DRG 뉴런에 주로 존재하며, 비활성화될 속도가 느리고 회복 속도가 빠른 전기생리학적 특징을 갖는다. Nav 1.8을 발현하는 뉴런에서 활동 전위의 상승은 주로 Nav1.8 전류로 인해 일으킨다. 신경병성 통증을 연구하는 일부 모델에서 신경 손상은 축삭 및 뉴런 세포체에서의 Nav1.8 발현 수준을 증가시킨다. Nav1.8 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하면 Nav1.8 발현을 감소시키면서 통증을 유의하게 완화시킬 수 있다. 래트의 발에 카라기난(carrageenan)을 주사한 후 DRG 뉴런에서 Nav1.8의 발현은 증가한다. Nav1.8 녹아웃 마우스는 정상적인 내장 염증성 통증을 나타내지 않는다. 인간 Nav1.8 유전자의 기능 획득 돌연변이 생성한 후 말초 신경통을 유발할 수 있다. 일련의 동물 실험과 인간 유전적 증거에 따르면, Nav1.8의 선택적 억제는 염증성 통증, 신경통증, 수술후 통증, 암성 통증 등 다양한 통증을 치료하는 데 사용할 수 있는 새로운 진통 치료법이 될 잠재력을 갖는다.

[0006] 임상적으로 사용되는 Nav 억제제는 하위 유형 선택성이 부족하고, 심장 및 중추신경계에서 발현되는 나트륨 이온 채널을 억제할 수 있으므로 치료 범위가 좁고 적용 범위가 제한된다. Nav1.8은 주로 말초신경계에 분포되므로 Nav1.8을 선택적으로 억제하면 부작용을 효과적으로 줄일 수 있다. 따라서, 보다 높은 활성, 우수한 선택성, 나은 약동학적 특성, 적은 부작용을 갖는 Nav1.8 억제제를 개발하는 것이 필요하다.

[0007] Nav1.8 억제제 화합물이 개시된 특허 출원에는 WO2021113627A1, WO2022256622A1, WO2022256676A1, WO2022256679A1, WO2022256842A1 및 WO2022256702A1이 포함된다.

발명의 내용

[0008] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



(I)

[0009]

[0010] 여기서:

[0011] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0012] 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, $-S(=NR^5)R^6$, $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$, $-Si(O)NR^3R^4$, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, $-C(O)$-시클로알킬, $-C(O)$-헤테로시클릴, -알킬렌-O-알킬렌-시클로알킬, -알킬렌-O-시클로알킬, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클릴알킬은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0013] Cy는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0014] 각 R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0015] 또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

[0016] 각 R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 중수소화 알킬, 할로알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0017] 각 R^{01}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알

킬, -N(알킬)$_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, =CR^{7a}R^{8a}, -NR^{3}R^{4}, -알킬렌-NR^{3}R^{4}, -O-알킬렌-NR^{3}R^{4}, -C(=NR^{5})R^{6}, -S(O)$_v$NR^{3}R^{4}, -NR^{5}S(O)$_v$R^{6}, -S(O)$_v$R^{6}, -S(=NR^{5})(O)R^{6}, -NR^{5}C(O)R^{6}, -NR^{5}C(O)NR^{3}R^{4}, -C(O)NR^{5}-OR^{6}, -P(O)R^{7}R^{8}, -C(O)NR^{5}-NR^{3}R^{4}, -C(=NR^{5})NR^{5}-OR^{6}, -C(O)NR^{5}-알킬렌-Cy, -C(=NR^{5})NR^{3}R^{4}, -C(O)-C(O)-NR^{3}R^{4}, -S(=NR^{5})NR^{3}R^{4}, -S(=NR^{5})R^{6}, -S(=NR^{5})(O)NR^{3}R^{4}, -Si(O)NR^{3}R^{4}, -OR^{6}, -Si(R^{6a})$_3$, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, -N(알킬)$_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0018] 각 R^{6a}, R^{7a} 및 R^{8a}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, -NH 알킬, -N(알킬)$_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0019] R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0020] X는 O 또는 S이며;

[0021] R^{a} 및 R^{b}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 중수소화 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 중수소화 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0022] 조건은 R^{a} 및 R^{b}는 동시에 수소가 아니며;

[0023] R^{c} 및 R^{d}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 중수소화 알킬, 할로알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0024] 또는, R^{a}, R^{b}는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^{c}, R^{d}는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 여기서, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0025] R^{e}는 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 중수소화 알킬, 중수소화 알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

[0026] 각 R^{02}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0027] 각 R^{20}, R^{21} 및 R^{22}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0028] 각 R^{23}은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 중수소화 알킬, 알콕시, 중수소화 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0029] X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

[0030] X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

[0031] X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

[0032] X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

[0033] X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

[0034] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

[0035] R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 중수소화 알킬, 할로알콕시, 중수소화 알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, $-O-(CH_2)_n$-시클로알킬, $-O-(CH_2)_s$-헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

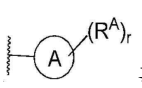
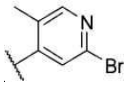
[0036] 각 R^{03}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0037] 각 v는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되며;

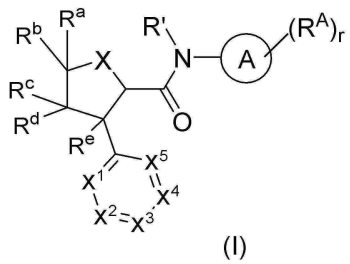
[0038] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0039] s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

[0040] r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0041] 조건은,  는 가 아니다.

[0042] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



(I)

[0043]

[0044] 여기서:

[0045] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0046] 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬

렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, $-S(=NR^5)R^6$, $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$, $-Si(O)NR^3R^4$, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, -C(O)-시클로알킬, -C(O)-헤테로시클릴, -알킬렌-O-알킬렌-시클로알킬, -알킬렌-O-시클로알킬, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클릴알킬은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0047] Cy는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(알킬)_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0048] 각 R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0049] 또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

[0050] 각 R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0051] 각 R^{01}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(알킬)_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, $=CR^{7a}R^{8a}$, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, $-S(=NR^5)R^6$, $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$, $-Si(O)NR^3R^4$, $-OR^6$, $-Si(R^{6a})_3$, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(알킬)_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0052] 각 R^{6a}, R^{7a} 및 R^{8a}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, -NH 알킬, $-N(알킬)_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0053] R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0054] X는 O 또는 S이며;

[0055] R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0056] 조건은 R^a 및 R^b는 동시에 수소가 아니며;

[0057] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0058] 또는, R^a, R^b는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^c, R^d는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 여기서, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0059] R^e는 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

[0060] 각 R^{02}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0061] 각 R^{20}, R^{21} 및 R^{22}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0062] 각 R^{23}은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0063] X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

[0064] X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

[0065] X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

[0066] X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

[0067] X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

[0068] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

[0069] R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, -O-$(CH_2)_n$-시클로알킬, -O-$(CH_2)_s$-헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0070] 각 R^{03}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노,

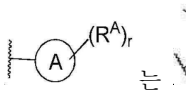
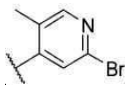
아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0071] 각 v는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되며;

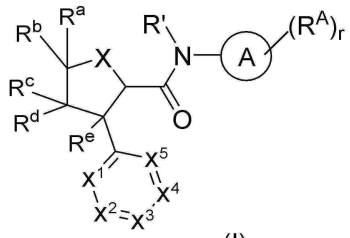
[0072] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0073] s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

[0074] r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0075] 조건은,  는  가 아니다.

[0076] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



(I)

[0077]

[0078] 여기서:

[0079] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0080] 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, 알키닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0081] Cy는 시클로알킬 또는 3 내지 4원 헤테로시클릴이고, 상기 시클로알킬 또는 3 내지 4원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0082] 각 R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$, $S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, $NR^{22}S(O)_vR^{23}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0083] 또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

[0084] 각 R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 알케닐, 알키닐, $NR^{20}R^{21}$, $C(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}C(O)R^{23}$, $C(O)R^{23}$, $C(O)OR^{23}$, $OC(O)R^{23}$, $S(O)_vR^{23}$,

$S(O)_vOR^{23}$, $OS(O)_vR^{23}$, $S(O)_vNR^{20}R^{21}$, $NR^{22}S(O)_vR^{23}$, OR^{23}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(알킬)_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0085] 각 R^{01}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(알킬)_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0086] R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0087] X는 O 또는 S이며;

[0088] R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0089] 조건은 R^a 및 R^b는 동시에 수소가 아니며;

[0090] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0091] 또는, R^a, R^b는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^c, R^d는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 여기서, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0092] R^e는 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

[0093] 각 R^{02}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0094] 각 R^{20}, R^{21} 및 R^{22}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0095] 각 R^{23}은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0096] X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

[0097] X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

[0098] X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

[0099] X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

[0100] X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

[0101] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

[0102] R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, -O-$(CH_2)_n$-시클로알킬, -O-$(CH_2)_s$-헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

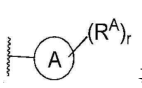
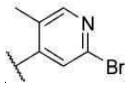
[0103] 각 R^{03}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 중수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0104] 각 v는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되며;

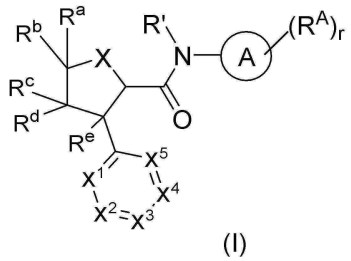
[0105] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0106] s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

[0107] r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0108] 조건은,  는 가 아니다.

[0109] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



(I)

[0110]

[0111] 여기서:

[0112] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0113] 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, -C(O)-C(O)-NR^3R^4, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0114] Cy는 시클로알킬 또는 3 내지 4원 헤테로시클릴이고, 상기 시클로알킬 또는 3 내지 4원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, -N(알킬)$_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕

시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0115] R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0116] 또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

[0117] R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0118] R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0119] R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0120] X는 O 또는 S이며;

[0121] R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0122] 조건은 R^a 및 R^b는 동시에 수소가 아니며;

[0123] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0124] 또는, R^a, R^b는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^c, R^d는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 여기서, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0125] R^e는 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

[0126] R^{02}는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0127] X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

[0128] X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

[0129] X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

[0130] X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

[0131] X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

[0132] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

[0133] R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, -O-$(CH_2)_n$-시클로알킬, -O-$(CH_2)_s$-헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

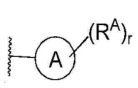
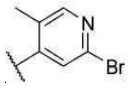
[0134] R^{03}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0135] v는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

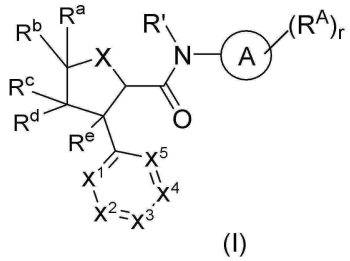
[0136] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0137] s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

[0138] r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0139] 조건은,  는 가 아니다.

[0140] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



(I)

[0141]

[0142] 여기서:

[0143] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0144] 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0145] R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0146] 또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

[0147] R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0148] R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0149] R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0150] X는 O 또는 S이며;

[0151] R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0152] 조건은 R^a 및 R^b는 동시에 수소가 아니며;

[0153] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0154] 또는, R^a, R^b는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^c, R^d는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 여기서, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0155] R^e는 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

[0156] R^{02}는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0157] X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

[0158] X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

[0159] X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

[0160] X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

[0161] X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

[0162] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

[0163] R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, $-O-(CH_2)_n-$시클로알킬, $-O-(CH_2)_s-$헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

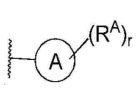
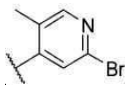
[0164] R^{03}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0165] v는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

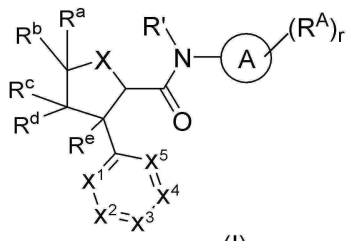
[0166] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0167] s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

[0168] r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0169] 조건은,  는 가 아니다.

[0170] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



(I)

[0171]

[0172] 여기서:

[0173] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0174] 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-P(O)R^7R^8$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0175] R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0176] 또는 R^3, R^4는 이에 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하며; 상기 헤테로시클릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되며;

[0177] R^6, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0178] R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, $-N(\text{알킬})_2$, 아세틸, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; R'는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0179] X는 O 또는 S이며;

[0180] R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0181] 조건은 R^a 및 R^b는 동시에 수소가 아니며;

[0182] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시클로알킬옥시 및 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0183] 또는, R^a, R^b는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하거나; 또는 R^c, R^d는 이에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 형성하며; 여기서, 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0184] R^e는 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

[0185] R^{02}는 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0186] X^1은 CR^{X1} 또는 N이며;

[0187] X^2는 CR^{X2} 또는 N이며;

[0188] X^3은 CR^{X3} 또는 N이며;

[0189] X^4는 CR^{X4} 또는 N이며;

[0190] X^5는 CR^{X5} 또는 N이며;

[0191] X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5는 동시에 N이 아니며;

[0192] R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 아미드, 니트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, -O-$(CH_2)_n$-시클로알킬, -O-$(CH_2)_s$-헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되며;

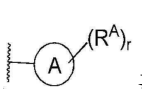
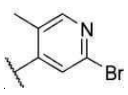
[0193] R^{03}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 아미드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0194] v는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

[0195] n은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0196] s는 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며; 및,

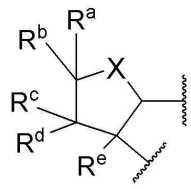
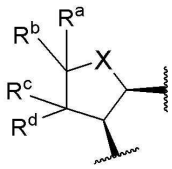
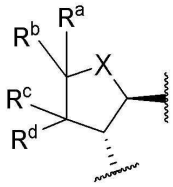
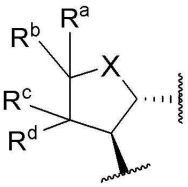
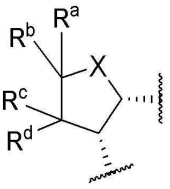
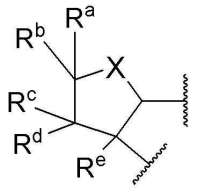
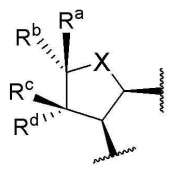
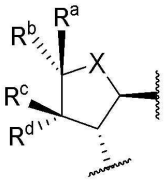
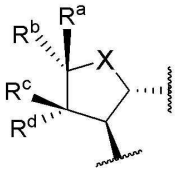
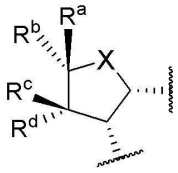
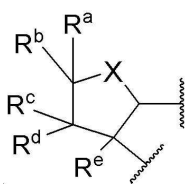
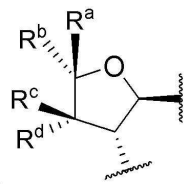
[0197] r은 0, 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되며;

[0198] 조건은,  는  가 아니다.

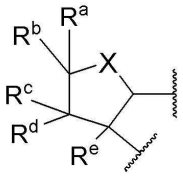
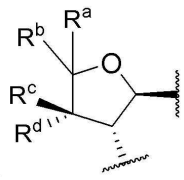
[0199] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^e는 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^e는 수소 원자이다.

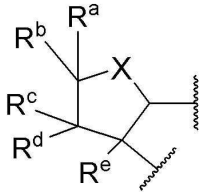
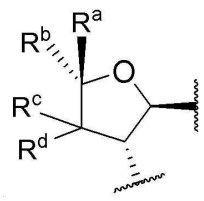
[0200] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, X^1은 N이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^4는 CR^{X4}이고, X^5는 CR^{X5}이고; 또는 X^2는 N이고, X^1은 CR^{X1}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^4는 CR^{X4}이고, X^5는 CR^{X5}이고; 또는 X^3은 N이고, X^1은 CR^{X1}이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^4는 CR^{X4}이고, X^5는

CR^{X5}이고; 또는 X^1은 N이고, X^3은 N이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^4는 CR^{X4}이고, X^5는 CR^{X5}이고; 또는 X^2는 N이고, X^4는 N이고, X^1은 CR^{X1}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^5는 CR^{X5}이고; 또는 X^1은 CR^{X1}이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^4는 CR^{X4}이고, X^5는 CR^{X5}이고; R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, X^1은 CR^{X1}이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^4는 CR^{X4}이고, X^5는 CR^{X5}이고; R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4} 및 R^{X5}는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 보다 바람직하게는, X^1은 CR^{X1}이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^4는 CH이고, X^5는 CH이고; R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 8원 시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클릴, 3 내지 8원 시클로알킬옥시 및 4 내지 7원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 3 내지 8원 시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클릴, 3 내지 8원 시클로알킬옥시 및 4 내지 7원 헤테로시클릴옥시는 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{03}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, X^1은 CR^{X1}이고, X^2는 CR^{X2}이고, X^3은 CR^{X3}이고, X^4는 CH이고, X^5는 CH이고; R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

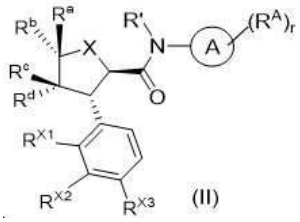
[0201] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,  는 , ,  및  로부터 선택되고, R^a, R^b, R^c, R^d 및 X는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는,  는 , ,  및  로부터 선택되고, X는 O 또는 S이고, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 10원 시클로알킬로부터 선택되고, R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 10원 시클로알킬로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는,  는  이고, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고, R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6}

알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.

[0202] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,  는  이고, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 3 내지 10원 시클로알킬로부터 선택되고; R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 3 내지 10원 시클로알킬로부터 선택되며;

[0203] 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,  는  이고, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 3 내지 10원 시클로알킬로부터 선택되고; R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 3 내지 10원 시클로알킬로부터 선택된다.

[0204] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

[0205] 

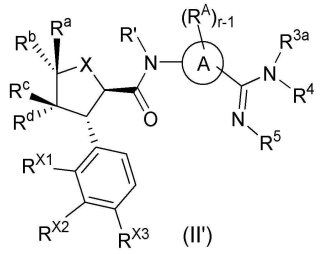
[0206] 여기서:

[0207] R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0208] R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 상기 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 3 내지 10원 시클로알킬옥시 및 3 내지 10원 헤테로시클릴옥시는 선택적으로 1개 이상의 R^{02}에 의해 치환되며;

[0209] 고리 A, R^A, R', X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{02} 및 r은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0210] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은, 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



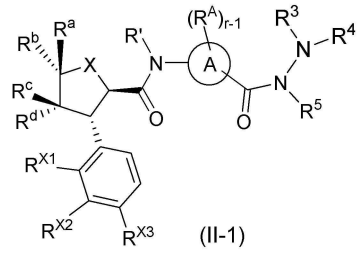
[0211]

[0212] 여기서, R^{3a}는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, OR^6, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0213] r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0214] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0215] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은, 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

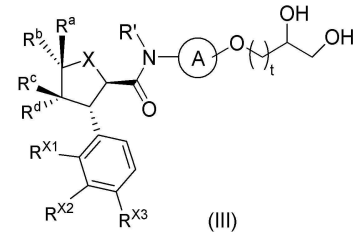


[0216]

[0217] 여기서, r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0218] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0219] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

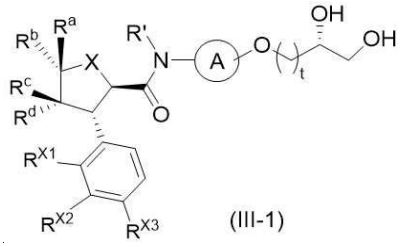


[0220]

[0221] 여기서, t는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0222] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0223] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II) 또는 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



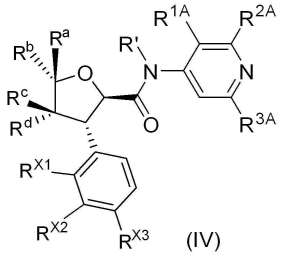
(III-1)

[0224]

[0225] 여기서, t는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0226] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0227] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



(IV)

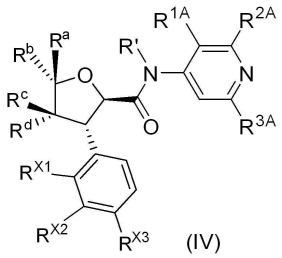
[0228]

[0229] 여기서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 R^A이며;

[0230] R^{3A}는 R^A이며;

[0231] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R' 및 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0232] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



(IV)

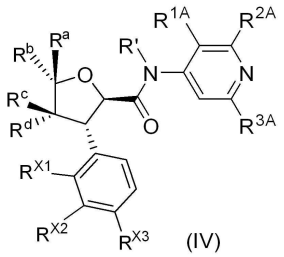
[0233]

[0234] 여기서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 R^A이며;

[0235] R^{3A}는 F, Cl, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, 알키닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, -C(O)-C(O)-NR^3R^4, $-S(=NR^5)NR^3R^4$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0236] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^A, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{01} 및 v는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0237] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



(IV)

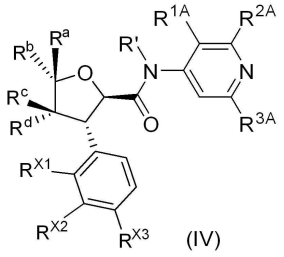
[0238]

[0239] 여기서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-P(O)R^7R^8$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0240] R^{3A}는 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0241] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{01} 및 v는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며; 바람직하게는, R^a, R^b, R^c, R^d는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0242] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



(IV)

[0243]

[0244] 여기서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-P(O)R^7R^8$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

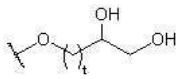
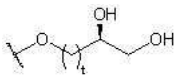
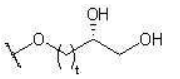
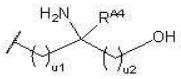
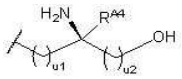
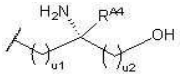
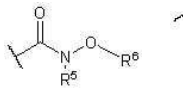
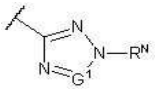
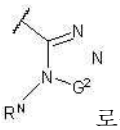
[0245] R^{3A}는 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-

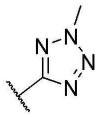
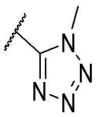
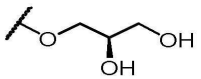
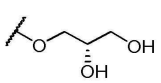
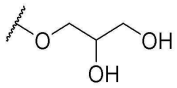
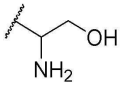
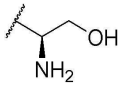
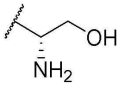
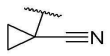
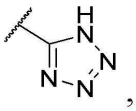
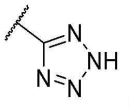
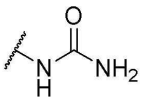
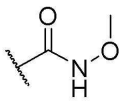
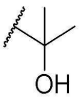
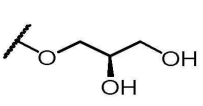
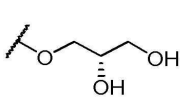
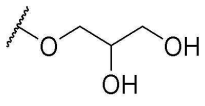
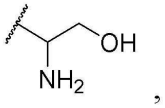
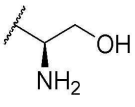
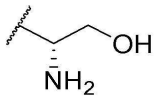
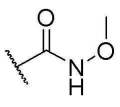
헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0246] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{01} 및 v는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며; 바람직하게는, R^a, R^b, R^c, R^d는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

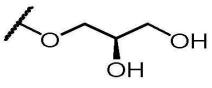
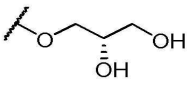
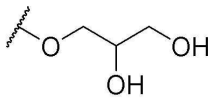
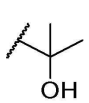
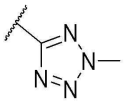
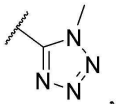
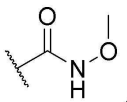
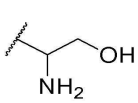
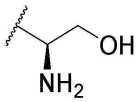
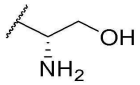
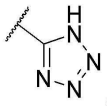
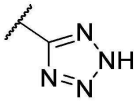
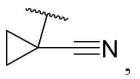
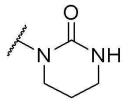
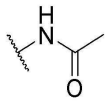
[0247] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3A}는 히드록시, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, -C_{1-6} 알킬렌-NH_2, -O-C_{1-6} 알킬렌-NH_2, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$C(O)NR^5$-OR^6, 3 내지 8원 시클로알킬, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 -O-C_{1-6} 알킬렌-5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 8원 시클로알킬, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH C_{1-6} 알킬, -$N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0248] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, -C_{1-6} 알킬렌-NH_2, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$C(O)NR^5$-OR^6, 3 내지 8원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 8원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH C_{1-6} 알킬, -$N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0249] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, -C_{1-6} 알킬렌-NH_2, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$C(O)NR^5$-OR^6, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, , , , , , , $NR^5C(O)NR^3R^4$, , ,  및  로부터 선택되고, 여기서, G^1은 질소 원자 또는 CR^G이고, G^2는 질소 원자 또는 CR^G이고, R^{A4}는 수소 원자, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고, R^{01}은 히드록시, 시아노, 아미노 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, 각 R^G 및 R^N은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고, t는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고, u1은 0, 1 및 2로부터 선택되고, u2는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고, u3은 1, 2 및 3으로부터 선택되며;

[0250] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노, , , , , , , , , , , , , , 및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 , , , , , , , 및  로부터 선택되며;

[0251]

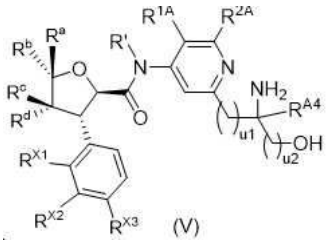
[0252] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노, , , , , , , , , , , , , ,  및  로부터 선택된다.

[0253] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3A}는 C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-NR^3R^4$, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NR^3R^4, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0254] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, $-C(O)NR^5-OR^6$, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2 또는 $-C(O)NR^5-OR^6$이고, 상기 C_{1-6} 알킬렌은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되

고, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0255] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II) 또는 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



[0256] (V)

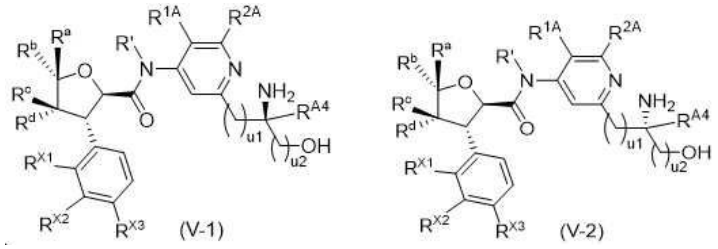
[0257] 여기서,

[0258] R^{1A} 및 ^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되며;

[0259] R^{A4}는 수소 원자, 히드록시, 알킬 및 히드록시알킬로부터 선택되고; u1은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고, u2는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되며;

[0260] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{01} 및 v는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며; 바람직하게는, R^a, R^b, R^c, R^d는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0261] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (IV) 또는 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



[0262] (V-1) (V-2)

[0263] 여기서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V)에 정의된 바와 같다.

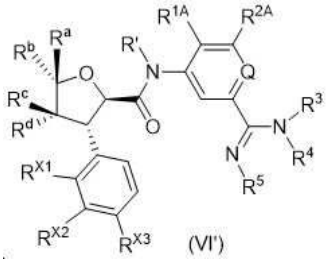
[0264] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (V), (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{A4}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 수소 원자이다.

[0265] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (V), (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, u1은 0, 1 및 2로부터 선택되고, u2는 0, 1 및 2로부터 선택되고; 바람직하게는, u1은 0 또는 1이고, u2는 0 또는 1이고; 보다 바람직하게는, u1은 0이고, u2는 1이다.

[0266] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (V), (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{A4}는 수소 원자이고, u1은 0, 1 및 2로부터 선택되고, u2는 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0267] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염

은 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

[0268] 

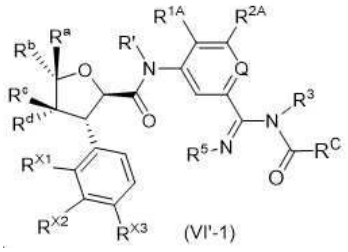
(VI')

[0269] 여기서, Q는 CR^{5A}, N 및 $N^{+}-O^{-}$로부터 선택되며;

[0270] R^{5A}는 R^{1A}이며;

[0271] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0272] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

[0273] 

(VI'-1)

[0274] 여기서,

[0275] Q는 CR^{5A}, N 및 $N^{+}-O^{-}$로부터 선택되며;

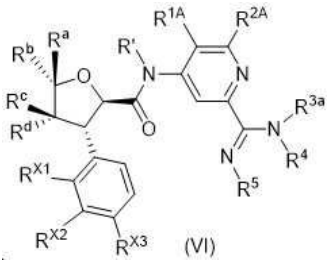
[0276] R^{5A}는 R^{1A}이며;

[0277] R^{C}는 R^{23} 또는 OR^{23}이며;

[0278] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{5} 및 R^{23}은 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0279] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{C}는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시 및 3 내지 10원 시클로알킬옥시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서 R^{C}는 C_{1-8} 알콕시이고; 일부 실시양태에서, R^{C}는 이소프로폭시 또는 n-헥실옥시이다.

[0280] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (IV), (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

[0281] 

(VI)

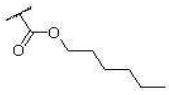
[0282] 여기서, R^{3a}는 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, OR^{6}, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택적으로 선택

되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

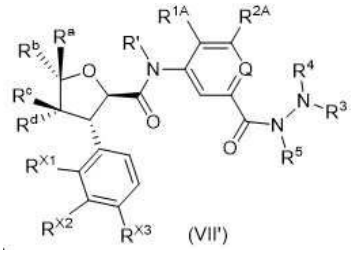
[0283] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0284] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II') 또는 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3a}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, OR^{6}, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, R^{6}은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

[0285] 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서 R^{3a}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0286] 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 및 시클로프로필로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자, 메틸, 에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^{3a}는 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택된다.

[0287] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

[0288] 

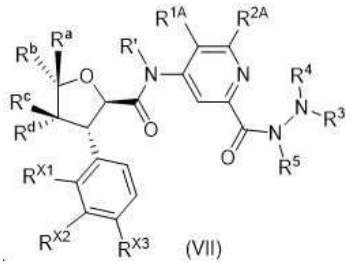
(VII')

[0289] 여기서, Q는 CR^{5A}, N 및 N^{+}-O^{-}로부터 선택되며;

[0290] R^{5A}는 R^{1A}이며;

[0291] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0292] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II-1), (IV) 또는 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

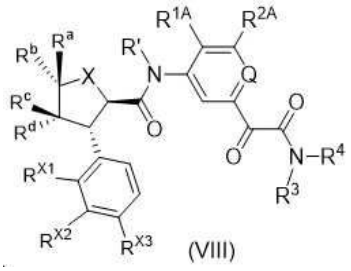
[0293] 

(VII)

[0294] 여기서, R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0295] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염

은 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:

[0296] 

[0297] 여기서, Q는 CR^{5A}, N 및 N^{+}-O^{-}로부터 선택되며;

[0298] R^{5A}는 R^{1A}이며;

[0299] R^{1A}, R^{2A}, R', X, R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3} 및 R^{4}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0300] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, Q는 N 또는 CR^{5A}이고, R^{5A}는 R^{1A}이고, R^{1A}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, Q는 N이고; 일부 실시양태에서, Q는 CR^{5A}이고, R^{5A}는 R^{1A}이고, R^{1A}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, Q는 N 또는 CF이다.

[0301] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{5A}는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{5A}는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{5A}는 할로겐이고; 일부 실시양태에서, R^{5A}는 F이다.

[0302] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬 및 C_{1-6} 히드록시알콕시로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이다.

[0303] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{a}는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{a}는 CH_3 또는 CF_3이며;

[0304] 일부 실시양태에서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{a}는 CH_3, 중수소화 메틸 및 CF_3으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{a}는 CH_3 또는 중수소화 메틸이고; 일부 실시양태에서 R^{a}는 CH_3이다.

[0305] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한

염에 있어서, R^b는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^b는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^b는 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^b는 CH_3, 중수소화 메틸 및 CF_3으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^b는 CH_3 또는 CF_3이고; 일부 실시양태에서, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^b는 CF_3이다.

[0306] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^c는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 바람직하게는, R^c는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, R^c는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 가장 바람직하게는, R^c는 수소 원자 또는 CH_3이고; 일부 실시양태에서, R^c는 수소 원자, CH_3, 중수소화 메틸 및 CF_3으로부터 선택된다.

[0307] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^d는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 바람직하게는, R^d는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, R^d는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 더욱 바람직하게는, R^d는 수소 원자 또는 CH_3이고; 일부 실시양태에서, R^d는 수소 원자, CH_3, 중수소화 메틸 및 CF_3으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^d는 수소 원자, CH_3 및 CD_3으로부터 선택된다.

[0308] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이며;

[0309] 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, CH_3, 중수소화 메틸 및 CF_3으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, CH_3 및 CF_3으로부터 선택되며;

[0310] 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

[0311] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 더욱 바

람직하게는, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, 가장 바람직하게는, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이며;

[0312] 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, CH_3, 중수소화 메틸 및 CF_3으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, CH_3 및 CF_3으로부터 선택되며;

[0313] 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

[0314] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^a는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a는 CF_3이고, R^b는 CH_3이며;

[0315] 일부 실시양태에서, R^a는 수소 원자이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a는 수소 원자이고, R^b는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 수소 원자이다.

[0316] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이며;

[0317] 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, CH_3 및 중수소화 메틸로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 CH_3이고; 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 모두 수소 원자이다.

[0318] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이며;

[0319] 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, CH_3 및 중수소화 메틸로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 CH_3이다.

[0320] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^c는 C_{1-6} 알킬이고, R^d는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^c는 CH_3이고, R^d는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^c는 3 내지 10원 시클로알킬(바람직하게는 시클로프로필)이고, R^d는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^c는 수소 원자이고, R^d는 3 내지 10원 시클로알킬(바람직하게는 시클로프로필)이다.

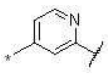
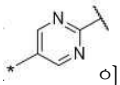
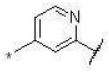
[0321] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한

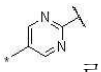
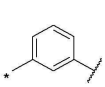
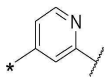
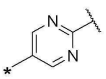
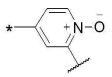
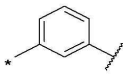
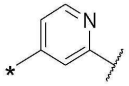
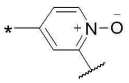
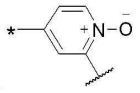
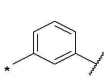
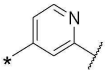
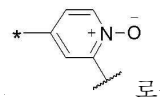
염에 있어서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, 및/또는 R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, 및/또는 R^c는 수소 원자이고, 및/또는 R^d는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^a는 CH_3이고, 및/또는 R^b는 CF_3이고, 및/또는 R^c는 수소 원자이고, 및/또는 R^d는 CH_3이다.

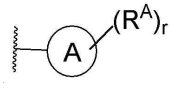
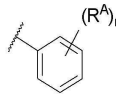
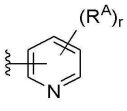
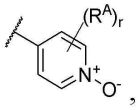
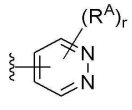
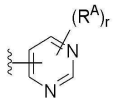
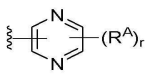
[0322] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, X는 O이다.

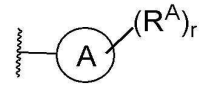
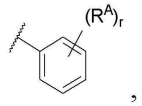
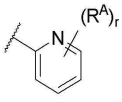
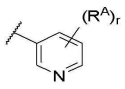
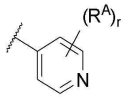
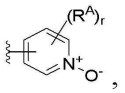
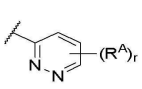
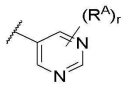
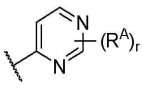
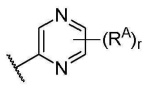
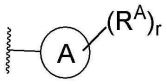
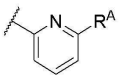
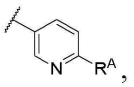
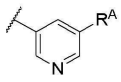
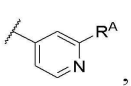
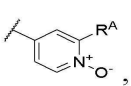
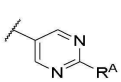
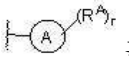
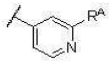
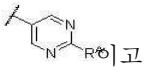
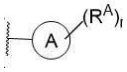
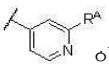
[0323] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R'는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 바람직하게는, R'는 수소 원자이다.

[0324] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, X는 O이고, 및/또는 R'는 수소 원자이다.

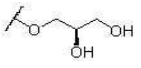
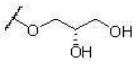
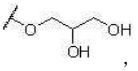
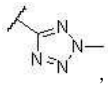
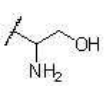
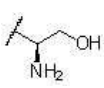
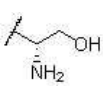
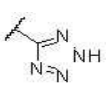
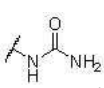
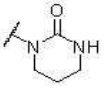
[0325] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III) 또는 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, 고리 A는 6원 헤테로아릴이고; 바람직하게는, 고리 A는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 트리아지닐로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, 고리 A는 피리딜 또는 피리미디닐이고; 보다 바람직하게는, 고리 A는  또는  이고, 가장 바람직하게는,  이고; 여기서 * 단은 -NR'에 연결되고, 〰 단은 R^A에 연결되며;

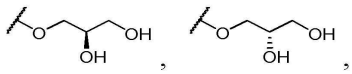
[0326] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐, 피리딜 및 피리미디닐로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 고리 A는 ,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 고리 A는 ,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 고리 A는 , ,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 고리 A는 ,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 고리 A는  또는  이고, 일부 실시양태에서, 고리 A는  고; 여기서 * 단은 -NR'에 연결되고, 〰 단은 R^A에 연결되고; 일부 실시양태에서, 고리 A는 ,  및  로부터 선택되고; * 단은 -NR'에 연결되고, 〰 단은 R^A에 연결된다.

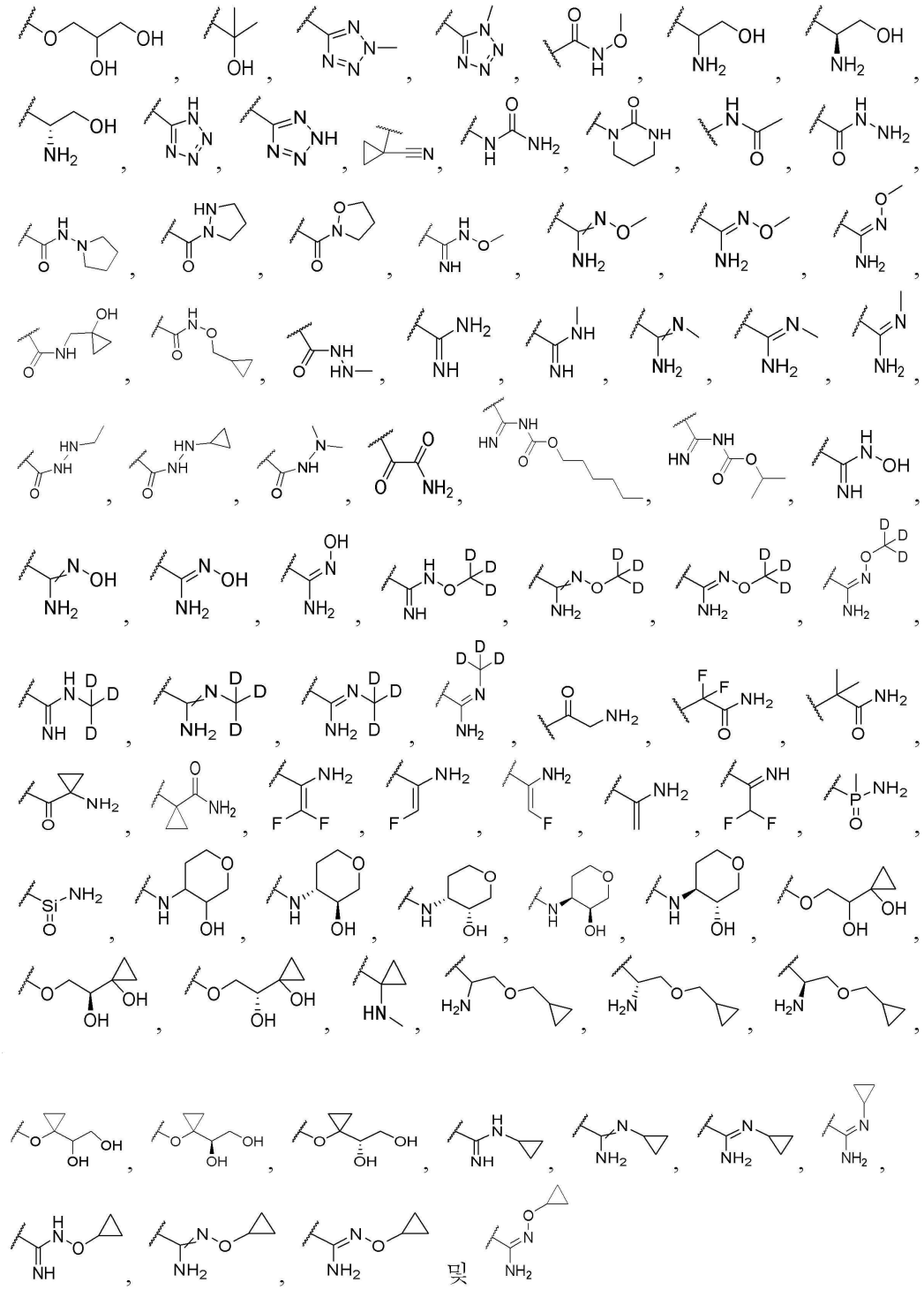
[0327] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,  는 , , , ,  및  로부터 선택되고, R^A 및 r은

일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는,  는 , , , , , , ,  및  로부터 선택되고, R^A 및 r은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 더욱 바람직하게는,  는 , , , , , ,  및  로부터 선택되고, R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 보다 바람직하게는,  는  또는  이고, R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 가장 바람직하게는,  는  이고, R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

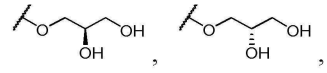
[0328]

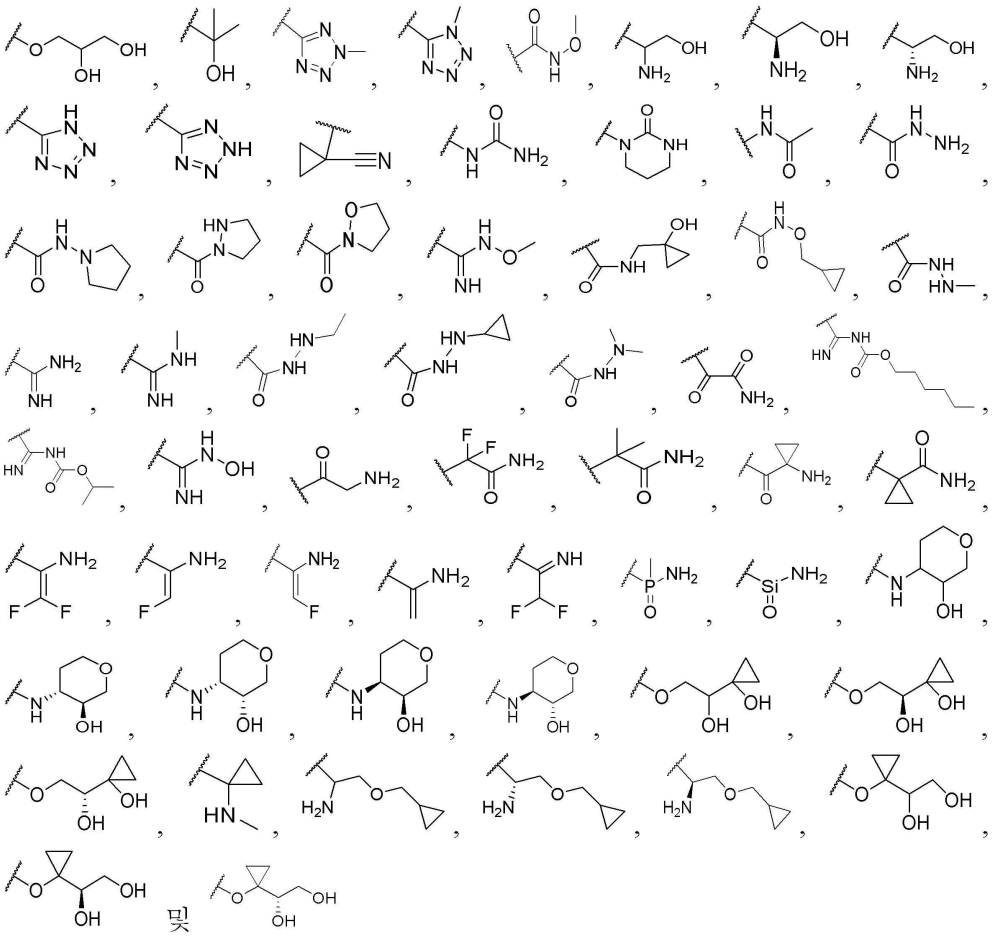
[0329] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^A는 C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-NR^3R^4$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH C_{1-6} 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 아미노, , , , , , , , , , , , , , , ,  및 로부터 선택되며;

[0330] 일부 실시양태에서, R^A는 F, Cl, 아미노, 시아노, 

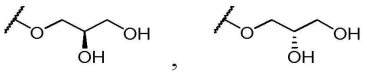


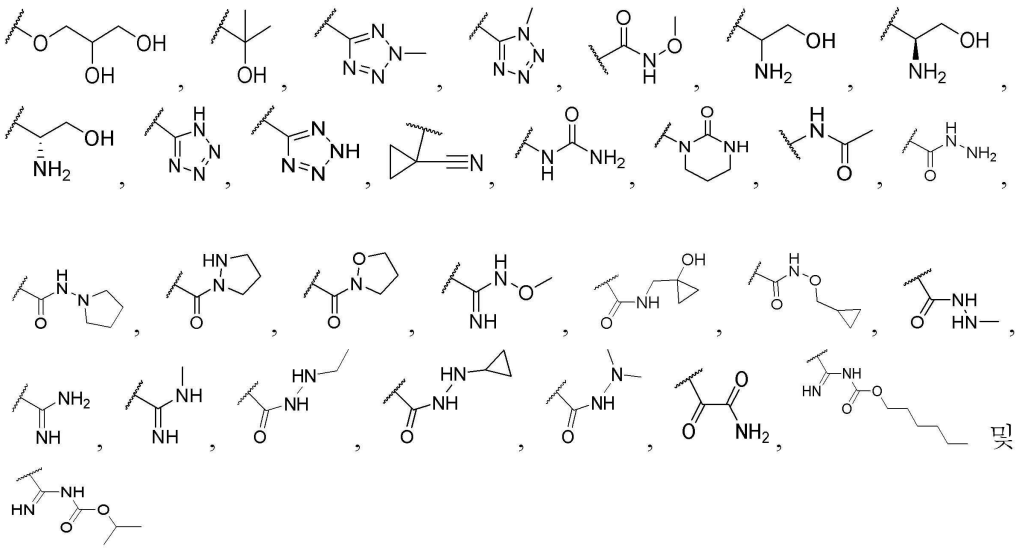
[0331] 로부터 선택되며;

[0332] 일부 실시양태에서, R^A는 F, Cl, 아미노, 시아노, 



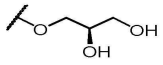
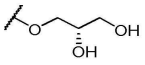
[0333] 로부터 선택되며;

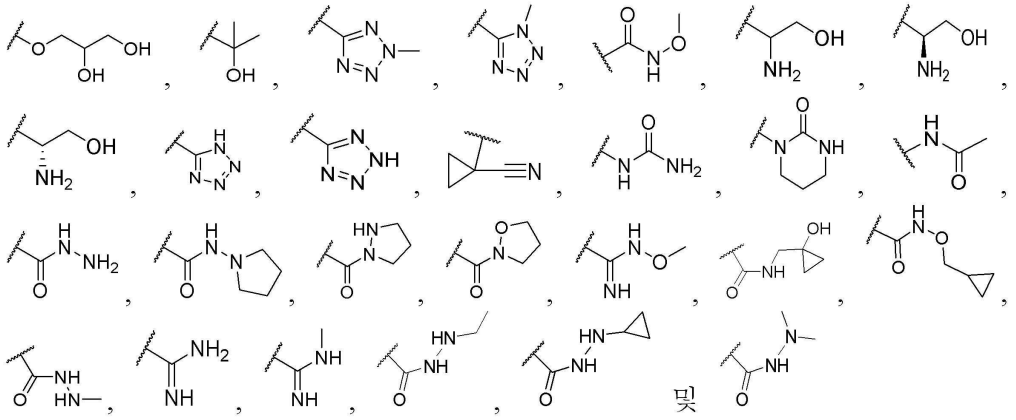
[0334] 일부 실시양태에서, R^A는 F, Cl, 아미노, 

[0335] 

[0336]

[0337] 로부터 선택되며;

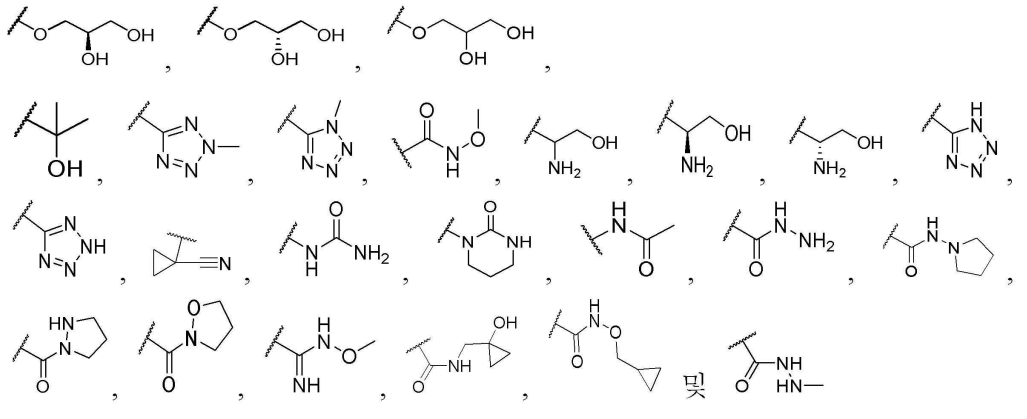
[0338] 일부 실시양태에서, R^A는 아미노,  ,  ,



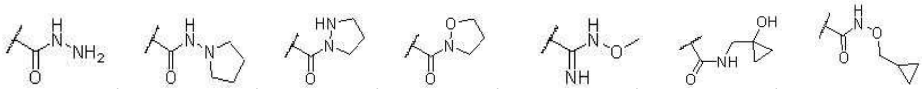
[0339] 및

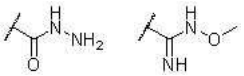
[0340] 로부터 선택되며;

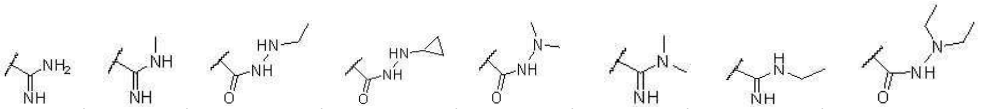
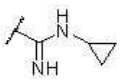
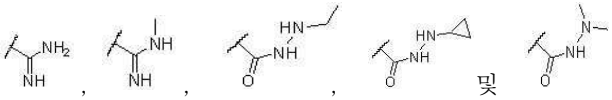
[0341] 일부 실시양태에서, R^A는 아미노,

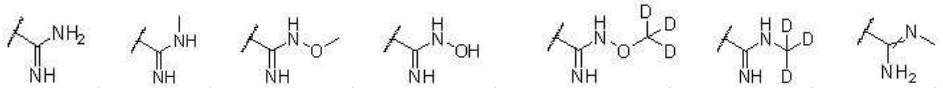


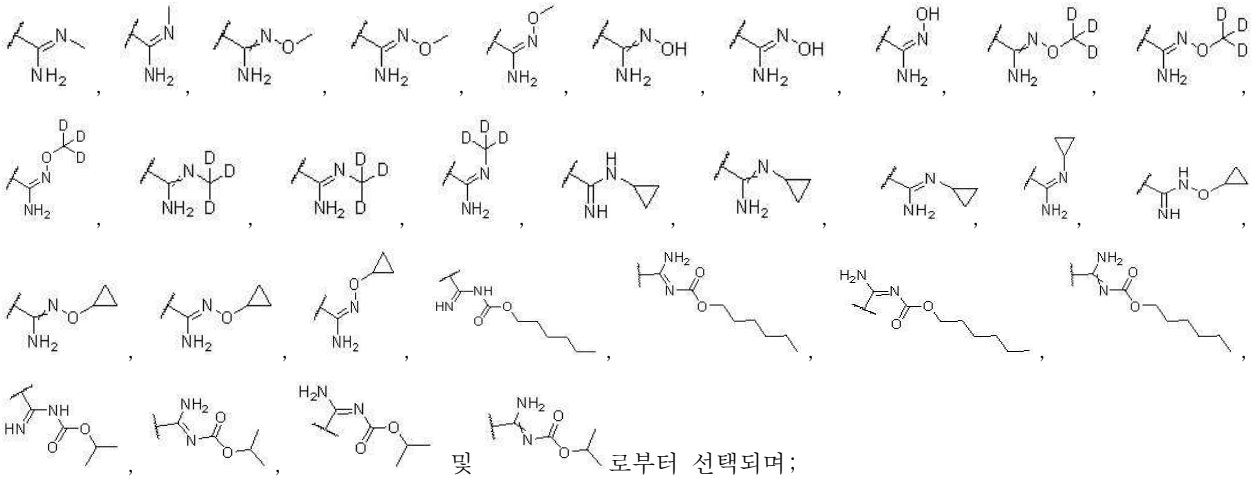
[0342] 로부터 선택되며;

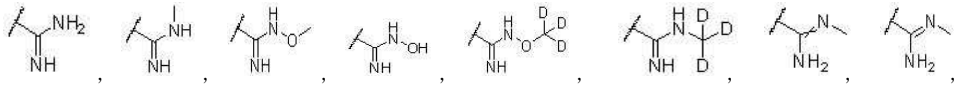
[0343] 일부 실시양태에서, R^A는  및  로부터 선택되며;

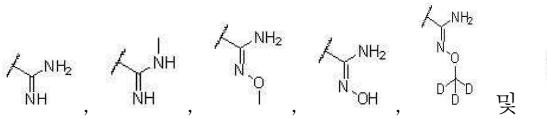
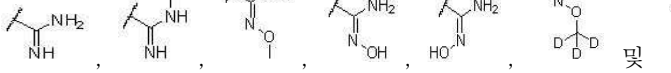
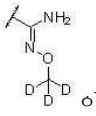
[0344] 일부 실시양태에서, R^A는  및  로부터 선택되며;

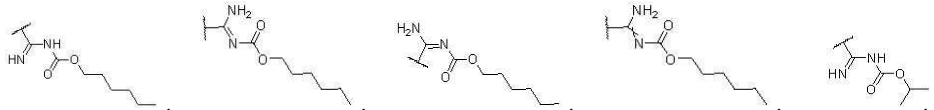
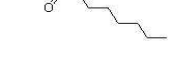
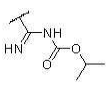
[0345] 일부 실시양태에서, R^A는  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는  로부터 선택되며;

[0346] 일부 실시양태에서, R^A는  ,



[0347] 일부 실시양태에서, R^A는  로부터 선택되며;

[0348] 일부 실시양태에서, R^A는  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는  이고; 일부 실시양태에서, R^A는  이고; 일부 실시양태에서, R^A는  이고; 일부 실시양태에서, R^A는  또는  이고; 일부 실시양태에서, R^A는  이며;

[0349] 일부 실시양태에서, R^A는  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는  또는  이고; 일부 실시양태에서, R^A는  또는 이고; 일부 실시양태에서, R^A는 이고; 일부 실시양태에서, R^A는  이며;

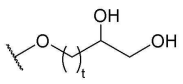
[0350] 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-$알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 및 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$로부터 선택되고, 상기 알킬렌은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, Cy, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^{01}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-$알킬렌-Cy, $-C(O)NR^5-O-$알킬렌-시클로알킬, $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 및 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$로부터 선택되고, 상기 알킬렌 및 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, Cy, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^{01}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 또는 $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$이고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$이고, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$이고, R^3, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(=NR^5)NR^3R^4$이고, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(=NR^5)NR^3R^4$이고, R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되며;

[0351] 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$이고, R^3 및 R^4는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$이고, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이며;

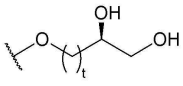
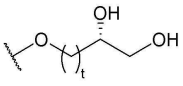
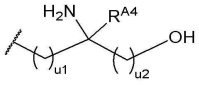
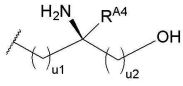
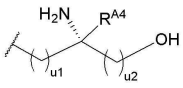
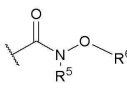
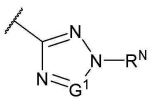
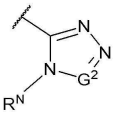
[0352] 일부 실시양태에서, R^A는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 또는 $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$이고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이다.

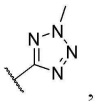
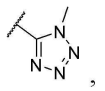
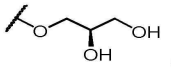
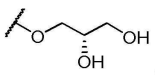
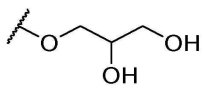
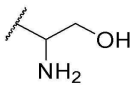
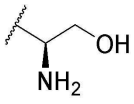
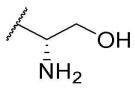
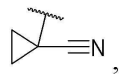
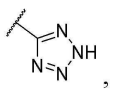
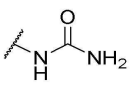
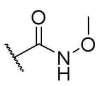
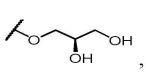
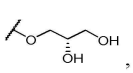
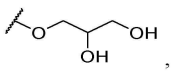
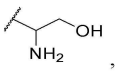
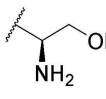
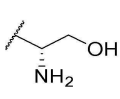
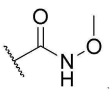
[0353] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II') 또는 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^A는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, 3 내지 8원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 8원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH C_{1-6} 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

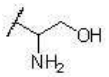
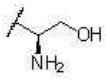
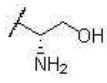
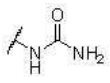
[0354] 일부 실시양태에서, R^A는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0355] 일부 실시양태에서, R^A는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, 

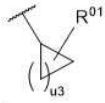
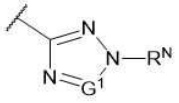
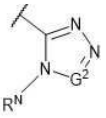
,

[0356] , , , , , $NR^5C(O)NR^3R^4$, , ,  및  로부터 선택되고, 여기서, G^1은 질소 원자 또는 CR^G이고, G^2는 질소 원자 또는 CR^G이고, R^{A4}는 수소 원자, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬이고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, 아미노 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, 각 R^G 및 R^N은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고, t는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고, u1은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고, u2는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고, u3은 1, 2 및 3으로부터 선택되며;

[0357] 일부 실시양태에서, R^A는 아미노, , , , , , , , , , , , ,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는 , , , , , ,  및  로부터 선택되며;

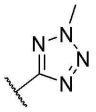
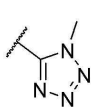
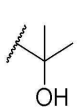
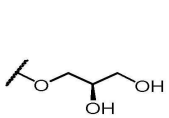
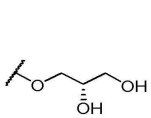
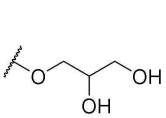
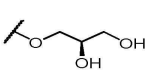
[0358] 일부 실시양태에서, R^A는 C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, $-C(O)NR^5-OR^6$, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^A는 $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2 또는 $-C(O)NR^5-OR^6$이고, 상기 C_{1-6} 알킬렌은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^A는 , , ,  및  로부터 선택되며;

[0359] 일부 실시양태에서, R^A는 3 내지 6원 시클로알킬 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 상기 3 내지 6원 시클로알킬 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는 3 내지

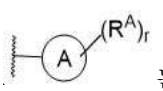
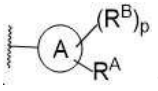
6원 시클로알킬 또는 5원 헤테로아릴이고, 상기 3 내지 6원 시클로알킬 및 5원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 각각 독립적으로 히드록시, 시아노, 아미노, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는 ,  및  로부터 선택되고, G^1은 질소 원자 또는 CR^G이고, G^2는 질소 원자 또는 CR^G이고, R^{01}은 히드록시, 시아노, 아미노 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고, 각 R^G 및 R^N은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; u3은 1 또는 2이며;

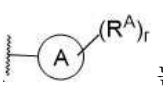
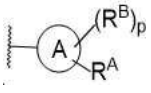
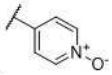
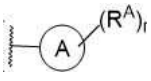
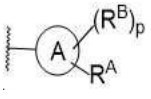
[0360] 일부 실시양태에서, 각 R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 불소 원자, 염소 원자, 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-NR^3R^4$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^3R^4$, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴, 5 내지 14원 헤테로아릴, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-5 내지 14 헤테로아릴 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-3 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 아세틸, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고; R^3, R^4, R^5, R^6 및 v는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0361] 일부 실시양태에서, R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 히드록시, 아미노, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-NH_2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌$-NH_2$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, 3 내지 8원 시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클릴, 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 8원 시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클릴, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0362] 일부 실시양태에서, R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 , , , ,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^A는  또는  이다.

[0363] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능

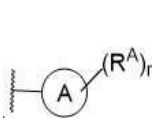
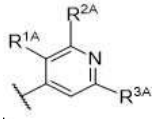
한 염에 있어서,  는  이고, 각 R^B는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 아미노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 고리 A 및 R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0364] 바람직하게는,  는  이고, R^B는 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; p는 0, 1 및 2로부터 선택되고, 고리 A는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및  로부터 선택되고, R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 보다 바람직하게는,  는  이고, R^B는 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; p는 0 또는 1이고, 고리 A는 페닐, 피리딜 및 피리미디닐로부터 선택되고; R^A는 아미노, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{01}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0365] 본 개시의 일부 실시양태에서, 각 R^B는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐이고; 일부 실시양태에서, R^B는 F이다.

[0366] 본 개시의 일부 실시양태에서, 각 R^B는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; 및/또는 p는 0 또는 1이고; 일부 실시양태에서, 각 R^B는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐이고, 및/또는 p는 0 또는 1이다.

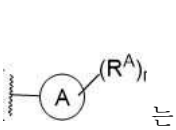
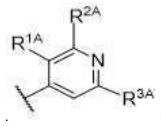
[0367] 본 개시의 일부 실시양태에서, p는 0 또는 1이고; 일부 실시양태에서, p는 0이고; 일부 실시양태에서, p는 1이다.

[0368] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,  는  이고, R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-NR^3R^4$, $-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^3R^4$, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌$-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴, 5 내지 14원 헤테로아릴, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-5 내지 14 헤테로아릴 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-3 내지 10원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}, R^3, R^4, R^5, R^6 및 v는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0369] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^A는 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6}

알콕시로부터 선택된다.

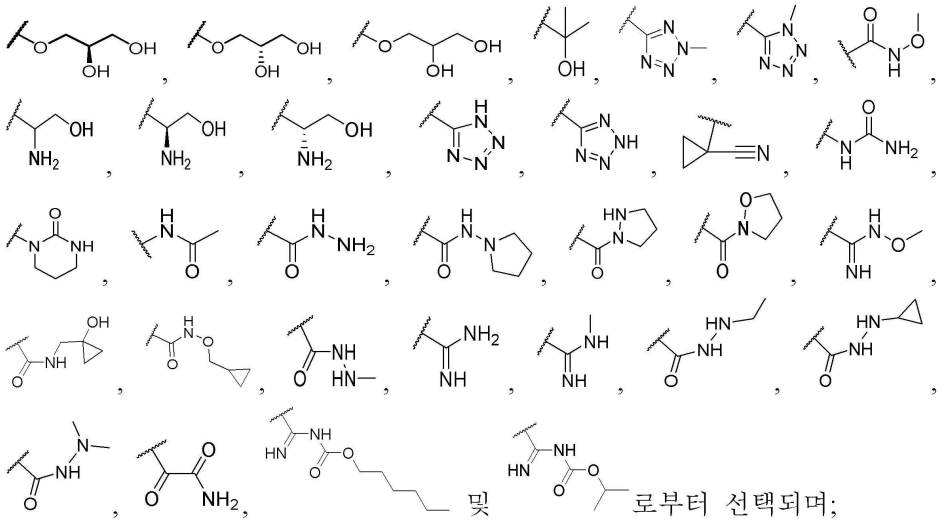
[0370] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II') 또는 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, r-1은 0, 1 또는 2이고; 일부 실시양태에서 r-1은 0이고; 일부 실시양태에서 r-1은 1이다.

[0371] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,  는  이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬 및 C_{1-6} 히드록시알콕시로부터 선택되고; R^{3A}는 할로겐, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 알케닐, $-NR^3R^4$, -알킬렌-NR^3R^4, -O-알킬렌-NR^3R^4, $-C(=NR^5)R^6$, $-S(O)_vNR^3R^4$, $-NR^5S(O)_vR^6$, $-S(O)_vR^6$, $-S(=NR^5)(O)R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^5-OR^6$, $-P(O)R^7R^8$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$, -C(O)-C(O)-NR^3R^4, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-알킬렌-헤테로아릴 및 -O-알킬렌-헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 알케닐, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}, R^3, R^4, R^5, R^6 및 v는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0372] 일부 실시양태에서, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬 및 C_{1-6} 히드록시알콕시로부터 선택되고; R^{3A}는 히드록시, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬렌, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH C_{1-6} 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되며;

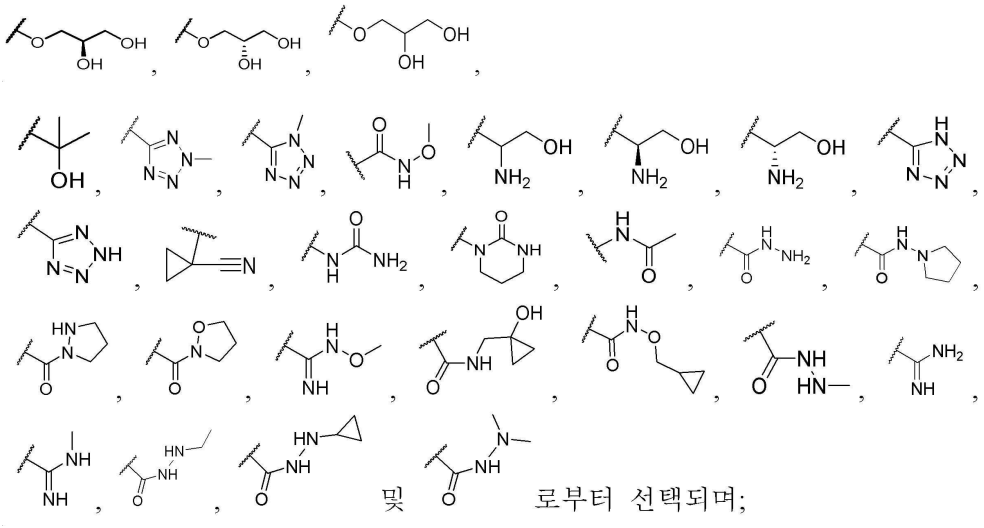
[0373] 바람직하게는, R^{1A} 및 R^{2A}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; R^{3A}는 히드록시, 아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-NH_2, 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴 및 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-5 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬렌, 페닐 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 선택적으로 치환되고; R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH C_{1-6} 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 10원 시클로알킬, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0374] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II) 또는 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3A}는 F, Cl, 아미노,



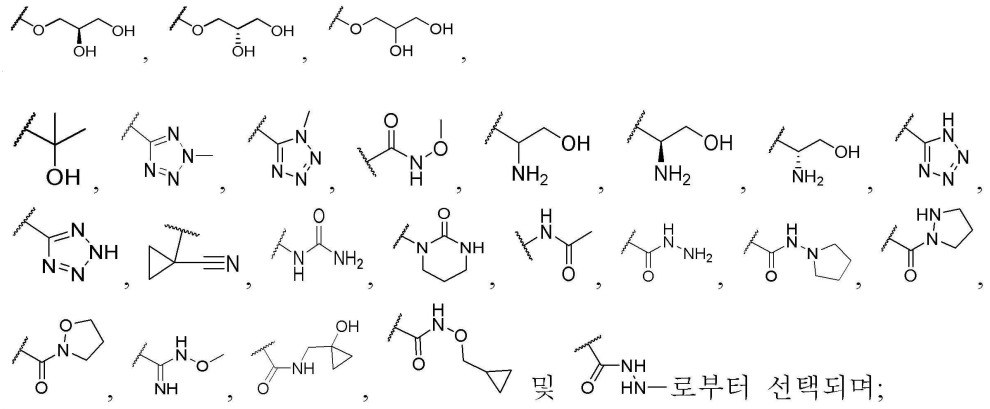
로부터 선택되며;

[0375] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노,

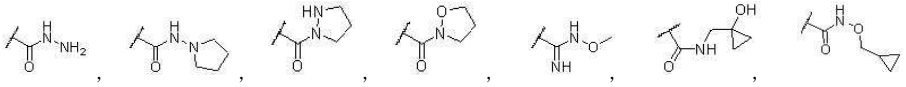
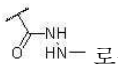


로부터 선택되며;

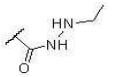
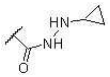
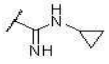
[0376] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 아미노,

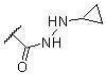


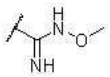
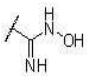
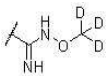
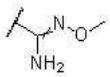
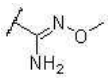
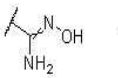
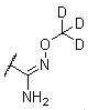
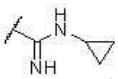
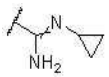
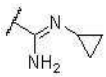
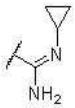
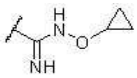
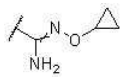
로부터 선택되며;

[0377] 일부 실시양태에서, R^{3A}는  및  로부터 선택되며;

[0378] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 ,  및  로부터 선택되며;

[0379] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 , , , , , , ,  및  로부터 선택되며;

[0380] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 , , ,  및  로부터 선택되며;

[0381] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 및 로부터 선택되며;

[0382] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 , , , , , 및 로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 또는 이고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 또는 이고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 이고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 이며;

[0383] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(O)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-$알킬렌-Cy, $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 및 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$로부터 선택되고, 상기 알킬렌은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, Cy, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^{01}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$, $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-$알킬렌-Cy, $-C(O)NR^5-O-$알킬렌-시클로알킬, $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 및 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$로부터 선택되고, 상기 알킬렌은 선택적으로 1개 이상의 R^{01}에 의해 치환되고, Cy, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^{01}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 또는 $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$이고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$이고, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$이고, R^3, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0384] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(=NR^5)NR^3R^4$이고, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 $-C(=NR^5)NR^3R^4$이고, R^3, R^4 및 R^5는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6}

알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되며;

[0385] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 -C(O)-C(O)-NR^3R^4이고, R^3 및 R^4는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^{3A}는 -C(O)-C(O)-NR^3R^4이고, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0386] 일부 실시양태에서, R^{3A}는 -C(O)NR^5-NR^3R^4 또는 -C(=NR^5)NR^3-OR^6이고, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0387] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1) 또는 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, Cy는 3 내지 6원 시클로알킬이고, 상기 3 내지 6원 시클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 아미노, 시아노 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 일부 실시양태에서, Cy는 시클로프로필이고, 이는 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; 일부 실시양태에서 Cy는  이고; 일부 실시양태에서, Cy는 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되고, 상기 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸은 할로겐, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시 및 히드록시로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0388] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 더욱 바람직하게는, R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이다.

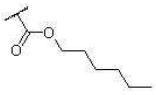
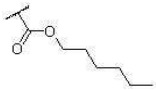
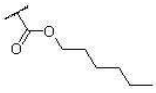
[0389] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 옥소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상에 의해 치환되며;

[0390] 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^3은 에틸 또는 시클로프로필이며;

[0391] 일부 실시양태에서, R^3은 3 내지 6원 시클로알킬이고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, OR^{23}, 3 내지 6원 시클로알킬 및 C(O)OR^{23}으로부터 선택되고, R^{23}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, OR^{23}, 3 내지 6원 시클로알킬 및 C(O)OR^{23}으로부터 선택되고, R^{23}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이며;

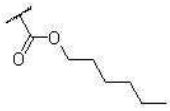
[0392] 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3 내지 6원 시클로알킬 및 C(O)OR^{23}으로부터 선택되고, R^{23}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0393] 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이며;

[0394] 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되며;

[0395] 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^3은 메틸이고; 일부 실시양태에서, R^3은 에틸이고; 일부 실시양태에서, R^3은 히드록시이고; 일부 실시양태에서, R^3은 메톡시이고; 일부 실시양태에서, R^3은 시클로프로필이고; 일부 실시양태에서, R^3은 $C(O)OR^{23}$이고, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이다.

[0396] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^4는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고, 일부 실시양태에서, R^4는 수소 원자 또는 메틸이고; 일부 실시양태에서, R^4는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^4는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^4는 메틸 또는 에틸이다.

[0397] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, OR^{23} 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 및/또는 R^4는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 중수소화 C_{1-6} 알콕시, -O-3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이고; 및/또는 R^4는 수소 원자이고; 일부 실시양태에서, R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 및/또는 R^4는 수소 원자이다.

[0398] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{20} 및 R^{21}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 할로겐화 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 히드록시알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{20} 및 R^{21}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{20}은 수소 원자이고, R^{21}은 C_{1-8} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{20}은 수소 원자이고, R^{21}은 n-헥실이다.

[0399] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서,

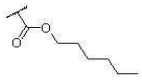
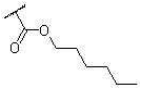
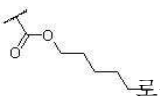
R^{23}은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 히드록시알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 할로겐화 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 히드록시알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 수소 원자, C_{1-8} 알킬 및 중수소화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 시클로프로필, 이소프로필 및 n-헥실로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 수소 원자 또는 메틸이고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 수소 원자, 메틸 및 중수소화 메틸로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{23}은 이소프로필 또는 n-헥실이다.

[0400] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{22}는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^{22}는 수소 원자이다.

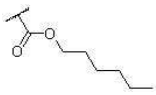
[0401] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^5는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^5는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자이며;

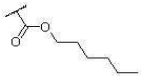
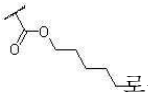
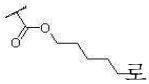
[0402] 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, OR^{23}, 3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

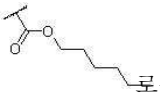
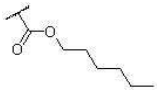
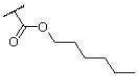
[0403] 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 중수소 원자, C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 중수소화 C_{1-6} 알콕시, 3 내지 6원 시클로알킬, -O-3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 중수소화 C_{1-6} 알콕시, -O-3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 중수소화 C_{1-6} 알콕시, -O-3 내지 6원 시클로알킬 및 $C(O)OR^{23}$으로부터 선택되고, R^{23}은 C_{1-8} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^5는 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

[0404] 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 중수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필, -O-시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 메틸, 히드록시, 메톡시, OCD_3,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, -O-시클로프로필,  및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^5는 히드록시 또는 메톡시이며;

[0405] 일부 실시양태에서, R^5는 메틸이고; 일부 실시양태에서, R^5는 중수소화 메틸이고; 일부 실시양태에서, R^5는 히드록시이고; 일부 실시양태에서, R^5는 메톡시이고; 일부 실시양태에서, R^5는 중수소화 메톡시이고; 일부 실시양태에서, R^5는 OCD_3이고; 일부 실시양태에서, R^5는 시클로프로필 또는 -O-시클로프로필이고; 일부 실시양태에서, R^5

는  또는 이고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시 및 -O-시클로프로필로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^5는 수소 원자, 메틸, 히드록시 및 메톡시로부터 선택된다.

[0406] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이고, R^5는 수소 원자, 중수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필, -O-시클로프로필,  및 로부터 선택되고; 또는 R^5는 수소 원자이고, R^4는 수소 원자이고, R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필,  및 로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이고, R^5는 수소 원자, 중수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필, -O-시클로프로필,  및 로부터 선택된다.

[0407] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (IV), (VI)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3a} 및 R^4는 모두 수소 원자이고, R^5는 수소 원자, 중수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필, -O-시클로프로필,  및 로부터 선택되고; 또는 R^5는 수소 원자이고, R^4는 수소 원자이고, R^{3a}는 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필,  및 로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{3a} 및 R^4는 모두 수소 원자이고, R^5는 수소 원자, 중수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필, -O-시클로프로필,  및 로부터 선택된다.

[0408] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^6은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^6은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 더욱 바람직하게는, R^6은 C_{1-6} 알킬이고; 가장 바람직하게는, R^6은 CH_3이며;

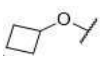
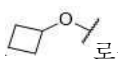
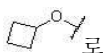
[0409] 일부 실시양태에서, R^6은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^6은 C_{1-6} 알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^6은 C_{1-6} 알킬 또는 3 내지 6원 시클로알킬 C_{1-6} 알킬이고; 일부 실시양태에서, R^6은 CH_3 또는 이고; 일부 실시양태에서, R^6은 수소 원자이며;

[0410] 일부 실시양태에서, R^6은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 중수소화 C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^6은 수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸 및 시클로프로필로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^6은 수소 원자, 메틸 및 중수소화 메틸로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^6은 수소 원자 또는 메틸이다.

[0411] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 히드록시알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 더욱 바람직하게는, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 가장 바람직하게는, R^7 및 R^8은 모두 CH_3이고; 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 아미노이고; 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 메틸 또는 아미노이고; 일부 실시양태에서, R^7은 메틸이고, R^8은 아미노이다.

[0412] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, 아미노, -NH 알킬, -N(알킬)$_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, 3 내지 6원 시클로알킬 및 3 내지 6원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 옥소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{01}은 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, 옥소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{01}은 중수소 원자이다.

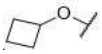
[0413] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{X1}은 수소 원자, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 3 내지 6원 시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클릴, 3 내지 6원 시클로알킬옥시 및 4 내지 7원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고, 상기 3 내지 6원 시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클릴, 3 내지 6원 시클로알킬옥시 및 4 내지 7원 헤테로시클릴옥시는 각각 독립적으로 1개 이상의 R^{03}에 의해 선택적으로 치환되고, R^{03}은 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{X1}은 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐화 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; 가장 바람직하게는, R^{X1}은 메톡시이며;

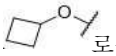
[0414] 일부 실시양태에서, R^{X1}은 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 6원 시클로알킬옥시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 히드록시이고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은  이고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시 및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 히드록시, 메톡시, OCD_3 및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 중수소화 메톡시이고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 OCD_3이다.

[0415] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{X2}는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 3 내

지 6원 시클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{X2}는 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, R^{X2}는 할로겐이고; 가장 바람직하게는, R^{X2}는 불소 원자이다.

[0416] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{X3}은 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 3 내지 6원 시클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{X3}은 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, R^{X3}은 할로겐이고; 가장 바람직하게는, R^{X3}은 불소 원자이다.

[0417] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} 알콕시, 3 내지 6원 시클로알킬옥시 및 3 내지 6원 헤테로시클릴옥시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 6원 시클로알킬옥시로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 F, 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택된다.

[0418] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{X1}은 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 3 내지 6원 시클로알킬옥시로부터 선택되고, 및/또는 R^{X2}는 할로겐이고, 및/또는 R^{X3}은 할로겐이고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고, 및/또는 R^{X2}는 F이고, 및/또는 R^{X3}은 F이다.

[0419] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{X4} 및 R^{X5}는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐화 C_{1-6} 알킬 및 할로겐화 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{X4} 및 R^{X5}는 모두 수소 원자이다.

[0420] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{7a} 및 R^{8a}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{8a}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 F이다.

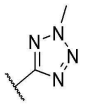
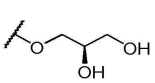
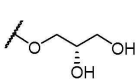
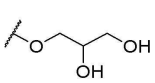
[0421] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, n은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고; 바람직하게는, n은 0 또는 1이고; 더욱 바람직하게는, n은 0이다.

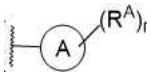
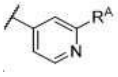
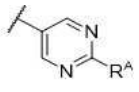
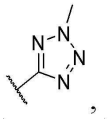
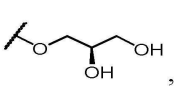
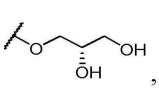
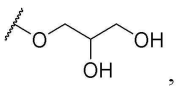
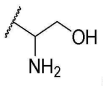
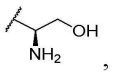
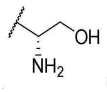
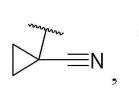
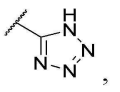
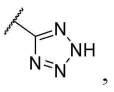
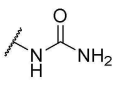
[0422] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, s는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고; 바람직하게는, s는 0 또는 1이고, 더욱 바람직하게는, s는 0이다.

[0423] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능

한 염에 있어서, r은 0, 1 및 2로부터 선택되고; 바람직하게는, r은 1이고; 일부 실시양태에서, r은 2이다.

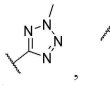
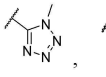
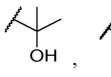
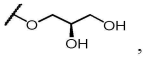
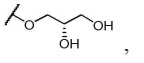
[0424] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, v는 1 또는 2이고; 바람직하게는, v는 2이다.

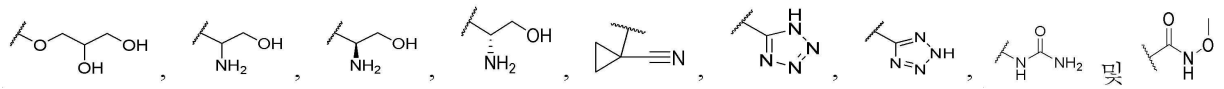
[0425] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a 및 R^b는 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고; R^c 및 R^d는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; X는 O이고; R'는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; 고리 A는 피리딜 또는 피리미디닐이고; R^A는 아미노, , , , ,  및 로부터 선택되고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이고; r은 1이다.

[0426] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, X는 O이고; 는  또는 이고, R^A는 아미노, , , , , , , , , , , , ,  및 로부터 선택되고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

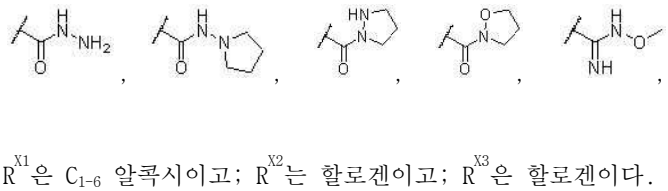
[0427] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, X는 O이고; 고리 A는 피리딜 또는 피리미디닐이고; r-1은 0이고; R^5는 수소 원자이고; R^{3a}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; R^4는 수소 원자 또는 메틸이고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

[0428] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, X는 O이고; 고리 A는 피리딜 또는 피리미디닐이고; r-1은 0이고; R^5는 수소 원자이고; R^3은 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; R^4는 수소 원자 또는 메틸이고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

[0429] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{3A}는 , , , , ,

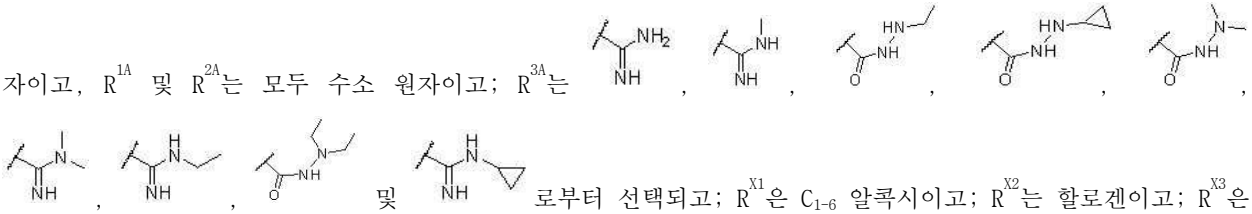


로부터 선택되고; R^{X1}은 메톡시이고; R^{X2}는 불소 원자이고; R^{X3}은 불소 원자이다.

[0430] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고, R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{3A}는  로부터 선택되고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

[0431] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고, R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{3A}는 $-C(O)NR^{5}-NR^{3}R^{4}$ 또는 $-C(=NR^{5})NR^{3}-OR^{6}$이고, R^{3}, R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

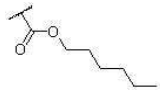
[0432] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고, R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{3A}는 $-C(=NR^{5})NR^{3}R^{4}$이고, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

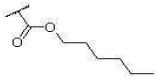
[0433] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고, R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{3A}는  로부터 선택되고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

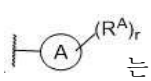
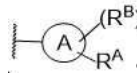
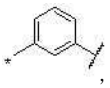
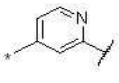
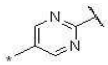
[0434] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고, R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{5}는 수소 원자이고; R^{3a}는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; R^{4}는 수소 원자 또는 메틸이고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이다.

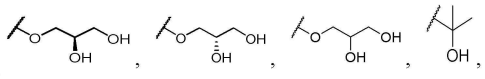
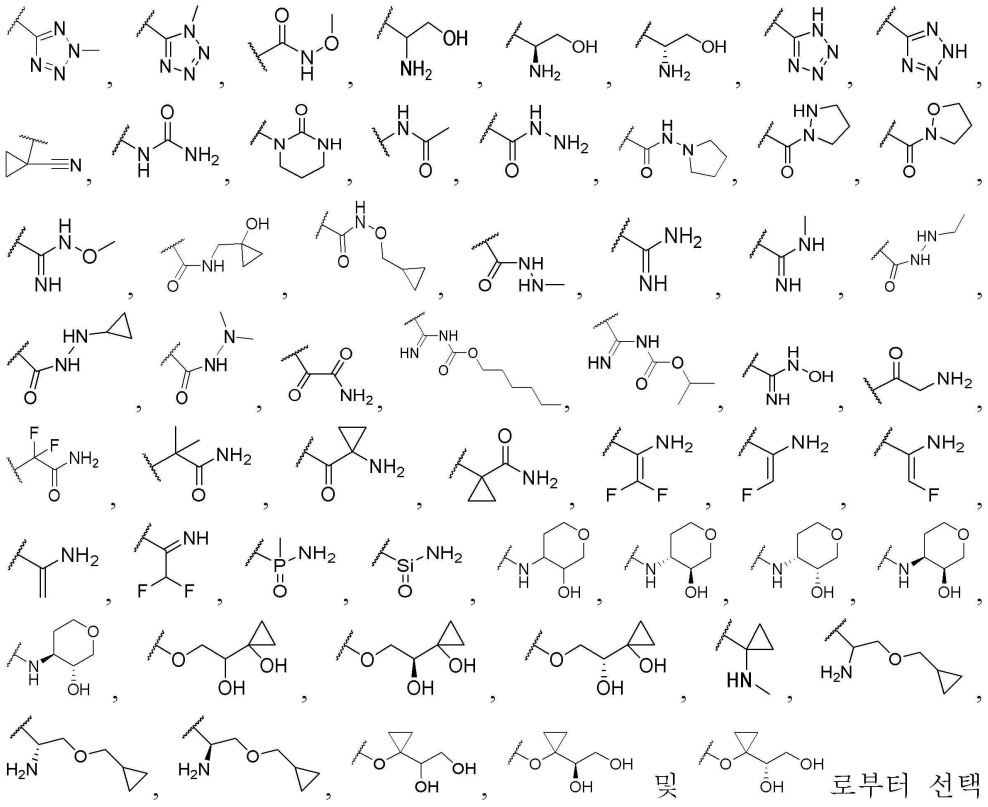
[0435] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{a}는 C_{1-6} 알킬이고, R^{b}는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^{c}는 수소 원자이고, R^{d}는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{5}는 수소 원자이고; R^{3}은 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 6원 시클로알킬로부터 선택되고; R^{4}는 수소 원자 또는 메틸이고; R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이

다.

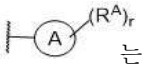
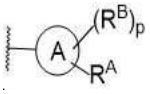
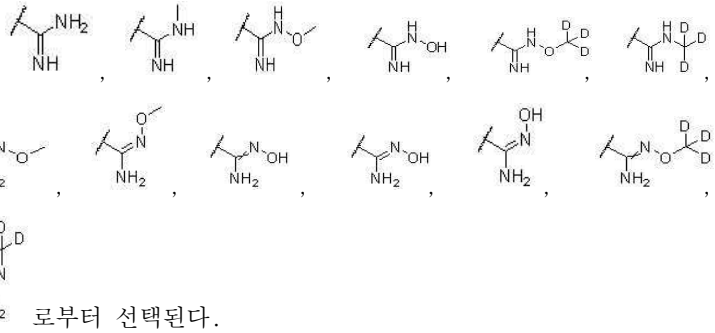
[0436] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; Q는 CR^{5A}, N 및 N^+-O^-로부터 선택되고; R^{5A}는 할로겐이고; R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되고; R^4는 수소 원자 또는 메틸이고; R^5는 수소 원자이다.

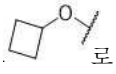
[0437] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, X는 O이고; R^a는 C_{1-6} 알킬이고, R^b는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 C_{1-6} 알킬이고, R'는 수소 원자이고, R^{X1}은 C_{1-6} 알콕시이고; R^{X2}는 할로겐이고; R^{X3}은 할로겐이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; Q는 CR^{5A}, N 및 N^+-O^-로부터 선택되고; R^{5A}는 할로겐이고; R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시, 시클로프로필,  및  로부터 선택되고; R^4는 수소 원자 또는 메틸이다.

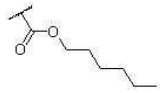
[0438] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; X는 O이고, R'는 수소 원자이고;  는  이고, 각 R^b는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로겐이고, p는 0 또는 1이고; 고리 A는 ,  및  로부터 선택되고, 여기서, * 단은 -NR'에 연결되고, 〰 단은 R^A에 연결되며;

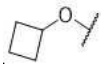
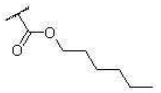
[0439] R^A는 F, Cl, 아미노, 시아노, , 로부터 선택된다.

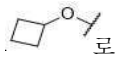
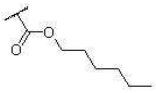
[0440]

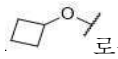
[0441] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시 및 로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; X는 O이고, R'는 수소 원자이고; 는 이고, R^B는 F이고, p는 0 또는 1이고; 고리 A는  또는 이고, 여기서, * 단은 -NR'에 연결되고, 단은 R^A에 연결되고; R^A는 로부터 선택된다.

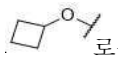
[0442] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및 로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; R'는 수소 원자이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; Q는 CR^{5A}, N 및 N^+-O^-로부터 선택되고; R^{5A}는 할로겐이고; R^3은 수소 원자, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 시클로프로필,

 및  로부터 선택되고; R^4는 수소 원자 또는 메틸이고; R^5는 수소 원자이다.

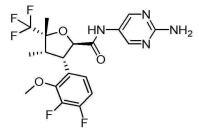
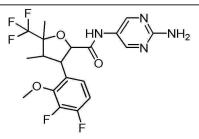
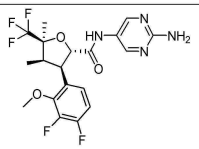
[0443] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시 및  로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; R'는 수소 원자이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; Q는 N 또는 CR^{5A}이고; R^{5A}는 F이고; R^3은 수소 원자이고, R^4는 수소 원자이고; R^5는 수소 원자, 중수소 원자, 메틸, 중수소화 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, 시클로프로필, -O-시클로프로필,  및  로부터 선택된다.

[0444] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; R'는 수소 원자이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; Q는 CR^{5A}, N 및 N^+-O^-로부터 선택되고; R^{5A}는 F이고; R^3은 수소 원자이고, R^4는 수소 원자이고; R^5는 수소 원자, 메틸, 히드록시, 메톡시, 중수소화 메톡시, -O-시클로프로필,  및  로부터 선택된다.

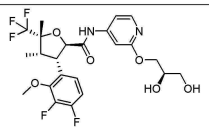
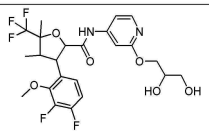
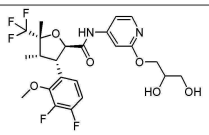
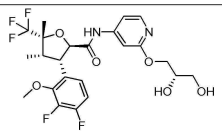
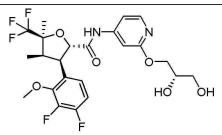
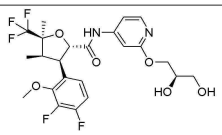
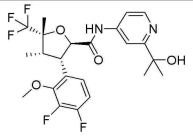
[0445] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; R'는 수소 원자이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^{3A}는  이다.

[0446] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 CH_3이고, R^b는 CF_3이고, R^c는 수소 원자이고, R^d는 CH_3이고; R^{X1}은 히드록시, 메톡시 및  로부터 선택되고, R^{X2}는 F이고, R^{X3}은 F이고; R'는 수소 원자이고; R^{1A} 및 R^{2A}는 모두 수소 원자이고; R^A는  또는  이다.

[0447] 표 A. 본 개시의 전형적인 화합물은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

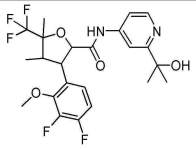
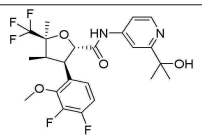
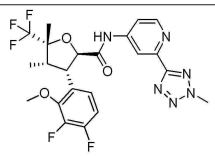
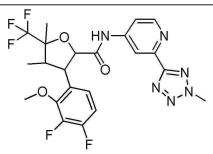
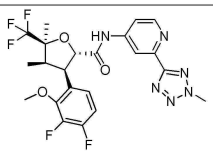
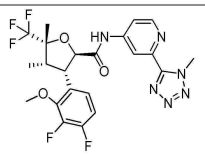
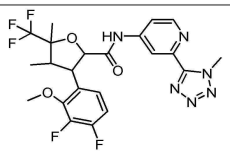
화합물 번호	화합물 구조	명명
1	 1	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아미노피리미딘-5-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **1**
		*N*-(2-아미노피리미딘-5-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-아미노피리미딘-5-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

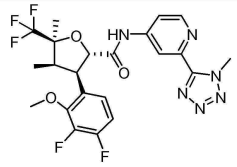
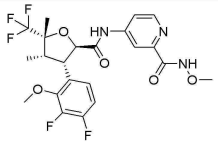
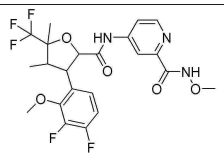
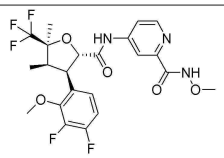
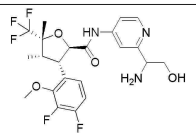
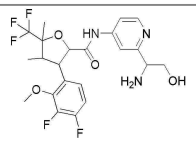
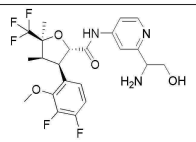
[0448]

2	 2	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*R*)-2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **2**
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*S*)-2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*S*)-2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*R*)-2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
3	 3	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **3**

[0449]

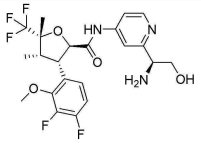
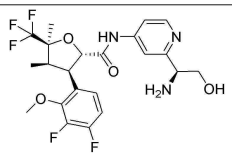
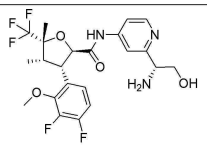
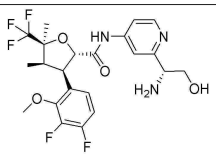
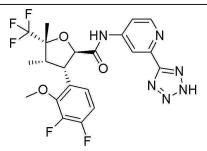
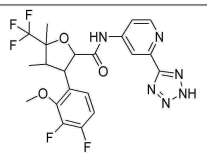
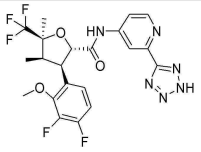
[0450]

		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
4-1	 4-1	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-1**
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
4-2	 4-2	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-2**
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

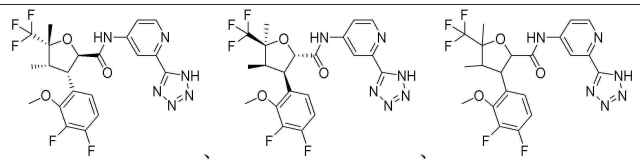
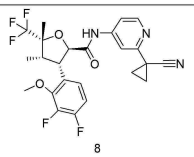
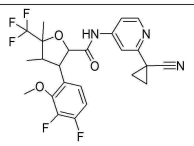
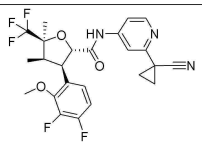
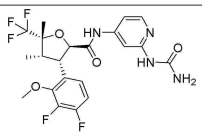
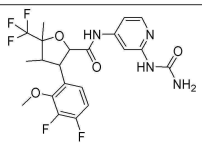
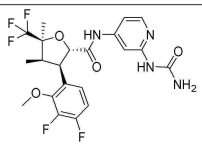
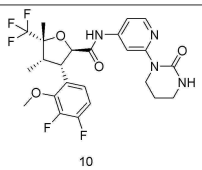
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
5	 5	4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드 **5**
		4-(3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드
		4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드
6	 6	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6**
		*N*-(2-(1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-(1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

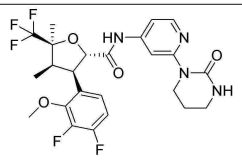
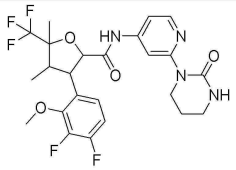
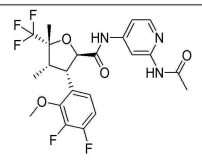
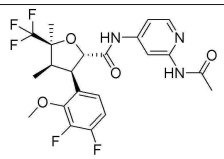
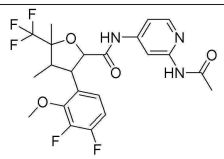
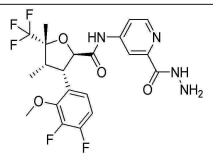
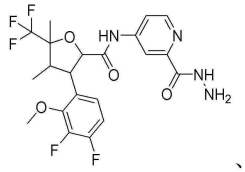
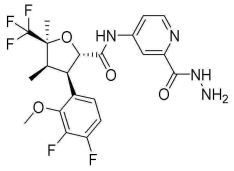
[0451]

[0452]

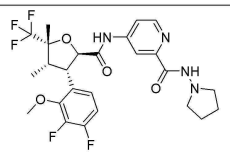
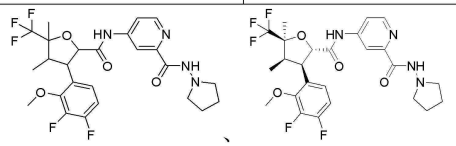
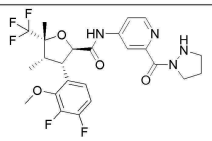
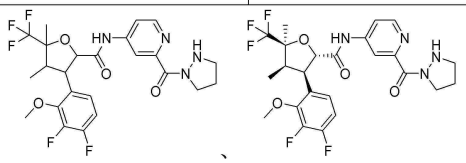
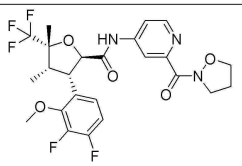
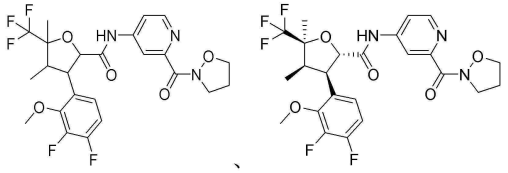
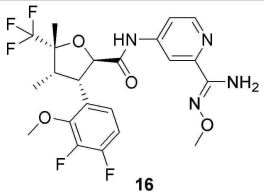
6-1	 6-1	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-1**
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-((*S*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
6-2	 6-2	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-2**
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-((*R*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
7	 7	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **7**
		*N*-(2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

[0453]

		
8	 8	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-시아노시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **8**
		*N*-(2-(1-시아노시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-(1-시아노시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
9	 9	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-*N*-(2-우레이도피리딘-4-일)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9**
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-*N*-(2-우레이도피리딘-4-일)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-*N*-(2-우레이도피리딘-4-일)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
10	 10	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **10**

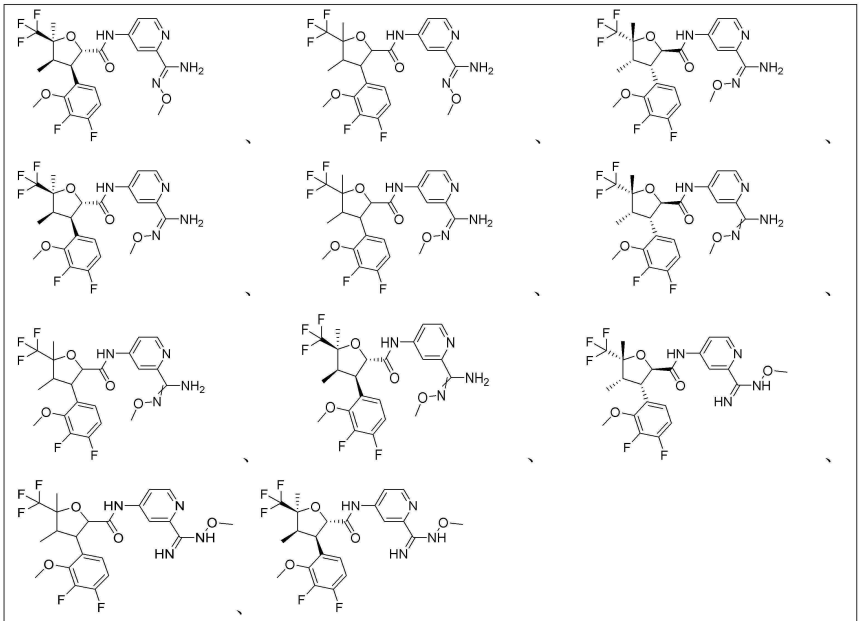
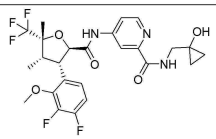
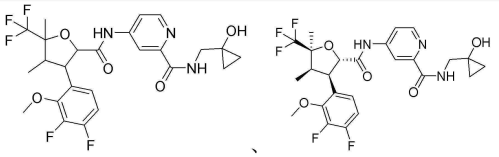
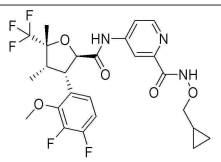
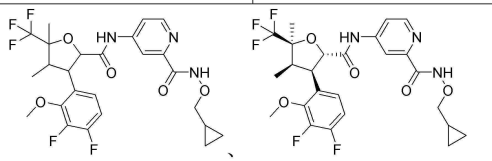
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
11	 11	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아세트아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **11**
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-아세트아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		*N*-(2-아세트아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
12	 12	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(히드라지노카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **12**
	 	

[0454]

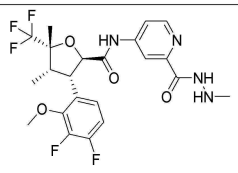
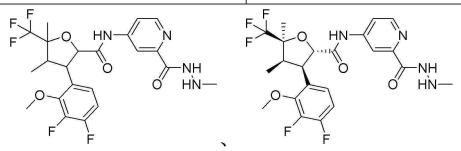
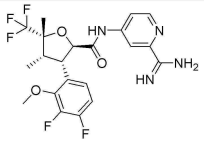
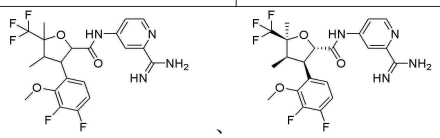
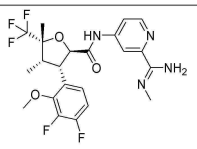
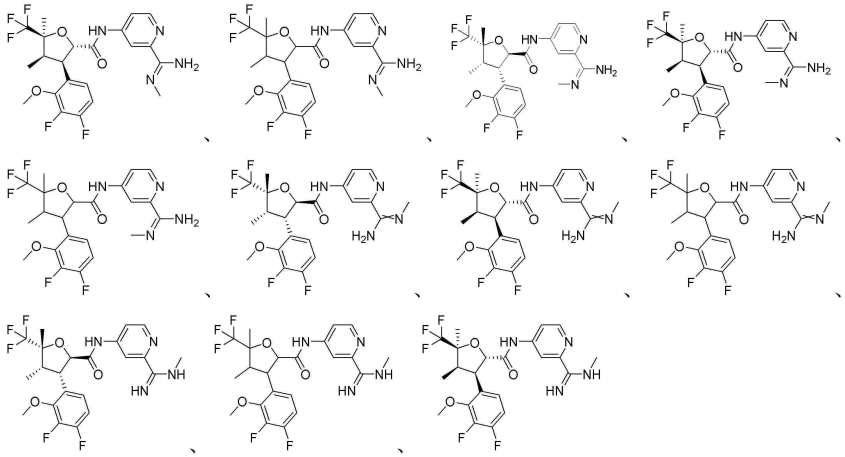
13	 13	4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-(피롤리딘-1-일)피리딘카르복스아미드 **13**
		
14	 14	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(피라졸리딘-1-카르보닐)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **14**
		
15	 15	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(이속사졸리딘-2-카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **15**
		
16	 **16**	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((Z)-(*N*′-메톡시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **16**

[0455]

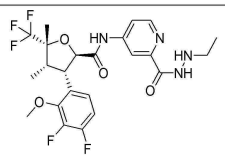
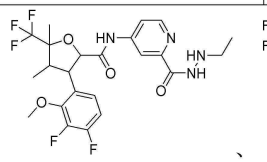
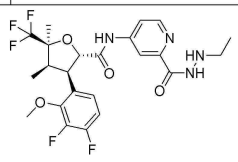
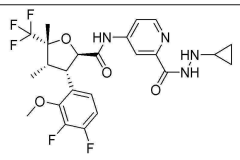
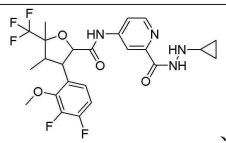
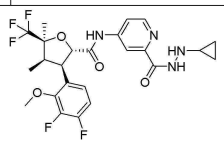
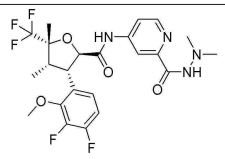
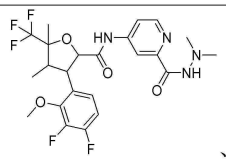
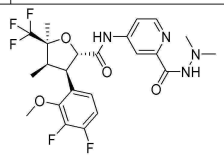
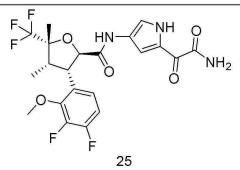
[0456]

<table>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>17</td><td>
17</td><td>4-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드-N-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피리딘카르복스아미드 17</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>18</td><td>
18</td><td>N-(시클로프로필메톡시)-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피리딘카르복스아미드 18</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

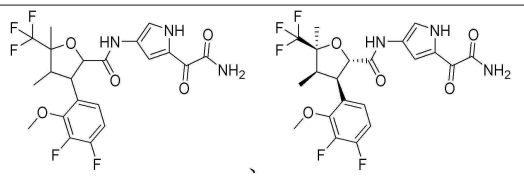
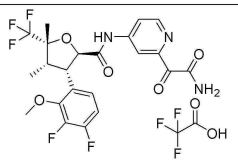
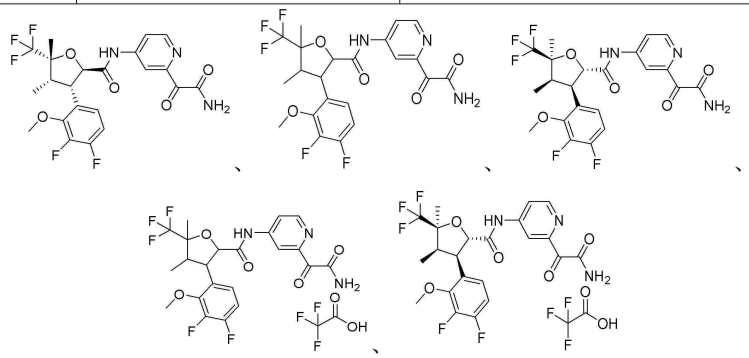
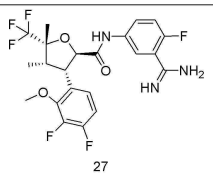
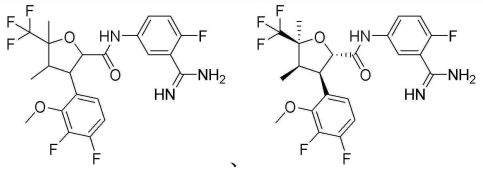
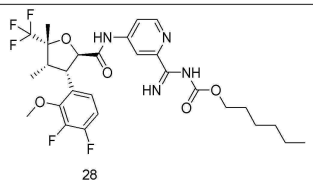
[0457]

19	 19	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **19**
		
20	 20	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-포름아미디노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **20**
		
21	 21	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-((*Z*)-*N*′-메틸포름아미디노)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **21**
		

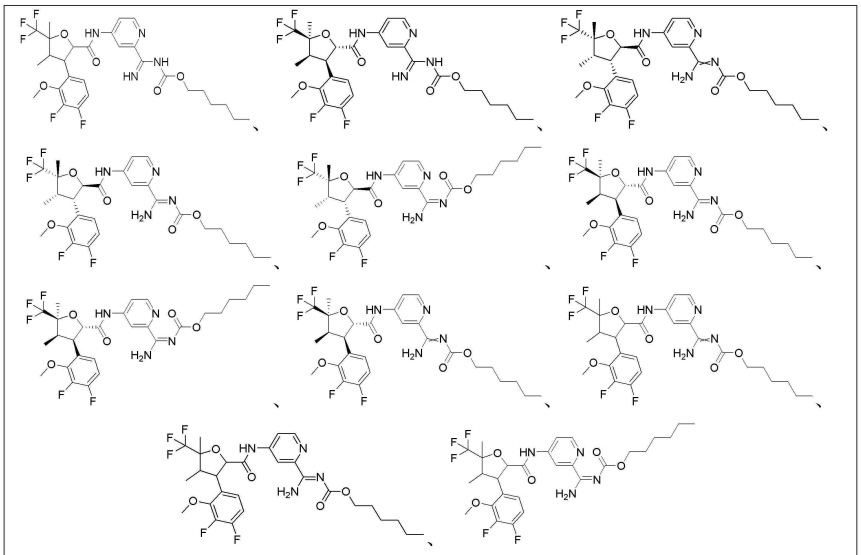
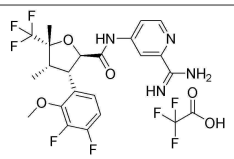
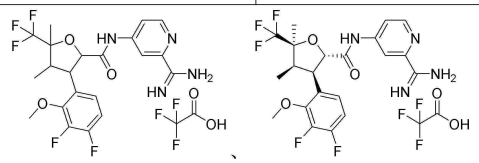
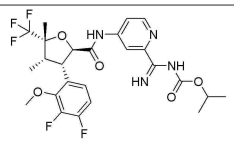
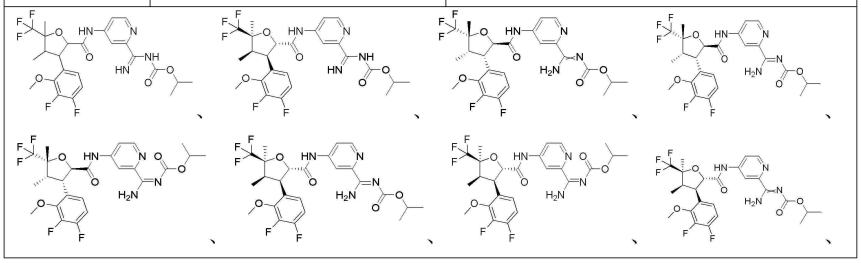
[0458]

22	 22	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-에틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **22**
	 、 	
23	 23	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-시클로프로필히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **23**
	 、 	
24	 24	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2,2-디메틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **24**
	 、 	
25	 25	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(5-(2-아미노-2-옥소아세틸)-1*H*-피롤-3-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **25**

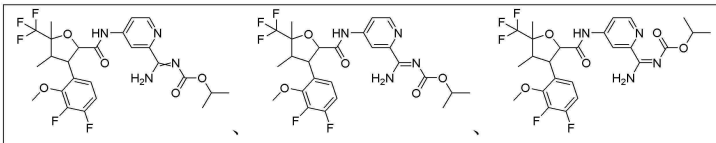
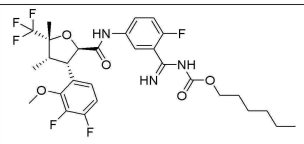
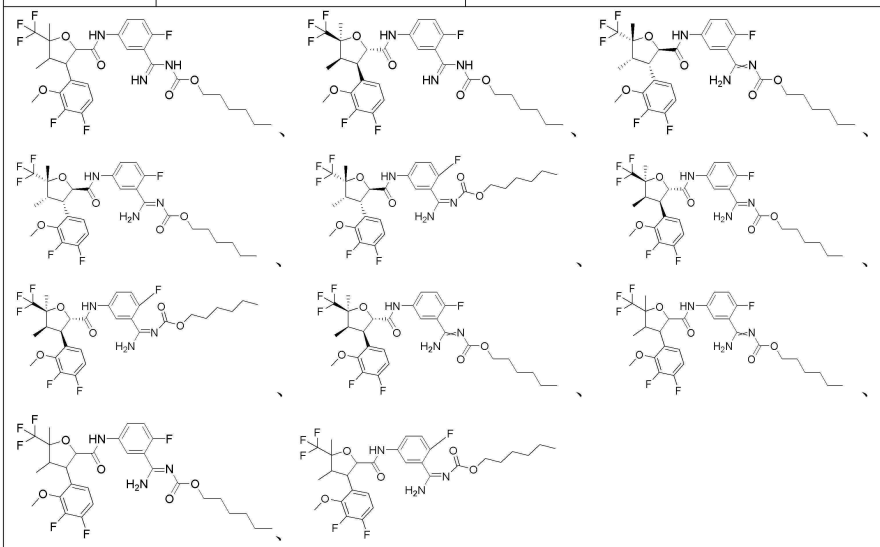
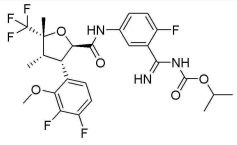
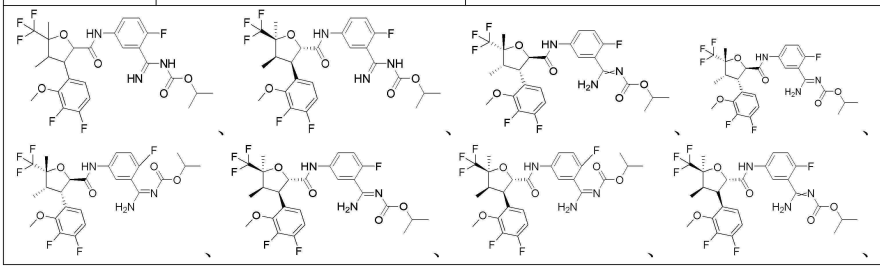
[0459]

		
26	 26	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-아미노-2-옥소아세틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 **26**
		
27	 27	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-포름아미디노-4-플루오로페닐)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **27**
		
28	 28	헥실 ((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(이미노)메틸)카르바메이트 **28**

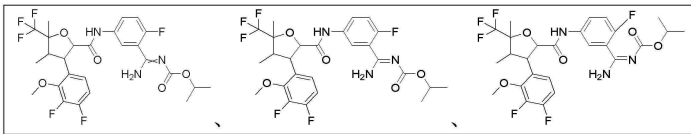
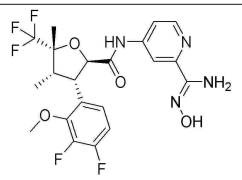
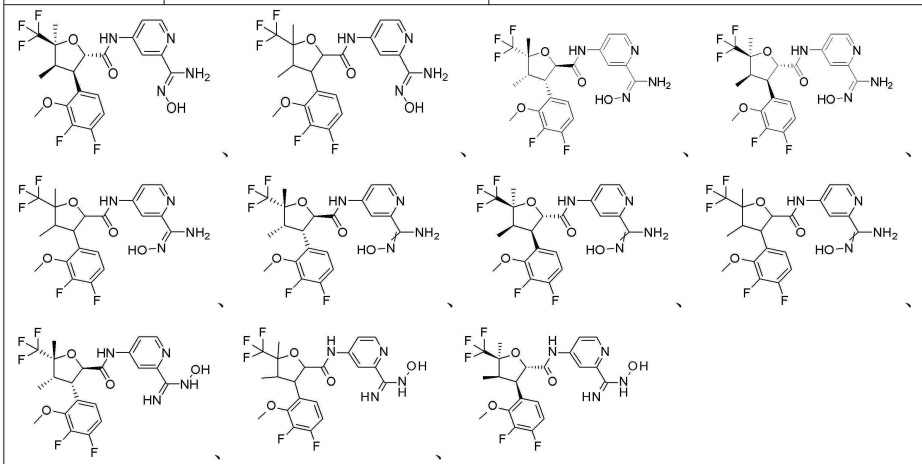
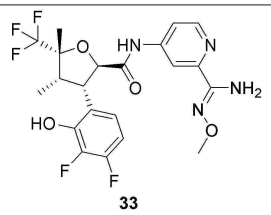
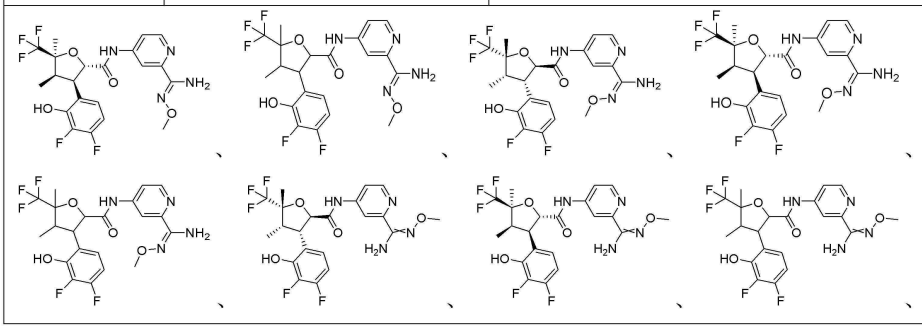
[0460]

<table>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>28a</td><td>
28a</td><td>(2R,3S,4S,5R)-N-(2-포름아미디노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 28a</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>29</td><td>
29</td><td>이소프로필 ((4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(이미노)메틸)카르바메이트 29</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

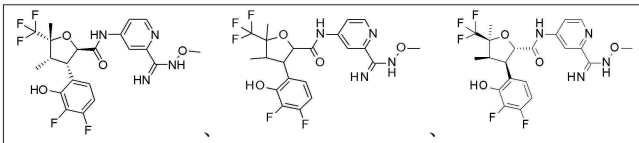
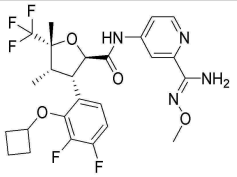
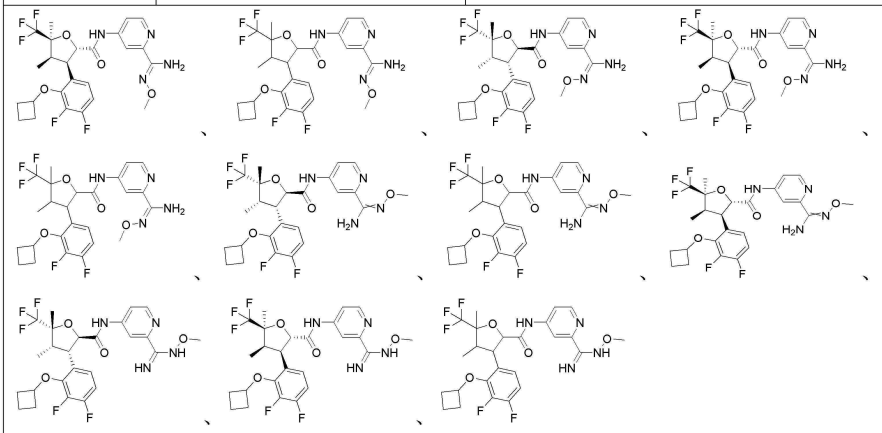
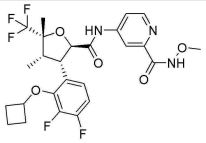
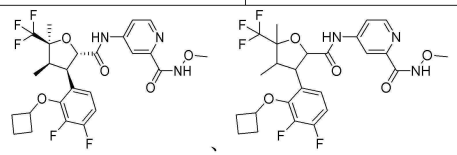
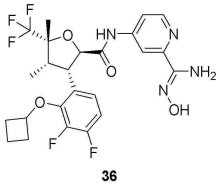
[0461]

		
30		헥실 ((5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-플루오로페닐)(이미노)메틸)카르바메이트 **30**
		
31		이소프로필 ((5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-플루오로페닐)(이미노)메틸)카르바메이트 **31**
		

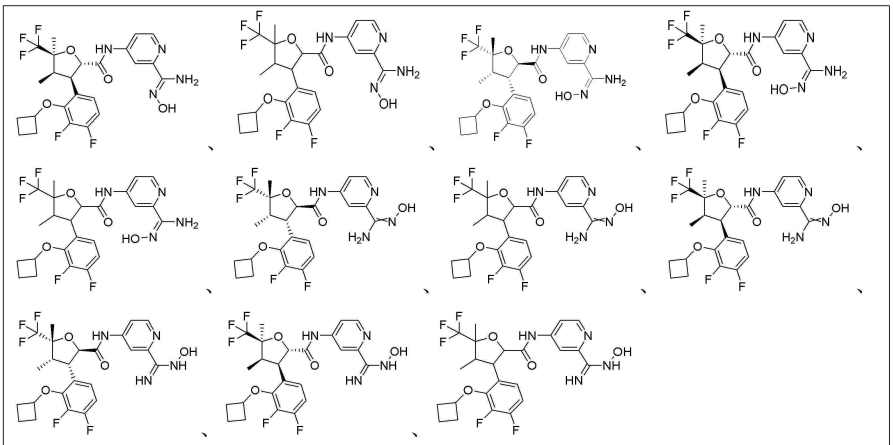
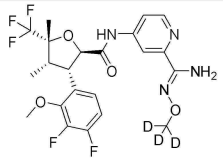
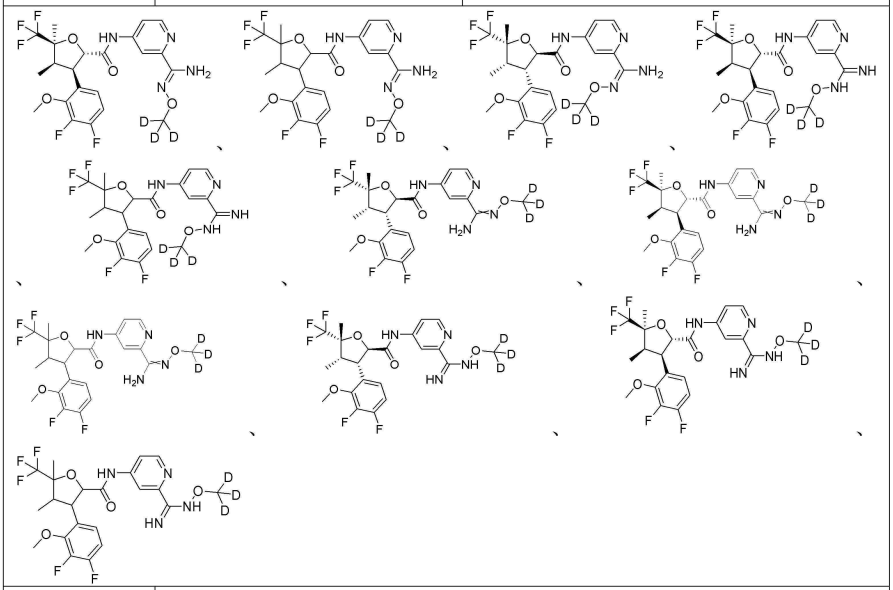
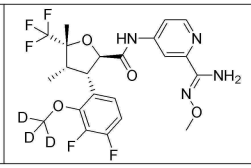
[0462]

<table>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>32</td><td>
32</td><td>(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-N-(2-((Z)-(N′-히드록시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 32</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>33</td><td>
33</td><td>(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-디플루오로-2-히드록시페닐)-N-(2-((Z)-(N′-메톡시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 33</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

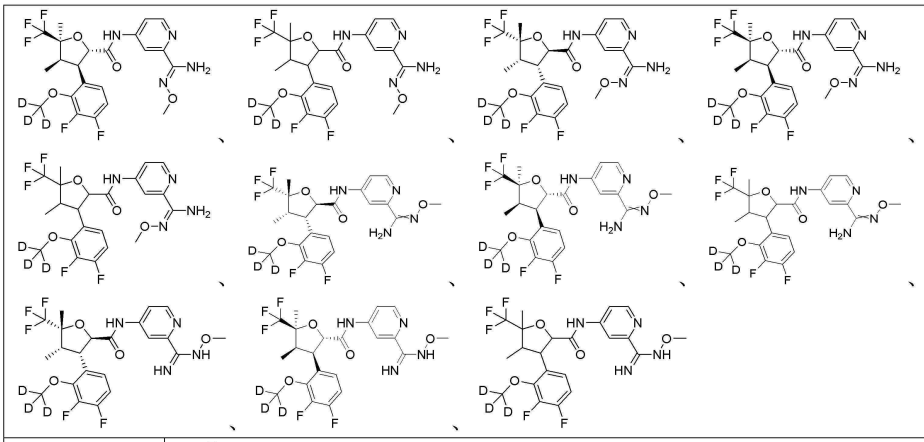
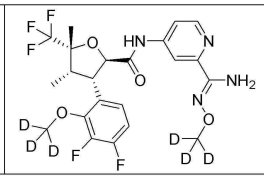
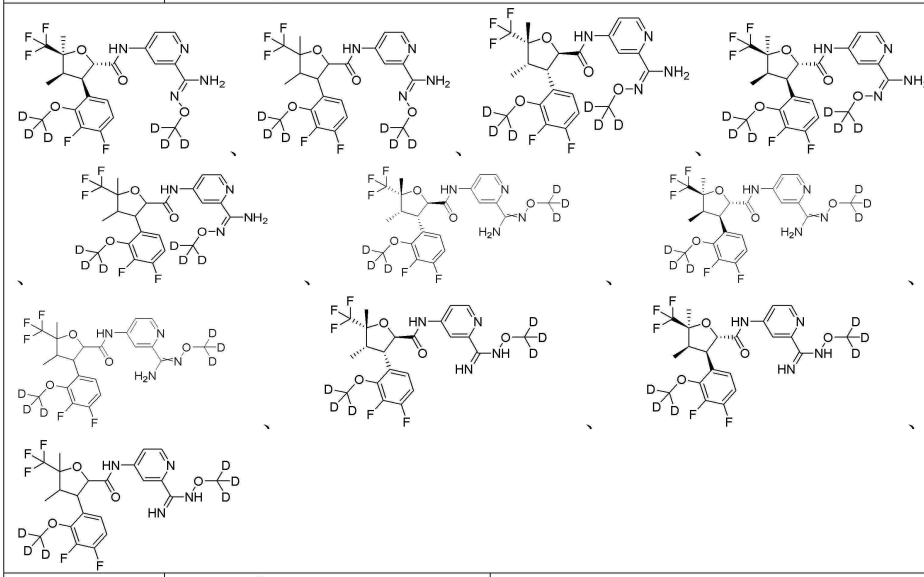
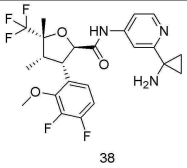
[0463]

		
34	 **34**	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*′-메톡시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **34**
		
35	 35	4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드 **35**
		
36	 **36**	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*′-히드록시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **36**

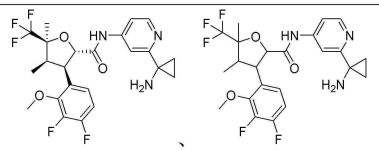
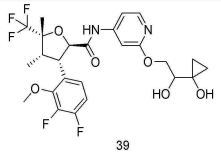
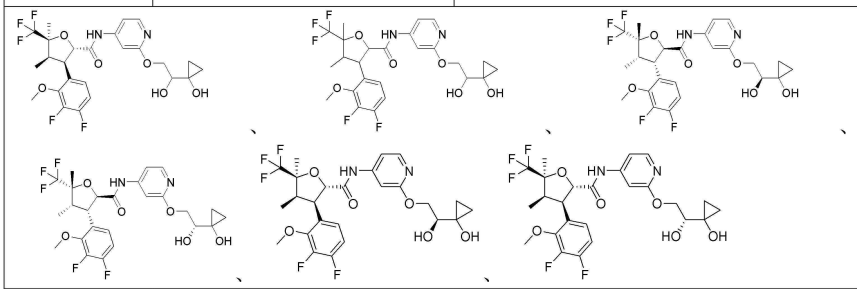
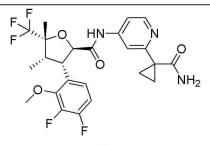
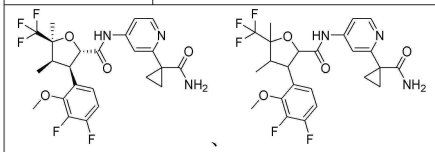
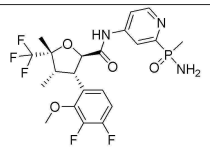
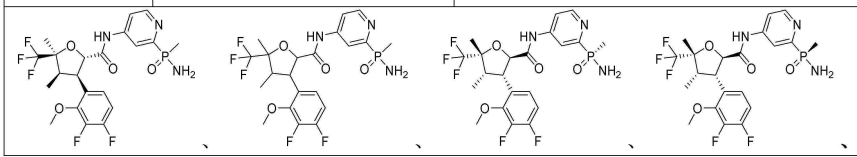
[0464]

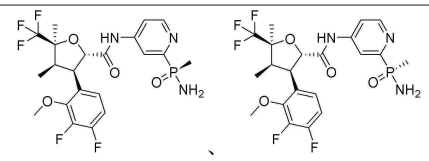
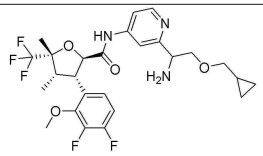
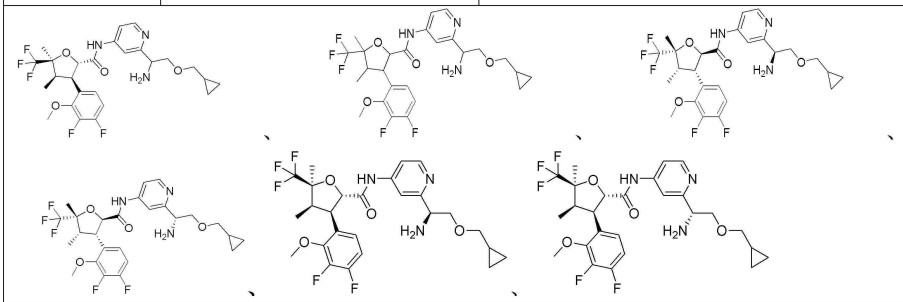
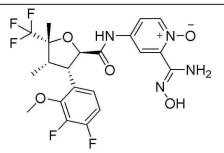
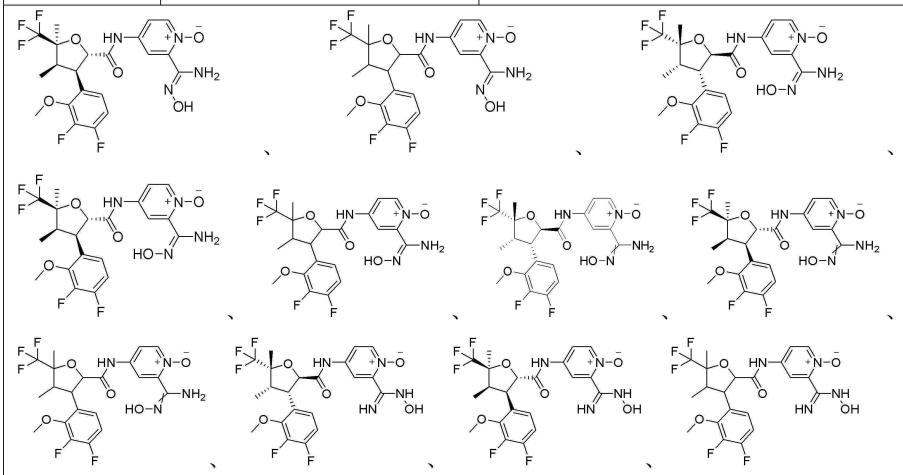
		
37	 37	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*′-메톡시-d_3)포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **37**
		
		

[0465]

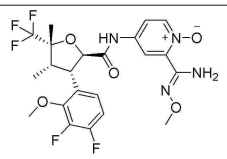
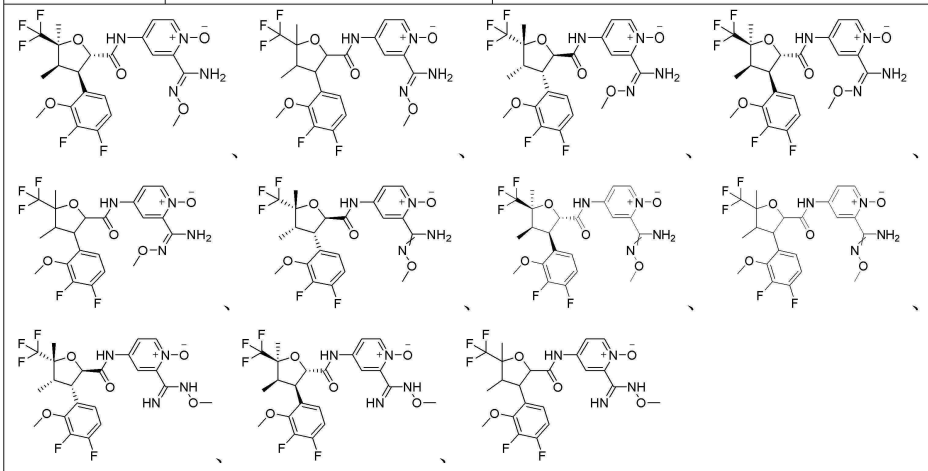
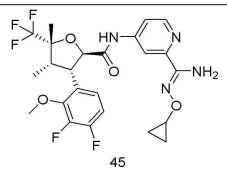
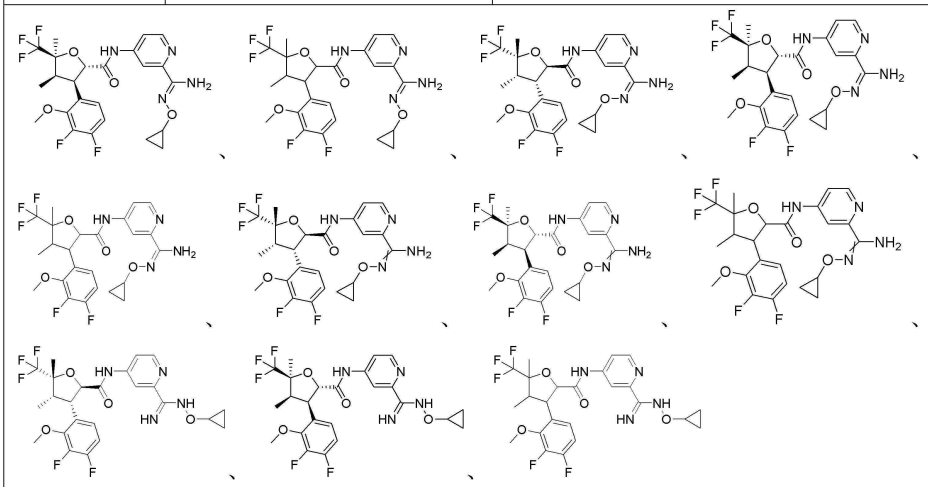
		
		
		
38	 38	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-아미노시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **38**

[0466]

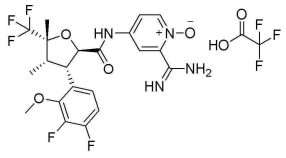
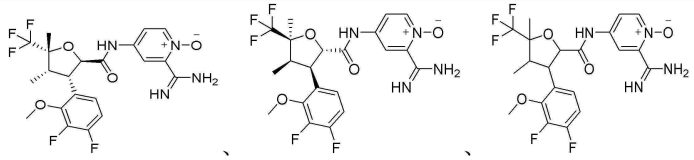
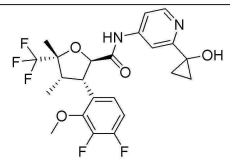
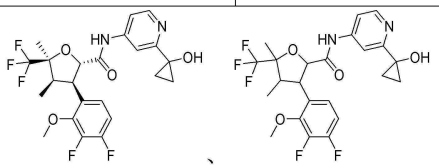
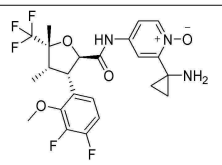
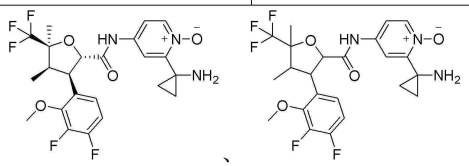
		
39	 39	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시-2-(1-히드록시시클로프로필)에톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **39**(부분입체 이성질체 혼합물)
		
40	 40	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-카르복스아미도시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **40**
		
41	 41	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(아미노(메틸)포스피닐)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **41**(부분입체 이성질체 혼합물)
		

		
42	 42	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*))-*N*-(2-(1-아미노-2-(시클로프로필메톡시)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **42**(부분입체 이성질체 혼합물)
		
43	 43	4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-((*Z*)-*N*'-히드록시포름아미디노)피리딘 1-옥사이드 **43**
		

[0467]

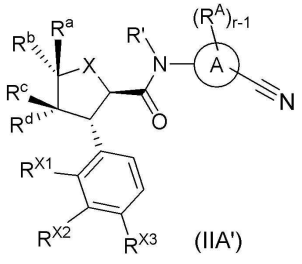
44	 44	4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-((*Z*)-*N*'-메톡시포름아미디노)피리딘 1-옥사이드 **44**
		
45	 45	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*'-시클로프로폭시포름아미디노)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **45**
		

[0468]

46	 46	2-포름아미디노-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘 1-옥사이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **46**
		
47	 47	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(1-히드록시시클로프로필)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **47**
		
		2-(1-아미노시클로프로필)-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘 1-옥사이드
		

[0469]

[0470] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

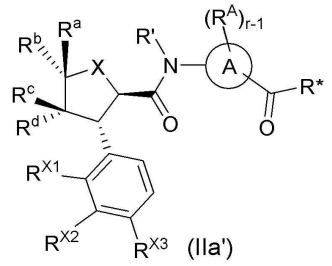


(IIA')

[0471]

[0472] 여기서, 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0473] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (IIa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

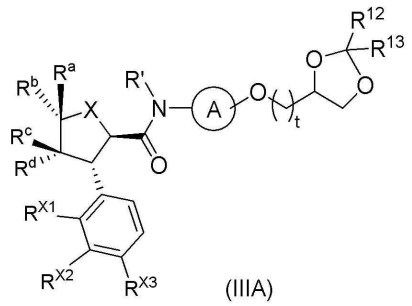
[0474] 

(IIa')

[0475] 여기서, R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0476] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0477] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (IIIA)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

[0478] 

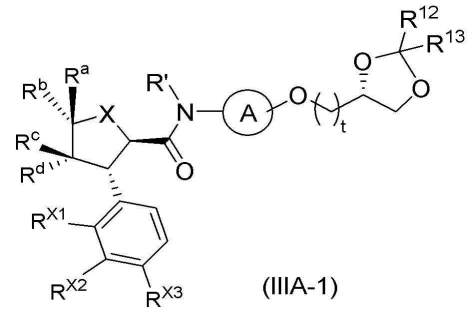
(IIIA)

[0479] 여기서, t는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0480] R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 모두 CH_3이며;

[0481] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0482] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (IIIA-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

[0483] 

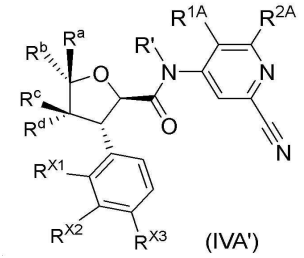
(IIIA-1)

[0484] 여기서, t는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0485] R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 모두 CH_3이며;

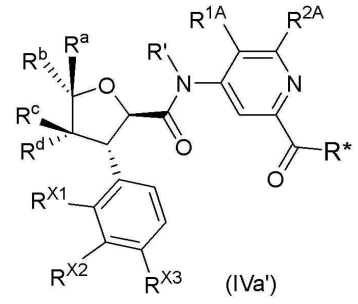
[0486] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (III-1)에 정의된 바와 같다.

[0487] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

[0488] 

[0489] 여기서, R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

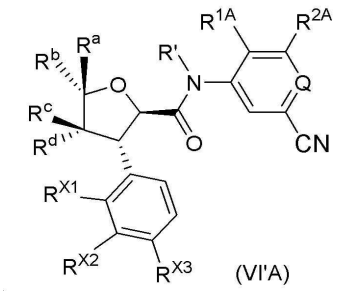
[0490] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (IVa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

[0491] 

[0492] 여기서, R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

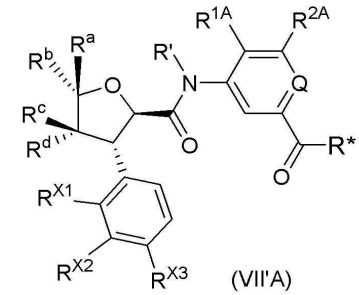
[0493] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0494] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

[0495] 

[0496] 여기서, Q, R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

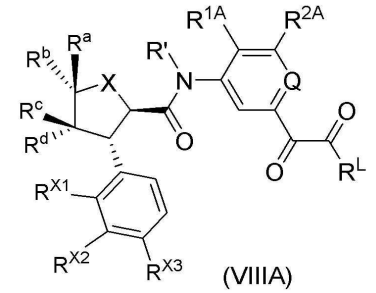
[0497] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (VII'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

[0498] 

[0499] 여기서, R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0500] Q, R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (VII')에 정의된 바와 같다.

[0501] 본 개시의 다른 일 측면에서 일반식 (VIIIA)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것으로,

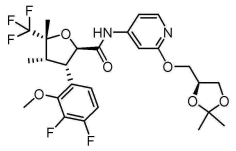
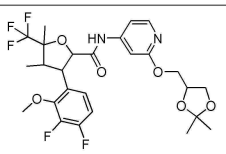
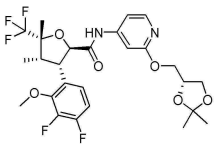
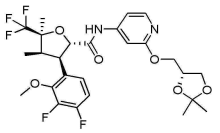
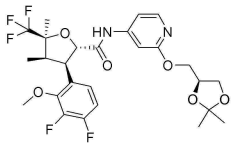
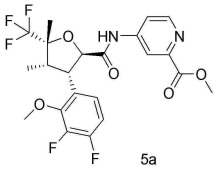
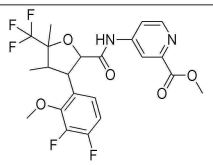
[0502] 

(VIIIA)

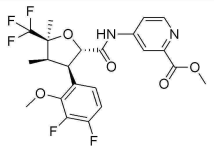
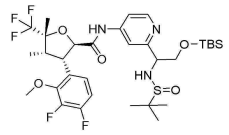
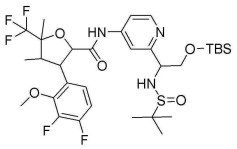
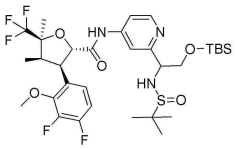
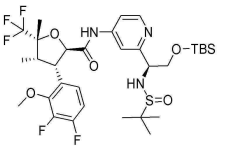
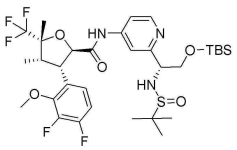
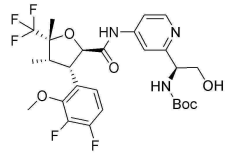
[0503] 여기서, R^{L}은 할로겐, 히드록시 및 알콕시로부터 선택되며;

[0504] Q, R^{1A}, R^{2A}, R', X, R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2} 및 R^{X3}은 일반식 (VIII)에 정의된 바와 같다.

[0505] 표 B. 본 개시의 전형적인 중간체 화합물은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

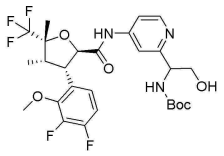
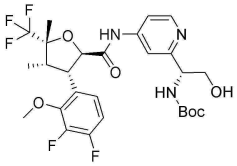
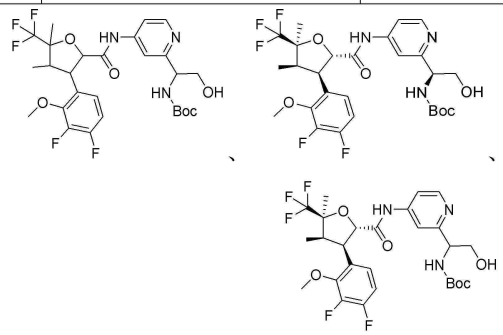
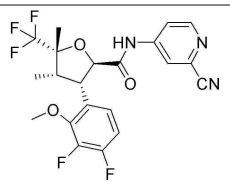
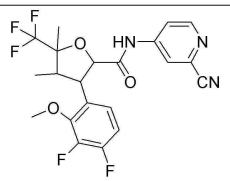
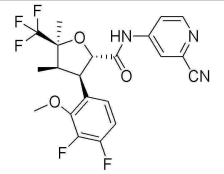
화합물 번호	화합물 구조	명명
2d	 2d	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*S*)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **2d**
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*R*)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*R*)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*S*)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
5a	 5a	메틸 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리네이트 **5a**
		메틸 4-(3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리네이트

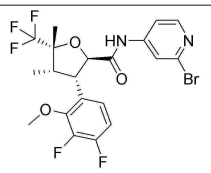
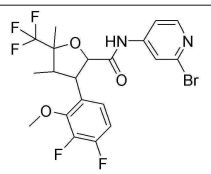
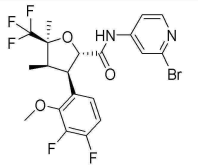
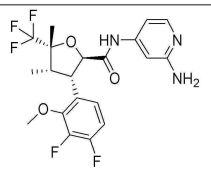
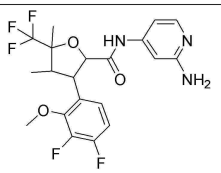
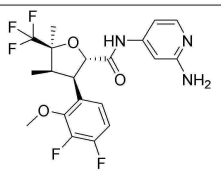
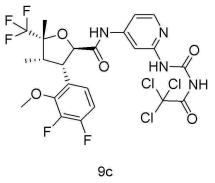
[0506]

		메틸 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리네이트
6e	 6e	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6e**
		*N*-(2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((1*S*)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((1*R*)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
6f-1	 6f-1	tert-부틸 ((*S*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f-1**

[0507]

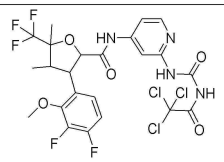
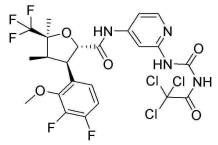
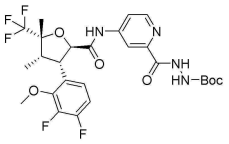
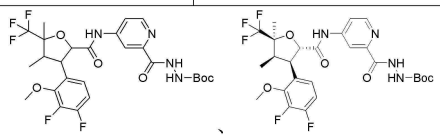
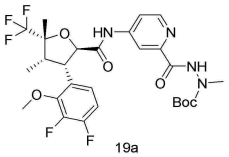
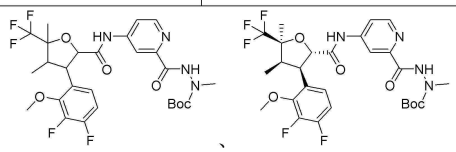
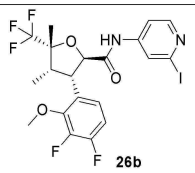
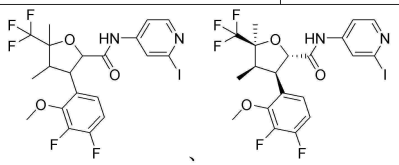
[0508]

6f	 6f	tert-부틸 (1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f**
6f-2	 6f-2	tert-부틸 ((*R*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f-2**
		
7b	 7b	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-시아노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **7b**
		*N*-(2-시아노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-시아노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

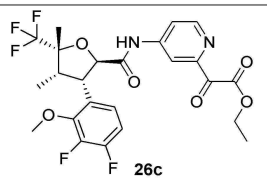
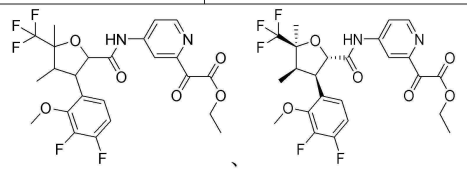
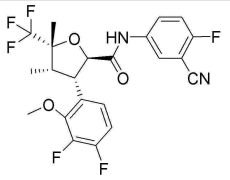
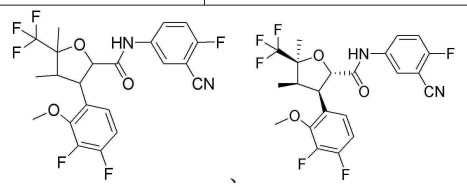
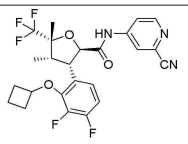
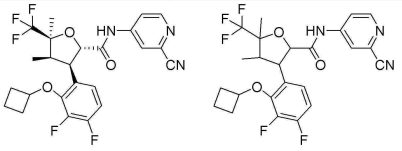
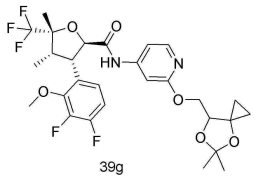
9a	 9a	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-브로모피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9a**
		*N*-(2-브로모피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-브로모피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
9b	 9b	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9b**
		*N*-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
9c	 9c	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(3-(2,2,2-트리클로로아세틸)우레이도)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9c**

[0509]

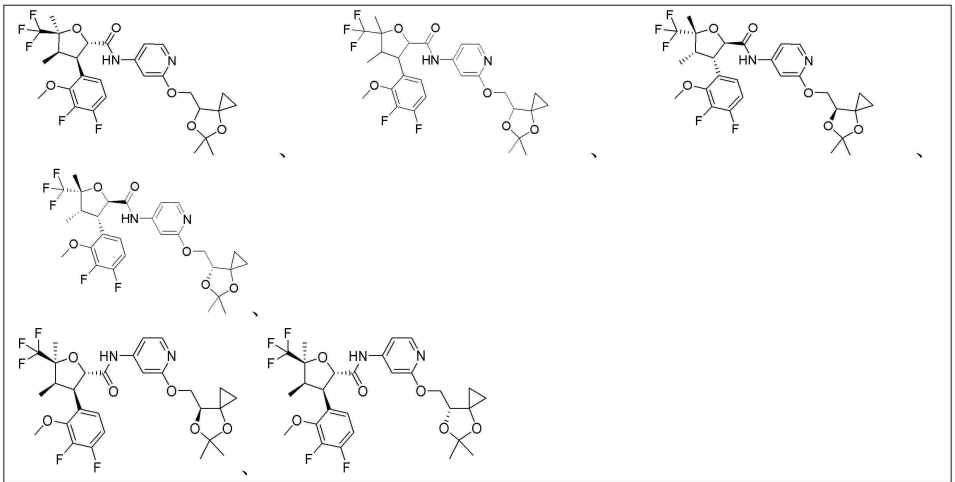
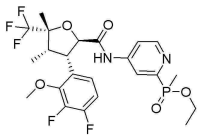
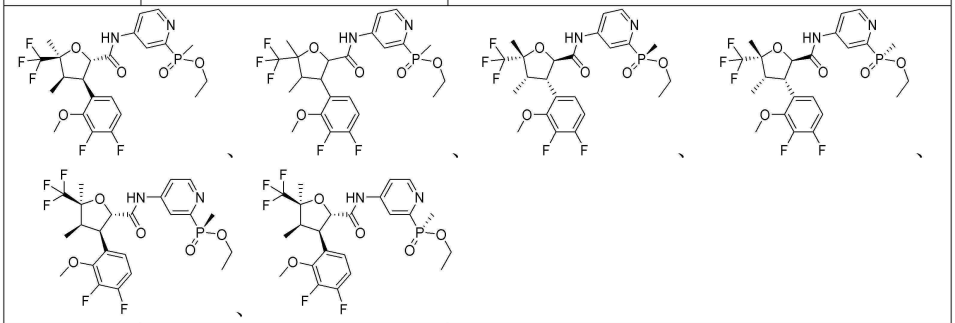
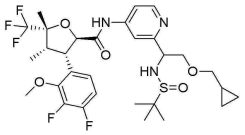
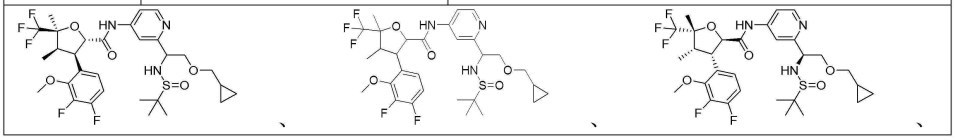
[0510]

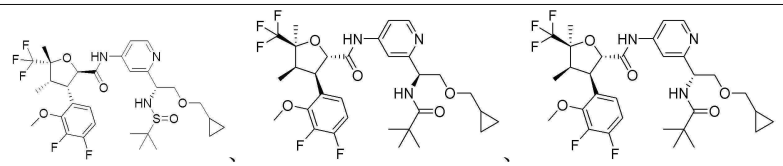
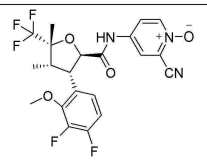
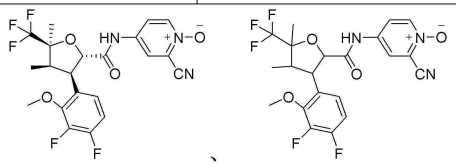
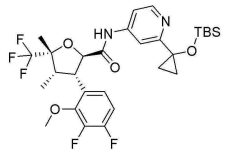
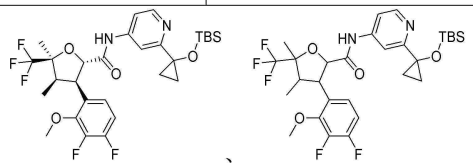
		3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(3-(2,2,2-트리클로로아세틸)우레이도)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
		(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(3-(2,2,2-트리클로로아세틸)우레이도)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
12b	 12b	tert-부틸 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리노일)히드라진-1-카르복실레이트 **12b**
		
19a	 19a	tert-부틸 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리노일)-1-메틸히드라진-1-카르복실레이트 **19a**
		
26b	 **26b**	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-요오도피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **26b**
		

[0511]

26c	 **26c**	에틸 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-옥소아세테이트 **26c**
		
27b	 27b	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **27b**
		
34d	 34d	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-시아노피리딘-4-일)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **34d**
		
39g	 39g	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((5,5-디메틸-4,6-디옥사스피로[2.4]헵트-7-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **39g**(부분입체 이성질체 혼합물)

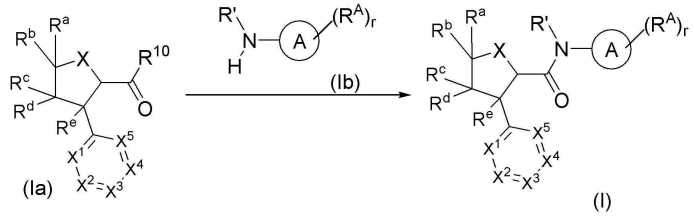
[0512]

		
41a	 41a	에틸 (4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(메틸)포스피네이트 **41a**(부분입체 이성질체 혼합물)
		
42j	 42j	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-((tert-부틸설피닐)아미노)-2-(시클로프로필메톡시)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **42j**(부분입체 이성질체 혼합물)
		

		
43a		2-시아노-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘 1-옥사이드 **43a**
		
47b		(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **47b**
		

[0513]

[0514] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

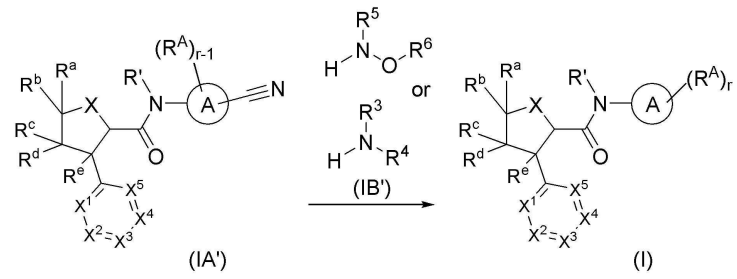
[0515] 

[0516] 일반식 (Ia)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Ib)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0517] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0518] 고리 A, R^A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 및 r은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0519] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0520] 

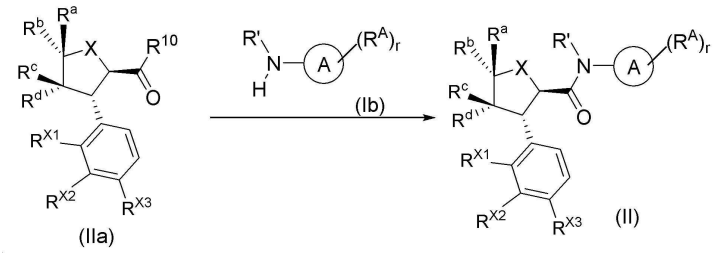
[0521] 일반식 (IA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0522] 일반식 (I)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(=NH)NR^5-OR^6$ 또는 $-C(=NH)NR^3R^4$이며;

[0523] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0524] 남은 R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0525] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

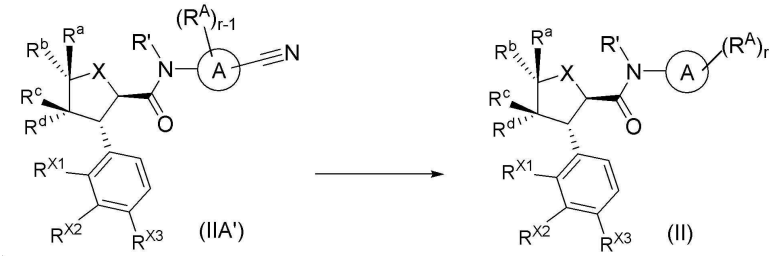
[0526] 

[0527] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Ib)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0528] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0529] 고리 A, R^A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 r은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0530] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0531] 

[0532] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

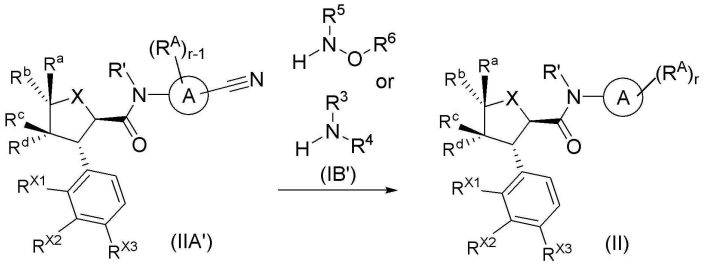
[0533] 일반식 (II)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(=NR^5)NR^3R^4$이며;

[0534] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0535] R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이고; 남은 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같으며;

[0536] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 R^5는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0537] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0538] 

[0539] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

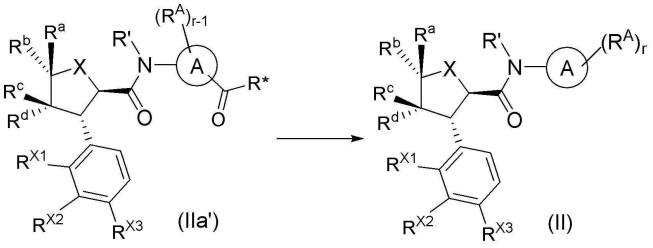
[0540] 일반식 (II)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(=NH)NR^5-OR^6$ 또는 $-C(=NH)NR^3R^4$이며;

[0541] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0542] 남은 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같으며;

[0543] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0544] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0545] 

[0546] 일반식 (IIa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 아민 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 아미드화 반응이 일어나 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0547] 상술한 아민은 HNR^5-OR^6, $HNR^5-NR^3R^4$ 및 HNR^5-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

[0548] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

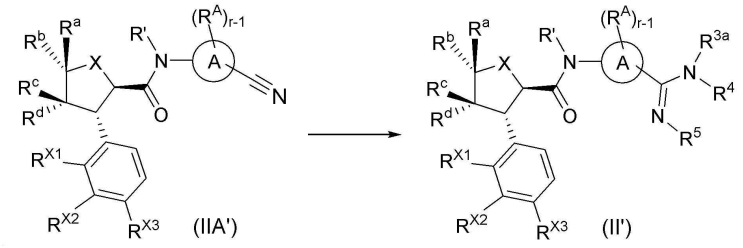
[0549] 일반식 (II)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(O)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 및 $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy로부터 선택되고; 남은 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같으며;

[0550] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0551] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0552] 고리 A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5, R^6 및 Cy는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0553] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

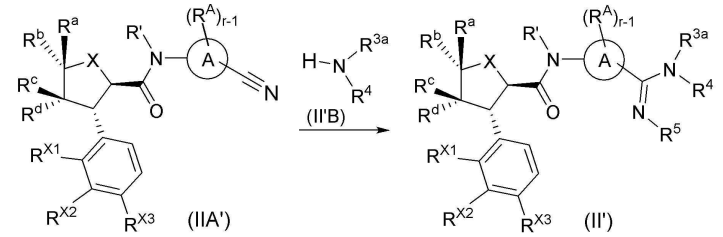
[0554] 

[0555] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0556] R^{3a} 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[0557] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^5 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0558] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

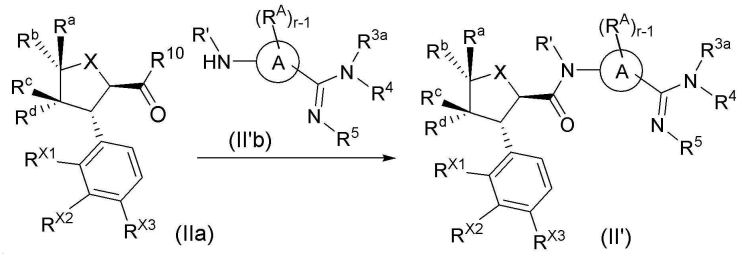
[0559] 

[0560] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0561] R^5는 수소 원자이며;

[0562] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3a}, R^4 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0563] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

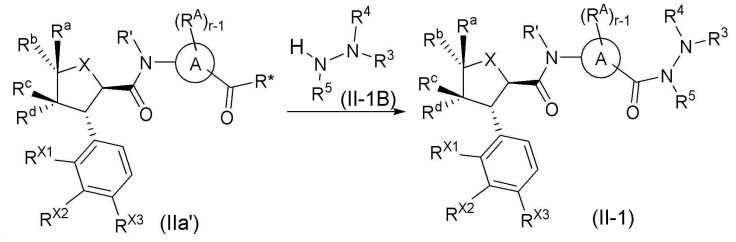
[0564] 

[0565] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II'b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0566] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0567] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3a}, R^4, R^5 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0568] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0569] 

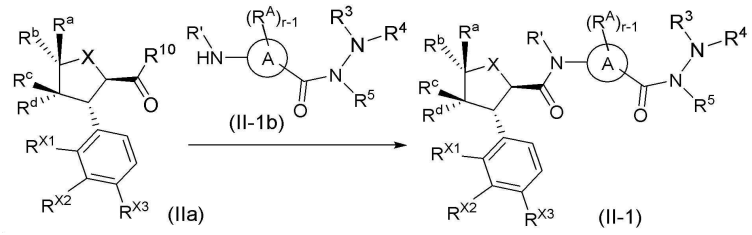
[0570] 일반식 (IIa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0571] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0572] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0573] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 r-1은 일반식 (II-1)에 정의된 바와 같다.

[0574] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

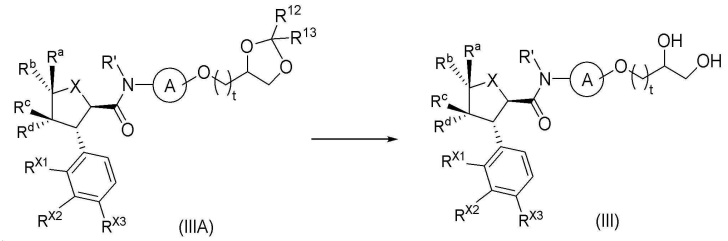
[0575] 

[0576] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0577] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0578] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 r-1은 일반식 (II-1)에 정의된 바와 같다.

[0579] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

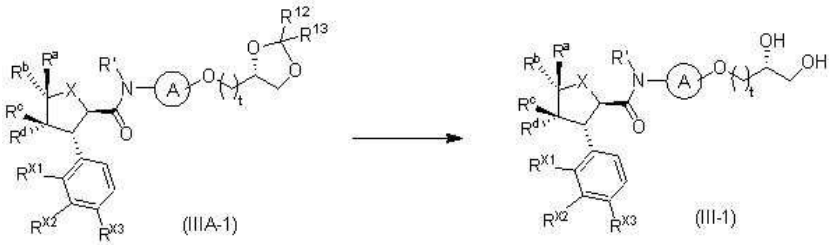
[0580] 

[0581] 일반식 (IIIA)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 가수분해 반응이 일어나 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0582] R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 모두 CH_3이며;

[0583] 고리 A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 t는 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0584] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

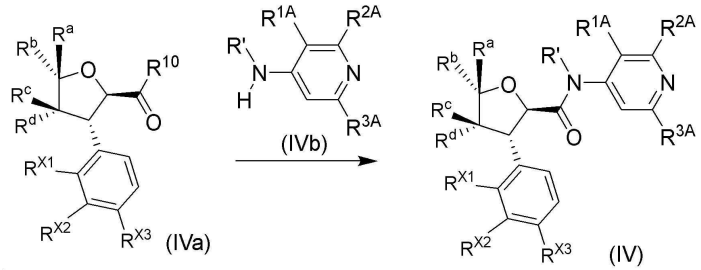
[0585] 

[0586] 일반식 (IIIA-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 가수분해 반응이 일어나 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0587] R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 모두 CH_3이며;

[0588] 고리 A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 t는 일반식 (III-1)에 정의된 바와 같다.

[0589] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

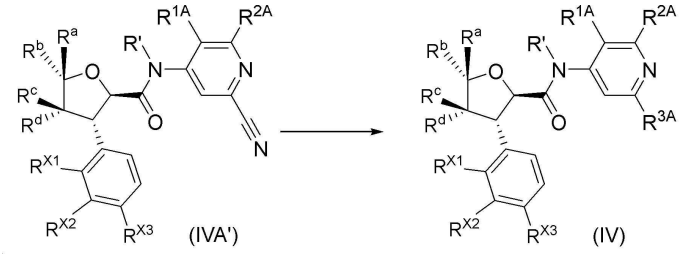
[0590] 

[0591] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IVb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0592] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0593] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0594] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0595] 

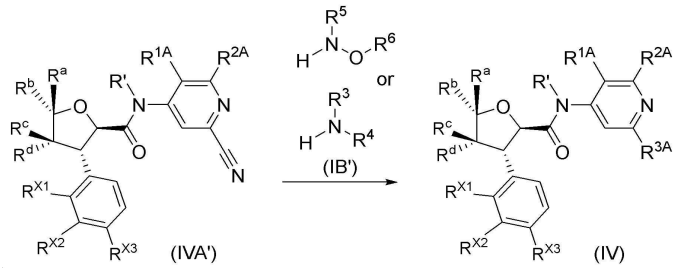
[0596] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0597] R^{3A}는 -C(=NR^5)NR^3R^4이며;

[0598] R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[0599] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 R^5는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0600] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

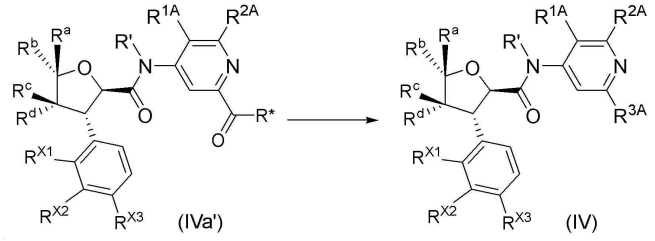
[0601] 

[0602] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0603] R^{3A}는 -C(=NH)NR^5-OR^6 또는 -C(=NH)NR^3R^4이며;

[0604] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0605] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0606] 

[0607] 일반식 (IVa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 아민 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 아미드화 반응이 일어나 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0608] 상술한 아민은 HNR^5-OR^6, HNR^5-NR^3R^4 및 HNR^5-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

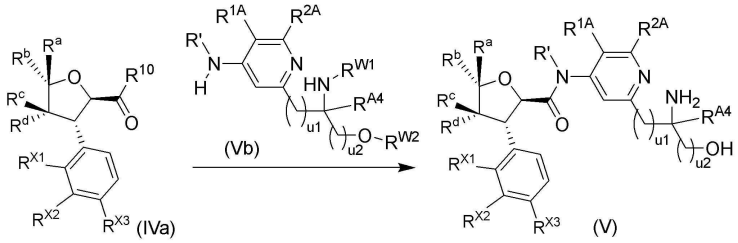
[0609] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0610] R^{3A}는 -C(O)NR^5-OR^6, -C(O)NR^5-NR^3R^4 및 -C(O)NR^5-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

[0611] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0612] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5, R^6 및 Cy는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0613] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0614] 

[0615] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Vb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

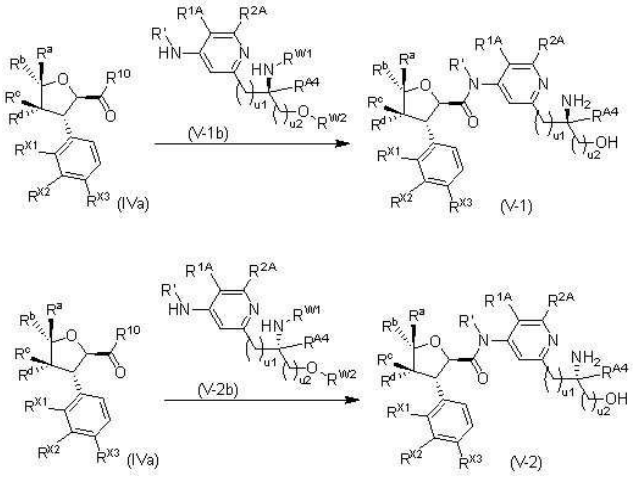
[0616] R^{W1}은 수소 원자 또는 아미노 보호기(바람직하게는 tert-부틸설피닐)이고, R^{W2}는 수소 원자 또는 히드록시 보호기(바람직하게는 TBS)이며;

[0617] R^{W1}이 아미노 보호기 및/또는 R^{W2}가 히드록시 보호기인 경우, 상기 제조 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하며;

[0618] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0619] R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V)에 정의된 바와 같다.

[0620] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0621] 

[0622] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (V-1b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (V-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 또는,

[0623] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (V-2b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0624] R^{W1}은 수소 원자 또는 아미노 보호기(바람직하게는 tert-부틸설피닐)이고, R^{W2}는 수소 원자 또는 히드록시 보호기(바람직하게는 TBS)이며;

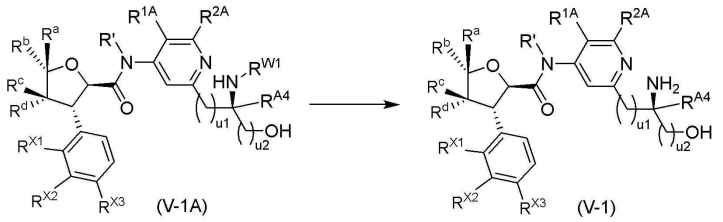
[0625] R^{W1}이 아미노 보호기 및/또는 R^{W2}가 히드록시 보호기인 경우, 상기 제조 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하며;

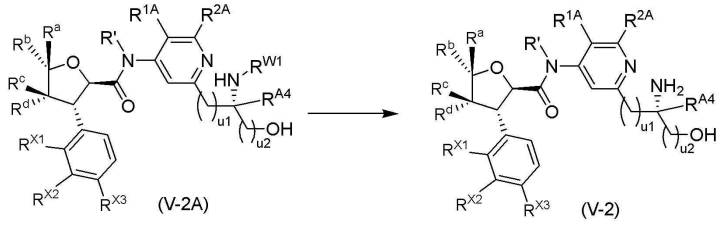
[0626] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0627] R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V-1)에 정의된 바와 같다.

[0628] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가

능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:





[0629]

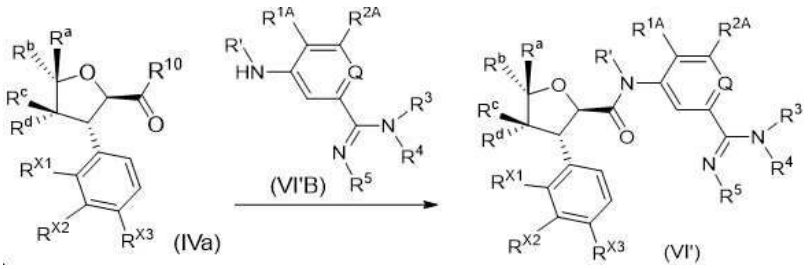
[0630] 일반식 (V-1A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 탈보호 반응이 일어나 일반식 (V-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

[0631] 일반식 (V-2A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 탈보호 반응이 일어나 일반식 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0632] R^{W1}은 아미노 보호기이고, 상기 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0633] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V-1)에 정의된 바와 같다.

[0634] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:



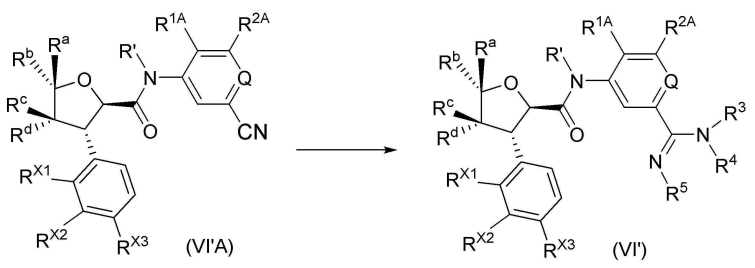
[0635]

[0636] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VI'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0637] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0638] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

[0639] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:



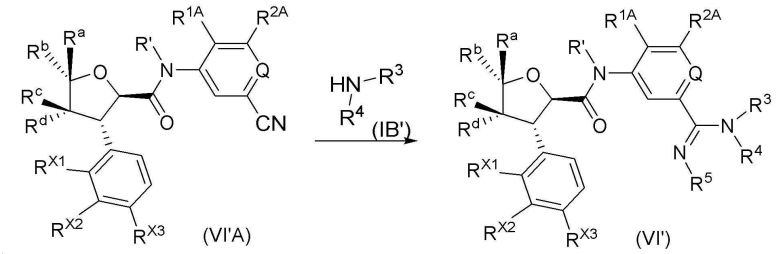
[0640]

[0641] 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0642] R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[0643] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q 및 R^5는 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

[0644] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

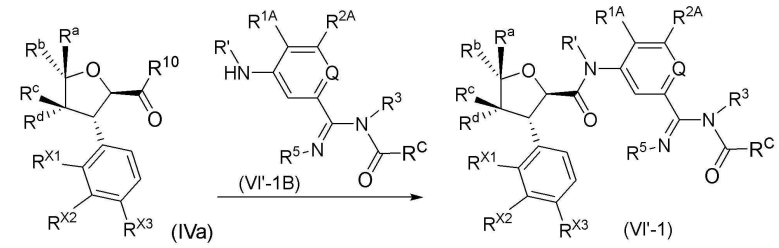
[0645] 

[0646] 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0647] R^5는 수소 원자이며;

[0648] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^4는 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

[0649] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

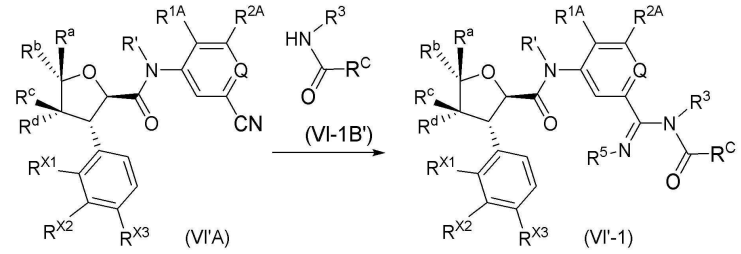
[0650] 

[0651] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VI'-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0652] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0653] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^5 및 R^C는 일반식 (VI'-1)에 정의된 바와 같다.

[0654] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

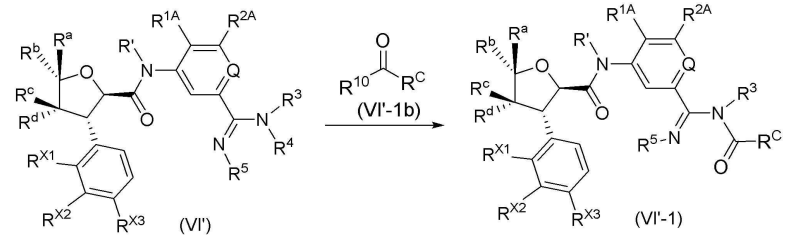
[0655] 

[0656] 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VI-1B')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0657] R^5는 수소 원자이며;

[0658] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^C는 일반식 (VI'-1)에 정의된 바와 같다.

[0659] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0660] 

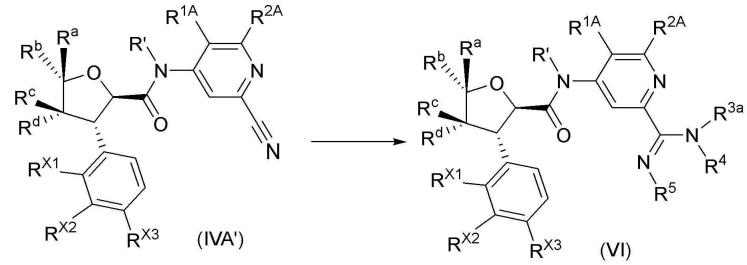
[0661] 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 트리플루오로아세테이트)이 일반식 (VI'-1b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 아미드화 반응이 일어나 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0662] R^4는 수소 원자이며;

[0663] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소) 또는 OH이며;

[0664] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^5 및 R^C는 일반식 (VI'-1)에 정의된 바와 같다.

[0665] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

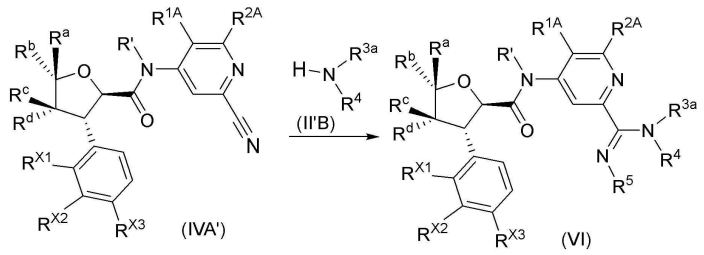
[0666] 

[0667] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0668] R^{3a} 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[0669] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 R^5는 일반식 (VI)에 정의된 바와 같다.

[0670] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

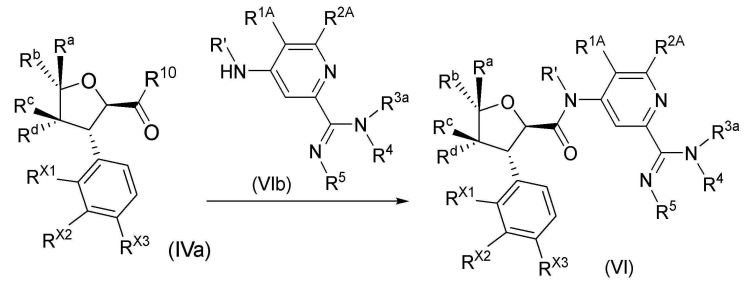
[0671] 

[0672] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 반응하여 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0673] R^5는 수소 원자이며;

[0674] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3a} 및 R^4는 일반식 (VI)에 정의된 바와 같다.

[0675] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VI)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

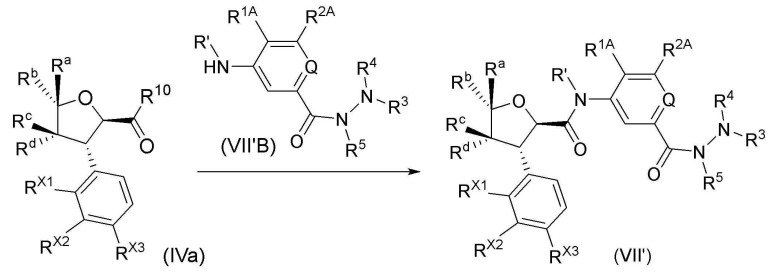
[0676] 

[0677] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0678] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0679] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, R^{3a}, R^4 및 R^5는 일반식 (VI)에 정의된 바와 같다.

[0680] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

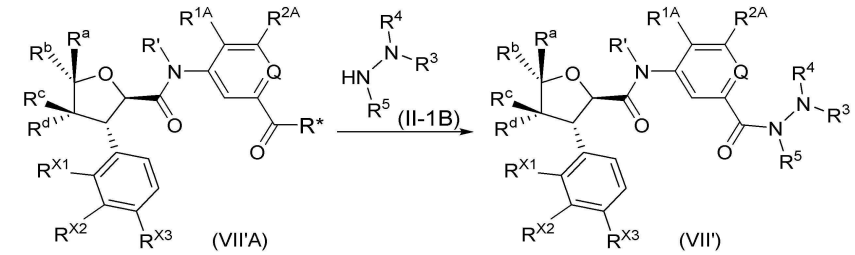
[0681] 

[0682] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VII'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0683] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0684] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VII')에 정의된 바와 같다.

[0685] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0686] 

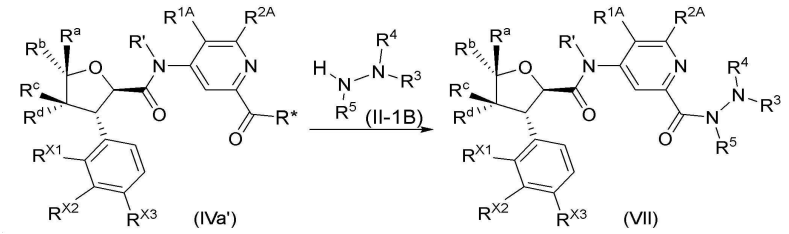
[0687] 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 아미드화 반응이 일어나 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0688] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0689] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0690] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VII')에 정의된 바와 같다.

[0691] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0692] 

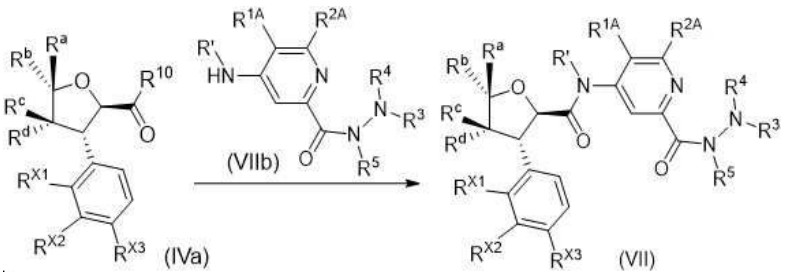
[0693] 일반식 (IVa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 아미드화 반응이 일어나 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0694] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0695] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0696] 여기서, R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VII)에 정의된 바와 같다.

[0697] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

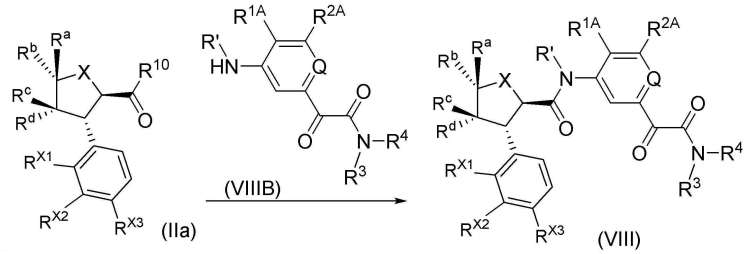
[0698] 

[0699] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VIIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0700] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0701] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VII)에 정의된 바와 같다.

[0702] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

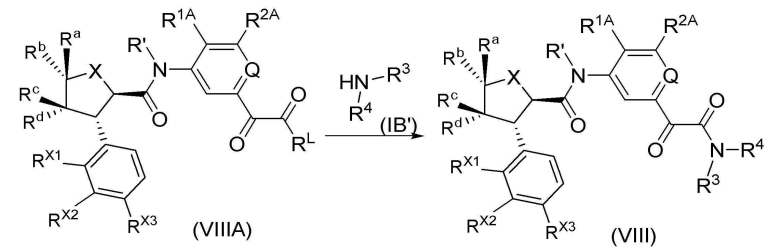
[0703] 

[0704] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VIIIB)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 축합 반응이 일어나 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0705] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0706] R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^4는 일반식 (VIII)에 정의된 바와 같다.

[0707] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0708] 

[0709] 일반식 (VIIIA)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 우레탄 교환 반응이 일어나 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0710] R^L은 알콕시이며;

[0711] R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^4는 일반식 (VIII)에 정의된 바와 같다.

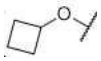
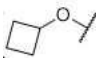
[0712] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염의 제조 방법에 있어서, R^L은 C_{1-6} 알콕시이고; 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0713] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), (II-1), (IV) 또는 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염의 제조 방법에 있어서, R*은 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R*은 히드록시, 메톡시, 에톡시 및 염소로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R*은 히드록시이다.

[0714] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), (II-1), (IV) 또는 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학

적으로 사용 가능한 염의 제조 방법에 있어서, R^4는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 아미노 보호기로부터 선택되고, R^4가 아미노 보호기인 경우, 상기 아미드화 반응 후에는 또한 아미노 보호기를 제거하는 단계가 포함된다.

[0715] 본 개시의 다른 일 측면에서 상술한 일반식 (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII') 또는 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 R^{X1}은 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII') 또는 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 탈알킬화 반응 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII') 또는 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0716] 본 개시의 상술한 일반식 (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII') 또는 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 있어서, R^{X1}은 메톡시, 중수소화 메톡시 및  로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, R^{X1}은 메톡시 또는  이다.

[0717] 본 개시의 다른 일 측면에서 본 개시의 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0718] 본 개시는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 전압 개폐 나트륨 채널을 억제하는 약물 제조에 있어서 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0719] 본 개시는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0720] 본 개시는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 통증 및 통증 관련 질환, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침 또는 부정맥을 치료 및/또는 경감하는 약물의 제조에 있어서 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 상기 통증은 만성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 수술후 통증, 신경병성 통증, 근골격계 통증, 원발성 통증, 장 통증 및 특발성 통증으로부터 선택되고; 상기 수술후 통증은 바람직하게는 건막류 절제술 통증, 탈출 봉합술 통증 및 복부성형술 통증으로부터 선택된다.

[0721] 본 개시는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 전압 개폐 나트륨 채널을 억제하는 방법에 추가로 관한 것이며; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0722] 본 개시는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 추가로 관한 것이며; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0723] 본 개시는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII),

(VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 통증 및 통증 관련 질환, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침 또는 부정맥을 치료 및/또는 예방하는 방법에 추가로 관한 것이며; 바람직하게는, 상기 통증은 만성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 수술후 통증, 신경병성 통증, 근골격계 통증, 원발성 통증, 장 통증 및 특발성 통증으로부터 선택되고; 상기 수술후 통증은 바람직하게는 건막류 절제술 통증, 탈출봉합술 통증 및 복부성형술 통증으로부터 선택된다.

[0724] 본 개시는 약물로 사용되는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 전압 개폐 나트륨 채널의 활성을 억제하는 약물로 사용된다.

[0725] 본 개시는 전압 개폐 나트륨 채널을 억제하는 데 사용되는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0726] 본 개시는 전압 개폐 나트륨 채널 억제제로 사용되는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 추가로 관한 것이다.

[0727] 본 개시는 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물로 사용되는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 추가로 관한 것이다.

[0728] 본 개시는 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 데 사용되는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0729] 본 개시는 통증 및 통증 관련 질환, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침 또는 부정맥을 치료 및/또는 예방하는 데 사용되는 일반식 (I), (II), (II'), (II-1), (III), (III-1), (IV), (V), (V-1), (V-2), (VI), (VII), (VI'), (VI'-1), (VII'), (VIII) 또는 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 추가로 관한 것이고; 바람직하게는, 상기 통증은 만성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 신경병성 통증, 근골격계 통증, 원발성 통증, 장 통증 및 특발성 통증으로부터 선택되고; 상기 수술후 통증은 바람직하게는 건막류 절제술 통증, 탈출봉합술 통증 및 복부성형술 통증으로부터 선택된다.

[0730] 본 개시에 기재된 질환 또는 병증은 전압 개폐 나트륨 채널을 억제함으로써 치료 및/또는 예방되는 질환 또는 병증이고; 바람직하게는, 상기 전압 개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0731] 바람직하게는, 본 개시에 기재된 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 매개되는 질환 또는 병증은 통증 및 통증 관련 질환, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금 또는 부정맥이고; 바람직하게는, 상기 통증은 만성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 신경병성 통증, 근골격계 통증, 원발성 통증, 장 통증 및 특발성 통증으로부터 선택된다.

[0732] 본 개시에 기재된 신경병성 통증은 바람직하게는 삼차신경통, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 통증성 HIV 관련 감각신경통, 화상증후군, 절단 수술후 통증, 척수손상후 통증, 환상통, 통증성 신경종, 외상성 신경종, 모튼(Morton) 신경종, 신경 압궤 손상, 척추 협착증, 수근관 증후군, 신경근통증, 좌골 신경통, 신경 견열 손상, 완신경총 견열 손상, 복합 국소 통증 증후군, 약물요법 유발성 신경통, 암 화학요법 유발성 신경통, 항레트로바이러스 요법 유발성 신경통, 원발성 소섬유 신경병증, 원발성 감각 신경통, 및 삼차 자율신경 두통으로부터 선택되고; 바람직하게는, 상기 신경병성 통증은 포진후 신경통, 소섬유 신경통, 당뇨병성 신경통 또는 특발성 소섬유 신경통으로부터 선택된다.

[0733] 본 개시에 기재된 근골격계 통증은 바람직하게는 골관절염 통증, 요통, 냉통, 작열통 및 치통으로부터

선택된다.

[0734] 본 개시에 기재된 장 통증은 바람직하게는 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증 또는 간질성 방광염 통증으로부터 선택된다.

[0735] 본 개시에 기재된 염증성 통증은 바람직하게는 류마티스 관절염 통증 및 외음부통으로부터 선택된다.

[0736] 본 개시에 기재된 특발성 통증에는 섬유근육통이 포함된다.

[0737] 본 개시에 기재된 급성 통증은 급성 수술후 통증이 포함된다.

[0738] 본 개시에 기재된 수술후 통증에는 관절 치환 통증, 연조직 수술 통증, 건막류 절제술 통증, 탈출봉합술 통증 및 복부성형술 통증이 포함되며; 바람직하게는 건막류 절제술 통증, 탈장 복구 통증 및 복부성형술 통증으로부터 선택된다.

[0739] 본 개시에 기재된 질환 또는 병증은 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차신경통, 포진성 신경통, 전신 신경통, 간질, 간질성 질환, 신경퇴행성 질환, 정신 질환, 불안장애, 우울증, 조울증, 근긴장증, 부정맥, 운동장애, 신경내분비 질환, 운동실조, 다발성 경화증, 과민성대장증후군, 실금, 병적 기침, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통증, 좌골 신경통, 요통, 두통, 목 통증, 중증 통증, 난치성통증, 통각 수용체 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 암성 통증, 뇌졸중, 뇌허혈, 외상성 뇌손상, 근위축성 측삭 경화증, 스트레스성 협심증, 운동 유발성 협심증, 심계 항진, 고혈압 또는 비정상적인 위장 운동으로부터 선택된다.

[0740] 본 개시에 기재된 통증 및 통증 관련 질환은 대퇴골 암성 통증, 비악성 만성 뼈 통증, 류마티스 관절염, 골관절염, 척추관 협착증, 신경병성 요통, 근막 통증 증후군, 근섬유 통증, 턱관절 통증, 만성 내장 통증, 복통, 췌장통, IBS 통증, 만성 및 급성 두통, 편두통, 긴장성 두통, 군발성 두통, 만성 및 급성 신경병성 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV 관련 신경병증, 삼차신경통, 샤르코-마리-투스 병, 유전성 감각 신경병증, 말초 신경 손상, 통증성 신경종, 이소성 근위 및 원위 방전, 신경근병증, 화학요법으로 인한 신경병성 통증, 방사선 요법으로 인한 신경병성 통증, 유방절제술 후 통증, 중추 통증, 척수 손상 통증, 뇌졸중후 통증, 시상 통증, 복합 부위 통증 증후군, 환상통, 환지통, 난치성통증, 급성 통증, 급성 수술후 통증, 급성 근골격계 통증, 관절통, 기계적 요통, 경부 통증, 건염, 외상성 통증, 운동 통증, 급성 내장 통증, 신우신염, 맹장염, 담낭염, 장폐색, 탈장, 흉통, 심장통, 골반통, 신산통, 급성 분만 통증, 산통, 제왕절개 통증, 급성 염증성 통증, 화상성 통증, 외상성 통증, 급성 간헐성 통증, 자궁내막증, 급성 대상포진 통증, 겸상 적혈구 빈혈, 급성 췌장염, 돌발성 통증, 구강안면 통증, 부비동염 통증, 치통, 다발성 경화증(MS) 통증, 우울증 통증, 나병 통증, 베체트병(Behcet's disease) 통증, 통증성 비만, 정맥염 통증, 길랭-바레 통증(Guillain-Barre pain), 다리통증 및 발가락 운동증, 하글런드 증후군(Haglund syndrome), 홍반성 사지통증, 파브리병 통증(Fabry's disease pain), 방광 및 비뇨생식기 질환, 실금, 병적 기침, 과민성 방광, 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염(IC), 전립선 염증, 복합 부위 통증 증후군 I형(CRPS), 복합 부위 통증 증후군 II형(CRPS), 전신성 통증, 발작성 중증 통증, 소양증, 이명 또는 산통으로 인한 통증으로부터 선택된다.

[0741] 본 개시에 기재된 질환 또는 병증은 급성 통증, 아급성 및 만성 통증, 침해수용성 통증, 신경병증성 통증, 염증성 통증, 침해수용성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차신경통, 포진성 신경통, 전신 신경통, 간질, 간질성 질환, 신경퇴행성 질환, 정신 질환, 불안장애, 우울증, 조울증, 근긴장증, 부정맥, 운동장애, 신경퇴행성 질환, 내분비 실조, 운동실조, 다발성 경화증 및 과민성대장증후군의 중추 신경병성 통증, 실금, 병적 기침, 내장 통증, 골관절염 통증, 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통증, 좌골 신경통, 요통, 비특이성 만성요통, 두통, 경부 통증, 중등도 통증, 중증 통증, 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 암성 통증(만성 암성 통증 및 돌발성 암성 통증 포함), 뇌졸중(예를 들어 뇌졸중 후 중추 신경병성 통증), 경추염좌 관련 질환, 취약성 골절, 척추 골절, 강직성 척추염, 천포창, 레이노병, 경피증, 전신성 홍반루푸스, 수포성 표피박리증, 통풍, 소아 특발성 관절염, 류마티스성 다발근통, 괴저성 농피증, 만성 전신성 통증, 미만성 특발성 골격 비대, 추간판 변성/탈출 통증, 신경근병증, 소관절 증후군, 척추 수술 실패 증후군, 화상, 수근관 증후군, 파제트병 통증, 척추관 협착증, 추간판염, 횡단성 척수염, 엘러스-단로스 증후군, 파브리병, 비만세포증, 신경섬유종증, 안구 신경병증성 통증, 유육종증, 척추분리증, 척추전방전위증, 화학요법으로 인한 구강점막염, 샤르코 신경성 관절병증, 턱관절 장애, 관절 치환술 통증, 비심장성 흉통, 음부통증, 신산통, 담도질환, 혈관성 하지궤양, 파킨슨병 통증, 알츠하이머병 통증, 뇌허혈, 외상성 뇌손상, 근위축성 측삭 경화증, 스트레스성 협심증, 운동 유발성 협심증, 심계 항진, 고혈압 또는 비정상적인 위장 운동으로부터 선택

된다. 활성 화합물은 임의의 적절한 경로에 의한 투약에 적합한 형태로 제조될 수 있으며, 일반적인 방법에 의해 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 본 개시의 조성물을 배합할 수 있다. 따라서, 본 개시의 활성 화합물은 경구 투약, 주사(예를 들어, 정맥 내, 근육 내 또는 피하) 투약, 흡입 또는 통기 투약을 위한 다양한 제형으로 배합될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀션, 주사액, 분산 가능한 분말 또는 과립, 좌약, 로젠지 또는 시럽과 같은 제형으로 배합될 수 있다.

[0742] 일반적인 지침으로서, 본 개시의 활성 화합물은 바람직하게는, 단위 용량이거나 환자가 단일 용량으로 자가 투약할 수 있는 방식이다. 본 개시의 화합물 또는 조성물에 대한 단위 용량의 표현 방식은 정제, 캡슐, 카세제, 병에 든 물약, 분말, 과립, 로젠지, 좌약, 재구성 분말 또는 액체 제제일 수 있다. 적합한 단위 용량은 0.1~1000mg일 수 있다.

[0743] 본 개시의 약학적 조성물은 활성 화합물 이외에 하나 이상의 보조제를 함유할 수 있으며, 상기 보조제는 충진제(희석제), 결합제, 습윤제, 붕해제 또는 부형제 등으로부터 선택된다. 투약 방법에 따라, 조성물은 0.1 내지 99 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0744] 일부 실시양태에서, 상기 약학적 조성물의 단위 용량은 0.001mg~1000mg이다.

[0745] 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01~99.99%의 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이의 동위원소 치환물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 0.1~99.9%의 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이의 동위원소 치환물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 0.5%~99.5%의 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이의 동위원소 치환물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 1%~99%의 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이의 동위원소 치환물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 2%~98%의 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이의 동위원소 치환물을 함유한다.

[0746] 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01%~99.99%의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 0.1%~99.9%의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 0.5%~99.5%의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 1%~99%의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 2%~98%의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다.

[0747] 본 개시에 기재된 화합물의 약학적으로 사용 가능한 염은 무기염 또는 유기염으로부터 선택될 수 있다.

[0748] 정제는 활성 성분과 이와 혼합하여 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 사용 가능한 부형제를 함유한다. 이러한 부형제는 비활성 부형제, 과립화제, 붕해제, 결합제 및 활택제일 수 있다. 이러한 정제는 코팅되지 않거나 약물의 맛을 감추거나 위장도에서 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 방출을 제공하기 위해 알려진 기술로 코팅될 수도 있다.

[0749] 경구 제제는 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제와 혼합되거나 활성 성분이 수용성 담체 또는 오일 용매와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.

[0750] 수성 현탁액은 활성 물질과 이와 혼합하여 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제를 함유한다. 이와 같은 부형제는 현탁제, 분산제 또는 습윤제이다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제를 함유할 수 있다.

[0751] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일 또는 미네랄 오일에 현탁시킴으로써 배합될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제를 함유할 수 있다. 상술한 감미제 및 향미제를 첨가하여 입에 알맞는 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.

[0752] 본 개시의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 또는 미네랄 오일 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연적으로 생성하는 인지질일 수 있으며, 에멀션은 또한 감미제, 향미제, 방부제 및 항산화제를 함유할 수 있다. 이와 같은 제제는 완화제, 방부제, 착색제 및 항산화제를 함유할 수도 있다.

[0753] 본 개시의 약학적 조성물은 무균 주사 수용액 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 용매 또는 용제에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 무균 주사 제제는 활성 성분이 유상에 용해되는 무균 주사 수중

유 마이크로에멀션일 수 있으며, 대량의 국소적 주사를 통해, 주사액 또는 마이크로에멀션을 환자의 혈류 안으로 주입할 수 있다. 또는, 용액과 마이크로에멀션은 본 개시의 화합물의 일정한 순환 농도를 유지하는 방식으로 투여되는 것이 바람직하다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속적인 정맥 내 약물 전달 장치를 사용할 수 있다. 이러한 장치의 예시로는 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400형 정맥 주사 펌프가 있다.

[0754] 본 개시의 약학적 조성물은 근육 내 및 피하 투약하기 위한 무균 주사 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 종래기술에 따라, 상술한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제로 해당 현탁액을 배합될 수 있다. 무균 주사 제제는 또한 비경구적으로 허용 가능한 무독성 희석제 또는 용매에서 제조된 무균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다. 또한, 무균 고정유는 용매 또는 현탁 매개체로서 간편하게 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해서는 모든 배합된 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 지방산으로도 주사제를 제조할 수 있다.

[0755] 본 개시의 화합물은 직장 투약을 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 일반 온도에서는 고체이지만 직장 내에서는 액체이므로 직장 내에서 용해되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0756] 본 개시의 화합물은 물을 첨가하여 수성 현탁적 분산 가능한 분말 및 과립을 제조함으로써 투여될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁제, 또는 하나 이상의 방부제와 혼합하여 제조될 수 있다.

[0757] 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 약물의 투약 용량은 다양한 요인에 의존하며, 하기 요인: 사용되는 특정 화합물의 활성, 질환의 중증도, 환자의 연령, 환자의 체중, 환자의 건강 상태, 환자의 행동, 환자의 식이, 투약 시간, 투약 방식, 배설률, 약물의 조합 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며; 또한, 치료 방식, 화합물의 일 용량 또는 약학적으로 사용 가능한 염의 유형과 같은 최적의 치료 방식이 전통적인 치료 방안에 따라 검증될 수 있다.

[0758] 용어 설명

[0759] 달리 설명하지는 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다.

[0760] 용어 "알킬"은 1 내지 20개(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 알킬)를 갖는 포화 직쇄 또는 분지쇄가 있는 지방족 탄화수소를 가리킨다. 상기 알킬은 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 알킬(즉, C_{1-12} 알킬)이며, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬(즉, C_{1-6} 알킬)이다. 비제한적인 예시로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, n-데실, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실 및 이들의 다양한 분지쇄 이성질체 등이 포함된다. 알킬은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0761] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬을 가리키며, 여기서, 알킬은 위에 정의된 바와 같으며, 이는 1 내지 20개(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 알킬렌)를 갖는다. 상기 알킬렌은 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌(즉, C_{1-12} 알킬렌)이고, 보다 바람직하게는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌(즉, C_{1-6} 알킬렌)이다. 비제한적인 예시로는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등이 포함된다. 알킬렌은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴

및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0762] 용어 "알케닐"은 분자 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 알킬을 가리키며, 여기서 알킬의 정의는 위에 기재된 바와 같으며, 이는 2 내지 12개(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개)의 탄소 원자(즉, C_{2-12} 알케닐)를 갖는다. 상기 알케닐은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐(즉, C_{2-6} 알케닐)이다. 비제한적인 예시로는 비닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐 등이 포함된다. 알케닐은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0763] 용어 "알키닐"은 분자 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 알킬을 가리키며, 여기서 알킬의 정의는 위에 기재된 바와 같으며, 이는 2 내지 12개(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개)의 탄소 원자(즉, C_{2-12} 알키닐)를 갖는다. 상기 알키닐은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐(즉, C_{2-6} 알키닐)이다. 비제한적인 예시로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이 포함된다. 알키닐은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

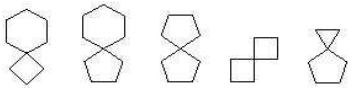
[0764] 용어 "알콕시"는 -O-(알킬)을 가리키며, 여기서 알킬에 대한 정의는 위에 기재된 바와 같다. 비제한적인 예시로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시 등이 포함된다. 알콕시는 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

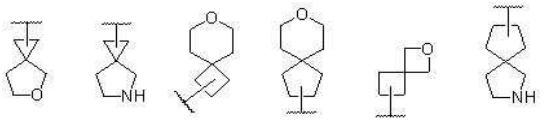
[0765] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 20개(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 3 내지 20원 시클로알킬)를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 탄소로만 이루어진 모노시클릭 고리(즉, 모노시클릭 시클로알킬) 또는 폴리시클릭 시스템(즉, 폴리시클릭 시클로알킬)을 가리킨다. 상기 시클로알킬은 바람직하게는 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 12원 시클로알킬) 및 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 10원 시클로알킬)이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 8원 시클로알킬)이며, 가장 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 6원 시클로알킬)이다.

[0766] 상기 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적인 예시로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로헵타트리에닐 및 시클로옥틸 등을 포함한다.

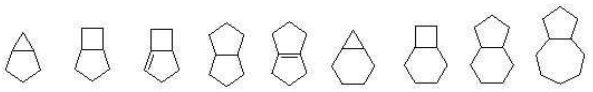
[0767] 상기 폴리시클릭 시클로알킬은 스피로 시클로알킬, 축합 시클로알킬 및 브릿지된 시클로알킬을 포함한다.

[0768] 용어 "스피로 시클로알킬"은 고리 사이에 하나의 탄소 원자(스피로 원자라고 칭함)를 공유하는 폴리시클릭 시스템을 가리키고, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있거나, 또는 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유할 수 있으며, 조건은 적어도 하나의 탄소로만 이루어진 고리를 함유하고 연결점이 해당 탄소로만 이루어진 고리에 있고, 이는 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 스피로 시클로알킬)를 갖는다. 상기 스피로 시클로알킬은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 스피로 시클로알킬(즉, 6 내지 14원 스피로 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 스피로 시클로알킬(즉, 7 내지 10원 스피로 시클로알킬)이다. 상기 스피로 시클로알킬은 모노스피로 시클로알킬 및 폴리스피로 시클로알킬(예컨대, 비스스피로 시클로알킬 등)을 포함하며, 바람직하게는 모노스피로 시클로알킬 또는 비스스피로 시클로알킬, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 모노스피로 시클로알킬이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

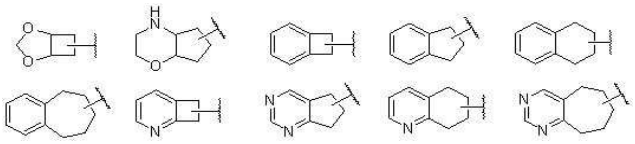
[0769] , 이의 연결점이 임의의 위치에 있을 수 있으며;

[0770]  등.

[0771] 용어 "축합 시클로알킬"은 고리 사이에 서로 인접한 두 개의 탄소 원자를 공유하는 폴리시클릭 시스템을 가리키며, 이는 모노시클릭 시클로알킬이 하나 이상의 모노시클릭 시클로알킬과 축합되거나, 또는 모노시클릭 시클로알킬이 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 중 하나 이상과 축합되며, 여기서, 연결점은 모노시클릭 시클로알킬에 있고, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있으며, 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 축합 시클로알킬)를 갖는다. 상기 축합 시클로알킬은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 축합 시클로알킬(즉, 6 내지 14원 축합 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 축합 시클로알킬(즉, 7 내지 10원 축합 시클로알킬)이다. 상기 축합 시클로알킬은 비시클릭 축합 시클로알킬 및 폴리시클릭 축합 시클로알킬(예컨대, 트리시클릭 축합 시클로알킬, 테트라시클릭 축합 시클로알킬 등)을 포함하며, 바람직하게는 비시클릭 축합 시클로알킬 또는 트리시클릭 축합 시클로알킬, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 비시클릭 축합 시클로알킬이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

[0772] ,

[0773] 이의 연결점은 임의의 위치에 있을 수 있으며;

[0774]  등.

[0775] 용어 "브릿지된 시클로알킬"은 고리 사이에 직접 연결되지 않은 두 개의 탄소 원자를 공유하는 탄소로만 이루어진 폴리시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있고, 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 탄소 원자(즉, 5 내지 20원 브릿지된 시클로알킬)를 갖는다. 상기 브릿지된 시클로알킬은 바람직하게는 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 브릿지된 시클로알킬(즉, 6 내지 14원 브릿지된 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 브릿지된 시클로알킬(즉, 7 내지 10원 브릿지된 시클로알킬)이다. 상기 브릿지된 시클로알킬은 비시클릭 브릿지된 시클로알킬 및 폴리시클릭 브릿지된 시클로알킬(예컨대, 트리시클릭 브릿지된 시클로알킬, 테트라시클릭 브릿지된 시클로알킬 등)을 포함하며, 바람직하게는 비시클릭 브릿지된 시클로알킬 또는 트리시클릭 브릿지된 시클로알킬이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

[0776] , 이의 연결점은 임의의 위치에 있을 수 있다.

[0777] 시클로알킬은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

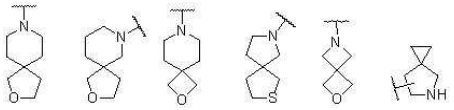
[0778] 용어 "헤테로시클릴"은 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노시클릭 헤테로시클(즉, 모노시클릭 헤테로시클릴) 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템(즉, 폴리시클릭 헤테로시클릴)을 가리키며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 3 내지 20개(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 3 내지 20원 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 헤테로시클릴은 바람직하게는 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 12원 헤테로시클릴)이고; 더욱 바람직하게는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 10원 헤테로시클릴) 및 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 8원 헤테로시클릴)이고; 보다 바람직하게는 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 4 내지 7원 헤테로시클릴)이고; 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 6원 헤테로시클릴)이고; 가장 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 5 또는 6원 헤테로시클릴)이거나 3 내지 4개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 4원 헤테로시클릴)이다.

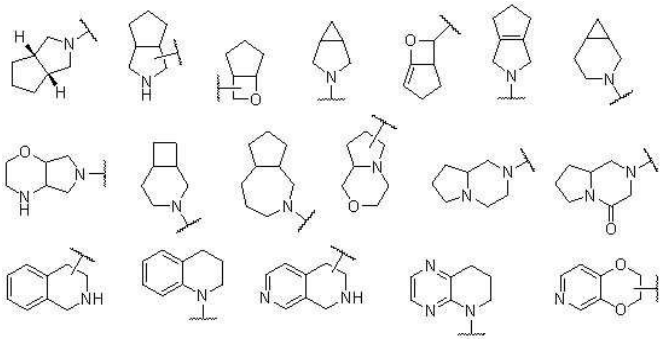
[0779] 상기 모노시클릭 헤테로시클릴의 비제한적인 예시로는 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딜, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 호모피페라지닐 등을 포함한다.

[0780] 상기 폴리시클릭 헤테로시클릴은 스피로 헤테로시클릴, 축합 헤테로시클릴 및 브릿지된 헤테로시클릴을 포함한다.

[0781] 용어 "스피로 헤테로시클릴"은 고리 사이에 하나의 원자(스피로 원자라고 칭함)를 공유하는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있으며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 조건은 적어도 하나의 모노시클릭 헤테로시클릴을 함유하고 연결점이 해당 모노시클릭 헤테로시클릴에 있고, 이는 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 스피로 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 스피로 헤테로시클릴은 바람직하게는, 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 스피로 헤테로시클릴(즉, 6 내지 14원 스피로 헤테로시클릴)이며, 보다 바람직하게는, 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 스피로 헤테로시클릴(즉, 7 내지 10원 스피로 헤테로시클릴)이다. 상기 스피로 헤테로시클릴은 모노스피로 헤테로시클릴 및 폴리스피로 헤테로시클릴(예컨대, 비스피로 헤테로시클릴 등)을 포함하며, 바람직하게는 모노스피로 헤테로시클릴 또는 비스피로 헤테로시클릴, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 모노스피로 헤테로시클릴이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

[0782]  등.

[0783] 용어 "축합 헤테로시클릴"은 고리 사이에 서로 인접한 두 개의 원자를 공유하는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있으며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 이는 모노시클릭 헤테로시클릴이 하나 이상의 모노시클릭 헤테로시클릴과 축합되거나, 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 중 하나 이상과 축합되며, 여기서 연결점은 모노시클릭 헤테로시클릴에 있고, 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 축합 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 축합 헤테로시클릴은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 축합 헤테로시클릴(즉, 6 내지 14원 축합 헤테로시클릴)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 축합 헤테로시클릴(즉, 7 내지 10원 축합 헤테로시클릴)이다. 상기 축합 헤테로시클릴은 비시클릭 및 폴리시클릭 축합 헤테로시클릴(예컨대, 트리시클릭 축합 헤테로시클릴, 테트라시클릭 축합 헤테로시클릴 등)을 포함하며, 바람직하게는 비시클릭 축합 헤테로시클릴 또는 트리시클릭 축합 헤테로시클릴, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 비시클릭 축합 헤테로시클릴이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

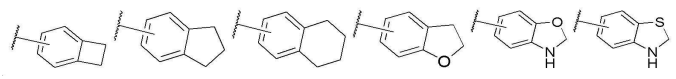
[0784]  등.

[0785] 용어 "브릿지된 헤테로시클릴"은 고리 사이에 직접 연결되지 않은 두 개의 원자를 공유하는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있고, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 이는 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 브릿지된 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 브릿지된 헤테로시클릴은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 브릿지된 헤테로시클릴(즉, 6 내지 14원 브릿지된 헤테로시클릴)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 브릿지된 헤테로시클릴(즉, 7 내지 10원 브릿지된 헤테로시클릴)이다. 이루어진 고리의 수에 따라, 비시클릭 브릿지된 헤테로시클릴 및 폴리시클릭 브릿지된 헤테로시클릴(예컨대, 트리시클릭 브릿지된 헤테로시클릴, 테트라시클릭 브릿지된 헤테로시클릴 등)로 구분될 수 있으며, 바람직하게는 비시클릭 브릿지된 헤테로시클릴 또는 트리시클릭 브릿지된 헤테로시클릴이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

[0786]  등.

[0787] 헤테로시클릴은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0788] 용어 "아릴"은 공액된 π 전자 시스템을 갖는 탄소로만 이루어진 모노시클릭 방향족 고리(즉, 모노시클릭 아릴) 또는 폴리시클릭 방향족 고리 시스템(즉, 폴리시클릭 아릴)을 가리키며, 이는 6 내지 14개(예를 들어, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개)의 고리 원자(즉, 6 내지 14원 아릴)를 갖는다. 상기 아릴은 바람직하게는 6 내지 10개의 고리 원자를 갖는 아릴(즉, 6 내지 10원 아릴)이다. 상기 모노시클릭 아릴은 예를 들어 페닐이다. 상기 폴리시클릭 아릴의 비제한적인 예시로는 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등을 포함한다. 상기 폴리시클릭 아릴은 또한 페닐이 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 중 하나 이상과 축합되거나, 또는 나프틸이 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 중 하나 이상과 축합되는 것을 포함하며, 여기서 연결점은 페닐 또는 나프틸에 있으며, 이러한 경우, 고리 원자의 수는 여전히 폴리시클릭 방향족 고리 시스템의 고리 원자 수를 나타내며, 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

[0789]  등.

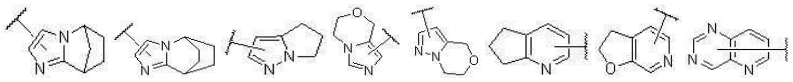
[0790] 아릴은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

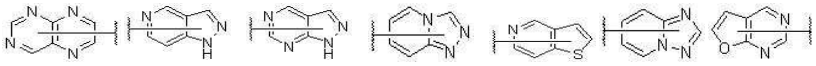
[0791] 용어 "헤테로아릴"은 공액된 π 전자 시스템을 갖는 모노시클릭 헤테로아릴 고리(즉, 모노시클릭 헤테로아릴) 또는 폴리시클릭 헤테로아릴 고리 시스템(즉, 폴리시클릭 헤테로아릴)을 가리키며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설폰을 형성할 수

있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 이는 5 내지 14개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개)의 고리 원자(즉, 5 내지 14원 헤테로아릴)를 갖는다. 상기 헤테로아릴은 바람직하게는, 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴(즉, 5 내지 10원 헤테로아릴)이며, 보다 바람직하게는, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴(즉, 5 또는 6원 헤테로아릴)이다.

[0792] 상기 모노시클릭 헤테로아릴의 비제한적인 예시로는 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, N-알킬피롤릴, 피리딜, 피리미디닐, 피리도닐, N-알킬피리돈(예컨대,  등), 피라지닐, 피리다지닐 등을 포함한다.

[0793] 상기 폴리시클릭 헤테로아릴의 비제한적인 예시로는 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아졸릴, 카르바졸릴 등을 포함한다. 상기 폴리시클릭 헤테로아릴은 또한 모노시클릭 헤테로아릴이 하나 이상의 아릴과 축합되는 것을 포함하며, 여기서 연결점은 방향족 고리에 있고, 이러한 경우, 고리 원자의 수는 여전히 폴리시클릭 헤테로아릴 고리 시스템의 고리 원자 수를 나타낸다. 상기 폴리시클릭 헤테로아릴은 또한 모노시클릭 헤테로아릴이 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 중 하나 이상과 축합되는 것을 포함하며, 여기서 연결점은 모노시클릭 헤테로아릴 고리에 있고, 이러한 경우, 고리 원자의 수는 여전히 폴리시클릭 헤테로아릴 고리 시스템의 고리 원자 수를 나타낸다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

[0794] 

[0795]  등.

[0796] 헤테로아릴은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로겐, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0797] 용어 "아미노 보호기"는 분자의 다른 부분이 반응할 때 아미노를 변하지 않게 유지하기 위해 아미노에 도입된 쉽게 제거할 수 있는 그룹을 가리킨다. 비제한적인 예시로는 (트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라히드로피라닐, tert-부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 와트 메톡시카르보닐(Fmoc), 알릴 옥시카르보닐(Alloc), 트리메틸실릴에톡시카르보닐(Teoc), 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프탈릴(Pht), p-톨루엔설포닐(Tos), tert-부틸설피닐, 트리플루오로아세틸(Tfa), 트리클로로아세틸, 트리틸(Trt), 2,4-디메톡시벤질(DMB), p-메톡시벤질(PMB), 아세틸, 벤질, 알릴, p-메톡시벤질 등이 포함된다.

[0798] 용어 "히드록시 보호기"는 히드록시가 화합물의 다른 작용기에 반응하는 것을 차단하거나 보호하기 위해 히드록시에 도입된 쉽게 제거할 수 있는 그룹을 가리킨다. 비제한적인 예시로는 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), tert-부틸디메틸실릴(TBS), tert-부틸디메틸실릴(TBDMS), tert-부틸디페닐실릴(TBDPS), 메틸, tert-부틸, 알릴, 벤질, 메톡시메틸(MOM), 에톡시에틸, 2-테트라히드로피라닐(THP), 포르밀, 아세틸, 벤조일, p-니트로벤조일 등이 포함된다.

[0799] 용어 "시클로알킬알킬"은 알킬이 하나 이상의 시클로알킬에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 시클로알킬 및 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0800] 용어 "헤테로시클릴알킬"은 알킬이 하나 이상의 헤테로시클릴에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 헤테로시클릴 및 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0801] 용어 "알콕시알킬"은 알킬이 하나 이상의 알콕시에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알콕시 및 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0802] 용어 "시클로알킬옥시"는 시클로알킬-O-를 가리키며, 여기서 시클로알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0803] 용어 "헤테로시클릴옥시"는 헤테로시클릴-O-를 가리키며, 여기서 헤테로시클릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0804] 용어 "아릴옥시"는 아릴-O-를 가리키며, 여기서 아릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0805] 용어 "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-O-를 가리키며, 여기서 헤테로아릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0806] 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0807] 용어 "할로알킬"은 알킬이 하나 이상의 할로겐에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0808] 용어 "할로알콕시"는 알콕시가 하나 이상의 할로겐에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알콕시는 위에 정의된 바와 같다.

[0809] 용어 "중수소화 알킬"은 알킬이 하나 이상의 중수소 원자에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알킬은 위에서 정의된 바와 같다.

[0810] 용어 "히드록시알킬"은 알킬이 하나 이상의 히드록시에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0811] 용어 "히드록시알콕시"는 알콕시가 하나 이상의 히드록시에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알콕시는 위에 정의된 바와 같다.

[0812] 용어 "메틸렌"은 $=CH_2$를 가리킨다.

[0813] 용어 "중수소화 메틸"은 CHD_2, CH_2D 및 CD_3; 바람직하게는 CD_3과 같이 메틸이 하나 이상의 중수소 원자에 의해 치환됨을 가리킨다.

[0814] 용어 "중수소화 메톡시"는 OCD_3과 같은 -O-중수소화 메틸을 가리키며, 중수소화 메틸은 위에 정의된 바와 같다.

[0815] 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 가리킨다.

[0816] 용어 "히드록시"는 -OH를 가리킨다.

[0817] 용어 "메르캅토"는 -SH를 가리킨다.

[0818] 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 가리킨다.

[0819] 용어 "시아노"는 -CN을 가리킨다.

[0820] 용어 "니트로"는 $-NO_2$를 가리킨다.

[0821] 용어 "옥소" 또는 "옥소기"는 "=O"를 가리킨다.

[0822] 용어 "카르보닐"은 C=O를 가리킨다.

[0823] 용어 "아세틸"은 $-C(O)CH_3$을 가리킨다.

[0824] 용어 "아미드"는 $-C(O)NH_2$를 가리킨다.

[0825] 용어 "카르복실"은 -C(O)OH를 가리킨다.

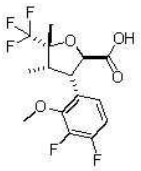
[0826] 용어 "카르복실레이트"는 -C(O)O(알킬), -C(O)O(시클로알킬), (알킬)C(O)O- 또는 (시클로알킬)C(O)O-를 가리키며, 여기서 알킬 및 시클로알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0827] 본 개시의 화합물은 특정한 입체 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "입체 이성질체"는 구조가 동일하지만 공간에서 원자의 배열이 상이한 이성질체를 가리킨다. 이는 시스 및 트랜스(또는 *Z* 및 *E*) 이성질체, (-)- 및 (+)-이성질체, ®- 및 (*S*)- 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (*D*)- 및 (*L*)-이성질체, 호변 이성질체, 회전장애 이성질체, 형태입체 이성질체 및 이들의 혼합물(예컨대, 라세미체, 부분입체 이성질체의 혼합물)을 포함한다. 본 개시의 화합물의 치환기에는 별도의 비대칭 원자가 존재할 수 있다. 이러한 모든 입체 이성질체 및 이들의 혼합물은 모두 본 개시의 범위 내에 포함된다. 광학 활성의 (-)- 및 (+)-이성질체, (*R*)- 및 (*S*)-거울상 이성질체, (*D*)- 및 (*L*)-이성질체는 키랄 합성, 키랄 시약 또는 기타 일반적 기술을 통해 제조할 수 있다. 본 개시의 어떤 화합물의 이성질체는 비대칭 합성 또는 키랄 보조제를 통해 제조할 수 있고, 또는, 분자가 염기성 작용기(예컨대, 아미노) 또는 산성 작용기(예컨대, 카르복실)를 함유하는 경우, 적절한 광학 활성의 산 또는 염기로

부분입체 이성질체의 염을 형성한 다음, 당업계에 공지된 일반적 방법으로 부분입체 이성질체를 분리하여 순수한 이성질체를 얻는다. 또한, 거울상 이성질체와 부분입체 이성질체의 분리는 통상적으로 크로마토그래피를 통해 완성된다.

[0828] 본 개시에 기재된 화합물의 화학 구조에서, 결합 ""는 지정되지 않은 배열을 나타내며, 즉, 화학 구조에 키랄 이성질체가 존재하는 경우, 결합 ""는 "" 또는 ""일 수 있거나, 또는 동시에 "" 및 ""의 두 가지 배열을 포함할 수 있다. 본 개시에 기재된 화합물의 화학 구조에서, 결합 ""은 배열이 지정되지 않고, 즉, Z 배열 또는 E 배열일 수 있고, 또는 두 가지 배열을 동시에 포함할 수 있다. 모든 탄소-탄소 이중 결합에 대해 하나의 배열만 명명하더라도, *Z* 형과 *E* 형을 모두 포함하고; 결합 ""은 배열이 지정되지 않고, 즉, Z 배열 또는 E 배열일 수 있고, 또는 두 가지 배열을 동시에 포함할 수 있다.

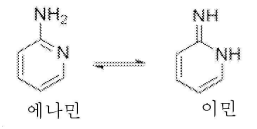
[0829] 본 개시에 기재된 화합물의 화학 구조에서, 화합물의 입체 이성질체 중심에 연결된 결합 "" 또는 ""은



1a

와 같이 입체 이성질체 중심의 상대적 배열을 나타내고; 여기서 실시예 1의 화합물 1a는 1b-1과 1b-2의 혼합물이다.

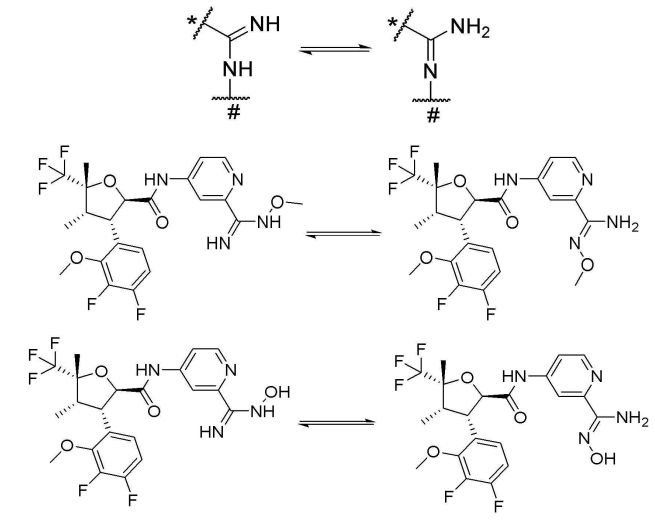
[0830] 본 개시의 화합물은 서로 다른 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 개시의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 평형 상태로 존재하고 한 가지 이성질체 형태에서 다른 한 가지 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 구조적 이성질체를 가리킨다. 이는 단일 이성질체의 형태 또는 상기 호변 이성질체를 임의의 비율로 혼합한 혼합물 형태로 존재하는 가능한 모든 호변 이성질체를 포함한다. 비제한적인 예시로는 케토-엔올, 이민-에나민, 락탐-락팀 등이 포함된다. 에나민-이민 평형의 예시로는 다음과 같다:

[0831] 

에나민 이민

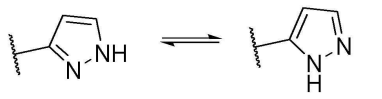
.

[0832] 이미노아미드(iminoamide)로도 칭하는 "아미딘"(amidines)은 아미드 분자의 카르보닐 산소 원자가 이미노 그룹으로 치환된 화합물로, 아미딘의 이미노와 아미노는 서로 전환되어 호변 이성질체를 형성할 수 있고, 아미딘의 호변 이성질체 구조는 다음과 같다:

[0833] 

[0834] 피라졸릴을 언급할 경우, 이는 다음과 같은 두 가지 구조 중 임의의 하나 또는 이하 두 가지 호변 이성질체의

혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다:

[0835] 

[0836] 모든 호변 이성질체 형태는 본 개시의 범위 내에 있으며, 화합물의 명명은 임의의 호변 이성질체를 배제하지 않는다.

[0837] 본 개시의 화합물은 이의 화합물의 모든 적합한 동위원소 유도체를 포함한다. 용어 "동위원소 유도체"는 적어도 하나의 원자가 원자 번호는 동일하지만 원자 질량이 다른 원자에 의해 대체된 화합물을 가리킨다. 본 개시의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예시로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 등의 안정하고 방사성 동위원소를 포함하며, 예를 들어 각각 ^{2}H(중수소, D), ^{3}H(삼중수소, T), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}p, ^{33}p, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I 및 ^{131}I 등, 바람직하게는 중수소이다.

[0838] 중수소화 약물은 중수소화 되지 않은 약물에 비해 독성 부작용을 줄이고, 약물 안정성을 증가시키고, 치료 효과를 강화하고, 약물의 생물학적 반감기를 연장하는 등 장점이 있다. 본 개시의 화합물의 동위원소로 이루어진 모든 변형은 방사성 여부에 관계없이, 모두 본 개시의 범위 내에 포함된다. 탄소 원자에 연결된 각 사용 가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자에 의해 대체될 수 있으며, 여기서 중수소의 대체는 부분적 대체이거나 완전한 대체일 수 있으며, 부분적 중수소의 대체는 적어도 하나의 수소가 적어도 하나의 중수소에 의해 대체되는 것을 가리킨다.

[0839] 본 개시의 화합물에서, 한 위치가 "중수소" 또는 "D"로 특정적으로 지정될 경우, 해당 위치에는 중수소의 천연적인 풍부도(0.015%)보다 적어도 1000배(즉, 적어도 15%의 중수소 혼입됨) 큰 중수소 풍부도로 이해해야 한다. 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 1000배 더 크다(즉, 적어도 15%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 2000배 더 크다(즉, 적어도 30%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 3000배 더 크다(즉, 적어도 45%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 3340배 더 크다(즉, 적어도 50.1%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 3500배 더 크다(즉, 적어도 52.5%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 4000배 더 크다(즉, 적어도 60%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 4500배 더 크다(즉, 적어도 67.5%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 5000배 더 크다(즉, 적어도 75%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 5500배 더 크다(즉, 적어도 82.5%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6000배 더 크다(즉, 적어도 90%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6333.3배 더 크다(즉, 적어도 95%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6466.7배 더 크다(즉, 적어도 97%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6600배 더 크다(즉, 적어도 99%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6633.3배 더 크다(즉, 적어도 99.5%의 중수소 혼입됨).

[0840] "선택적으로" 또는 "선택적"은 이어서 설명할 사건 또는 환경이 발생할 수는 있으나 반드시 발생하는 것은 아님을 가리키는 것으로서, 이는 사건 또는 환경이 발생하거나 발생하지 않는 두 가지 상황을 포함한다. 예를 들어, "석택적으로(선택적) 할로겐 또는 시아노에 의해 치환된 알킬"은 알킬이 할로겐 또는 시아노에 의해 치환된 상황과 알킬이 할로겐 및 시아노에 의해 치환되지 않는 상황을 포함한다.

[0841] "치환" 또는 "치환된"은 그룹 내에서 하나 이상의 수소 원자, 바람직하게는, 1~6개, 보다 바람직하게는, 1~3개의 수소 원자가 서로 독립적으로 상응하는 수의 치환기에 의해 치환됨을 가리킨다. 당업자는 많은 노력을 기울이지 않고도(실험 또는 이론으로) 가능한 치환 또는 불가능한 치환을 결정할 수 있다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 히드록시가 불포화 결합을 갖는 탄소 원자(예컨대, 올레핀)에 결합할 경우 불안정할 수 있다.

[0842] "약학적 조성물"은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염과 기타 화학 성분의 혼합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 같은 기타 성분를 함유함을 가리킨다. 약학적 조성물은 생물체에 대한 투약을 촉진하고, 활성 성분의 흡수를 촉진하여 생물학적 활성을 발휘하도록 하는 것을 목적으로 한다.

[0843] "약학적으로 사용 가능한 염"은 무기염 또는 유기염으로부터 선택될 수 있는 본 개시의 화합물의 염을 가리킨다. 이와 같은 염은 포유동물 체내에 사용될 때 안전하고 효과적이며 마당한 생물학적 활성을 갖는다. 화합물의 최종 분리 및 정제 과정에서, 또는 적합한 그룹과 적합한 염기 또는 산을 반응시킴으로써 단독적으로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 무기 염기와 암모니아와 같은 유기 염기를 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 산은 무기산과 유기산을 포함한다.

[0844] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 이러한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형이 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극성, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 환자의 조직과 접촉하기 적합하고, 합리적인 효익/위험 비율을 갖고, 기대된 용도에 효과적인 것을 가리킨다.

[0845] 본원에 사용된 단수 형식의 "하나", "한 가지" 및 "해당"은 별도로 명시되지 않는 한 복수형을 포함하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

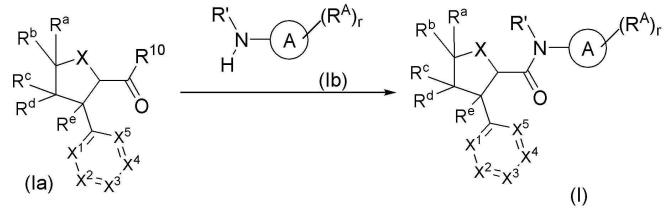
[0846] 용어 "약"은 pH, 농도, 온도 등과 같은 파라미터에 적용될 때, 해당 파라미터가 ±10% 정도 변할 수 있고, 때로는 보다 바람직하게는 ±5% 이내에서 변하는 것을 나타낸다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 파라미터가 중요하지 않은 경우 숫자가 통상적으로 제한이 아닌 설명의 목적으로만 제공되는 것이다.

[0847] 본 개시의 화합물의 합성 방법

[0848] 본 개시의 목적을 달성하기 위해, 본 개시는 다음과 같은 기술 방안을 채택한다:

[0849] 방안 1

[0850] 본 개시는 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0851] 

[0852] 일반식 (Ia)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Ib)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

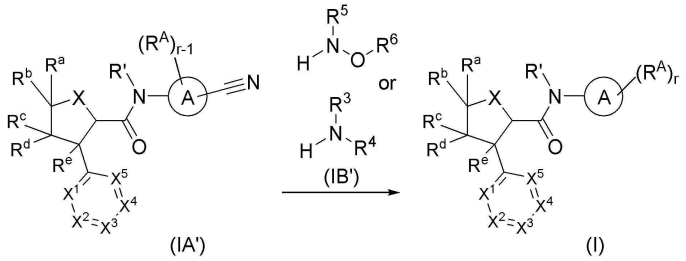
[0853] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0854] 여기서, R^{10}이 OH인 경우, 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[0855] 고리 A, R^A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 및 r은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0856] 방안 1-1

[0857] 본 개시는 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0858] 

[0859] 일반식 (IA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 피너 반응이 일어나 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

[0860] 바람직하게는, 일반식 (IA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 티오글리콜산 및 염기의 존재 하에 반응하여 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0861] 일반식 (I)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(=NH)NR^5-OR^6$ 또는 $-C(=NH)NR^3R^4$이며;

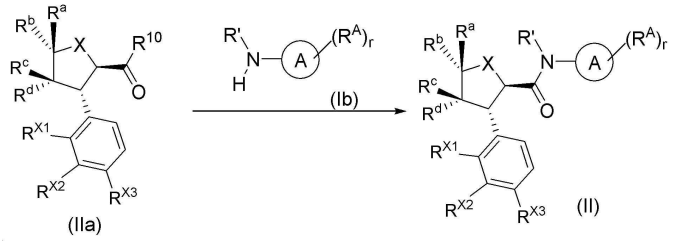
[0862] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0863] 남은 R^A는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0864] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, X, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0865] 방안 2

[0866] 본 개시는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0867] 

[0868] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Ib)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

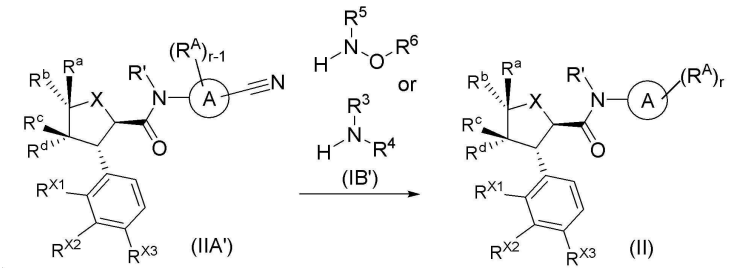
[0869] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0870] 여기서, R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[0871] 고리 A, R^A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 r은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0872] 방안 2-1

[0873] 본 개시는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0874] 

[0875] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 피너 반응이 일어나 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

[0876] 바람직하게는, 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 티오글리콜산 및 염기의 존재 하에 반응하여 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0877] 일반식 (II)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(=NH)NR^5-OR^6$ 또는 $-C(=NH)NR^3R^4$이며;

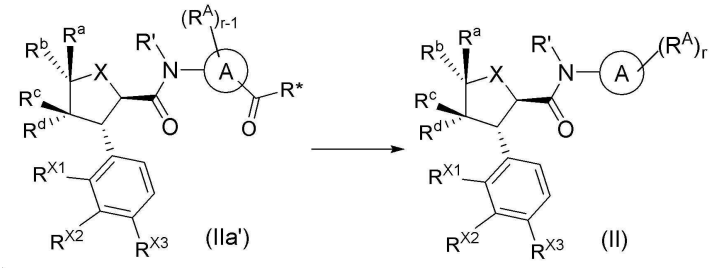
[0878] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0879] 남은 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같으며;

[0880] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0881] 방안 2-2

[0882] 본 개시는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0883] 

[0884] 일반식 (IIa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 아민 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 아미드화 반응이 일어나 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0885] 상술한 아민은 HNR^5-OR^6, $HNR^5-NR^3R^4$ 및 HNR^5-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

[0886] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0887] 일반식 (II)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(O)NR^5-OR^6$, $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 및 $-C(O)NR^5$-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

[0888] 남은 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같으며;

[0889] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0890] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0891] 고리 A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5, R^6 및 Cy는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

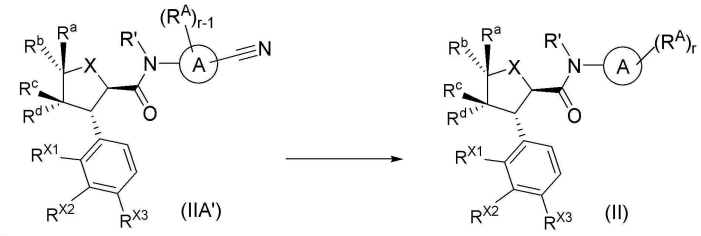
[0892] 방안 2-3

[0893] 본 개시는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0894] 방안 2-4

[0895] 본 개시는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0896] 

[0897] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 피너 반응이 일어나 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

[0898] 일반식 (II)에서 적어도 하나의 R^A는 $-C(=NR^5)NR^3R^4$이며;

[0899] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; r-1은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

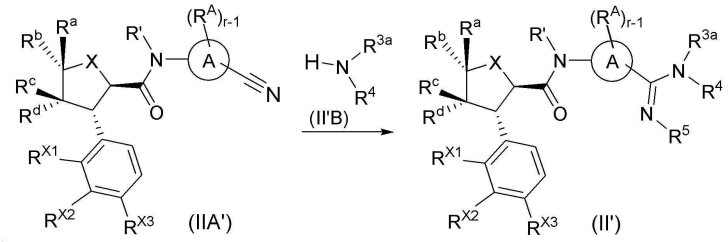
[0900] R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[0901] 남은 R^A는 일반식 (II)에 정의된 바와 같으며;

[0902] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 R^5는 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0903] 방안 2-A

[0904] 본 개시는 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0905] 

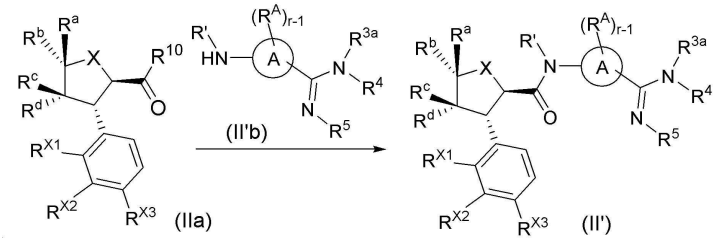
[0906] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 피너 반응이 일어나 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0907] R^5는 수소 원자이며;

[0908] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3a}, R^4 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0909] 방안 2-A1

[0910] 본 개시는 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0911] 

[0912] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II'b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0913] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

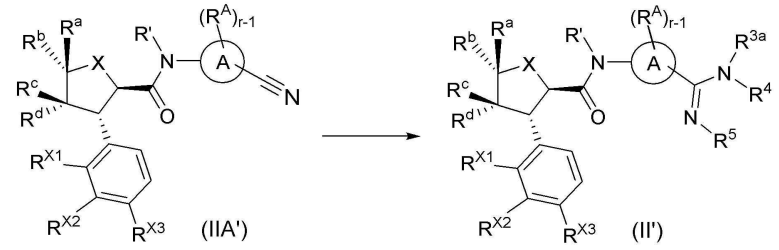
[0914] 고리 A, R^{A}, R', X, R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3a}, R^{4}, R^{5} 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0915] 방안 2-A2

[0916] 본 개시는 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0917] 방안 2-A3

[0918] 본 개시는 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0919] 

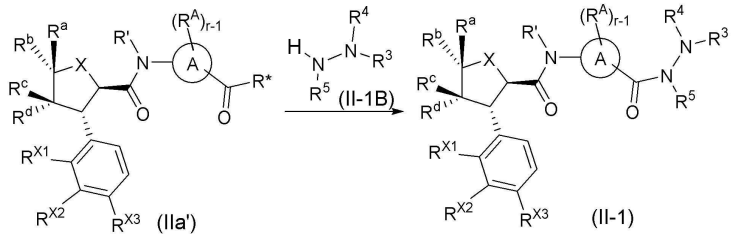
[0920] 일반식 (IIA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^{5} 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 피너 반응이 일어나 일반식 (II')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0921] R^{3a} 및 R^{4}는 모두 수소 원자이며;

[0922] 고리 A, R^{A}, R', X, R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{5} 및 r-1은 일반식 (II')에 정의된 바와 같다.

[0923] 방안 2-B

[0924] 본 개시는 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0925] 

[0926] 일반식 (IIa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 아미드화 반응이 일어나 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

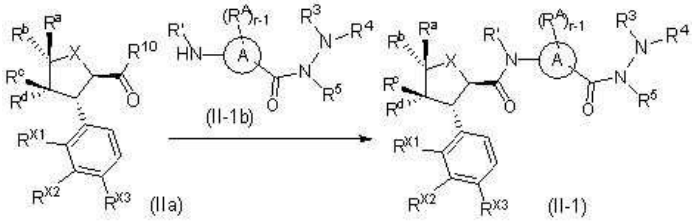
[0927] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0928] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[0929] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 r-1은 일반식 (II-1)에 정의된 바와 같다.

[0930] 방안 2-B1

[0931] 본 개시는 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0932] 

[0933] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0934] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

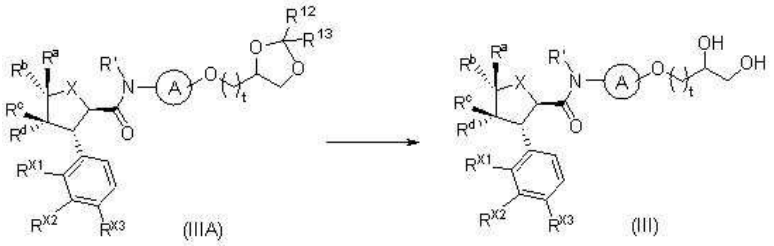
[0935] 고리 A, R^A, R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5 및 r-1은 일반식 (II-1)에 정의된 바와 같다.

[0936] 방안 2-B2

[0937] 본 개시는 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (II-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0938] 방안 3

[0939] 본 개시는 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0940] 

[0941] 일반식 (IIIA)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 산성 조건 하에 가수분해되어 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0942] R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 모두 CH_3이며;

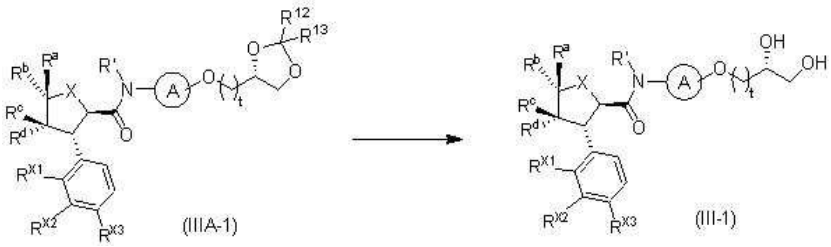
[0943] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 t는 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0944] 방안 3-1

[0945] 본 개시는 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0946] 방안 4

[0947] 본 개시는 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0948] 

[0949] 일반식 (IIIA-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 산성 조건 하에 가수분해되어 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0950] R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 5 또는 6원 시클로알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는, R^{12} 및 R^{13}은 모두 CH_3이며;

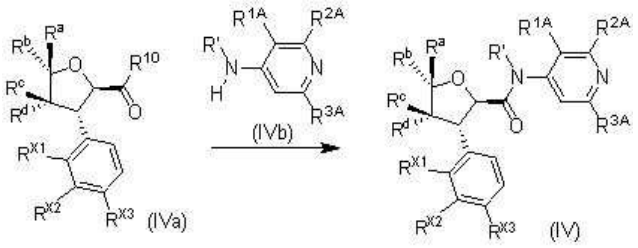
[0951] 고리 A, R', R^a, R^b, R^c, R^d, X, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 t는 일반식 (III-1)에 정의된 바와 같다.

[0952] 방안 4-1

[0953] 본 개시는 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (III-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0954] 방안 5

[0955] 본 개시는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0956] 

[0957] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IVb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

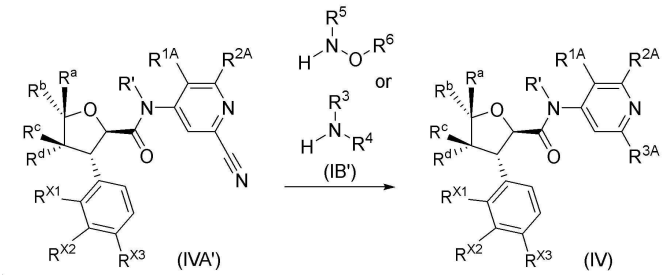
[0958] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이며;

[0959] 여기서, R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[0960] R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A}는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0961] 방안 5-1

[0962] 본 개시는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0963] 

[0964] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 반응이 일어나 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

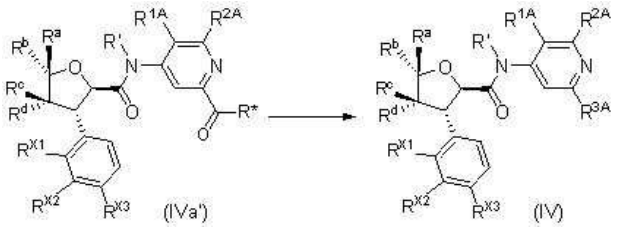
[0965] 바람직하게는, 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 티오글리콜산 및 염기의 존재 하에 반응하여 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0966] R^{3A}는 -C(=NH)NR^{5}-OR^{6} 또는 -C(=NH)$NR^{3}R^{4}$이며;

[0967] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0968] 방안 5-2

[0969] 본 개시는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0970] 

[0971] 일반식 (IVa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 아민 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 아미드화 반응이 일어나 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0972] 상술한 아민은 HNR^5-OR^6, HNR^5-NR^3R^4 및 HNR^5-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

[0973] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[0974] R^{3A}는 -C(O)NR^5-OR^6, -C(O)NR^5-NR^3R^4 및 -C(O)NR^5-알킬렌-Cy로부터 선택되며;

[0975] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

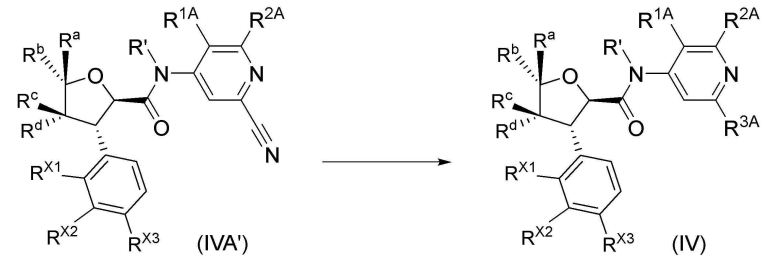
[0976] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^3, R^4, R^5, R^6 및 Cy는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0977] 방안 5-3

[0978] 본 개시는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0979] 방안 5-4

[0980] 본 개시는 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0981] 

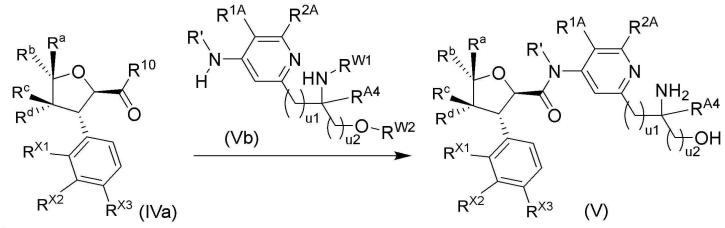
[0982] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 반응이 일어나 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

[0983] R^{3A}는 -C(=NR^5)NR^3R^4이며;

[0984] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 R^5는 일반식 (IV)에 정의된 바와 같다.

[0985] 방안 6

[0986] 본 개시는 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0987] 

[0988] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (Vb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[0989] R^{W1}은 수소 원자 또는 아미노 보호기(바람직하게는 tert-부틸설피닐)이고, R^{W2}는 수소 원자 또는 히드록시 보호기(바람직하게는 TBS)이며;

[0990] R^{W1}이 아미노 보호기 및/또는 R^{W2}가 히드록시 보호기인 경우, 상기 제조 방법은 또한 축합 반응 후 산성 조건 하에 보호기를 제거하는 단계를 포함하며;

[0991] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

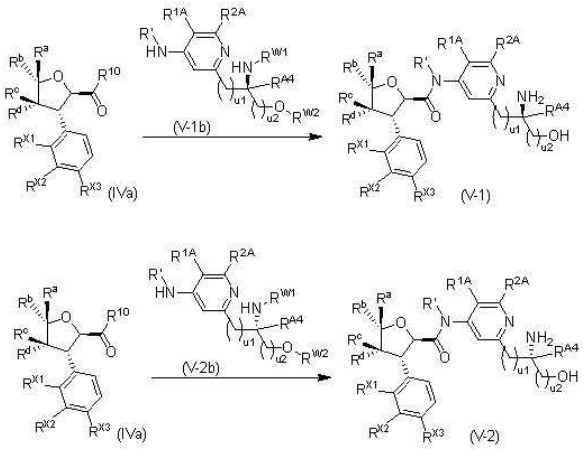
[0992] R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V)에 정의된 바와 같다.

[0993] 방안 6-1

[0994] 본 개시는 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (V)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[0995] 방안 7

[0996] 본 개시는 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[0997] 

[0998] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (V-1b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (V-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 또는,

[0999] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (V-2b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1000] R^{W1}은 수소 원자 또는 아미노 보호기(바람직하게는 tert-부틸설피닐)이고, R^{W2}는 수소 원자 또는 히드록시 보호기

(바람직하게는 TBS)이며;

[1001] R^{W1}이 아미노 보호기 및/또는 R^{W2}가 히드록시 보호기인 경우, 상기 제조 방법은 또한 축합 반응 후 산성 조건 하에 보호기를 제거하는 단계를 포함하며;

[1002] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

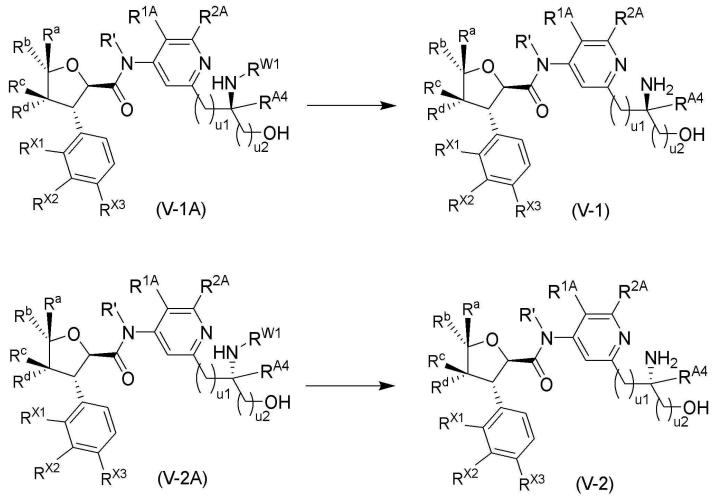
[1003] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V-1)에 정의된 바와 같다.

[1004] 방안 7-1

[1005] 본 개시는 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1006] 방안 8

[1007] 본 개시는 일반식 (V-1) 또는 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1008] 

[1009] 일반식 (V-1A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 산성 조건 하에 탈보호 반응이 일어나 일반식 (V-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

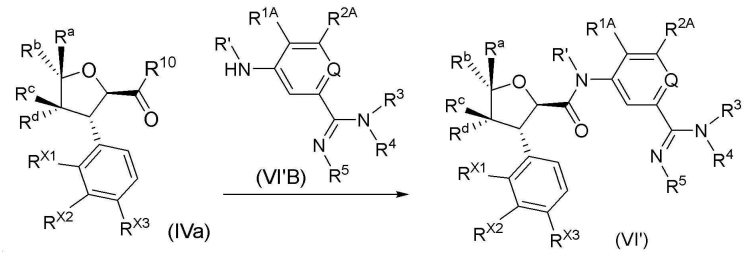
[1010] 일반식 (V-2A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 산성 조건 하에 탈보호 반응이 일어나 일반식 (V-2)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1011] R^{W1}은 아미노 보호기이고, 상기 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[1012] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R', R^{1A}, R^{2A}, R^{A4}, u1 및 u2는 일반식 (V-1)에 정의된 바와 같다.

[1013] 방안 9-A1

[1014] 본 개시는 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1015] 

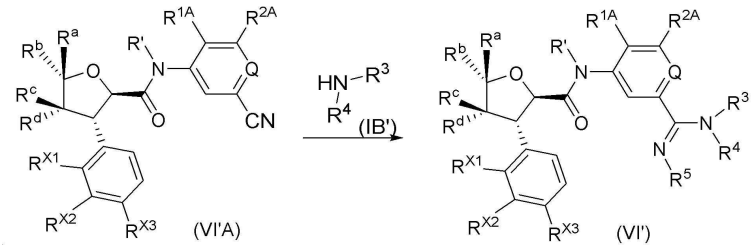
[1016] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VI'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1017] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[1018] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

[1019] 방안 9-A2

[1020] 본 개시는 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1021] 

[1022] 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 피너 반응이 일어나 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1023] R^5는 수소 원자이며;

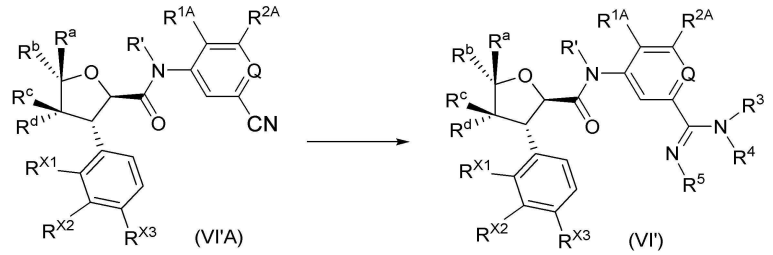
[1024] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^4는 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

[1025] 방안 9-A3

[1026] 본 개시는 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1027] 방안 9-A4

[1028] 본 개시는 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:



[1029]

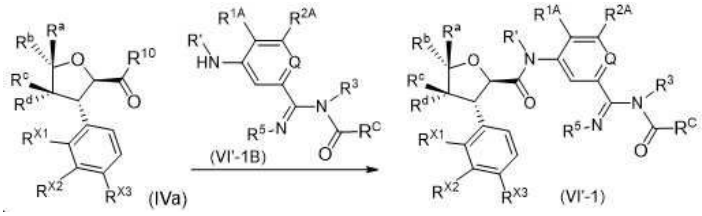
[1030] 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 피너 반응이 일어나 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1031] R^3 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[1032] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q 및 R^5는 일반식 (VI')에 정의된 바와 같다.

[1033] 방안 9-A-A1

[1034] 본 개시는 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:



[1035]

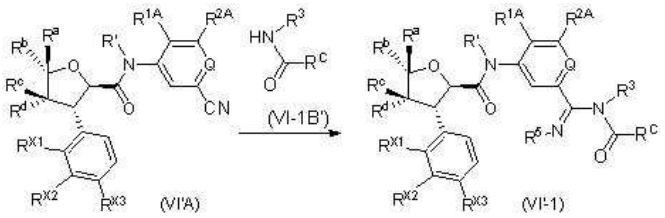
[1036] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VI'-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1037] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[1038] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^5 및 R^C는 일반식 (VI'-1)에 정의된 바와 같다.

[1039] 방안 9-A-A2

[1040] 본 개시는 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:



[1041]

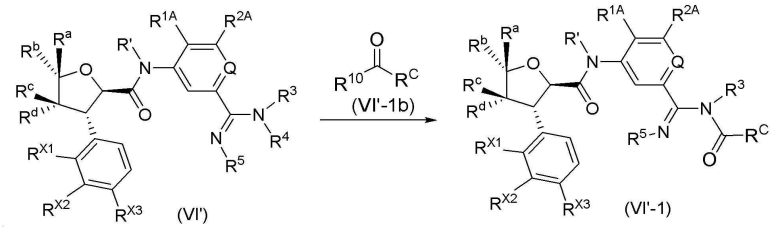
[1042] 일반식 (VI'A)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VI-1B')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 피너 반응이 일어나 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1043] R^5는 수소 원자이며;

[1044] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^C는 일반식 (VI'-1)에 정의된 바와 같다.

[1045] 방안 9-A-A3

[1046] 본 개시는 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1047] 

[1048] 일반식 (VI')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 트리플루오로아세테이트)이 일반식 (VI'-1b)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 아미드화 반응이 일어나 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1049] R^4는 수소 원자이며;

[1050] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

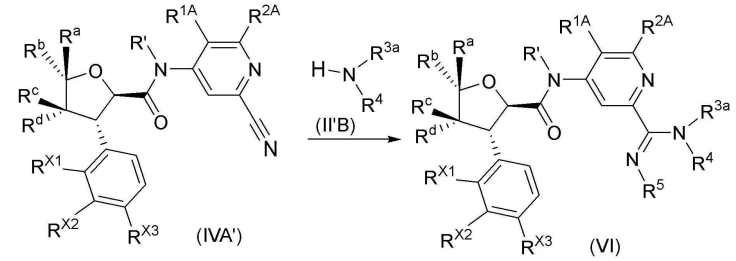
[1051] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^5 및 R^C는 일반식 (VI'-1)에 정의된 바와 같다.

[1052] 방안 9-A-A4

[1053] 본 개시는 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에서 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (VI'-1)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1054] 방안 9

[1055] 본 개시는 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1056] 

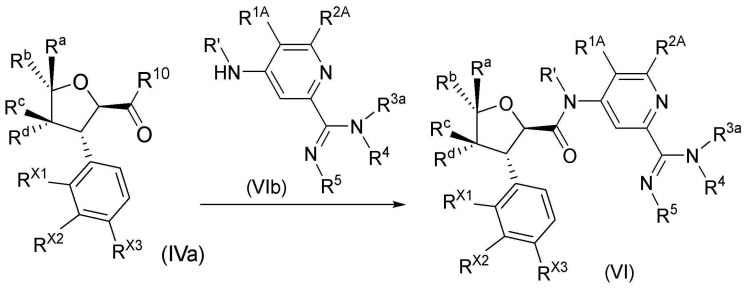
[1057] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에서 피너 반응이 일어나 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1058] R^5는 수소 원자이며;

[1059] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3a} 및 R^4는 일반식 (VI)에 정의된 바와 같다.

[1060] 방안 9-1

[1061] 본 개시는 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:



[1062]

[1063] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1064] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

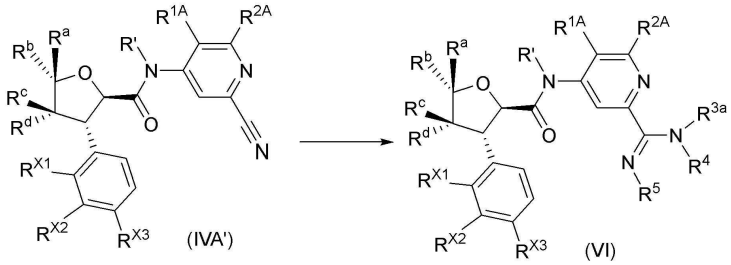
[1065] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, R^{3a}, R^4 및 R^5는 일반식 (VI)에 정의된 바와 같다.

[1066] 방안 9-2

[1067] 본 개시는 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1068] 방안 9-3

[1069] 본 개시는 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:



[1070]

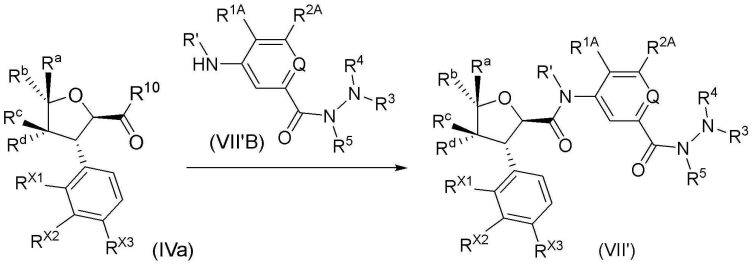
[1071] 일반식 (IVA')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 NH_2-R^5 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 촉매 존재 하에 피너 반응이 일어나 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1072] R^{3a} 및 R^4는 모두 수소 원자이며;

[1073] R^{1A}, R^{2A}, R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} 및 R^5는 일반식 (VI)에 정의된 바와 같다.

[1074] 방안 10-A1

[1075] 본 개시는 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1076] 

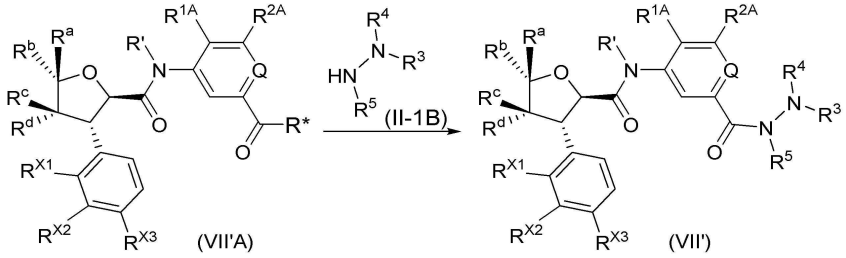
[1077] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VII'B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1078] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[1079] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VII')에 정의된 바와 같다.

[1080] 방안 10-A2

[1081] 본 개시는 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1082] 

[1083] 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1084] R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[1085] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

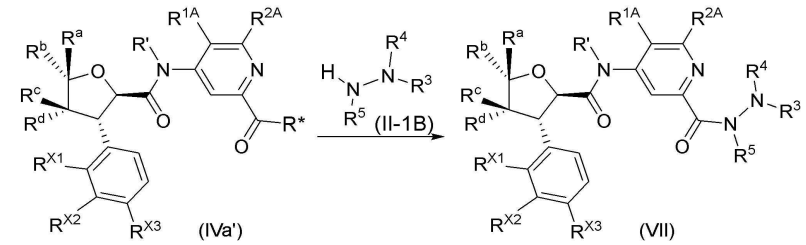
[1086] R', R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3, R^4 및 R^5는 일반식 (VII')에 정의된 바와 같다.

[1087] 방안 10-A3

[1088] 본 개시는 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (VII')로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1089] 방안 10

[1090] 본 개시는 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1091] 

[1092] 일반식 (IVa')로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (II-1B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 아미드화 반응이 일어나 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계,

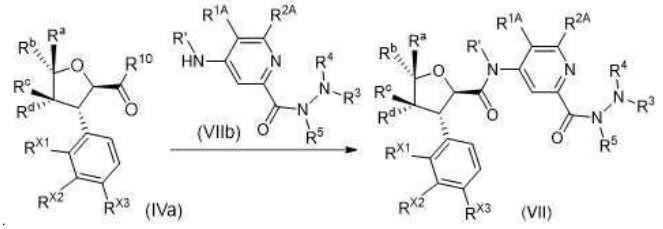
[1093] 여기서, R*은 히드록시, 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며;

[1094] 아미노가 보호기를 함유하는 경우, 상기 방법은 또한 보호기를 제거하는 단계를 포함하고; 아미노 보호기는 바람직하게는 Boc이며;

[1095] R^{1A}, R^{2A}, R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 일반식 (VII)에 정의된 바와 같다.

[1096] 방안 10-1

[1097] 본 개시는 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1098] 

[1099] 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VIIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1100] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

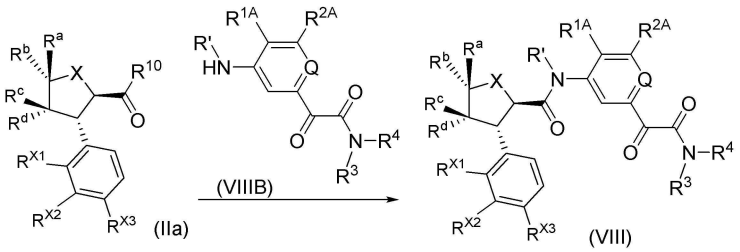
[1101] R', R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}는 일반식 (VII)에 정의된 바와 같다.

[1102] 방안 10-2

[1103] 본 개시는 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (VII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1104] 방안 11-1

[1105] 본 개시는 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1106] 

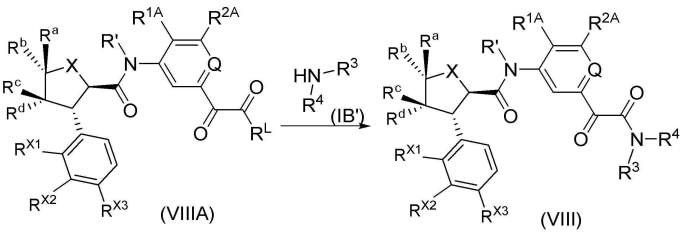
[1107] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (VIIIB)로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1108] R^{10}은 할로겐(바람직하게는 염소 원자) 또는 OH이고; R^{10}이 OH인 경우, 축합제 또는 옥살릴클로라이드의 존재 하에, 바람직하게는 축합제의 존재 하에 해당 반응이 일어나며;

[1109] R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^4는 일반식 (VIII)에 정의된 바와 같다.

[1110] 방안 11-2

[1111] 본 개시는 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 다음을 포함한다:

[1112] 

[1113] 일반식 (VIIIA)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IB')로 표시되는 화합물 또는 이의 염(바람직하게는 염산염)과 우레탄 교환 반응이 일어나 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계, 여기서,

[1114] R^L은 알콕시이며;

[1115] R', X, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{1A}, R^{2A}, Q, R^3 및 R^4는 일반식 (VIII)에 정의된 바와 같다.

[1116] 방안 11-3

[1117] 본 개시는 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 R^{X1}이 알콕시 또는 시클로알콕시인 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이 산성 조건 하에 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응이 일어나 R^{X1}이 -OH인 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함한다.

[1118] 상술한 피너 반응은 피너 아미딘 합성법을 기반으로 하며, 구체적인 메커니즘은 원료인 시아노 화합물이 촉매의 촉매 작용 하에 알코올 용매와 알코올 분해 반응이 일어나 이미노에스테르를 생성하고, 다시 아민 또는 암모니아와 아미노 분해 또는 가암모니아 분해 반응이 일어나 아미딘을 생성한다.

[1119] 상술한 피너 반응에 기재된 촉매는 산 촉매 또는 염기 촉매일 수 있으며, 산 촉매는 염산, 염화수소 가스, 티오글리콜산 및 *N*-아세틸시스테인 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 바람직하게는 티오글리콜산인 유기산 또는 무기산이고; 염기 촉매는 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N,N-디이소프로필에틸렌디아민 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 바람직하게는 N,N-디이소프로필에틸아민 또는 나트륨 메톡시드, 더욱 바람직하게는 나트륨 메톡시드인 유기 염기 또는 무기 염기이다.

[1120] 상술한 가암모니아 분해 반응에 사용되는 암모니아는 액체 암모니아, 암모니아수 또는 암모늄염 등이며, 바람직

하게는 염화암모늄이고; 아미노 분해 반응에 사용되는 아민은 유기 아민이다.

[1121] 상술한 알코올 용매에는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[1122] 위의 합성 방식에서 산성 조건을 제공하는 시약에는 유기산 및 무기산이 포함되고, 상기 유기산에는 트리플루오로아세트산, 포름산, 아세트산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, Me_3SiCl 및 TMSOTf가 포함되나 이에 한정되지 않고; 상기 무기산에는 염화수소, HCl · 디옥산 용액, 디옥산염산염 용액, 염산, 황산, 질산 및 인산이 포함되나 이에 한정되고 않고; 바람직하게는 HCl · 디옥산 용액 또는 디옥산염산염 용액이고; 상술한 합성 방식에서 탈알킬화 또는 탈시클로알킬화 반응에서 산성 조건을 제공하는 시약은 바람직하게는 BBr_3, $ALCl_3$등과 같은 루이스산이고, 바람직하게는 BBr_3이다.

[1123] 위의 합성 방식에서 염기성 조건을 제공하는 시약에는 유기 염기 및 무기 염기가 포함되고, 상기 유기 염기에는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N,N-디이소프로필에틸렌디아민, n-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드, 아세트산칼륨, 나트륨 tert-부톡시드, 칼륨 tert-부톡시드, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로푸란 용액 또는 1,8-디아자비시클로운데칸-7-엔이 포함되나 이에 한정되지 않고, 상기 무기 염기에는 수소화나트륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화리튬, 불화세슘 및 수산화칼륨이 포함되나 이에 한정되지 않고; 바람직하게는 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이고; R^{10}이 할로겐인 경우, 염기성 조건을 제공하는 시약은 바람직하게는 트리에틸아민이고, R^{10}이 OH인 경우, 염기성 조건을 제공하는 시약은 바람직하게는 N,N-디이소프로필에틸아민이고, 해당 축합 반응은 바람직하게는 축합제의 존재 하에 수행되고, 축합제는 상술한 합성 방안 1-1, 2-1 및 5-1의 염기에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 N,N-디이소프로필에틸아민이다.

[1124] 상술한 반응에서, 상기 축합제는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염, *N,N'*-디시클로헥실카르보디이미드, *N,N'*-디이소프로필카르보디이미드, O-벤조트리아졸-*N,N,N',N'*-테트라메틸우레아 테트라플루오로보레이트, 1-히드록시벤조트리아졸, 1-히드록시-7-아조벤조트리아졸, O-벤조트리아졸-*N,N,N',N'*-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-(7-벤조트리아졸 산화물)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디닐포스페이트를 포함하나 이에 한정되지 않으며; 바람직하게는 HATU이다.

[1125] 상술한 합성 방안의 축합 반응에서, R^{10}이 할로겐인 경우, 해당 축합 반응은 선택적으로 촉매의 존재 하에 수행되며, 상기 촉매는 바람직하게는 4-디메틸아미노피리딘이다.

[1126] 상술한 합성 방안의 아미드화 반응에서, R*이 히드록시인 경우, 해당 반응은 선택적으로 축합제의 존재 하에 수행되고; 상기 축합제는 위에 정의된 바와 같다.

[1127] 상술한 단계의 반응은 바람직하게는 용매 중에서 수행되는 것이며, 사용되는 용매는 피리딘, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아세트산, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, n-부탄올, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 에틸 아세테이트, n-헥산, 디메틸설폭시드, 1,4-디옥산, 물, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1,2-디브로모 에탄 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[1128] 도 1 실시예 16의 화합물의 H-N HSQC 스펙트럼;

도 2 실시예 16의 화합물의 H-N HMBC 스펙트럼;

도 3 실시예 16의 화합물의 래트 절개 통증 모델에서의 진통 약효;

도 4 실시예 16의 화합물의 래트 절개 통증 모델에서 체중의 영향;

도 5 실시예 32의 화합물의 래트 절개 통증 모델에서의 진통 약효;

도 6 실시예 32의 화합물의 래트 절개 통증 모델에서 체중의 영향.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1129] 이하 실시예를 결합하여 본 개시를 추가적으로 설명하는 데 사용할 것이나, 이들 실시예는 본 개시의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[1130] 실시예

[1131] 화합물의 구조는 핵자기공명(NMR) 또는 질량분석(MS)을 통해 결정한 것이다. NMR 이동(δ)은 10^{-6}(ppm) 단위로 주어진다. NMR 측정에는 Bruker AVANCE-400 핵자기공명 장비 또는 Bruker AVANCE NEO 500M을 사용하였고, 측정 용매로는 중수소화 디메틸설폭시드(DMSO-d_6), 중수소화 클로로포름($CDCl_3$), 중수소화 메탄올(CD_3OD)이며, 내부 표준은 테트라메틸실란(TMS)이다.

[1132] MS 측정에는 Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS 액체 질량 분석기(제조업체: Agilent, MS 모델: 6110/6120 Quadrupole MS).

[1133] waters ACQuity UPLC-QD/SQD(제조업체: waters, MS 모델: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

[1134] THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(제조업체: THERMO, MS 모델: THERMO Q Exactive)를 사용하였다.

[1135] 고성능 액체 크로마토그래피법(HPLC) 분석은 Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD 및 Waters HPLC e2695-2489 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하였다.

[1136] 키랄 HPLC 분석의 측정에는 Agilent 1260 DAD 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하였다.

[1137] 고성능 액체 분취는 Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP 및 Gilson GX-281 분취용 크로마토그래피를 사용하였다.

[1138] 키랄 분취는 Shimadzu LC-20AP 분취용 크로마토그래피를 사용하였다.

[1139] CombiFlash 신속 제조 장치는 Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)을 사용하였다.

[1140] 박층 크로마토그래피 실리카겔 플레이트는 Yantai Yellow Sea HSGF254 또는 Qingdao GF254 실리카겔 플레이트를 사용하였고, 박층 크로마토그래피(TLC)에 사용한 실리카겔 플레이트가 채택한 규격은 0.15mm~0.2mm이며, 박층 크로마토그래피 분리 정제 제품이 채택한 규격은 0.4mm~0.5mm이다.

[1141] 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로 Yantai Yellow Sea 실리카겔의 200~300 메쉬 실리카겔을 담체로 사용하였다.

[1142] 키나제의 평균 억제율과 IC_{50} 값의 측정은 NovoStar 마이크로플레이트 리더(독일 BMG 회사)를 사용하였다.

[1143] 본 발명의 알려진 출발 물질은 당업계에 이미 알려진 방법을 채택하거나 이에 따라 합성되거나, ABCR GmbH & Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Shaoyuan Chemical Technology(Accela ChemBio Inc), Darui Chemicals 등 회사로부터 구입할 수 있다.

[1144] 실시예에서 별도로 설명하지 않는 한, 반응은 모두 아르곤 분위기 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.

[1145] 아르곤 분위기 또는 질소 분위기는 반응 플라스크에 약 1L 용적의 아르곤 풍선 또는 질소 풍선을 연결하는 것을 가리킨다.

[1146] 수소 분위기는 반응 플라스크에 약 1L 용적의 수소 풍선을 연결하는 것을 가리킨다.

[1147] 가압 수소화 반응은 Parr 3916EKX형 수소화 기기 및 Qinglan QL-500형 수소 발생기 또는 HC2-SS형 수소화 기기를 사용하였다.

[1148] 수소화 반응은 통상적으로 진공으로 만들어 수소를 채우는 조작을 3번 반복하는 것이다.

[1149] 마이크로파 반응은 CEM Discover-S 908860형 마이크로파 반응기를 사용하였다.

[1150] 실시예에서 별도로 설명하지 않는 한, 용액은 수용액을 가리킨다.

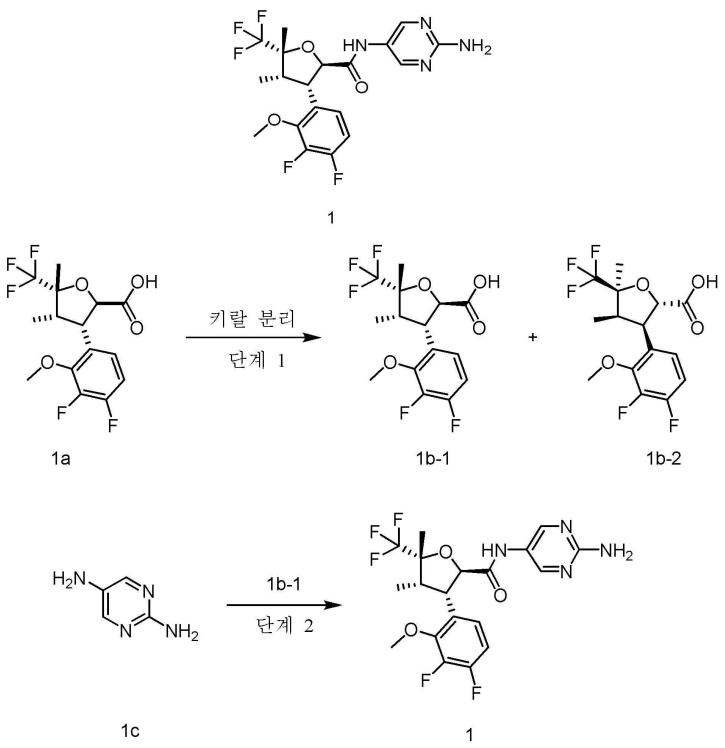
[1151] 실시예에서 별도로 설명하지 않는 한, 반응 온도는 실온인 20℃~30℃이다.

[1152] 실시예에서 반응의 과정은 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링하며, 반응에 사용된 현상제, 화합물 정제에 채택한 컬럼 크로마토그래피 용리제 시스템 및 박층 크로마토그래피 현상제 시스템에는: A: 디클로로메탄/메탄올 시스템, B: n-헥산/에틸 아세테이트 시스템, C: 석유 에테르/에틸 아세테이트 시스템이 포함되며, 용매의 부피

비율은 화합물의 극성에 따라 조절되고, 트리에틸아민 및 아세트산과 같은 소량의 염기성 또는 산성 시약을 첨가하여 조절할 수도 있다.

[1153] 실시예 1

[1154] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아미노피리미딘-5-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **1**



[1155]

[1156] 단계 1

[1157] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복실산 **1b-1**

[1158] (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복실산 **1b-2**

[1159] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복실산 **1a**(12g, 33.87mmol, 특허 출원 "WO2021113627"의 명세서 제231 페이지의 실시예 3에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 키랄 컬럼 분리(Waters SFC 150, 크로마토그래피 컬럼: DAICEL CHIRALPAK®IC, 40*250mm, 10 μm; 이동상 A: 초임계 CO_2, 이동상 B: IPA), 구배비: A:B: 90:10, 유속: 120mL/분)를 통해 표제 생성물 **1b-1**(5.5g, 수율: 45.8%) 및 **1b-2**(5.08g, 수율: 42.3%)를 얻었다.

[1160] MS m/z (ESI): 353.2 [M-1].

[1161] 단일 배열 화합물(비교적 짧은 머무름 시간) **1b-1**(5.5g, 수율: 45.8%)

[1162] MS m/z (ESI): 353.2 [M-1].

[1163] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 2.414분, 순도: 99%(크로마토그래피 컬럼: DAICEL CHIRALPAK®IC, 100*3mm, 3 μm; 이동상 A: 초임계 CO_2, 이동상 B: IPA(0.1% DEA)), 구배비: 이동상 A: 60%~95%, 유속: 1.5mL/분).

[1164] 단일 배열 화합물(비교적 긴 머무름 시간) **1b-2**(5.08g, 수율: 42.3%).

[1165] MS m/z (ESI): 353.2 [M-1].

[1166] 키랄 HPLC 분석: 머무름 시간 2.724분, 순도: 99%(크로마토그래피 컬럼: DAICEL CHIRALPAK®IC, 100*3mm, 3 μ

m; 이동상 A: 초임계 CO_2, 이동상 B: IPA(0.1% DEA)), 구배비: 이동상 A: 60%~95%, 유속: 1.5mL/분).

[1167] 단계 2

[1168] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아미노피리미딘-5-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **1**

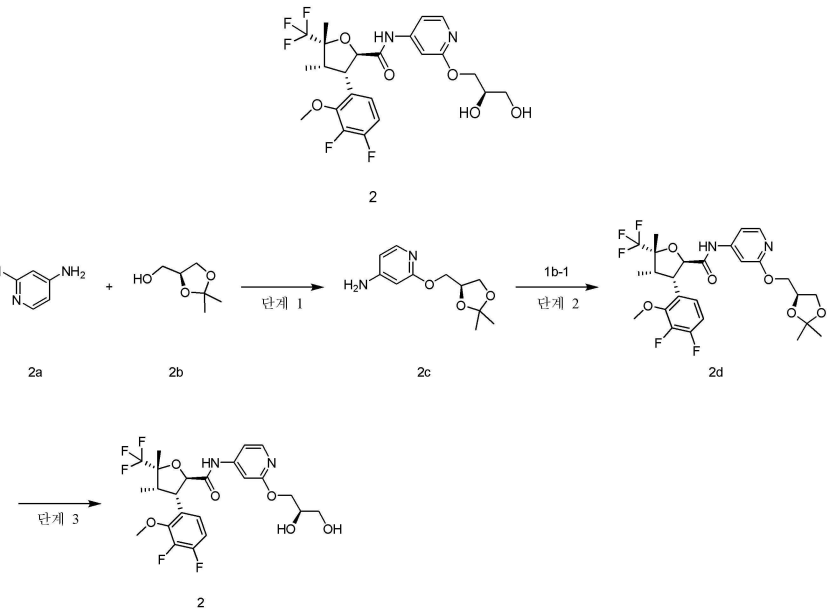
[1169] 화합물 **1b-1**(22mg, 62μmol), 2,5-디아미노피리미딘 **1c**(10.3mg, 93μmol, Shanghai Bide)를 1mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(24mg, 186μmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(28.3mg, 74μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **1**(8mg, 수율: 28.8%)을 얻었다.

[1170] MS m/z (ESI): 447.2 [M+1].

[1171] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (s, 2H), 7.13 (ddd, 1H), 6.98 (td, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.99 (d, 3H), 2.78 (p, 1H), 1.68-1.64 (m, 3H), 0.80 (dq, 3H).

[1172] 실시예 2

[1173] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*R*)-2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **2**



[1174]

[1175] 단계 1

[1176] (*S*)-(+)-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-아민 **2c**

[1177] (*S*)-(+)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올 **2b**(616mg, 4.66mmol, Shanghai Shaoyuan)를 10mL의 무수 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 수소화나트륨(199mg, 5mmol, 순도 60%)을 첨가하고 온도를 유지하면서 1시간 동안 반응시킨 후 2-클로로-4-아미노피리딘 **2a**(200mg, 1.55mmol, Shanghai Bide)를 첨가하고, 160℃에서 10시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 낮추고, 물을 첨가하여 퀜칭하고, 디클로로메탄(30mL×3)으로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **2c**(140mg, 수율: 40%)를 얻었다.

[1178] MS m/z (ESI): 225.2 [M+1].

[1179] 단계 2

[1180] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*S*)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **2d**

[1181] 화합물 **1b-1**(20mg, 56.43μmol)을 디클로로메탄(0.8mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(14.3mg, 112μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 화합물 **2c**(15.2mg, 67.7μmol), 트리에틸아민(22.8mg, 225.8μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(1.4mg, 11.2μmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **2d**(31mg)를 얻었고, 생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1182] MS m/z (ESI): 561.2 [M+1].

[1183] 단계 3

[1184] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*R*)-2,3-디히드록시프로폭시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **2**

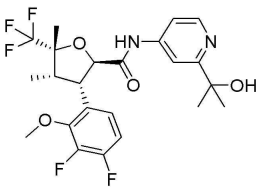
[1185] 조생성물 화합물 **2d**(30mg, 53.5μmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 4M HCl 디옥산 용액(0.5mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **2**(2mg, 수율: 7%)를 얻었다.

[1186] MS m/z (ESI): 521.2 [M+1].

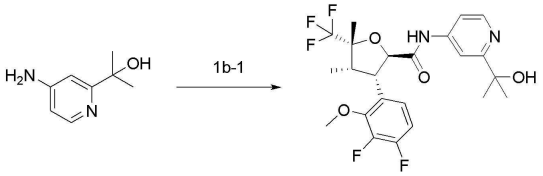
[1187] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.05-3.84 (m, 5H), 3.64 (qd, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.21 (t, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.83 (dt, 3H).

[1188] 실시예 3

[1189] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **3**



3



3a 3

[1190]

[1191] 화합물 **1b-1**(20mg, 56μmol), 2-(4-아미노피리딘-2-일)프로판-2-올 **3a**(12.9mg, 84.6μmol, Shanghai Shaoyuan)를 1mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(22mg, 169μmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(26mg, 68μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **3**(4mg, 수율: 14.5%)을 얻었다.

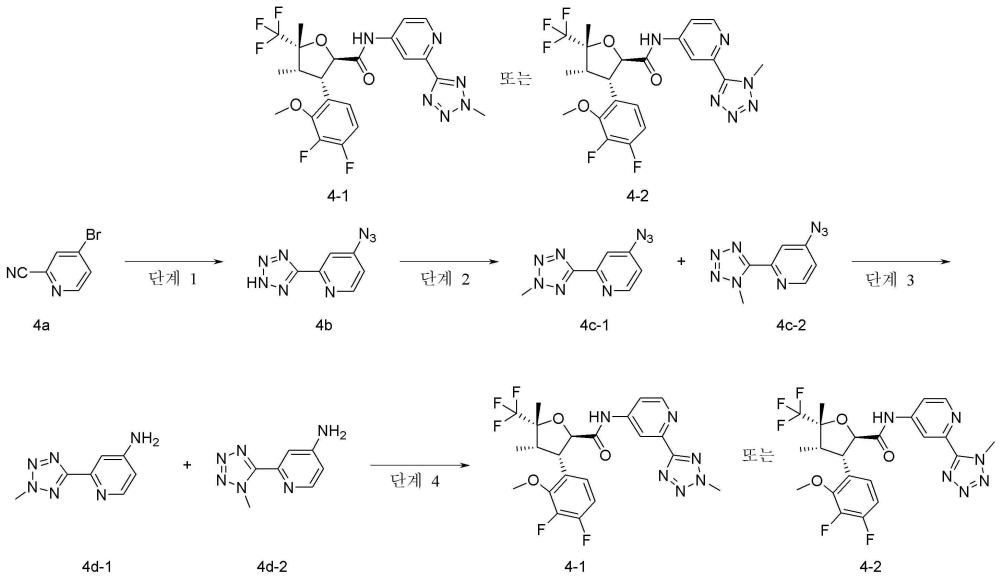
[1192] MS m/z (ESI): 489.2 [M+1].

[1193] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 6.98 (td, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.79 (p, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.51 (s, 6H), 0.81 (dt, 3H).

[1194] 실시예 4-1 또는 실시예 4-2

[1195] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-1** 또는

[1196] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-2**

[1197] 

[1198] 단계 1

[1199] 4-아지드-2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘 **4b**

[1200] 4-브로모피리딘-2-카르보니트릴 **4a**(1g, 5.46mmol, Shanghai Shaoyuan), 아지드화나트륨(535mg, 8.22mmol)을 *N*,*N*-디메틸포름아미드(25mL)에 용해시키고, 염화암모늄(1.0g, 18.7mmol)을 첨가하고, 120℃에서 4시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물에 붓고 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **4b**(1g)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1201] MS m/z (ESI): 189.2 [M+1].

[1202] 단계 2

[1203] 4-아지드-2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘 **4c-1** 및

[1204] 4-아지드-2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘 **4c-2**의 혼합물

[1205] 화합물 **4b**(1g, 5.3149mmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(20mL)에 용해시키고, 수산화칼륨(900mg, 16mmol) 및 요오드화메틸(1g, 7mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고 여과액에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고 감압 농축하여 바로 표제 화합물 **4c-1** 및 **4c-2**의 조생성물 혼합물(1g)을 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1206] MS m/z (ESI): 203.2 [M+1].

[1207] 단계 3

[1208] 2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-아민 **4d-1**

[1209] 2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-아민 **4d-2**

[1210] 화합물 **4c-1** 및 **4c-2**의 조생성물 혼합물(400mg, 1.97mmol)을 메탄올(20mL)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 촉매(습식)(100mg)를 첨가하고, 수소 분위기 하에 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물(40mg, 30mg, 수율: 11.4%, 8.6%)을 얻었다.

[1211] MS m/z (ESI): 177.2 [M+1].

[1212] 단일 배열 화합물(비교적 짧은 머무름 시간)(30mg, 수율: 8.6%)

[1213] HPLC 분석: 머무름 시간 0.54분, 순도: 99%(크로마토그래피 컬럼: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7μm, 2.1*50mm; 이동상: 물(10mM 중탄산암모늄), 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 10%~95%).

[1214] 단일 배열 화합물(비교적 긴 머무름 시간)(40mg, 수율: 11.4%)

[1215] HPLC 분석: 머무름 시간 0.81분, 순도: 92%(크로마토그래피 컬럼: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7μm, 2.1*50mm; 이동상: 물(10mM 중탄산암모늄), 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 10%~95%).

[1216] 단계 4

[1217] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-1**

[1218] 또는

[1219] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-2**

[1220] 화합물 **1b-1**(20mg, 56.43μmol)을 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(40mg, 315μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(40mg, 395μmol)을 첨가하고, -10℃에서 화합물 **4d-1**, **4d-2**에 비교적 긴 머무름 시간에 대응하는 화합물(15.2mg, 67.7μmol)의 디클로로메탄 용액(1mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **4-1 또는 4-2**(4mg, 수율: 13.8%)를 얻었다.

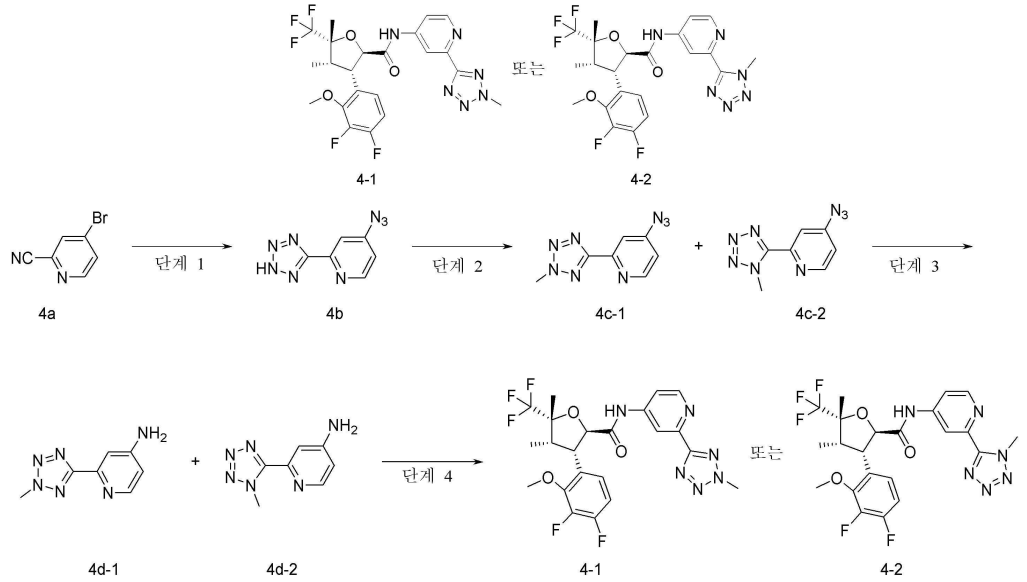
[1221] MS m/z (ESI): 513.2 [M+1].

[1222] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H).

[1223] 실시예 4-1 또는 실시예 4-2

[1224] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-1** 또는

[1225] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-2**



[1226]

[1227] 단계 1

[1228] 4-아지드-2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘 **4b**

[1229] 4-브로모피리딘-2-카르보니트릴 **4a**(1g, 5.46mmol, Shanghai Shaoyuan), 아지드화나트륨(535mg, 8.22mmol)을 *N*,*N*-디메틸포름아미드(25mL)에 용해시키고, 염화암모늄(1.0g, 18.7mmol)을 첨가하고, 120℃에서 4시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물에 붓고 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **4b**(1g)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1230] MS m/z (ESI): 189.2 [M+1].

[1231] 단계 2

[1232] 4-아지드-2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘 **4c-1** 및

[1233] 4-아지드-2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘 **4c-2**의 혼합물

[1234] 화합물 **4b**(1g, 5.3149mmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(20mL)에 용해시키고, 수산화칼륨(900mg, 16mmol) 및 요오드화메틸(1g, 7mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고 여과액에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고 감압 농축하여 바로 표제 화합물 **4c-1** 및 **4c-2**의 조생성물 혼합물(1g)을 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1235] MS m/z (ESI): 203.2 [M+1].

[1236] 단계 3

[1237] 2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-아민 **4d-1**

[1238] 2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-아민 **4d-2**

[1239] 화합물 **4c-1** 및 **4c-2**의 조생성물 혼합물(400mg, 1.97mmol)을 메탄올(20mL)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 촉매(습식)(100mg)를 첨가하고, 수소 분위기 하에 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물(40mg, 30mg, 수율: 11.4%, 8.6%)을 얻었다.

[1240] MS m/z (ESI): 177.2 [M+1].

[1241] 단일 배열 화합물(비교적 짧은 머무름 시간)(30mg, 수율: 8.6%)

[1242] HPLC 분석: 머무름 시간 0.54분, 순도: 99%(크로마토그래피 컬럼: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7μm, 2.1*50mm; 이동상: 물(10mM 중탄산암모늄), 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 10%~95%).

[1243] 단일 배열 화합물(비교적 긴 머무름 시간)(40mg, 수율: 11.4%)

[1244] HPLC 분석: 머무름 시간 0.81분, 순도: 92%(크로마토그래피 컬럼: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7μm, 2.1*50mm; 이동상: 물(10mM 중탄산암모늄), 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 10%~95%).

[1245] 단계 4

[1246] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸-2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-1** 또는

[1247] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **4-2**

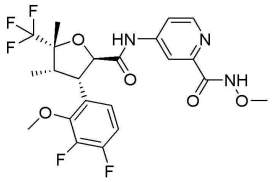
[1248] 화합물 **1b-1**(20mg, 56.43μmol)을 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(40mg, 315μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(40mg, 395μmol)을 첨가하고, -10℃에서 화합물 **4d-1**, **4d-2**에 비교적 짧은 머무름 시간에 대응하는 화합물(15.2mg, 67.7μmol)의 디클로로메탄 용액(1mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **4-1 또는 4-2**(3mg, 수율: 10.3%)를 얻었다.

[1249] MS m/z (ESI): 513.2 [M+1].

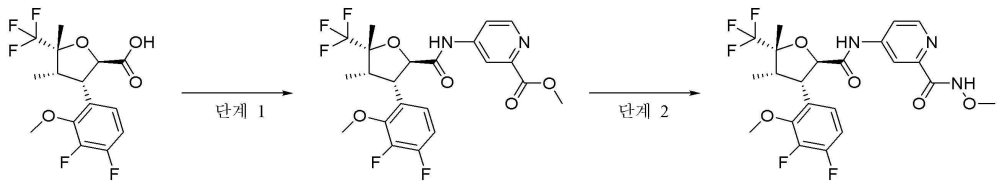
[1250] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.61-8.57 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.74-0.72 (m, 3H).

[1251] 실시예 5

[1252] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드 **5**



5



1b-1 5a 5

[1253]

[1254] 단계 1

[1255] 메틸 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리네이트 **5a**

[1256] 화합물 **1b-1**(50mg, 141.1μmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(36mg, 282μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 자연적으로 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응

액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(72mg, 711μmol), 4-디메틸아미노피리딘(3.5mg, 28.2μmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 메틸 4-아미노피리딘-2-포르메이트(30mg, 197.6μmol)를 첨가하고, 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **5a**(30mg, 수율: 43.5%)를 얻었다.

[1257] MS m/z (ESI): 489.2 [M+1].

[1258] 단계 2

[1259] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드 **5**

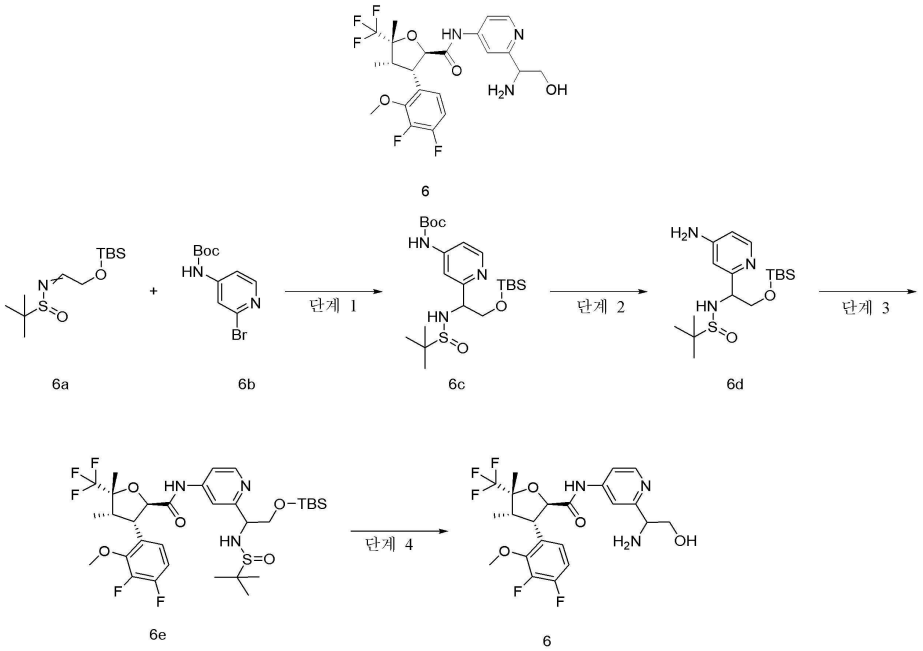
[1260] 화합물 **5a**(20mg, 40.9μmol)를 테트라히드로푸란(0.5mL)에 용해시키고, 메톡시아민 염산염(6.84mg, 81.9μmol, Shanghai Titan)을 첨가하고, 빙수욕에서 1M 리튬 비스트리메틸실릴아미드의 테트라히드로푸란 용액(0.2mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 온도를 유지하면서 1시간 동안 반응시키고, 반응액에 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸 아세테이트(5mL×2)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **5**(3mg, 수율: 14.5%)를 얻었다.

[1261] MS m/z (ESI): 504.2 [M+1].

[1262] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (p, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.87-0.80 (m, 3H).

[1263] 실시예 6

[1264] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6**(부분입체 이성질체 혼합물)



[1265]

[1266] 단계 1

[1267] tert-부틸 (2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)카르바메이트 **6c**(라세미체)

[1268] 2.5M n-부틸리튬의 n-헥산 용액 0.8mL를 테트라히드로푸란(10mL)에 첨가하고 -78℃에서 tert-부틸 (2-브로모피리딘-4-일)카르바메이트 **6b**(250mg, 915μmol, 문헌 "Dalton Transactions, 2016, vol.45, #32, p.128-7-

12813"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)의 테트라히드로푸란 용액(2mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 온도를 유지하면서 1시간 동안 반응시키고, *N*-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 **6a**(250mg, 56.43μmol, 특허 출원 "WO2008132502"의 명세서 제89 페이지의 Intermediate 25에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)의 테트라히드로푸란 용액(2mL)을 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, -78℃에서 포화 염화나트륨 용액을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6c**(170mg, 라세미체, 수율: 40%)를 얻었다.

[1269] MS m/z (ESI): 472.2 [M+1].

[1270] 단계 2

[1271] *N*-(1-(4-아미노피리딘-2-일)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 **6d**(라세미체)

[1272] 화합물 **6c**(132mg, 280μmol)를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 1mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 3시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **6d**(104mg, 라세미체)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1273] MS m/z (ESI): 372.2 [M+1].

[1274] 단계 3

[1275] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((tert-부틸설피닐)아미노)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6e**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1276] 화합물 **1b-1**(354mg, 284μmol)을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(71mg, 560μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 화합물 **6d**(104mg, 280μmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸렌디아민(110mg, 851μmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6e**(150mg, 부분입체 이성질체 혼합물, 수율: 75%)를 얻었다.

[1277] MS m/z (ESI): 708.2 [M+1].

[1278] 단계 4

[1279] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1280] 화합물 **6e**(150mg, 212μmol)를 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, 4M 디옥산염산염 용액(5mL)을 첨가하고 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **6**(3mg, 부분입체 이성질체 혼합물, 수율: 2.9%)을 얻었다.

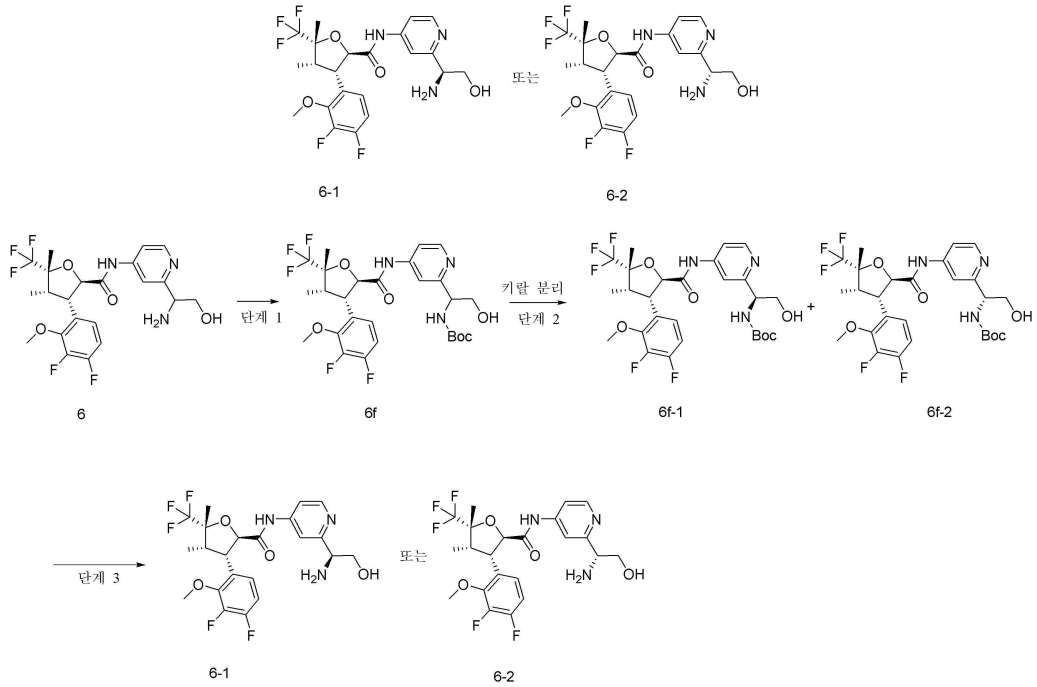
[1281] MS m/z (ESI): 490.2 [M+1].

[1282] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.18 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.13 (ddd, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.00 (d, 3H), 3.86-3.54 (m, 2H), 2.80 (t, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.30 (s, 1H), 0.88-0.71 (m, 3H).

[1283] 실시예 6-1 또는 실시예 6-2

[1284] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-1** 또는

[1285] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-2**



[1286]

[1287] 단계 1

[1288] tert-부틸 (1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1289] 화합물 **6**(190mg, 388.2μmol)을 디클로로메탄(6mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카보네이트(85mg, 388.2μmol)를 첨가하고, 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물 표제 화합물 **6f**(230mg, 부분입체 이성질체 혼합물)를 얻었다.

[1290] MS m/z (ESI): 590.2[M+1].

[1291] 단계 2

[1292] tert-부틸 ((*S*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f-1**

[1293] tert-부틸 ((*R*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f-2**

[1294] 화합물 **6f**(230mg)를 키랄 컬럼 분리(Gilson 281, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IE, 20*250mm, 10μm; 이동상 A: n-헥산, 이동상 B: 에탄올, 구배비: A:B: 90:10, 유속: 20mL/분))를 통해 정제하여 표제 화합물(65mg, 114mg, 수율: 28.4%, 49.8%)을 얻었다.

[1295] 부분입체 이성질체 혼합물 **6f** 키랄 HPLC 분석 방법: Agilent 1260 DAD, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IE, 250*4.6mm, 5μm; 이동상: n-헥산 및 에탄올(0.1% 디에틸아민 함유), 구배비: A:B: 90:10, 유속: 1.0mL/분.

[1296] 단일 배열 화합물(비교적 짧은 머무름 시간): 6.447분, (65mg, 수율: 28.4%).

[1297] MS m/z (ESI): 590.2 [M+1].

[1298] 단일 배열 화합물(비교적 긴 머무름 시간): 8.484분, (114mg, 수율: 49.8%).

[1299] MS m/z (ESI): 590.2 [M+1].

[1300] 단계 3

[1301] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-1** 또는

[1302] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸

-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-2**

[1303] 화합물 **6f-1**, **6f-2**에 비교적 짧은 머무름 시간에 대응하는 화합물(65mg, 110μmol)을 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고, 4M 염산의 1,4-디옥산 용액(2mL)을 첨가하고, 1시간 동안 반응시킨 후, 감압 농축하고 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **6-1** 또는 **6-2**(37.6mg, 수율: 69.6%)를 얻었다.

[1304] MS m/z (ESI): 490.2 [M+1].

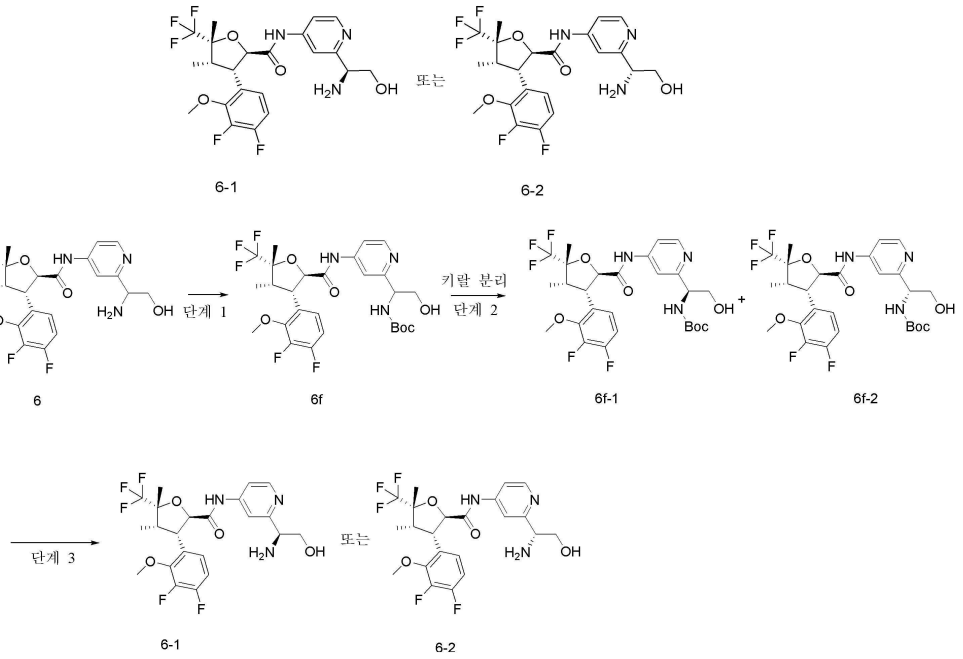
[1305] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.71-8.07 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.11 (ddd, 1H), 6.97 (td, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.89-3.52 (m, 2H), 2.78 (p,1H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (d, 1H), 0.80 (dt, 3H).

[1306] 실시예 6-1 또는 실시예 6-2

[1307] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-1**

[1308] 또는

[1309] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-2**



[1310]

[1311] 단계 1

[1312] tert-부틸 (1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1313] 화합물 **6**(190mg, 388.2μmol)을 디클로로메탄(6mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카보네이트(85mg, 388.2μmol)를 첨가하고, 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물 표제 화합물 **6f**(230mg, 부분입체 이성질체 혼합물)를 얻었다.

[1314] MS m/z (ESI): 590.2[M+1].

[1315] 단계 2

[1316] tert-부틸 ((*S*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f-1**

[1317] tert-부틸 ((*R*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)카르바메이트 **6f-2**

[1318] 화합물 **6f**(230mg)를 키랄 컬럼 분리(Gilson 281, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IE, 20*250mm, 10μm; 이동상 A: n-헥산, 이동상 B: 에탄올, 구배비: A:B: 90:10, 유속: 20mL/분))를 통해 정제하여 표제 화합물(65mg, 114mg, 수율: 28.4%, 49.8%)을 얻었다.

[1319] 부분입체 이성질체 혼합물 **6f** 키랄 HPLC 분석 방법: Agilent 1260 DAD, 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IE, 250*4.6mm, 5μm; 이동상: n-헥산 및 에탄올(0.1% 디에틸아민 함유), 구배비: A:B: 90:10, 유속: 1.0mL/분.

[1320] 단일 배열 화합물(비교적 짧은 머무름 시간): 6.447분, (65mg, 수율: 28.4%).

[1321] MS m/z (ESI): 590.2[M+1].

[1322] 단일 배열 화합물(비교적 긴 머무름 시간): 8.484분, (114mg, 수율: 49.8%).

[1323] MS m/z (ESI): 590.2[M+1].

[1324] 단계 3

[1325] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-1** 또는

[1326] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-아미노-2-히드록시에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **6-2**

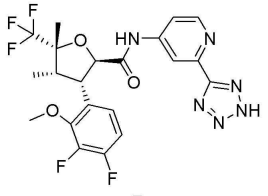
[1327] 화합물 **6f-1**, **6f-2**에 비교적 긴 머무름 시간에 대응하는 화합물(114mg, 193μmol)을 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고, 4M 염산의 1,4-디옥산 용액(2mL)을 첨가하고, 1시간 동안 반응시킨 후, 감압 농축하고 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **6-1** 또는 **6-2**(33.3mg, 수율: 61.7%)를 얻었다.

[1328] MS m/z (ESI): 490.2 [M+1].

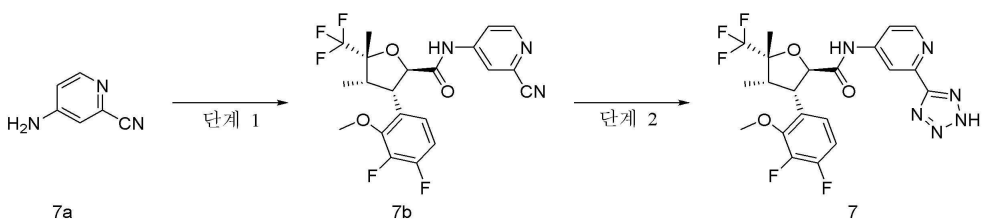
[1329] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.11 (ddd, 1H), 6.97 (td, 1H), 5.06 (d,1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.87-3.53 (m, 2H), 2.78 (p, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (d, 1H), 0.80 (dt, 3H).

[1330] 실시예 7

[1331] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **7**



7



7a 7b 7

[1332]

[1333] 단계 1

[1334] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-시아노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메

틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **7b**

[1335] 화합물 **1b-1**(50mg, 141μmol)을 디클로로메탄(10mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(40mg, 315μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(60mg, 464μmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 4-아미노피리딘-2-카르보니트릴 **7a**(30mg, 251μmol, Shanghai Hanhong)의 디클로로메탄 용액(1mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **7b**(45mg, 수율: 70%)를 얻었다.

[1336] MS m/z (ESI): 456.2 [M+1].

[1337] 단계 2

[1338] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2*H*-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **7**

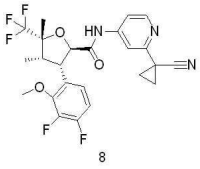
[1339] 화합물 **7b**(20mg, 44μmol), 아지드화나트륨(30mg, 461mmol)을 *N*,*N*-디메틸포름아미드(2mL)에 용해시키고, 염화암모늄(10mg, 187μmol)을 첨가하고, 110℃에서 4시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물에 붓고 에틸 아세테이트(5mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **7**(12mg, 수율: 54%)을 얻었다.

[1340] MS m/z (ESI): 499.2 [M+1].

[1341] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25-7.05 (m, 3H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80-2.68 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H).

[1342] 실시예 8

[1343] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-시아노시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **8**

[1344] 

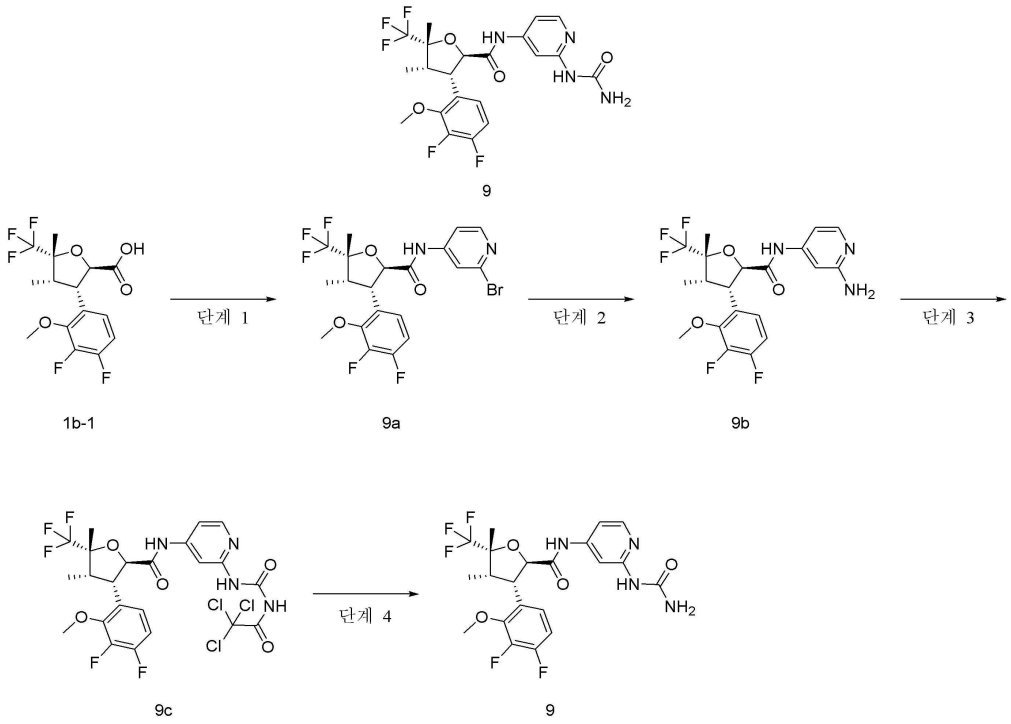
[1345] 실시예 1의 합성 경로를 채택하여 단계 2 원료 화합물 **1c**를 1-(4-아미노피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르보니트릴 염산염(특허 출원 "CN111196804"의 명세서 제107 페이지의 실시예 98에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)으로 대체하여 표제 화합물 **8**(5mg, 수율: 4.6%)을 얻었다.

[1346] MS m/z (ESI): 496.2 [M+1].

[1347] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.13 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.81 (t, 1H), 1.74 (dt, 4H), 1.68 (s, 3H), 0.83 (dq, 3H).

[1348] 실시예 9

[1349] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-*N*-(2-우레이도피리딘-4-일)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9**



[1350]

[1351] 단계 1

[1352] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-브로모피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9a**

[1353] 화합물 **1b-1**(100mg, 282.2μmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(72mg, 564μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(143mg, 1.4mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(100mg, 282.2μmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 2-브로모-4-아미노피리딘(50mg, 289μmol) 디클로로메탄 용액(1mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **9a**(90mg, 수율: 62.6%)를 얻었다.

[1354] MS m/z (ESI): 509.2 [M+1].

[1355] 단계 2

[1356] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9b**

[1357] 화합물 **9a**(45mg, 88.3μmol) 및 요소(43.2mg, 166.6μmol)를 1,4-디옥산(5mL)에 용해시키고, 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(10mg, 11μmol, Shanghai Titan), 4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸크산텐(10mg, 17μmol, Shanghai Titan) 및 탄산세슘(60mg, 184μmol)을 첨가하고, 질소로 치환하고, 105℃에서 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **9b**(39mg, 수율: 99%)를 얻었다.

[1358] MS m/z (ESI):446.2 [M+1].

[1359] 단계 3

[1360] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(3-(2,2,2-트리클로로아세틸)우레이도)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9c**

[1361] 화합물 **9b**(39mg, 87.5μmol)를 테트라히드로푸란에 용해시키고, 빙수욕에서 트리클로로아세틸 이소시아네이트(19.84mg, 105.1μmol, TCI)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 20분 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **9c**(50mg)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1362] MS m/z (ESI): 633.2 [M+1].

[1363] 단계 4

[1364] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)-*N*-(2-우레이도피리딘-4-일)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **9**

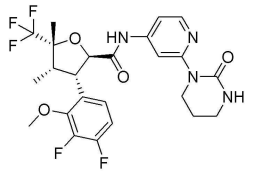
[1365] 화합물 **9c**(50mg, 78.9μmol)를 7M 암모니아 메탄올 용액(2mL)에 용해시키고, 10분 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **9**(4mg, 수율: 10.3%)를 얻었다.

[1366] MS m/z (ESI): 489.2 [M+1].

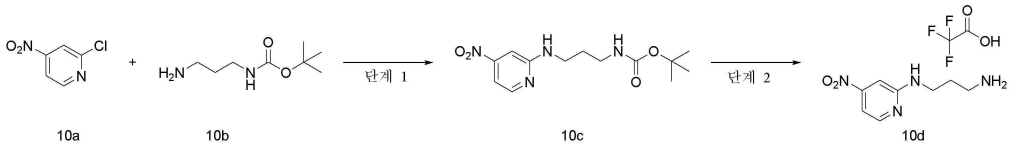
[1367] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 6.99 (td, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.80 (p, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.83 (dq, 3H).

[1368] 실시예 10

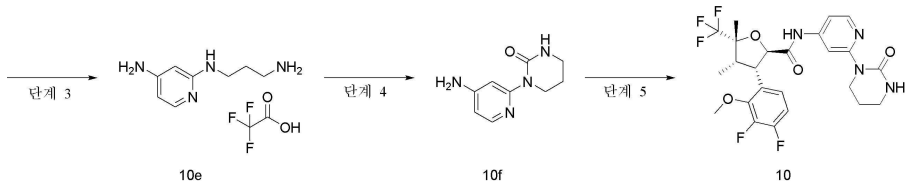
[1369] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **10**



10



10a 10b 단계 1 10c 단계 2 10d



단계 3 10e 단계 4 10f 단계 5 10

[1370]

[1371] 단계 1

[1372] tert-부틸 (3-((4-니트로피리딘-2-일)아미노)프로필)카르바메이트 **10c**

[1373] 2-클로로-4-니트로피리딘 **10a**(1g, 5.46mmol, Shanghai Shaoyuan), tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 **10b**(1.73g, 9.93mmol, Shanghai Bide)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(25mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(2.58g, 19.96mmol)을 첨가하고, 110℃에서 4시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **10c**(300mg, 수율: 10.1%)를 얻었다.

[1374] MS m/z (ESI): 297.2 [M+1].

[1375] 단계 2

[1376] *N*^{1}-(4-니트로피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **10d**

[1377] 화합물 **10c**(300mg, 1.01mol)를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 3mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 3시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축

하여 바로 조생성물 표제 화합물 **10d**(224mg)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1378] MS m/z (ESI): 197.2 [M+1].

[1379] 단계 3

[1380] N^2-(3-아미노프로필)피리딘-2,4-디아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **10e**

[1381] 조생성물 화합물 **10d**(224mg, 722.04μmol)를 메탄올(5mL)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 촉매(습식)(70mg)를 첨가하고, 수소 분위기 하에 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **10e**(189mg)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1382] MS m/z (ESI): 167.2 [M+1].

[1383] 단계 4

[1384] 1-(4-아미노피리딘-2-일)테트라히드로피리미딘-2(1*H*)-온 **10f**

[1385] 조생성물 화합물 **10e**(189mg, 674μmol)를 테트라히드로푸란 5mL에 용해시키고 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(441mg, 3.4mmol) 및 *N*,*N*-카르보닐디이미다졸(CDI)(185mg, 1.14mmol)을 첨가하고, 14시간 동안 환류 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **10f**(15mg, 수율: 6.8%)를 얻었다.

[1386] MS m/z (ESI): 192.2 [M+1].

[1387] 단계 5

[1388] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2*H*)-일)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **10**

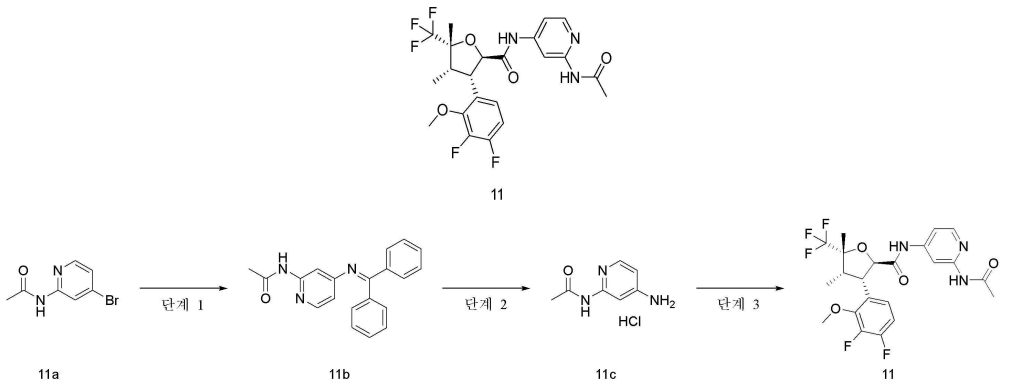
[1389] 화합물 **1b-1**(50mg, 141.4μmol)을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(17mg, 134μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(43mg, 332.7μmol), 4-디메틸아미노피리딘(8mg, 65μmol), 화합물 **10f**(15mg, 78μmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **10**(3mg, 수율: 8.6%)을 얻었다.

[1390] MS m/z (ESI): 529.2 [M+1].

[1391] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.71 (d, 3H).

[1392] 실시예 11

[1393] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아세트아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **11**



[1394]

[1395] 단계 1

[1396] *N*-(4-((디페닐메틸렌)아미노)피리딘-2-일)아세트아미드 **11b**

[1397] *N*-(4-브로모피리딘-2-일)아세트아미드 **11a**(500mg, 2.32mmol, Shanghai Shaoyuan), 벤조페논 이민(510mg, 2.81mmol)을 1,4-디옥산(20mL)에 용해시키고, 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(220mg, 240mmol), 4,5-비스디페닐포스핀-9,9-디메틸크산텐(250mg, 432mmol) 및 탄산세슘(2.1g, 6.44mmol)을 첨가하고, 질소로 치환하고, 100℃에서 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **11b**(430mg, 수율: 58.6%)를 얻었다.

[1398] MS m/z (ESI): 316.2 [M+1].

[1399] 단계 2

[1400] *N*-(4-아미노피리딘-2-일)아세트아미드 **11c**

[1401] 화합물 **11b**(200mg, 634.18μmol)를 농염산(5mL)에 용해시키고 30분 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물에 에틸 아세테이트(5mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반한 후 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 바로 조생성물 표제 화합물 **11c**(100mg)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1402] MS m/z (ESI): 152.2 [M+1].

[1403] 단계 3

[1404] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-아세트아미노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **11**

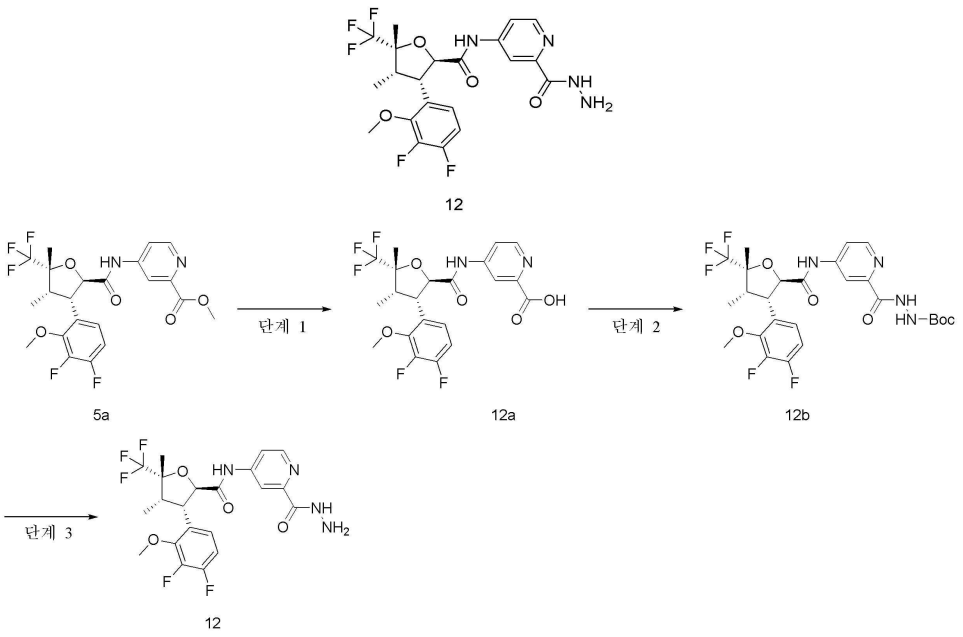
[1405] 화합물 **1b-1**(50mg, 141μmol), 조생성물 화합물 **11c**(50mg, 266μmol)를 2mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(55mg, 425.5μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(80mg, 210μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **11**(4mg, 수율: 5.8%)을 얻었다.

[1406] MS m/z (ESI): 488.2 [M+1].

[1407] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.19 (q, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.96 (d, 3H), 2.77 (p, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 0.73 (d, 3H).

[1408] 실시예 12

[1409] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(히드라지노카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **12**



[1410]

[1411] 단계 1

[1412] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜린산 **12a**

[1413] 화합물 **5a**(700mg, 1.43mmol)를 메탄올(5mL)과 물(5mL)에 용해시킨 후 수산화리튬 일수화물(400mg, 1.43mmol)을 첨가하고 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 물을 첨가하여 희석하고, 1M 염산으로 pH를 3 내지 4로 조절하고 여과한 후 필터 케이크를 물로 세척하고 건조시켜 바로 조생성물 표제 화합물 **12a**(650mg)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1414] MS m/z (ESI): 473.1 [M-1].

[1415] 단계 2

[1416] tert-부틸 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리노일)히드라진-1-카르복실레이트 **12b**

[1417] 화합물 **12a**(50mg, 105.4μmol), tert-부틸 카바제이트(16mg, 93μmol, Shanghai Bide)를 1mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(41mg, 317.2μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(61mg, 160.4μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 14시간 동안 반응시키고, 반응액에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **12b**(55mg, 수율: 88%)를 얻었다.

[1418] MS m/z (ESI): 589.2 [M+1].

[1419] 단계 3

[1420] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(히드라지노카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **12**

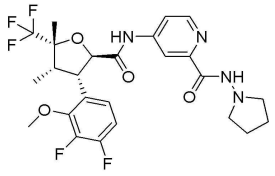
[1421] 화합물 **12b**(50mg, 105.4μmol)를 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(3mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고 고체 탄산칼륨을 첨가하여 중화하고 여과한 후 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **12**(20mg, 수율: 48.2%)를 얻었다.

[1422] MS m/z (ESI): 489.2 [M+1].

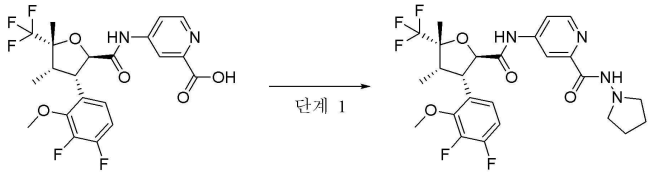
[1423] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.17 (brs, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.78(t, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

[1424] 실시예 13

[1425] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-(피롤리딘-1-일)피리딘카르복스아미드 **13**



13



12a 13

[1426]

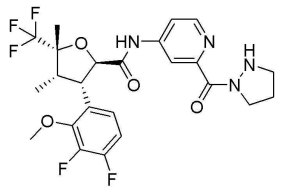
[1427] 화합물 **12a**(50mg, 105.4μmol), 1-아미노피롤리딘 염산염(25.9mg, 210.9μmol, Shanghai Bide)를 5mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(68.1mg, 527μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(80.2mg, 210.8μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **13**(12mg, 수율: 22%)을 얻었다.

[1428] MS m/z (ESI): 543.2.2 [M+1].

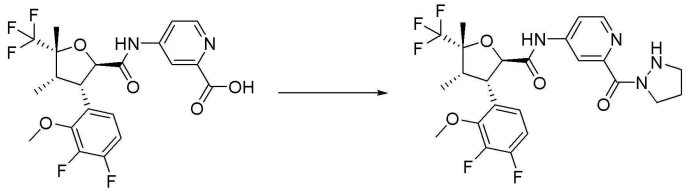
[1429] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (d, 2H),8.40 (d, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24-7.07 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.01 (t, 4H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 0.79 (d, 3H).

[1430] 실시예 14

[1431] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(피라졸리딘-1-카르보닐)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **14**



14



12a 14

[1432]

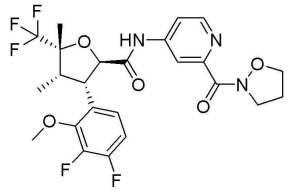
[1433] 화합물 **12a**(50mg, 105.4μmol), 피라졸리딘이 염산염(30.5mg, 210.9μmol, Shanghai Shaoyuan)을 5mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(68.1mg, 527μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(80.2mg, 210.8μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **14**(10mg, 수율: 18%)를 얻었다.

[1434] MS m/z (ESI): 529.2 [M+1].

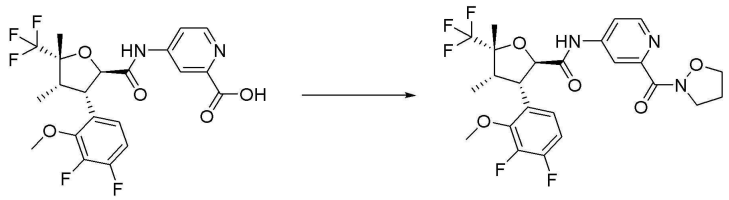
[1435] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56-8.47 (m, 2H),7.82-7.77 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.00 (d, 1H),4.08-4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.89-0.87 (m,2H), 0.79 (d, 3H).

[1436] 실시예 15

[1437] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(이속사졸리딘-2-카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **15**



15



12a 15

[1438]

[1439] 화합물 **12a**(50mg, 105.4μmol), 이속사졸리딘 염산염(23.1mg, 210.7μmol, Shanghai Shaoyuan)을 5mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(54.5mg, 421.6μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(80.2mg, 210.8μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **15**(10mg, 수

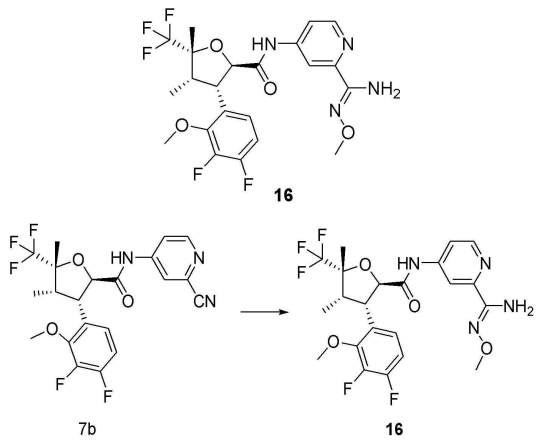
율: 18%)를 얻었다.

[1440] MS m/z (ESI): 530.2 [M+1].

[1441] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (s, 1H),7.97 (d, 2H), 7.26-7.09 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.41-4.04 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H).

[1442] 실시예 16

[1443] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*Z*)-(*N'*-메톡시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **16**



[1444]

[1445] 화합물 **7b**(100mg, 219.6μmol)를 10mL의 이소프로판올에 용해시키고 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(85.1mg, 658.8μmol) 및 티오글리콜산(40.5mg, 439μmol, Shanghai Bide), 메톡시아민 염산염(55mg, 658.8μmol)을 첨가하고, 80℃에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **16**(10mg, 수율: 18%)을 얻었다.

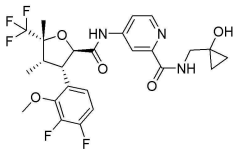
[1446] MS m/z (ESI): 503.2 [M+1].

[1447] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.69 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.18 (dt, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.96 (d, 3H), 3.79 (d, 3H), 2.78 (t, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.73 (d, 3H);

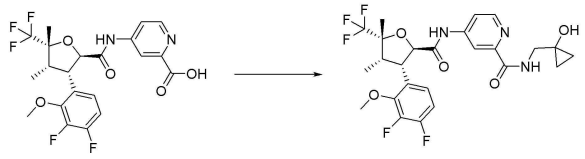
[1448] 실시예 16의 화합물의 H-N HSQC 스펙트럼은 도 1을 참조하고; H-N HMBC 스펙트럼은 도 2를 참조한다.

[1449] 실시예 17

[1450] 4-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드-*N*-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피리딘카르복스아미드 **17**



17



12a 17

[1451]

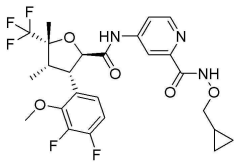
[1452] 화합물 **12a**(51.5mg, 108.6μmol), 1-(아미노메틸)시클로프로판올(19mg, 217.3μmol, Shanghai Shaoyuan)을 5mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(42mg, 326μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(80.6mg, 217.2μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **17**(12mg, 수율: 20.3%)을 얻었다.

[1453] MS m/z (ESI): 544.2 [M+1].

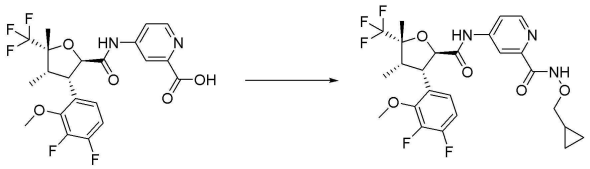
[1454] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (s, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 5.04(d, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.00 (s,3H), 3.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.70 (s,3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.69-0.66 (m,2H).

[1455] 실시예 18

[1456] *N*-(시클로프로필메톡시)-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피리딘카르복스아미드 **18**



18



12a 18

[1457]

[1458] 화합물 **12a**(50mg, 105.4μmol), *O*-시클로프로필메틸히드록시아민 염산염(26mg, 210.7μmol, Shanghai Shaoyuan)을 5mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(68.1mg, 527μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(80.2mg, 210.8μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **18**(10mg, 수율: 26%)을 얻었다.

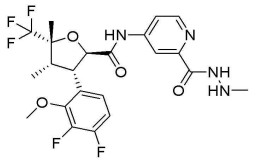
[1459] MS m/z (ESI): 544.2 [M+1].

[1460] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.86 (s, 1H),

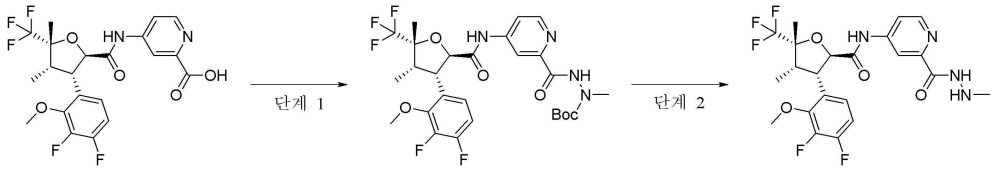
7.09-7.05 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 2.75 (t, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.80-0.78 (m, 3H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H).

[1461] 실시예 19

[1462] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **19**



19



12a 19a 19

[1463]

[1464] 단계 1

[1465] tert-부틸 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)피콜리노일)-1-메틸히드라진-1-카르복실레이트 **19a**

[1466] 화합물 **12a**(40mg, 84.3μmol), 1-tert-부톡시카르보닐-1-메틸히드라진(15mg, 102.6μmol, Shanghai Shaoyuan)을 4mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(33mg, 255.3μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(42mg, 110.4μmol)를 첨가하고, 온도를 유지하면서 14시간 동안 반응시키고, 반응액에 물을 첨가하고, 디클로로메탄(10mL×3)으로 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **19a**(50mg)를 얻었다.

[1467] MS m/z (ESI): 603.2 [M+1].

[1468] 단계 2

[1469] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-(2-메틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **19**

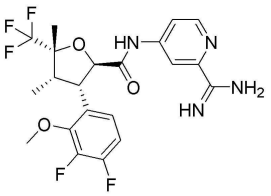
[1470] 화합물 **19a**(50mg, 82.9μmol)를 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(3mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고, 디클로로메탄(5mL×3)으로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **19**(30mg, 수율: 71.9%)를 얻었다.

[1471] MS m/z (ESI): 503.2 [M+1].

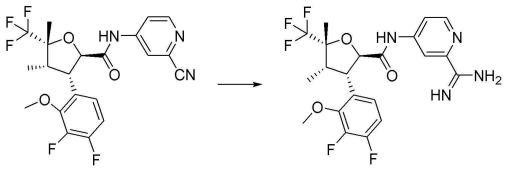
[1472] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.74 (s,1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 5.11 (d, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.74 (d, 3H).

[1473] 실시예 20

[1474] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-포름아미디노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **20**



20



7b 20

[1475]

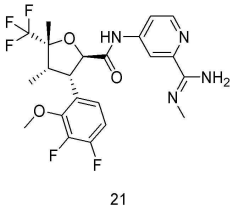
[1476] 화합물 **7b**(85mg, 186.6μmol)를 2mL의 메탄올에 용해시킨 후 나트륨 메톡시드(10mg, 185.1μmol) 및 염화암모늄(20mg, 373.9μmol)을 첨가하고, 70℃에서 6시간 동안 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **20**(9mg, 수율: 10.2%)을 얻었다.

[1477] MS m/z (ESI): 473.2 [M+1].

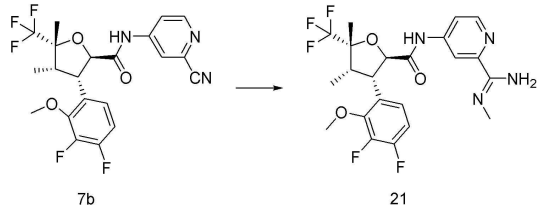
[1478] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.17 (dd, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.96 (d, 3H), 2.78 (p, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.76-0.71 (m, 3H).

[1479] 실시예 21

[1480] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-*N*-(2-((*Z*)-*N*'-메틸포름아미디노)피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **21**



21



7b 21

[1481]

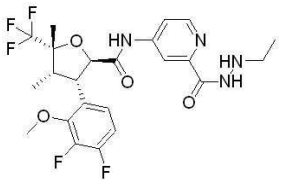
[1482] 화합물 **7b**(60mg, 131.7μmol)를 5mL의 이소프로판올에 용해시키고 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(51mg, 395.2μmol) 및 티오글리콜산(24.3mg, 263.6μmol, Shanghai Bide), 메틸아민 염산염(26.7mg, 395.3μmol)을 첨가하고, 80℃에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **21**(20mg, 수율: 31.2%)을 얻었다.

[1483] MS m/z (ESI): 487.2 [M+1].

[1484] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (q, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.77 (p, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.85-0.77 (m, 3H).

[1485] 실시예 22

[1486] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-에틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **22**



[1487] 22

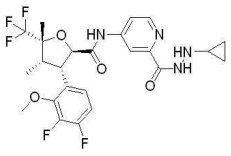
[1488] 실시예 13의 합성 경로를 채택하여, 원료 화합물인 1-아미노피롤리딘 염산염을 화합물 아세틸히드라진 염산염(Shanghai Bide)으로 대체하여 표제 화합물 **22**를 얻었다.

[1489] MS m/z (ESI): 517.2 [M+1].

[1490] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.98-6.93(m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.94 (q, 2H), 2.80 (p, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.14 (t, 3H), 0.82 (d, 3H).

[1491] 실시예 23

[1492] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-시클로프로필히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **23**



[1493] 23

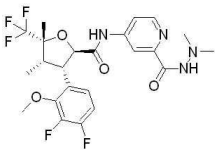
[1494] 실시예 13의 합성 경로를 채택하여, 원료 화합물 1-아미노피롤리딘 염산염을 화합물 시클로프로필히드라진 염산염으로 대체하여 표제 화합물 **23**(10mg, 수율: 15.7%)을 얻었다.

[1495] MS m/z (ESI): 529.2 [M+1].

[1496] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.14 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.82 (p, 1H), 2.69 (tt, 1H), 1.68 (d, 3H), 0.84 (dq, 3H), 0.64-0.57 (m, 2H), 0.57-0.49 (m, 2H).

[1497] 실시예 24

[1498] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2,2-디메틸히드라진-1-카르보닐)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **24**



[1499] 24

[1500] 실시예 13의 합성 경로를 채택하여, 원료 화합물 1-아미노피롤리딘 염산염을 화합물 1,1-디메틸히드라진 염산염으로 대체하여 표제 화합물 **24**(5mg, 수율: 23%)를 얻었다.

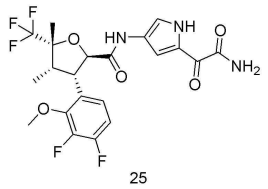
[1501] MS m/z (ESI): 517.2 [M+1].

[1502] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.14 (ddd, 1H), 7.05-6.96 (m,

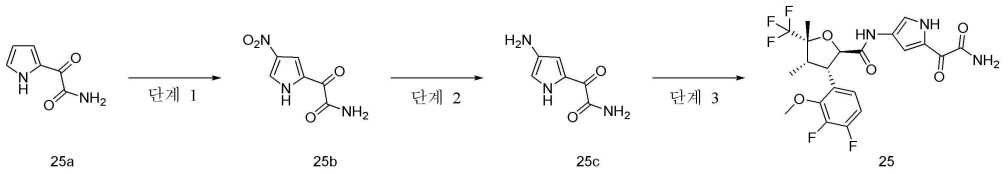
1H), 5.10 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 0.87-0.78 (m, 3H).

[1503] 실시예 25

[1504] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(5-(2-아미노-2-옥소아세틸)-1*H*-피롤-3-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **25**



25

[1505] 

25a 25b 25c 25

[1506] 단계 1

[1507] 2-(4-니트로-1*H*-피롤-2-일)-2-옥소아세트아미드 **25b**

[1508] -5℃에서 농질산(4mL)을 아세트산 무수물(10mL)에 첨가하고 0℃로 승온한 후 30분 동안 교반한 후 -50℃로 낮추어 2-옥소-2-(1*H*-피롤-2-일)아세트아미드 **25a**(1.5g, 10.86mmol, 문헌 "Organic and Biomolecular Chemistry, 2009, vol.7, #10, p.2187-2194"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)의 클로로포름 용액(4mL)을 첨가하고, 천천히 -30℃로 승온하고 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 물(100mL)에 붓고, 포화 탄산나트륨 용액으로 pH를 중성으로 조절하고, 클로로포름(30mL×3)으로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **25b**(236mg, 수율: 11.8%)를 얻었다.

[1509] MS m/z (ESI): 182.0 [M-1].

[1510] 단계 2

[1511] 2-(4-아미노-1*H*-피롤-2-일)-2-옥소아세트아미드 **25c**

[1512] 화합물 **25b**(80mg, 436.8μmol)를 메탄올(10mL)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 촉매(습식)(10mg)를 첨가하고, 수소 분위기 하에 3시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **25c**(69mg)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1513] MS m/z (ESI): 154.2 [M+1].

[1514] 단계 3

[1515] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(5-(2-아미노-2-옥소아세틸)-1*H*-피롤-3-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **25**

[1516] 화합물 **1b-1**(80mg, 225.8μmol), 조생성물 화합물 **25c**(69mg, 450.6μmol)를 2mL의 *N*,*N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(29mg, 225μmol) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(HATU)(85mg, 225.8μmol)를 첨가하고, 실온으로 회복시켜 30분 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **25**(2.5mg, 수율: 2.2%)를 얻었다.

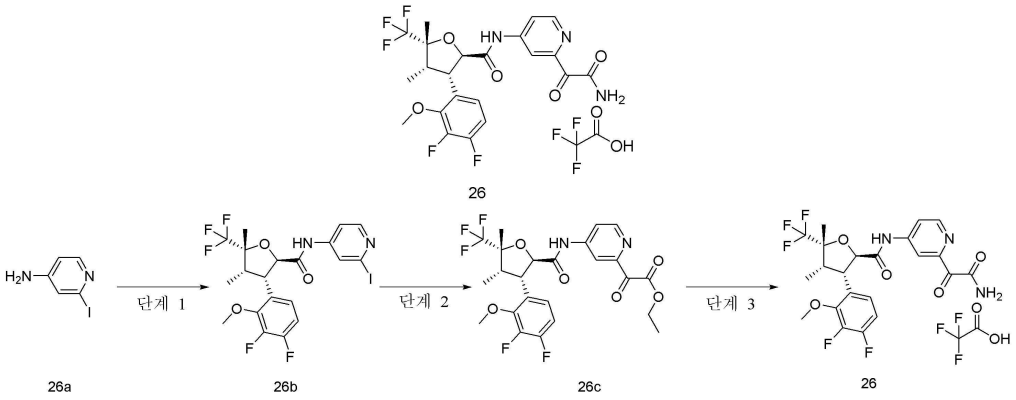
[1517] MS m/z (ESI): 490.0 [M+1].

[1518] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.59 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18-7.12 (m,1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.02 (d,

1H), 4.27 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.82-2.75 (m,1H), 1.67 (s, 3H), 1.40-1.32 (d, 3H), 0.86-0.80 (m, 1H).

[1519] 실시예 26

[1520] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-아미노-2-옥소아세틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 **26**



[1521]

[1522] 단계 1

[1523] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-요오도피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **26b**

[1524] 화합물 **1b-1**(500mg, 1.41mmol)을 디클로로메탄(10mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(628mg, 4.94mmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 5방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(10mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(913mg, 7.06mmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 2-요오도피리딘-4-아민 **26a**(342mg, 1.55mol, Wuxi Apptec) 및 4-디메틸아미노피리딘(174mg, 1.41mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **26b**(680mg, 수율: 86.6%)를 얻었다.

[1525] MS m/z (ESI): 557.2 [M+1].

[1526] 단계 2

[1527] 에틸 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)-2-옥소아세테이트 **26c**

[1528] 화합물 **26b**(680mg, 1.22mmol)를 테트라히드로푸란(15mL)에 용해시키고, 질소 분위기 및 빙수욕에서 1M 이소프로필마그네슘브로마이드의 테트라히드로푸란 용액(6.2mL)을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 빙수욕에서 디에틸옥살레이트(1.79g, 12.2mmol)를 첨가하고, 실온으로 회복시켜 2시간 동안 계속 반응시키고, 반응이 완료되면 반응액에 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **26c**(340mg, 수율: 52.4%)를 얻었다.

[1529] MS m/z (ESI): 531.2 [M+1].

[1530] 단계 3

[1531] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-아미노-2-옥소아세틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 **26**

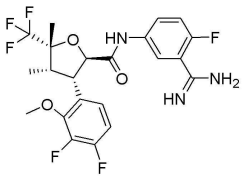
[1532] 화합물 **26c**(340mg, 640.9μmol)를 7M 암모니아 메탄올 용액(10mL)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: Welch Xtimate Prep C18, 30*250mm, 5μm; 이동상: 수상(0.1% 트리플루오로아세트산) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~65%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **26**(108mg, 수율: 27.3%)을 얻었다.

[1533] MS m/z (ESI): 502.2 [M+1].

[1534] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.98 (q, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.83 (d, 3H).

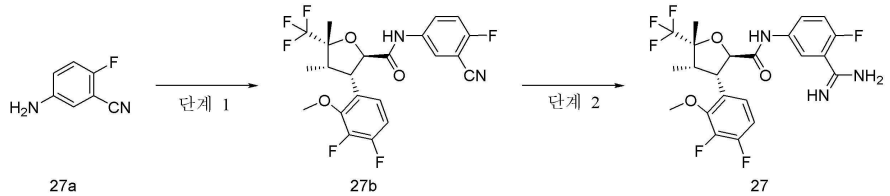
[1535] 실시예 27

[1536] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-포름아미디노-4-플루오로페닐)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **27**



27

[1537]



27a 27b 27

[1538] 단계 1

[1539] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **27b**

[1540] 화합물 **1b-1**(260mg, 734μmol)을 디클로로메탄(12mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(279.7mg, 2.2mmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 2방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(284mg, 2.2mmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 **27a**(100mg, 734.6μmol, 문헌 "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2006, vol.16, #19, p.5176-5182"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 드롭방식으로 첨가하고, 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **27b**(165mg, 수율: 47.5%)를 얻었다.

[1541] MS m/z (ESI): 473.2 [M+1].

[1542] 단계 2

[1543] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-포름아미디노-4-플루오로페닐)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **27**

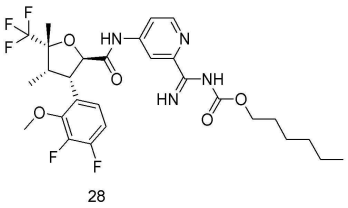
[1544] 화합물 **27b**(83mg, 175.7μmol)를 2mL의 메탄올에 용해시킨 후 나트륨 메톡시드(28.5mg, 527μmol)를 첨가하고, 35℃에서 1시간 동안 반응시킨 후 염화암모늄(37.6mg, 702.7μmol)을 첨가하고, 70℃에서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **27**(8mg, 수율: 9%)을 얻었다.

[1545] MS m/z (ESI): 490.2 [M+1].

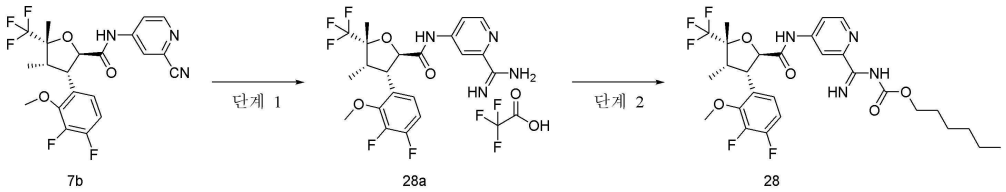
[1546] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.28-7.04 (m, 4H), 5.06 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.76 (t, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.78-0.62 (m, 3H).

[1547] 실시예 28

[1548] 헥실 ((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(이미노)메틸)카르바메이트 **28**



28



7b 단계 1 28a 단계 2 28

[1549]

[1550] 단계 1

[1551] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-포름아미디노피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **28a**

[1552] 화합물 **7b**(2.8g, 6.15mmol)를 메탄올(60mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드(333mg, 6.16mmol)를 첨가하고, 35℃에서 5시간 동안 반응시킨 후 염화암모늄(658mg, 12.3mmol)을 첨가하고, 70℃에서 1.5시간 동안 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: Welch Xtimate Prep C18, 30*250mm, 5μm; 이동상: 수상(0.1% 트리플루오로아세트산) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~65%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **28a**(650mg, 수율: 18%)를 얻었다.

[1553] MS m/z (ESI): 473.2 [M+1].

[1554] 단계 2

[1555] 헥실 ((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(이미노)메틸)카르바메이트 **28**

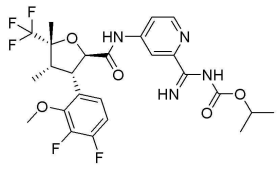
[1556] 화합물 **28a**(100mg, 170.5μmol)를 테트라히드로푸란(3mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(66.1mg, 511.5μmol), n-헥실 클로로포르메이트(33.6mg, 204.62μmol, Shanghai Titan)를 첨가하고, 20분 동안 교반하면서 반응시킨 후 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **28**(46mg, 수율: 44.9%)을 얻었다.

[1557] MS m/z (ESI): 601.1 [M+1].

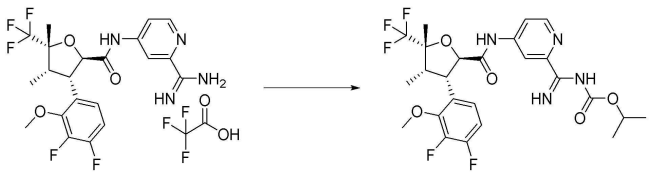
[1558] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.90-2.73 (m, 1H), 1.71 (d, 5H), 1.46-1.34 (m, 6H), 0.94 (q, 3H), 0.84 (d, 3H).

[1559] 실시예 29

[1560] 이소프로필 ((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(이미노)메틸)카르바메이트 **29**



29



28a 29

[1561]

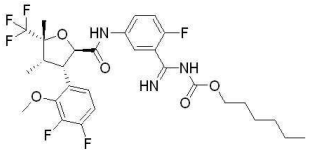
[1562] 화합물 **28a**(57mg, 97.19μmol)를 테트라히드로푸란(3mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(37.6mg, 291.5μmol), 이소프로필 클로로포르메이트(14.3mg, 116.6μmol, Shanghai Titan)를 첨가하고, 20분 동안 교반하면서 반응시킨 후 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **29**(28mg, 수율: 51.5%)를 얻었다.

[1563] MS m/z (ESI): 559.2 [M+1].

[1564] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.82 (p, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.34 (d, 6H), 0.84 (dq, 3H).

[1565] 실시예 30

[1566] 헥실 ((5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-플루오로페닐)(이미노)메틸)카르바메이트 **30**



30

[1567]

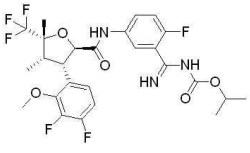
[1568] 실시예 28의 합성 경로의 단계 2를 채택하여, 원료 화합물 **28a**를 화합물 **27**로 대체하여 표제 화합물 **30**(145mg, 수율: 76.6%)을 얻었다.

[1569] MS m/z (ESI): 617.2 [M+1].

[1570] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (dd, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.99 (q, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (d, 3H), 2.80 (p, 1H), 1.69 (d, 5H), 1.49-1.32 (m, 6H), 1.05-0.91 (m, 3H), 0.83 (dt, 3H).

[1571] 실시예 31

[1572] 이소프로필 ((5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-플루오로페닐)(이미노)메틸)카르바메이트 **31**



31

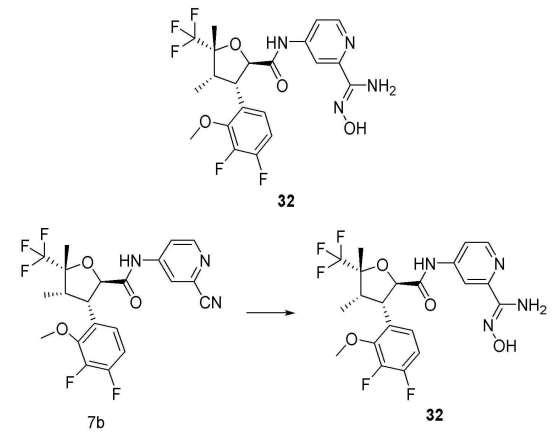
[1573]

[1574] 실시예 29의 합성 경로를 채택하여, 원료 화합물 **28a**를 화합물 **27**로 대체하여 표제 화합물 **31**을 얻었다.

[1575] MS m/z (ESI): 576.2 [M+1].

[1576] 실시예 32

[1577] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*'-히드록시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **32**

[1578] 

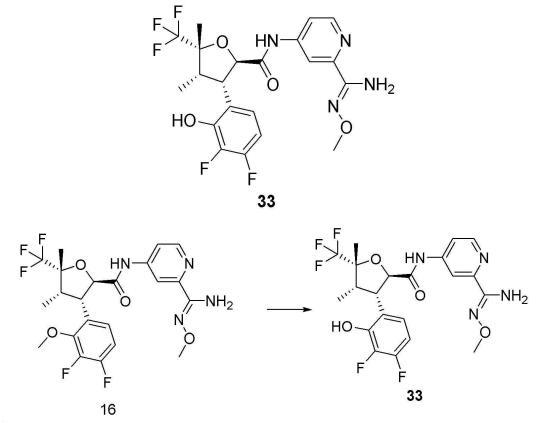
[1579] 화합물 **7b**(200mg, 439.2μmol)를 메탄올(4mL)에 용해시키고, 히드록시아민 염산염(61mg, 877.8μmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(60mg, 464.2μmol)을 첨가하고, 1.5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물, 포화 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하고 유기상을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **32**(160mg, 수율: 74.6%)를 얻었다.

[1580] MS m/z (ESI): 489.0 [M+1].

[1581] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 6.92 (td, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.76 (p, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80 (dq, 3H).

[1582] 실시예 33

[1583] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-히드록시페닐)-*N*-(2-((Z)-(*N*'-메톡시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **33**

[1584] 

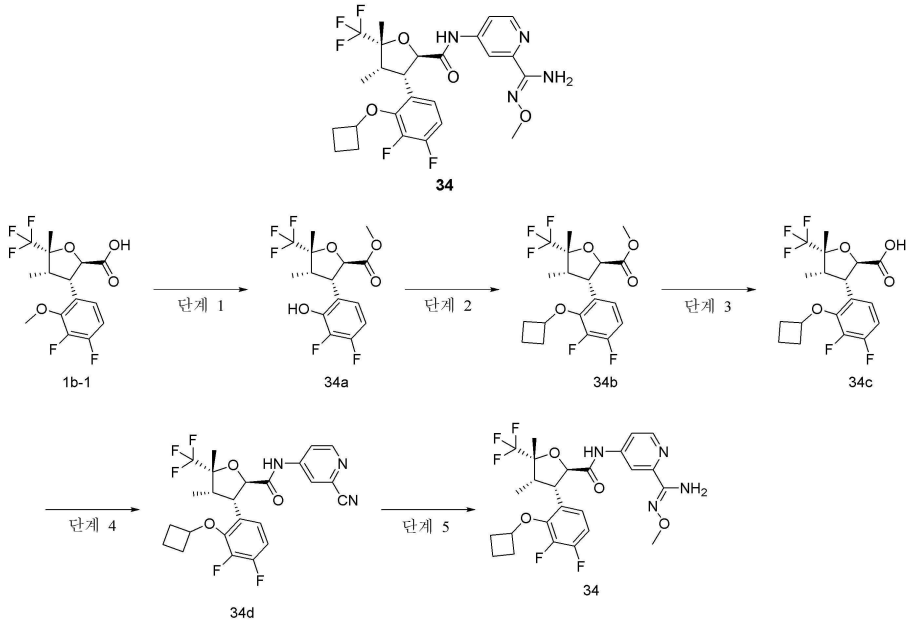
[1585] 화합물 **16**(1.5g, 3mmol)을 디클로로메탄(15mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 삼브롬화붕소(8.8g, 6mmol, 17% 디클로로메탄 용액)를 첨가하고, 자연적으로 실온으로 회복시켜 16시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **33**(185mg, 수율: 12.7%)을 얻었다.

[1586] MS m/z (ESI): 489.0 [M+1].

[1587] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (p, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 3H).

[1588] 실시예 34

[1589] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-*N*-(2-((Z)-(*N*'-메톡시카르바모일)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **34**



[1590]

[1591] 단계 1

[1592] 메틸 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-히드록시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복실레이트 **34a**

[1593] 화합물 **1b-1**(1.0g, 2.8mmol)을 디클로로메탄(20mL)에 용해시키고, 0℃에서 1M 삼브롬화붕소의 디클로로메탄 용액(8.5mL)을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액에 메탄올(10mL)을 첨가하여 퀜칭하고, 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **34a**(1g)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1594] MS m/z (ESI): 353.0 [M-1].

[1595] 단계 2

[1596] 메틸 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복실레이트 **34b**

[1597] 조생성물 화합물 **34a**(600mg, 1.7mmol)를 *N*,*N*-디메틸아세트아미드(20mL)에 용해시키고, 브로모시클로부탄(2.28g, 16.9mmol, Shanghai Shaoyuan), 탄산세슘(2.76g, 8.5mmol), 요오드화칼륨(282mg, 1.7mmol)을 첨가하고, 80℃에서 7시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 잔류물을 용리 시스템 C를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **34b**(440mg, 수율: 63.6%)를 얻었다.

[1598] 단계 3

[1599] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복실산 **34c**

[1600] 화합물 **34b**(440mg, 1.1mmol)를 테트라히드로푸란(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 수산화리튬 일수화물(175mg, 4.2mmol)의 수용액(4.2mL)을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 물

을 첨가하여 희석하고, 1M 염산으로 pH를 3으로 조절하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조제를 제거한 후 여과액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **34c**(420mg)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1601] MS m/z (ESI): 393.3 [M-1].

[1602] 단계 4

[1603] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-시아노피리딘-4-일)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **34d**

[1604] 조생성물 화합물 **34c**(420mg, 1.1mmol)를 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(406mg, 3.2mmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 온도를 유지하면서 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(413mg, 3.2mmol), 화합물 **7a**(254mg, 2.1mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **34d**(480mg, 수율: 91%)를 얻었다.

[1605] MS m/z (ESI): 496.1 [M+1].

[1606] 단계 5

[1607] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*′-메톡시카르바모일)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **34**

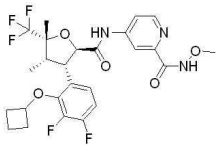
[1608] 화합물 **34d**(100mg, 221.8μmol)를 3mL의 이소프로판올에 용해시키고, 티오글리콜산(38mg, 412.5μmol), 메톡시아민 염산염(51mg, 610.6μmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(79mg, 611.2μmol)을 첨가하고, 80℃에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **34**(70mg, 수율: 63.9%)를 얻었다.

[1609] MS m/z (ESI): 543.2 [M+1].

[1610] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

[1611] 실시예 35

[1612] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드)-*N*-메톡시피리딘카르복스아미드 **35**



35

[1613]

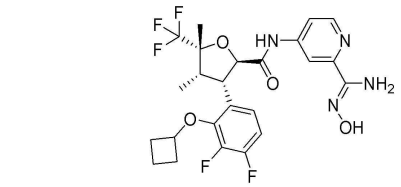
[1614] 실시예 5의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **1b-1**을 화합물 **34c**로 대체하여 표제 화합물 **35**(30mg, 수율: 41.6%)를 얻었다.

[1615] MS m/z (ESI): 544.2[M+1].

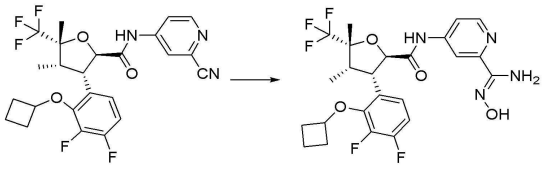
[1616] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

[1617] 실시예 36

[1618] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-시클로부톡시-3,4-디플루오로페닐)-*N*-(2-((Z)-(*N*'-히드록시포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **36**



36



34d **36**

[1619]

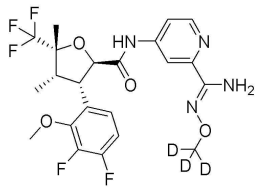
[1620] 화합물 **34d**(100mg, 210.8μmol)를 메탄올(3mL)에 용해시키고, 히드록시아민 염산염(29mg, 417.3μmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(27mg, 208.9μmol)을 첨가하고, 1.5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~40%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **36**(80mg, 수율: 75%)을 얻었다.

[1621] MS m/z (ESI): 527.3[M-1].

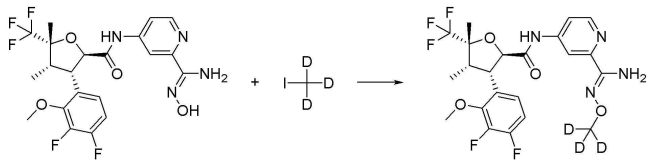
[1622] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

[1623] 실시예 37

[1624] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((Z)-(*N*'-메톡시-d_3)포름아미디노)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **37**



37



32 **37a** **37**

[1625]

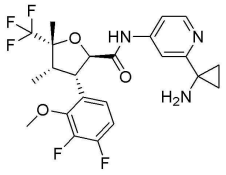
[1626] 화합물 **32**(102mg, 208.8μmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(1mL)에 용해시키고, 수산화리튬 일수화물(8.8mg, 208.8μmol)의 수용액(0.1mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 중수소화 요오드메탄 **37a**(36.3mg, 250.6μmol, Energy Chemical)의 *N*,*N*-디메틸포름아미드(1mL) 용액을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반한 후, 반응액을 여과하고 여과액을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 35%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **37**(15mg, 수율: 14.2%)을 얻었다.

[1627] MS m/z (ESI): 506.3[M+1].

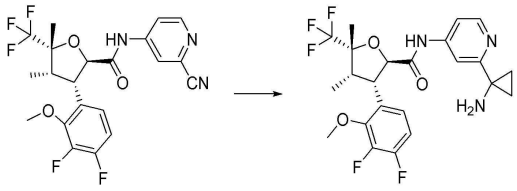
[1628] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.68 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.77 (t, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.80-0.64 (m, 3H).

[1629] 실시예 38

[1630] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-아미노시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **38**



38



7b 38

[1631]

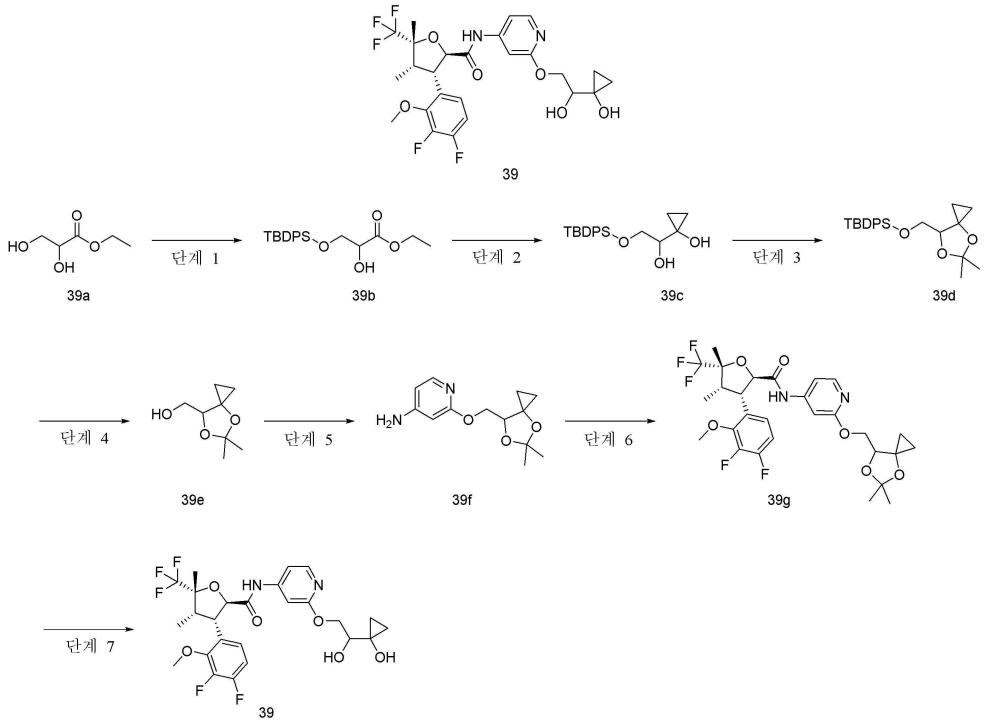
[1632] 화합물 **7b**(80mg, 175.7μmol)를 테트라히드로푸란(10mL)에 용해시키고, 테트라이소프로필 티타네이트(100mg, 351.8μmol, Shanghai Shaoyuan)를 첨가하고, 10분 동안 교반한 후, 1M 에틸마그네슘브로마이드의 테트라히드로푸란 용액(0.75mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀜칭하고, 에틸 아세테이트(5mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~42%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **38**(10mg, 수율: 11.7%)을 얻었다.

[1633] MS m/z (ESI): 484.4[M-1].

[1634] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52-8.36 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.00 (br, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.85-0.72 (m, 3H).

[1635] 실시예 39

[1636] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시-2-(1-히드록시시클로프로필)에톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **39**(부분입체 이성질체 혼합물)



[1637]

[1638] 단계 1

[1639] 에틸 (±)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-히드록시프로피오네이트 **39b**

[1640] 에틸 (±)-2,3-디히드록시프로피오네이트 **39a**(1g, 7.5mmol, 문헌 "Synthesis, 2016, vol.48, #21, art. no. SS-2016-H0270-PSP, p.3696-3700"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 디클로로메탄(20mL)에 용해시키고, 이미다졸(761.3mg, 11.2mmol), tert-부틸디페닐클로로실란(2.5g, 9mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **39b**(2.2g, 수율: 79.2%)를 얻었다.

[1641] 단계 2

[1642] (±)-1-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-히드록시에틸)시클로프로판-1-올 **39c**

[1643] 화합물 **39b**(2.2g, 5.9mmol)를 테트라히드로푸란(50mL)에 용해시키고, 테트라이소프로필 티타네이트(1.68g, 5.9mmol)를 첨가하고, 빙수욕에서 2M 에틸마그네슘브로마이드의 테트라히드로푸란 용액(8.9mL)을 드롭방식으로 첨가하고, 자연적으로 실온으로 회복시켜 3시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(50mL)에 용해시키고, 포화 염화암모늄 수용액(50mL)에 붓고, 30분 동안 교반한 후 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄으로 세척하고, 여과액을 수집하여 유기상을 분리하고, 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **39c**(550mg, 수율: 26.1%)를 얻었다.

[1644] MS m/z (ESI): 355.2[M-1].

[1645] 단계 3

[1646] (±)-tert-부틸((5,5-디메틸-4,6-디옥사스피로[2.4]헵트-7-일)메톡시)디페닐실란 **39d**

[1647] 화합물 **39c**(550mg, 1.5mmol), 2,2-디메톡시프로판(482mg, 4.6mmol, Shanghai Titan), p-톨루엔설폰산(26.6mg, 154.2μmol)을 아세톤(10mL)에 용해시키고, 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **39d**(500mg, 수율: 81.7%)를 얻었다.

[1648] 단계 4

[1649] (±)-(5,5-디메틸-4,6-디옥사스피로[2.4]헵트-7-일)메탄올 **39e**

[1650] 화합물 **39d**(500mg, 1.3mmol)를 테트라히드로푸란(10mL)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(284mg, 1.3mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **39e**(200mg)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1651] 단계 5

[1652] (±)-2-((5,5-디메틸-4,6-디옥사스피로[2.4]헵트-7-일)메톡시)피리딘-4-아민 **39f**

[1653] 조생성물 화합물 **39e**(115mg, 727μmol)를 *N*-메틸피롤리돈(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 수소화나트륨(40mg, 1mmol, 순도 60%)을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 교반하면서 반응시킨 후 2-클로로-4-아미노피리딘(35mg, 272μmol, Shanghai Shaoyuan)의 *N*-메틸피롤리돈(5mL) 용액을 드롭방식으로 첨가하고, 온도를 160℃로 올리고, 3시간 동안 반응시킨 후 반응액을 실온으로 낮추고 후 물을 첨가하여 희석하고 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~42%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **39f**(8mg, 수율: 11.7%)를 얻었다.

[1654] MS m/z (ESI): 251.3 [M+1].

[1655] 단계 6

[1656] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-((5,5-디메틸-4,6-디옥사스피로[2.4]헵트-7-일)메톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **39g**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1657] 화합물 **1b-1**(20mg, 56.5μmol)을 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(14.3mg, 113μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 **39f**(14mg, 56μmol), 4-디메틸아미노피리딘(1.4mg, 11μmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(22mg, 169.4μmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **39g**(30mg)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1658] MS m/z (ESI): 587.5 [M+1].

[1659] 단계 7

[1660] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(2-히드록시-2-(1-히드록시시클로프로필)에톡시)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **39**(부분입체 이성질체 혼합물)

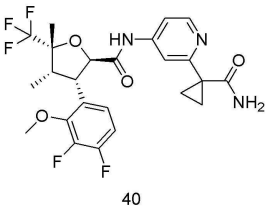
[1661] 조생성물 화합물 **39g**(30mg, 51.1μmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.5mL)을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 포화 탄산나트륨 용액으로 pH를 중성으로 조절하고, 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~40%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **39**(부분입체 이성질체 혼합물, 7mg, 수율: 25%)를 얻었다.

[1662] MS m/z (ESI): 545.4 [M-1].

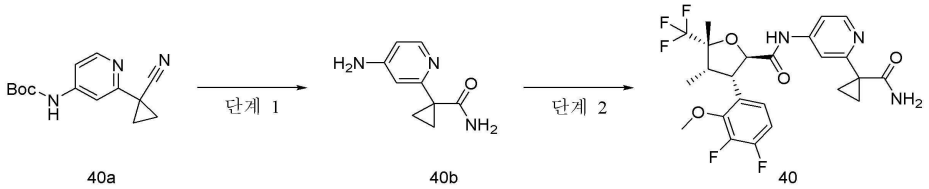
[1663] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.34 (ddd, 2H), 4.01 (d, 3H), 3.61 (dd, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.87-0.78 (m, 3H), 0.68 (dt, 4H).

[1664] 실시예 40

[1665] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-카르복스아미도시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **40**



40



40a 40b 40

[1666]

[1667] 단계 1

[1668] 1-(4-아미노피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 **40b**

[1669] tert-부틸 (2-(1-시아노시클로프로필)피리딘-4-일)카르바메이트 **40a**(50mg, 192.8μmol, 특허 출원 "CN111196804A"의 명세서 제107 페이지의 실시예 98에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 농황산(0.25mL)에 용해시키고, 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 4N 수산화나트륨 용액으로 pH를 중성으로 조정하고, *N*,*N*-디메틸포름아미드(0.5mL)를 첨가하여 희석하고, 여과하고, 여과액을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~40%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **40b**(20mg, 수율 58.5%)를 얻었다.

[1670] MS m/z (ESI): 178.0 [M+1].

[1671] 단계 2

[1672] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-카르복스아미도시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **40**

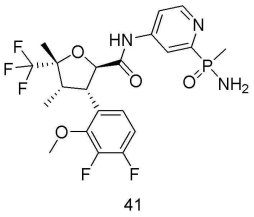
[1673] 화합물 **1b-1**(50mg, 141.4μmol)을 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(53.7mg, 423.4μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(91.2mg, 705.6μmol), 4-디메틸아미노피리딘(1.7mg, 14μmol), 화합물 **40b**(30mg, 169.3μmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **40**(4mg, 수율: 5.5%)을 얻었다.

[1674] MS m/z (ESI): 512.4 [M-1].

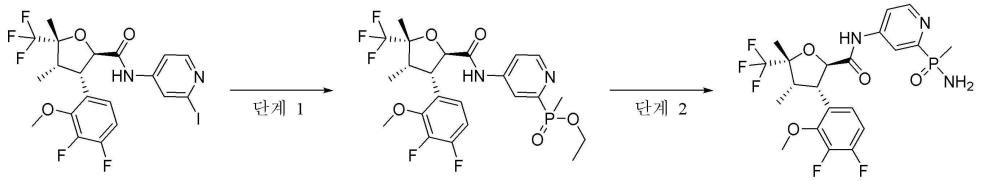
[1675] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.81 (p, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (q, 2H), 1.24 (q, 2H), 0.86-0.80 (m, 3H).

[1676] 실시예 41

[1677] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(아미노(메틸)포스피닐)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **41**(부분입체 이성질체 혼합물)



41



26b 41a 41

[1678]

[1679] 단계 1

[1680] 에틸 (4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘-2-일)(메틸)포스피네이트 **41a**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1681] 디에틸 메틸포스포네이트(31.8mg, 233.7μmol, Shanghai Maikelin)를 칭량하여, 0℃에서 물(4.2mg, 233.7μmol)을 첨가하고, 16시간 동안 교반하면서 반응시킨 후 화합물 **26b**(100mg, 179,8μmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(69.7mg, 539.3μmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로신 디클로로팔라듐(II)(13.2mg, 8μmol) 및 톨루엔(1mL)을 첨가하고, 질소로 치환하고, 105℃에서 4시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **41a**(80mg, 수율: 83%)를 얻었다.

[1682] MS m/z (ESI): 537.4[M+1].

[1683] 단계 2

[1684] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(아미노(메틸)포스피닐)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **41**(부분입체 이성질체 혼합물)

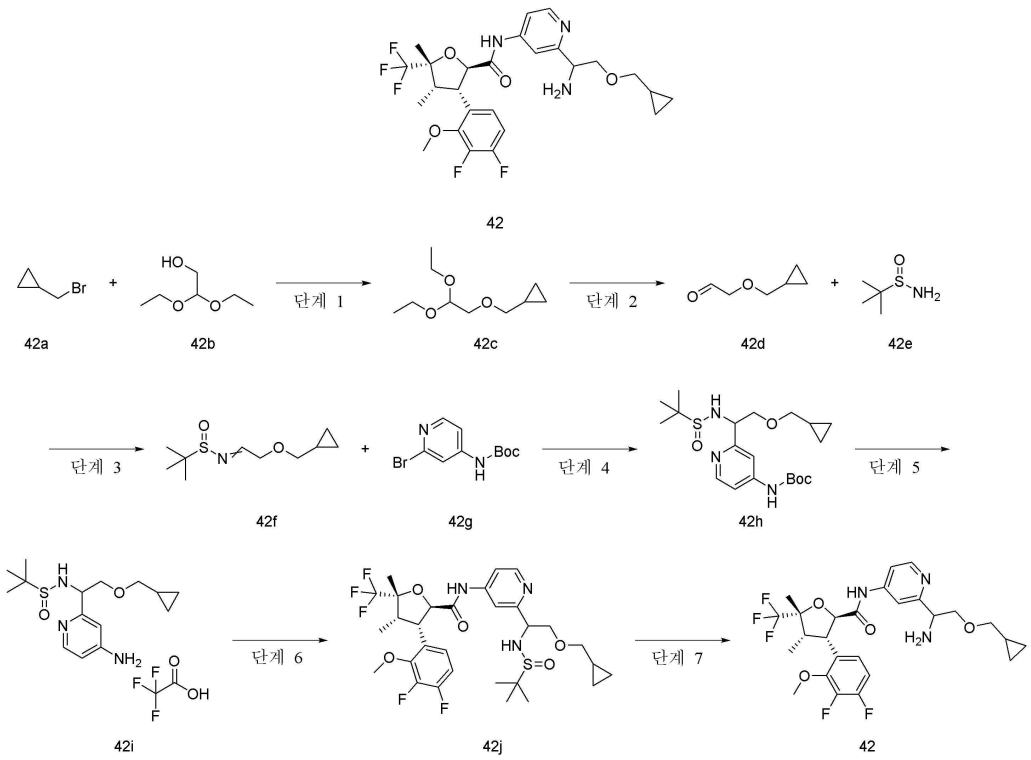
[1685] 화합물 **41a**(60mg, 111.9μmol)를 테트라히드로푸란(1mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 1M 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라히드로푸란 용액(1mL)을 첨가하고, 온도를 유지하면서 0.5시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **41**(부분입체 이성질체 혼합물, 2mg, 수율: 3.5%)을 얻었다.

[1686] MS m/z (ESI): 508.4[M+1].

[1687] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.61 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.88-2.75 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.84 (dt, 3H).

[1688] 실시예 42

[1689] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*))-*N*-(2-(1-아미노-2-(시클로프로필메톡시)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **42**(부분입체 이성질체 혼합물)



[1690]

[1691] 단계 1

[1692] ((2,2-디에톡시에톡시)메틸)시클로프로판 **42c**

[1693] 테트라히드로푸란(40mL)에 수소화나트륨(2.38g, 59.5mmol, 순도 60%)을 혼합하고 빙수욕에서 2,2-디에톡시에탄올 **42b**(5g, 37.2mmol, Shanghai Titan)의 테트라히드로푸란(40mL) 용액을 드롭방식으로 첨가하고, 드롭방식으로 첨가 완료 후 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 브로모메틸시클로프로판 **42a**(7.54g, 55.9mmol, PharmaBlock Sciences)의 테트라히드로푸란(40mL) 용액 및 요오드화나트륨(56mg, 372.6μmol)을 첨가하고, 80℃에서 4일 동안 반응시키고, 반응액을 실온으로 낮춘 후 여과하고, 여과액을 감압 농축한 후 디클로로메탄(100mL)에 용해시키고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **42c**(5.1g)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1694] 단계 2

[1695] 2-(시클로프로필메톡시)아세트알데히드 **42d**

[1696] 조생성물 화합물 **42c**(1g, 5.3mmol)를 테트라히드로푸란(16mL)에 용해시키고, 2M 황산 용액(8mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시킨 후 60℃로 가열하여 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 실온으로 낮춘 후 탄산수소나트륨으로 pH를 중성으로 조절하고, 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출하고, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **42d**(570mg, 수율: 94%)를 얻었다.

[1697] 단계 3

[1698] *N*-(2-(시클로프로필메톡시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 **42f**

[1699] 화합물 **42d**(0.57g, 5mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아미드 **42e**(605.2mg, 5mmol, Shanghai Bide)를 디클로로메탄(10mL)에 용해시키고, 무수 황산구리(2g, 12,5mmol)를 첨가하고 질소로 치환한 후 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **42f**(750mg, 수율: 69%)를 얻었다.

[1700] MS m/z (ESI): 218.4[M+1].

[1701] 단계 4

[1702] tert-부틸 (±)-(2-(1-((tert-부틸설피닐)아미노)-2-(시클로프로필메톡시)에틸)피리딘-4-일)카르바메이트 **42h**

[1703] tert-부틸 (2-브로모피리딘-4-일)카르바메이트 **42g**(439.9mg, 1.6mmol, Shanghai Roye)를 테트라히드로푸란(10mL)에 용해시키고, -78℃에서 2.5M n-부틸리튬의 n-헥산 용액(1.4mL)을 천천히 드롭방식으로 첨가하고, 온도를 유지하면서 1시간 동안 반응시킨 후 화합물 **42f**(0.35g, 1.6mmol)의 테트라히드로푸란 용액(2mL)을 첨가하고, -78℃에서 3시간 동안 계속 반응시키고, 반응액에 포화 염화암모늄 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하고 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **42h**(450mg, 수율: 67.9%)를 얻었다.

[1704] MS m/z (ESI): 412.4[M+1].

[1705] 단계 5

[1706] (±)-*N*-(1-(4-아미노피리딘-2-일)-2-(시클로프로필메톡시)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **42i**

[1707] 화합물 **42h**(75mg, 182.2μmol)를 디클로로메탄(1.3mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 트리플루오로아세트산(0.5mL)을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1.5시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **42i**(77mg)를 얻었고, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[1708] MS m/z (ESI): 312.4[M+1].

[1709] 단계 6

[1710] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-((tert-부틸설피닐)아미노)-2-(시클로프로필메톡시)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **42j**(부분입체 이성질체 혼합물)

[1711] 화합물 **1b-1**(57.9mg, 163.4μmol)을 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(51.9mg, 408.6μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 나중에 사용하기 위해 디클로로메탄(2mL)에 용해시켰다.

[1712] 조생성물 화합물 **42i**(77mg, 181μmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고 빙수욕에서 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(211.2mg, 1.6mmol), 4-디메틸아미노피리딘(4mg, 32.6μmol)을 첨가하고, 상술한 준비 용액을 드롭방식으로 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **42j**(10mg, 수율: 9.4%)를 얻었다.

[1713] MS m/z (ESI): 648.4[M+1].

[1714] 단계 7

[1715] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-아미노-2-(시클로프로필메톡시)에틸)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **42**(부분입체 이성질체 혼합물)

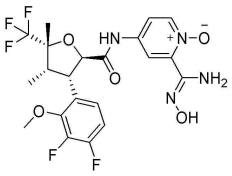
[1716] 화합물 **42j**(10mg, 15.4μmol)를 디클로로메탄(1.5mL)에 용해시키고, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.2mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **42**(부분입체 이성질체 혼합물, 2mg, 수율: 23.8%)를 얻었다.

[1717] MS m/z (ESI): 544.2[M+1].

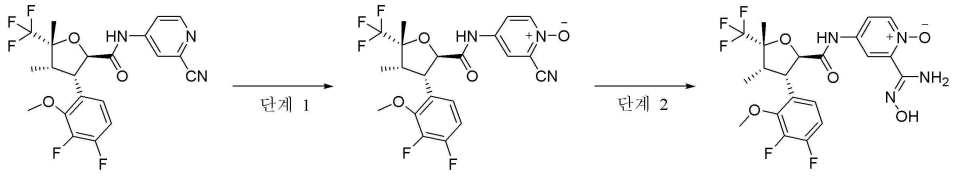
[1718] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 3.73 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.31 (d, 2H), 2.21 (t, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.01 (d, 1H), 0.88-0.80 (m, 3H), 0.52-0.43 (m, 2H), 0.17 (q, 2H).

[1719] 실시예 43

[1720] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-((*Z*)-*N*'-히드록시포름아미디노)피리딘 1-옥사이드 **43**



43

[1721] 

7b 43a 43

[1722] 단계 1

[1723] 2-시아노-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘 1-옥사이드 **43a**

[1724] 화합물 **7b**(300mg, 658.8μmol)를 클로로포름(6mL)에 용해시키고, m-클로로퍼옥시벤조산(268mg, 1.3mmol, 순도 85%)을 첨가하고, 65℃에서 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 낮추고, 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **43a**(105mg, 수율: 33.8%)를 얻었다.

[1725] MS m/z (ESI): 472.2[M+1].

[1726] 단계 2

[1727] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-((*Z*)-*N*'-히드록시포름아미디노)피리딘 1-옥사이드 **43**

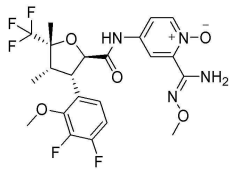
[1728] 화합물 **43a**(100mg, 212.1μmol)를 메탄올(2mL)에 용해시키고, 히드록시아민 염산염(30mg, 431.7μmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(30mg, 232.1μmol)을 순차적으로 첨가하고, 45℃에서 1.5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~40%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **43**(45mg, 수율: 42%)을 얻었다.

[1729] MS m/z (ESI): 505.1[M+1].

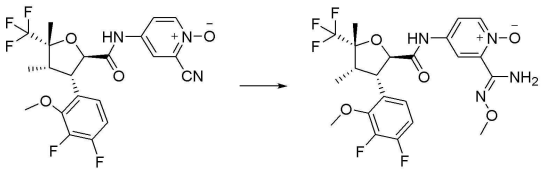
[1730] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.71 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.07 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.76 (p, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.73 (dd, 3H).

[1731] 실시예 44

[1732] 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)-2-((*Z*)-*N*'-메톡시포름아미디노)피리딘 1-옥사이드 **44**



44



43a 44

[1733]

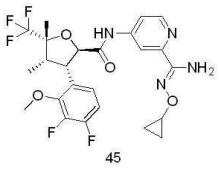
[1734] 화합물 **43a**(412mg, 874μmol)를 이소프로판올(8mL)에 용해시키고, 메톡시아민 염산염(219mg, 2.6mmol), 티오글리콜산(161mg, 1.7mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(339mg, 2.6mmol)을 첨가하고, 85℃에서 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~40%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **44**(207mg, 수율: 45.6%)를 얻었다.

[1735] MS m/z (ESI): 519.2[M+1].

[1736] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.79 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.96 (t, 3H), 3.78 (d, 3H), 2.77 (p, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.72 (d, 3H).

[1737] 실시예 45

[1738] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*Z*)-(*N*'-시클로프로폭시포름아미디노)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **45**



45

[1739]

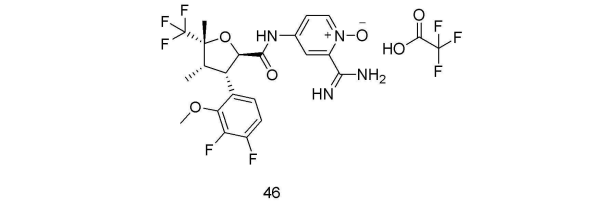
[1740] 실시예 16의 합성 경로를 채택하여, 원료 화합물 메톡시아민 염산염을 *O*-시클로프로필히드록시아민 염산염(문헌 "Organic and biomolecular chemistry, 2020, vol.18, #17, p.3281-3287"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)으로 대체하여 표제 화합물 **45**(3mg, 수율: 5%)를 얻었다.

[1741] MS m/z (ESI): 529.1 [M+1].

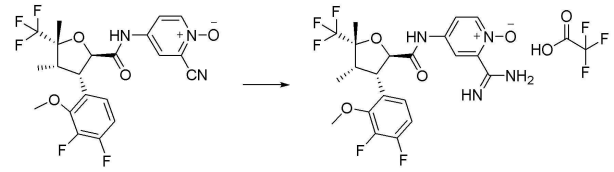
[1742] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.93 (q, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.15-3.96 (m, 5H), 2.77 (p, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.90 (t, 1H), 0.84-0.79 (m, 4H), 0.71 (q, 2H).

[1743] 실시예 46

[1744] 2-포름아미디노-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미도)피리딘 1-옥사이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **46**



46



43a 46

[1745]

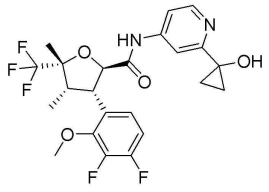
[1746] 화합물 **43a**(100mg, 212.1μmol)를 테트라히드로푸란(1mL)에 용해시키고, 1M 리튬 비스트리메틸실릴아미드(636.4μL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(1‰ 트리플루오로아세트산) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~42%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **46**(2.8mg, 수율: 1.4%)을 얻었다.

[1747] MS m/z (ESI): 489.4[M+1].

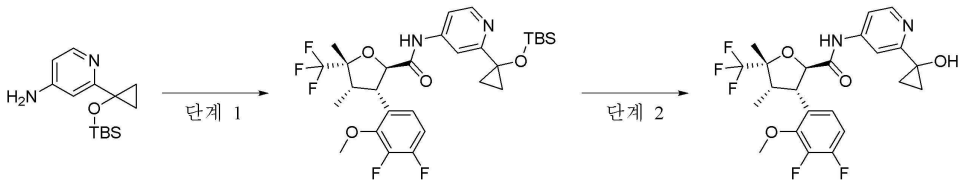
[1748] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (dd, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.82 (t, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.84 (d, 3H).

[1749] 실시예 47

[1750] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(1-히드록시시클로프로필)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **47**



47



47a 47b 47

[1751]

[1752] 단계 1

[1753] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)피리딘-4-일)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **47b**

[1754] 화합물 **1b-1**(80mg, 225.8μmol)을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 옥살릴클로라이드(60mg, 472.7μmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 실온으로 회복시켜 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(60mg, 464.2μmol), 4-디메틸아미노피리딘(12mg, 97.4μmol), 2-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)피리딘-4-아민 **47a**(65mg, 245.8μmol, 특허 출원 "WO2022053022"의 명세서 제196 페이지의 실시예 169에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 B를 사용

한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **47b**(25mg, 수율: 18.4%)를 얻었다.

[1755] MS m/z (ESI): 601.3 [M+1].

[1756] 단계 2

[1757] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-디플루오로-2-메톡시페닐)-*N*-(2-(1-히드록시시클로프로필)피리딘-4-일)-4,5-디메틸-5-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 **47**

[1758] 화합물 **47b**(30mg, 49.9μmol)를 테트라히드로푸란(2mL)에 용해시키고, 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로푸란(2mL) 용액을 첨가하고, 30분 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액에 에틸 아세테이트를 첨가하여 희석하고, 물로 세척한 후 유기상을 분리하고, 감압 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~40%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **47**(5mg, 수율: 20.5%)을 얻었다.

[1759] MS m/z (ESI): 487.1 [M+1].

[1760] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29-8.28 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.11-6.97 (m, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 3H).

[1761] **생물학적 평가**

[1762] **시험예 1. 본 개시의 화합물의 Nav1.8에 대한 억제 활성 측정**

[1763] 실험의 목적은 체외 실험에서 Nav1.8 이온 채널에 대한 화합물의 영향을 조사하는 것이며, Nav1.8 이온 채널은 HEK293 세포에서 안정적으로 발현된다. Nav1.8 전류가 안정화된 후, 화합물 적용 전과 후의 Nav1.8 전류 크기를 비교하여 Nav1.8 이온 채널에 대한 화합물의 영향을 얻을 수 있다.

[1764] 1 실험 재료 및 기기

[1765] 1) 패치 클램프 증폭기: patch clamp PC-505B(WARNER instruments)/MultiClamp 700A(Axon instrument)

[1766] 2) 디지털-아날로그 변환기: Digidata 1440A(Axon CNS)/Digidata 1550A(Axon instruments)

[1767] 3) 마이크로컨트롤러: MP-225(SUTTER instrument)

[1768] 4) 도립현미경: TL4(Olympus)

[1769] 5) 유리 미세전극 풀러: PC-10(NARISHIGE)

[1770] 6) 미세전극 유리 모세관: B12024F(Wuhan Weitan Scientific Instrument Co., Ltd.)

[1771] 7) 디메틸설폭시드(DMSO)D2650(Sigma-Aldrich)

[1772] 8) TTX AF3014(Affix Scientific)

[1773] 2 실험 단계

[1774] 2.1 화합물 배합

[1775] 세포내액 및 세포외액 배합용 화합물은 산염기 적정에 사용되는 NaOH와 KOH를 제외하고는 Sigma(St. Louis, MO)로부터 구입하였다. 세포외액(mM)은 NaCl, 137; KCl, 4; $CaCl_2$, 1.8; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; 글루코스, 10; pH 7.4(NaOH 적정)이다. 세포내액(mM)은 아스파르트산, 140; $MgCl_2$, 2; EGTA 11; HEPES, 10; pH 7.2(CsOH 적정)이다. 모든 시험 화합물 및 대조 화합물 용액에는 모두 1μM TTX가 함유되어 있다.

[1776] 시험 화합물의 저장 농도는 9mM이고, 디메틸설폭시드(DMSO)에 용해되었다. 시험 당일 세포외액에 용해시켜 필요한 농도로 배합하였다.

[1777] 2.2 수동 패치 클램프 시험 과정

[1778] 1) 화합물을 특정 농도의 용액으로 배합한 후 각 파이프라인에 약액을 저농도부터 고농도로 순차적으로 첨가하

고 각 파이프라인에 표지하였다.

[1779] 2) 세포를 관류조로 옮기고 전극에 양압을 가한 후 전극 팁을 세포에 접촉시키고 흡입 장치의 3방향 밸브를 3방향 상태로 조정한 후 전극에 음압을 가하여 전극과 세포 사이에 고저항 씰을 형성하였다. 계속해서 음압을 가하면 세포막이 파괴되어 전류 경로가 생성되었다.

[1780] 3) 세포막 파괴 전류가 안정되면 농도별로 순차적으로 관류하였다. 전류가 적어도 1분 안정적이면 관류를 위해 다음 농도로 변경할 수 있다. 각 농도별 관류 시간은 5분을 초과해서는 안 된다.

[1781] 4) 관류조를 세척하였다. 약액의 농도에 따라 고농도에서 저농도로 세척하고 각 농도의 약액으로 20초 동안 세척하였다. 마지막으로 세포외액으로 1분 동안 세척하였다.

[1782] 2.3 시험 전압 방정식(resting) 및 결과

[1783] 세포를 -80mV에서 클램핑한 다음 10밀리초 동안 지속되는 구형파를 사용하여 10mV로 탈분극하여 Nav1.8 전류를 얻었다. 이 절차는 5초마다 반복된다. 구형파에 의해 유도된 최대 전류를 검출하고, 안정화된 후 시험 화합물을 관류하고 반응이 안정되면 블로킹 강도를 계산하였다.

[1784] 3. 데이터 분석

[1785] 데이터는 분석을 위해 컴퓨터 시스템에 저장하였다. 데이터 수집 및 분석은 pCLAMP 10(Molecular Devices, Union City, CA)을 사용하여 수행되며, 분석 결과는 관리자가 검토한다. 전류 안정성은 시간이 지남에 따라 전류가 제한된 범위 내에서 변한다는 것을 가리킨다. 안정화 후 전류의 크기는 이 용해도에 대한 화합물의 영향을 계산하는 데 사용된다.

[1786] 위의 시험을 통해 본 개시의 화합물의 Nav1.8에 대한 억제 활성을 측정하였고, 측정된 IC_{50} 값은 표 1을 참조한다.

표 1. Nav1.8 채널 활성을 억제하는 본 개시의 화합물의 IC_{50}

실시예 번호	IC_{50} (nM)
2	2.89
3	2.65
4-1 또는 4-2(4d-1 및 4d-2 중 비교적 긴 머무름 시간의 화합물로부터 합성됨)	5.3
5	0.71
6-1 또는 6-2(6f-1 및 6f-2 중 비교적 짧은 머무름 시간의 화합물로부터 합성됨)	2.23
6-1 또는 6-2(6f-1 및 6f-2 중 비교적 긴 머무름 시간의 화합물로부터 합성됨)	0.85
6	1.87
9	3.24
11	1.54
14	2.12
15	1.78
16	0.33
18	1.89
19	1.01
20	0.24
21	1.35
22	0.68
23	2.85
24	2.12
26	1.09
27	<0.16
32	0.93
37	1.86
38	2.2
39	2.68
43	0.30
44	0.53

[1787]

[1788] 결론: 본 개시의 화합물은 Nav1.8 채널 활성에 대해 유의한 억제 효과를 갖는다.

[1789] **시험예 2**: 약동학적 평가

[1790] 가. SD 래트 시험

[1791] 1. 요약

[1792] SD 래트를 시험 동물로 하여, SD 래트에게 실시예의 화합물을 위관(i.g.)으로 투여한 후, 다양한 시점에서 혈장 내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. SD 래트 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하고 이의 약동학적 특징을 평가하였다.

[1793] 2. 시험 방안

[1794] 2.1 시험 의약품

[1795] 화합물 16, 32 및 38.

[1796] 2.2 시험 동물

[1797] 화합물 16 및 32: SD 래트 4마리, 수컷, Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.에서 제공하였다. 하룻 밤 금식시킨 후 개별적으로 위관으로 투약하였다.

[1798] 화합물 38: SD 래트 2마리, 수컷, Zhejiang Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.에서 제공하였다. 하룻 밤 금식시킨 후 개별적으로 위관으로 투약하였다.

[1799] 2.3 약물 배합

[1800] 화합물 16 및 32: 각각 일정한 양의 시험 화합물을 칭량하고 5% DMSO+5% Tween 80+90% 생리 식염수를 첨가하여 0.2mg/mL의 무색 투명한 용액으로 배합하였다.

[1801] 화합물 38: 각각 일정한 양의 시험 화합물을 칭량하고 25% PEG400+75%(10% TPGS+1% HPMC K100LV)를 첨가하여 5mg/mL의 무색 투명한 용액으로 배합하였다.

[1802] 2.4 투약

[1803] 화합물 16 및 32: 투약 용량은 2mg/kg이고 투약 부피는 10.0mL/kg이다.

[1804] 화합물 38: 투약 용량은 50mg/kg이고, 투약 부피는 10.0mL/kg이다.

[1805] 3. 조작

[1806] 투약 전과 투약 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0시간에 안와에서 혈액 0.2mL를 채취하여, EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고 10000rpm에서 1분 동안(4℃) 원심분리하고, 1시간 이내에 혈장을 분리하여 시험을 위해 드라이아이스로 보관하였다. 혈액 채취부터 원심분리까지의 과정은 빙수욕 조건 하에 조작하였다. 투약 후 2시간에 음식을 섭취시켰다.

[1807] 화합물 16 및 32: 상이한 농도의 약물을 투약한 후 SD 래트의 혈장에서 시험 대상 화합물의 함량을 측정하였다: 투약한 후 각 시점에서 SD 래트의 혈장 샘플 25μL를 취하고 내부 표준(베라파밀 100ng/mL)이 함유된 아세토니트릴 200μL를 첨가하고 볼텍싱하여 혼합하고, 3700rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액 0.1μL를 취하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[1808] 화합물 38: 상이한 농도의 약물을 투약한 후 SD 래트의 혈장에서 시험 대상 화합물 함량을 측정하였다: 투약한 후 각 시점에서 SD 래트의 혈장 샘플 25μL를 취하고 내부 표준(덱사메타손 100ng/mL)이 함유된 아세토니트릴 200μL를 첨가하고 볼텍싱하여 혼합하고, 4000rpm에서 15분 동안 원심분리하였다. 상청액 1μL를 취하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[1809] 4. 약동학적 파라미터 결과

표 2. 본 개시의 화합물의 약동학적 파라미터

화합물 번호	투약 용량 (mg/kg)	혈중 약물 농도 Cmax (ng/mL)	곡선 아래 면적 AUC_{0-t} (h*ng/mL)	반감기 T1/2 (h)	제거율 CL/F (mL/분/kg)	생체 이용률(%)
16	2.0	120	329	9.1	101	51.3
32	2.0	85.7	321	2.6	96.9	24.7
38	50	1445	18428	5.84	42	-

[1810]

[1811] 결론: 본 개시의 화합물은 SD 래트 체내 혈중 약물 농도가 높고, 노출량이 높아, 유의한 약동학적 이점을 갖는다.

[1812] 나. C57 마우스 시험

[1813] 1. 요약

[1814] C57 마우스를 시험 동물로 하여, C57 마우스에게 본 개시의 화합물을 위관(i.g.)/정맥 주사(i.v.)로 투여한 후,

다양한 시점에 혈장 내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. C57 마우스 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하고 이의 약동학적 특징을 평가하였다.

[1815] 2. 시험 방안

[1816] 2.1 시험 의약품

[1817] 화합물 16 및 화합물 32.

[1818] 2.2 시험 동물

[1819] 수컷 절반, 암컷 절반의 C57 마우스 36마리, 9마리의 마우스로 구성된 4개의 그룹으로 균일하게 나누어 각 시점에 그룹당 3마리의 마우스로 하고, Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.에서 제공하였으며, 생산 허가 번호는 SCXK(Zhejiang) 2019-0001, SCXK(Beijing) 2019-0006이고, 각각 위관 및 정맥 주사로 투약되었다.

[1820] 2.3 약물 배합

[1821] 각각 일정한 양의 시험 화합물을 칭량하고 5% DMSO+5% Tween 80+90% 생리 식염수를 첨가하여 0.1mg/mL의 무색 투명한 용액(위관 투약 그룹)과 0.1mg/mL의 무색 투명한 용액(정맥 주사 투약 그룹)으로 배합하였다.

[1822] 2.4 투약

[1823] 위관 투약 그룹: 투약 용량은 2.0mg/kg이고, 투약 부피는 20mL/kg이다.

[1824] 정맥 주사 투약 그룹: 투약 용량은 1.0mg/kg이고, 투약 부피는 10mL/kg이다.

[1825] 3. 조작

[1826] 위관 투약 그룹: 투약 전과 투약 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0시간에 안와에서 혈액 0.1mL를 채취하여, EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고 10000rpm에서 1분 동안(4℃) 원심분리하고, 1시간 이내에 혈장을 분리하여 시험을 위해 -80℃에서 보관하였다. 혈액 채취부터 원심분리까지의 과정은 빙수욕 조건 하에 조작하였다.

[1827] 정맥 주사 투약 그룹: 투약 전과 투약 후 5분, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 11.0, 24시간에 혈액을 채취하였고, 처리 방법은 위관 투약 그룹과 동일하다.

[1828] 상이한 농도의 약물을 투약한 후 C57 마우스 혈장에서 시험 대상 화합물의 함량을 측정하였다: 화합물 16: 투약한 후 각 시점에서 C57 마우스 혈장 샘플 20μL를 취하고 각 샘플에 100ng/mL 캄프토테신(내부 표준)을 함유하는 아세토니트릴 200μL를 첨가하여 단백질을 침전시키고, 5분 동안 볼텍싱하여 혼합하고, 3700rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액 50μL를 취하여 물 100μL를 첨가하고 5분 동안 볼텍싱한 후 1μL를 주입하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다. 화합물 32: 투약한 후 각 시점에서 C57 마우스 혈장 샘플 20μL를 취하고, 각 샘플에 베라파밀(내부 표준 20ng/mL)이 함유된 아세토니트릴 200μL를 첨가하여 단백질을 침전시키고, 5분 동안 볼텍싱하여 혼합하고, 3700rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액 90μL를 취하여 물 90μL를 첨가하고 5분 동안 볼텍싱한 후 0.1μL를 주입하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[1829] 4. 약동학적 파라미터 결과

표 3. 본 개시의 화합물의 약동학적 파라미터

화합물 번호	투약 방식/투약 용량 (mg/kg)	혈중 약물 농도 Cmax (ng/mL)	곡선 아래 면적 AUC_{0-t} (h*ng/mL)	반감기 T1/2 (h)	제거율 CL/F (mL/분/kg)	겉보기 분포 용적 Vss (mL/kg)	생체이용률 F(%)
16	i.g. /2.0	266	1252	7.5	24.4	-	87.2
	i.v./1.0	377	718	8.1	21.1	9972	
32	i.g. /2.0	260	1564	3.2	21.2	-	82.6
	i.v./1.0	616	947	3.3	16.1	3925	

[1830]

[1831] 결론: 본 개시의 화합물은 C57 마우스 체내 혈중 약물 농도가 높고, 노출량이 높고, 제거율이 낮고, 생체 이용률이 높아, 약동학적 이점을 갖는다. 다. CD-1 마우스 시험

[1832] 1. 요약

[1833] CD-1 마우스를 시험 동물로 하여, CD-1 마우스에게 본 개시의 화합물을 위관(i.g.)으로 투여한 후, 다양한 시점에서 혈장 내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. CD-1 마우스 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하고 이의 약동학적 특징을 평가하였다.

[1834] 2. 시험 방안

[1835] 2.1 시험 의약품

[1836] 화합물 38.

[1837] 2.2 시험 동물

[1838] CD-1 마우스 9마리, 수컷, 각 시점에 3마리의 마우스로 하고, Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.(허가 번호: SCXK(Zhejiang) 2019-0001)에서 제공하였으며, 각각 위관 투약하였다.

[1839] 2.3 약물 배합

[1840] 각각 일정한 양의 시험 화합물을 칭량하고 25% PEG400+75%(10% TPGS+1% HPMC K100LV)를 첨가하여 10mg/mL의 담황색 현탁액으로 배합하였다.

[1841] 2.4 투약

[1842] 투약 용량은 100mg/kg이고 투약 부피는 10mL/kg이다.

[1843] 3. 조작

[1844] 위관 투약 그룹: 투약 전과 투약 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0시간에 안와에서 혈액 0.1mL를 채취하여, EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고 10000rpm에서 1분 동안(4℃) 원심분리하고, 1시간 이내에 혈장을 분리하여 시험을 위해 -80℃에서 보관하였다. 혈액 채취부터 원심분리까지의 과정은 빙수욕 조건 하에 조작하였다.

[1845] 상이한 농도의 약물을 투약한 후 CD-1 마우스 혈장에서 시험 대상 화합물의 함량을 측정하였다: 투약한 후 각 시점에서 CD-1 마우스 혈장 샘플 20μL를 취하고, 각 샘플에 내부 표준(덱사메타손 100ng/mL)을 함유하는 아세토니트릴 200ㅅL를 첨가하여 단백질을 침전시키고, 5분 동안 볼텍싱하여 혼합하고, 4000rpm에서 15분 동안 원심분리하였다. 상청액 40μL를 취하여 물 120μL를 첨가하고 5분 동안 볼텍싱한 후 0.5μL를 주입하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[1846] 4. 약동학적 파라미터 결과

표 4. 본 개시의 화합물의 약동학적 파라미터

화합물 번호	혈중 약물 농도 Cmax (ng/mL)	곡선 아래 면적 AUC_{0-t} (h*ng/mL)	반감기 T1/2 (h)	제거율 CL/F (mL/분/kg)
38	6280	76714	5.8	20.3

[1847]

[1848] 결론: 본 개시의 화합물은 CD-1 마우스 체내 혈중 약물 농도가 높고, 노출량이 높아, 유의한 약동학적 이점을 갖는다.

[1849] 라. 견 시험

[1850] 1. 요약

[1851] 견을 시험 동물로 하여, 견에게 실시예의 화합물을 위관(i.g.)으로 투여한 후, 다양한 시점에서 혈장 내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. 견 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하고 이의 약동학적 특징을 평가하였다.

[1852] 2. 시험 방안

[1853] 2.1 시험 의약품

[1854] 실시예 43의 화합물.

[1855] 2.2 시험 동물

[1856] 수컷 절반, 암컷 절반의 견 4마리, Weifang Shengnuo Experimental Animal Breeding Co., Ltd.(허가 번호: SCXK(Beijing) 2020-0009) 및 Beijing Xierxin Biological Resources Research Institute Co., Ltd.(허가 번호: SCXK(Shandong) 20230001)에서 제공하였다. 하룻 밤 금식시킨 후 개별적으로 위관으로 투약하였다.

[1857] 2.3 약물 배합

[1858] 각각 일정량의 실시예의 화합물을 칭량하고, 5% DMSO+20% PG+20% PEG400+55% 생리 식염수를 첨가하여 0.4mg/mL의 무색 투명한 용액으로 배합하였다.

[1859] 2.4 투약

[1860] 투약 용량은 2mg/kg이고, 투약 부피는 10.0mL/kg이다.

[1861] 3. 조작

[1862] 투약 전과 투약 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0, 48.0, 72시간에 앞다리 정맥에서 혈액 0.5mL를 채취하여, EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고 10000rpm에서 1분 동안(4℃) 원심분리하고, 1시간 이내에 혈장을 분리하여 시험을 위해 드라이아이스로 보관하였다. 혈액 채취부터 원심분리까지의 과정은 빙수욕 조건 하에 조작하였다. 투약 후 2시간에 음식을 섭취시켰다.

[1863] 상이한 농도의 약물을 투약한 후 견 혈장에서 시험 대상 화합물의 함량을 측정하였다: 투약한 후 각 시점에서 견 혈장 샘플 50μL, 250μL의 내부 표준을 함유하는 아세토니트릴(라베탈롤 1μg/mL)을 취하여, 볼텍싱하여 혼합하고, 3700rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액 0.5μL를 취하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[1864] 4. 약동학적 파라미터 결과

표 5. 견 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 파라미터

화합물 번호	혈중 약물 농도 Cmax (ng/mL)	곡선 아래 면적 AUC_{0-t} (h*ng/mL)	반감기 T1/2 (h)	제거율 CL/F (mL/분/kg)
43	5675	250247	34.5	0.128

[1865]

[1866] 결론: 본 개시의 화합물은 견 체내 혈중 약물 농도가 높고, 노출량이 높고, 반감기가 길고, 제거율이 낮아, 유의한 약동학적 이점을 갖는다.

[1867] **시험예 3 본 개시의 화합물의 용해도**

[1868] 1. 실험 재료

[1869] 시약: 디메틸설폭시드(크로마토그래피 등급, Sigma-Aldrich, 카달로그 번호 472301-4X4L), 에탄올(크로마토그래피 등급, CNW, 카달로그 번호 4.016362.4000), 아세토니트릴(크로마토그래피 등급, FISHER, 카달로그 번호 A998-4), $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$(분석 등급, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., 카달로그 번호 20040717), 아세트산암모늄(크로마토그래피 등급, ALADDIN, 카달로그 번호 17836-250G), FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 분말(Biorelevant, 카달로그 번호 FFF02), FaSSIF 완충 농축액(Biorelevant, 카달로그 번호 FASBUF), FeSSIF 완충 농축액(Biorelevant, 카달로그 번호 FESBUF) 및 초순수(ELGA CHORUS 실험실 초순수기 제조).

[1870] 기기: Agilent 1200 DAD 액체 크로마토그래피(Agilent Technologies, USA)

[1871] 2. 재료 배합

[1872] 2.1 FassIF 용액의 배합

[1873] FaSSIF 용액: FaSSIF 매개체 용액 2.0825g 및 초순수 48.055g을 50mL 비커에 칭량하고, FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 분말 0.112g을 첨가하고 교반하여 용해시킨 후 2시간 동안 방치하여 평형을 이룬 후 사용하였다(용액은 48시간 내에 사용해야 함).

[1874] 2.2 FessIF 용액의 배합

[1875] FeSSIF 용액: FeSSIF 매개체 용액 4.0705g 및 초순수 45.97g을 50mL 비커에 칭량하고, FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 분말 0.56g을 첨가하고 교반하여 용해시켜 바로 얻었다(용액은 48시간 내에 사용해야 함).

[1876] 3. 실험 단계

[1877] FassIF 용액 및 FessIF 용액에서의 용해 시험.

[1878] 3.1 시험 대상 화합물의 적당량을 정밀하게 칭량하여 DMSO를 용매로 사용하여 10mM 스톡 용액을 배합하였다. 스톡 용액(농도 10mM, DMSO에 용해) 10μL와 유기 혼합 용매(통상적으로 DMSO:아세토니트릴:에탄올=1:1:1) 990μL를 2mL 샘플 병에 정밀하게 취해 고르게 혼합한 후, 투명한 100μM 샘플 용액을 얻었고, 0.22mm의 유기상 미세 다공성 필터막으로 여과하였고, 여과액을 참조 용액으로 하였다.

[1879] 3.2 시험 대상 샘플 1mg을 900μL FassIF 용액(또는 FessIF 용액)에 용해시키고, 강하게 혼합한 다음(분산하기 어려운 블록 형상 고체는 초음파 분산이 필요함) 두 개의 용액을 병렬로 배합하였고; 37℃의 항온 진탕기에서 24시간 동안 진탕한 후 12000rpm에서 30분 동안 원심분리하고, 상청액을 샘플 용액으로 하여 액체 크로마토그래피에 옮겨 분석하였다.

[1880] 4. 실험 결과

[1881] 용해도(μM)=샘플의 피크 면적/참조 피크 면적×참조 용액 농도(μM)×샘플 용액 희석 배수.

[1882] 두 측정값의 평균을 FassIF 용액과 FessIF 용액의 최종 용해도로 하였다.

표 6. 본 개시의 화합물의 용해도.

[1883]

화합물 번호	FassIF 용액(μM)	FessIF 용액(μM)
20	307.78	2406.73

[1884] 결론: 본 개시의 화합물은 FassIF 및 FessIF 용액 모두에서 우수한 용해도를 갖는다.

[1885] **시험예 4. 약효 시험**

[1886] 1. 실험 목적

[1887] 래트 절개 통증 모델에서 래트의 통증을 억제하는 본 개시의 화합물의 진통 약효를 평가하였다.

[1888] 2. 실험 의약품

[1889] 실시예 16 및 실시예 32의 화합물.

[1890] 25% PEG400+75%(10% TPGS+1% HPMC K100LV) 용액을 채택하였다.

[1891] 3. 실험 방법 및 실험 재료

[1892] 3.1 실험 동물 및 사육 조건

[1893] 실험 동물: SD 래트는 Beijing Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.(허가 번호: SCXK(Zhejiang) 2019-0001)로부터 구입했으며 구입 당시 체중은 약 180g이었다.

[1894] 사육 조건: 5마리/케이지로 사육, 12/12시간 명/암 주기적으로 조절, 일정한 온도: 23±1℃, 습도: 50 내지 60%, 먹이와 물 자유롭게 섭취.

[1895] 3.2 동물 그룹화

[1896] SD 래트를 적응성 있게 사육한 후, 래트를 다음과 같이 그룹화하였다:

그룹화	수량(마리)	투약 용량 및 방식
용매 대조	9	25% PEG400+75%(10% TPGS+1% HPMC K100LV) 용액(i.g./one dose)
실시예 16	9	200 mpk (i.g./one dose)
실시예 16	9	100 mpk(i.g./one dose)
실시예 16	9	50 mpk(i.g./one dose)
용매 대조	9	25% PEG400+75%(10% TPGS+1% HPMC K100LV) 용액(i.g./one dose)
실시예 32	9	200 mpk (i.g./one dose)
실시예 32	9	100 mpk(i.g./one dose)
실시예 32	9	30 mpk(i.g./one dose)

[1897]

[1898] 비고: one dose는 1회 투약, i.g.는 위관 투약임.

[1899] 3.3 실험 방법:

[1900] 체중 170~190g의 SD 래트 9마리를 취하고, 전자촉각측정기를 이용하여 기계적 통증역치를 측정하였다. 그런 다음, 절개 통증 수술을 수행하였고, 수술 시 졸레틸 마취(졸레틸-50, 250mg, 용해 후 생리 식염수로 50mL로 희석하고, 체중 200g당 2mL 주사) 사용 후, 10호 수술칼로 왼쪽 뒷발 발바닥 중앙에 1cm 길이로 절개한 후 피부와 근막을 통과시키고 3-0 멸균 실크 수술용 봉합사로 피부를 봉합하였다. 부상당한 부위를 페니실린으로 소독하고 동물을 원래 위치에 다시 놓아 밤새 회복되도록 하였다. 밤새 수술이 회복된 후 위관영양법으로 약물을 경구 투약하였고, 투약 5시간 후(수술 후 약 24시간)에 전자촉각측정기를 이용하여 래트의 기계적 통증 역치를 측정하였다.

[1901] 3.4 데이터 통계

[1902] Excel 통계 소프트웨어를 사용하여 데이터를 기록하였으며, 평균값은 avg로 계산하고; SD 값은 STDEV로 계산하며; SEM 값은 STDEV/SQRT(각 그룹 동물 수)로 계산하고; 플로팅하기 위해 GraphPad Prism 소프트웨어를 채택하였으며, 데이터는 one-way ANOVA 및 t-test를 채택하여 통계학적 분석하였다.

[1903] 역치 증가율(%)=[(G_t-G_0)/G_0]×100(%), 여기서 G_t는 투약 그룹의 발바닥 통증 역치, G_0은 용매 그룹의 발바닥 통증 역치이다.

[1904] 4. 결과

[1905] 래트 절개 통증 모델에서 실시예 16의 화합물의 진통 약효는 도 3 및 표 7에 나타난 바와 같으며, 체중 영향은 도 4를 참조하고; 래트 절개 통증 모델에서 실시예 32의 화합물의 진통 약효는 도 5 및 표 7에 나타난 바와 같으며, 체중 영향은 도 6을 참조한다.

표 7. 본 개시의 화합물의 래트 절개 통증 모델에서의 진통 약효

그룹화	투약 방식	용량 (mpk)	통증 역치(gf)	통증 증가율(%)	p(vs 용매 대조)	동물 수/그룹
용매 대조	i.g./one dose	/	10.0±0.7	/	/	9
실시예 16	i.g./one dose	200	22.3±1.8	122	<0.001	9
실시예 16	i.g./one dose	100	14.9±1.5	49	<0.05	9
실시예 16	i.g./one dose	50	10.8±0.5	7		9
용매 대조	i.g./one dose	/	10.4±0.9	/	/	9
실시예 32	i.g./one dose	200	22.4±2.5	114	<0.001	9
실시예 32	i.g./one dose	100	22.3±1.3	114	<0.001	9
실시예 32	i.g./one dose	30	12.0±0.9	15	-	9

[1906]

[1907] 비고: one dose는 1회 투약, i.g.는 위관 투약임.

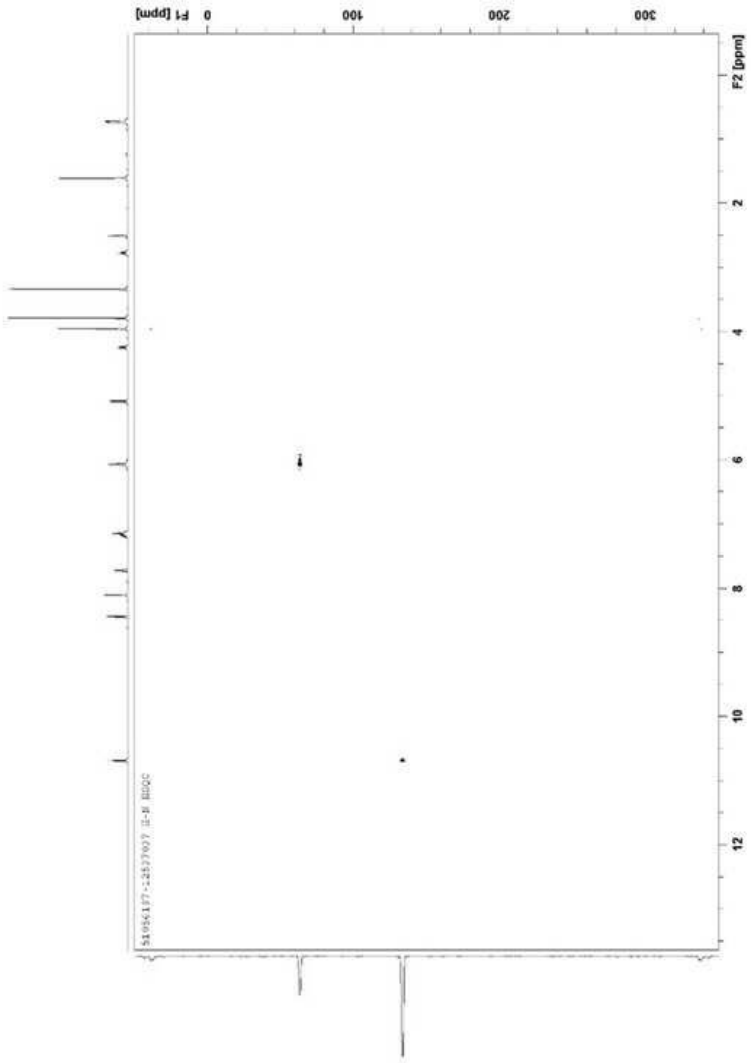
[1908] 5. 결론

[1909] 정상 래트(체중 170~190g)의 압통 역치는 26.2±1.6gf이고, 용매 대조 그룹의 압통 역치는 10.0±0.7gf이다. 200, 100 및 50mg/kg에서 실시예 16의 화합물의 압통 역치는 각각 22.3, 14.9 및 10.8gf이고, 압통 역치는 용매 대조 그룹보다 각각 122%($p<0.001$), 49%($p<0.05$), 7%만큼 유의하게 증가하였다. 200mg/kg의 압통 역치가 100mg/kg의 압통 역치보다 유의하게 높았고($p<0.01$), 100mg/kg의 압통 역치는 50mg/kg의 압통 역치보다 유의하게 높았으며($p<0.05$), 진통 효과는 유의하게 용량 의존적이었고 투약은 래트의 체중에 영향을 미치지 않았다.

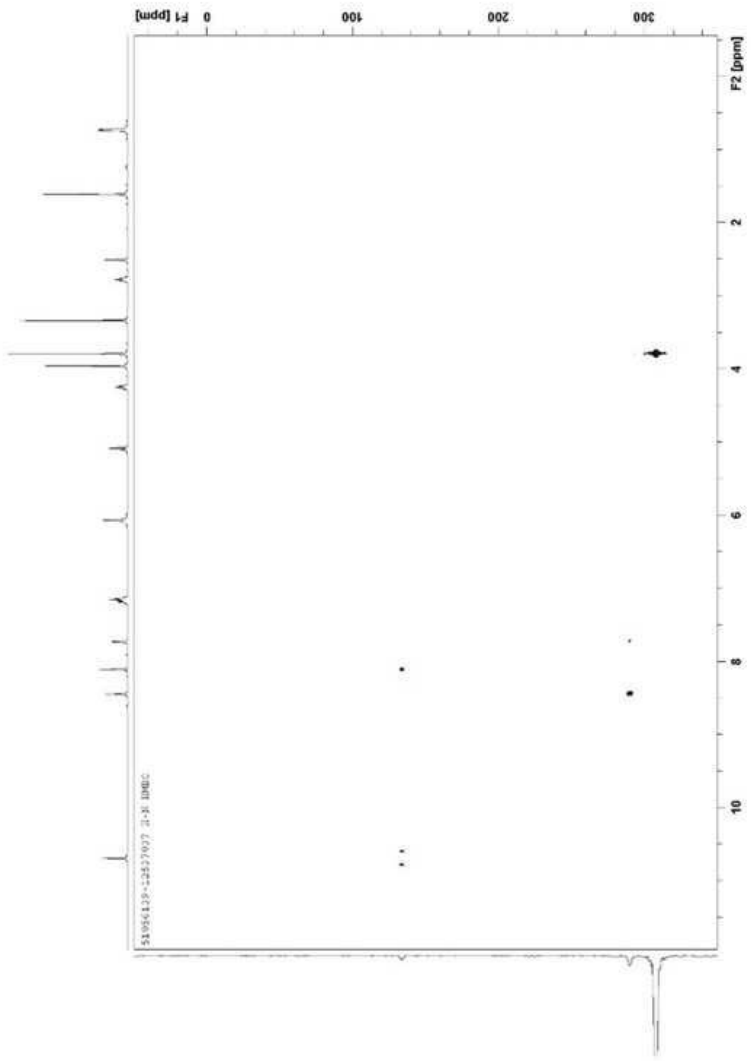
[1910] 정상 래트(체중 170~190g)의 압통 역치는 26.3±0.8gf이고, 용매 대조 그룹의 압통 역치는 10.4±0.9gf이다. 200, 100 및 30mg/kg에서 실시예 32의 화합물의 압통 역치는 각각 22.4, 22.3 및 12.0gf이고, 압통 역치는 용매 대조 그룹보다 각각 114%($p<0.001$), 114%($p<0.001$), 15%만큼 유의하게 증가하였다. 200mg/kg의 압통 역치는 100mg/kg의 압통 역치에 상당하였고, 진통 약효는 포화 상태에 도달하였으며, 100mg/kg의 압통 역치는 30mg/kg의 압통 역치보다 유의하게 높았으며($p<0.01$), 진통 효과는 유의하게 용량 의존적이었고 투약은 래트의 체중에 영향을 미치지 않았다.

도면

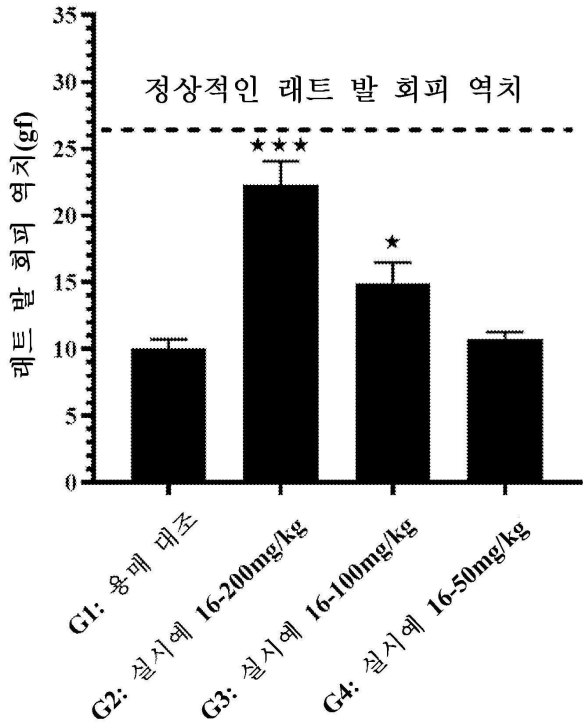
도면1



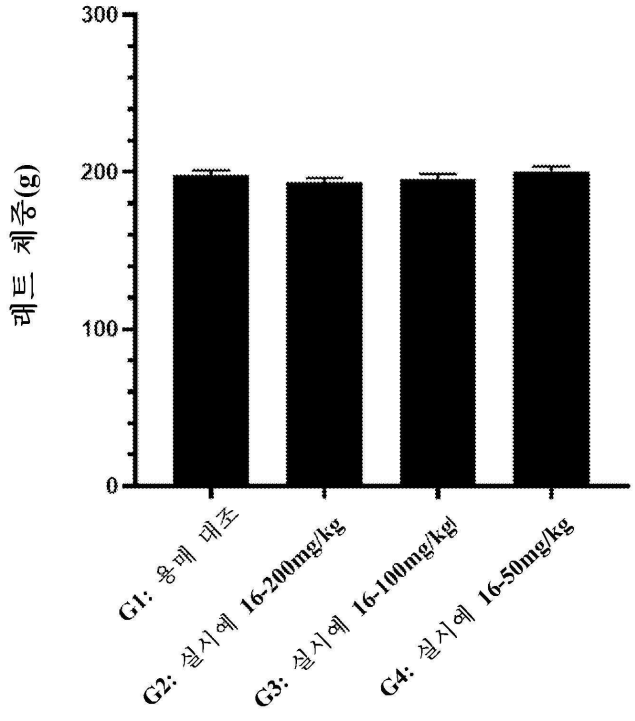
도면2



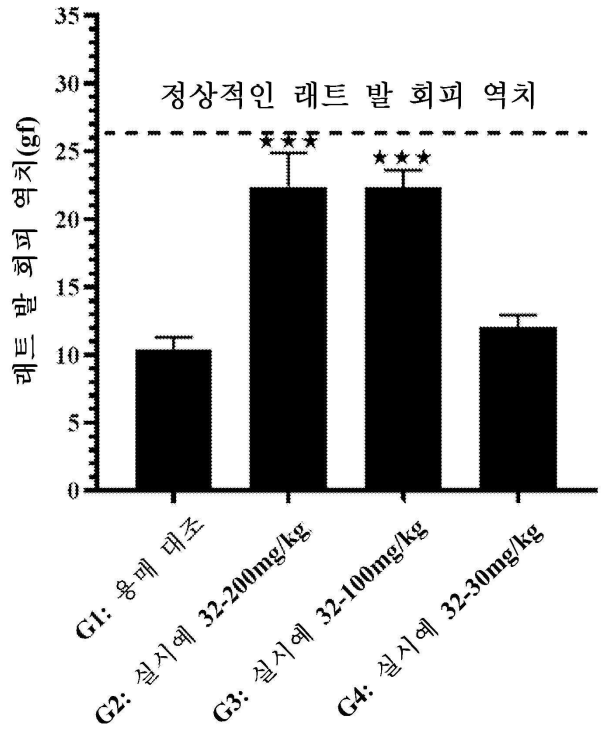
도면3


정상적인 래트 발 회피 역치
래트 발 회피 역치(gf)
35
30
25
20
15
10
5
0
★★★
★
G1: 용매 대조
G2: 실시예 16-200mg/kg
G3: 실시예 16-100mg/kg
G4: 실시예 16-50mg/kg

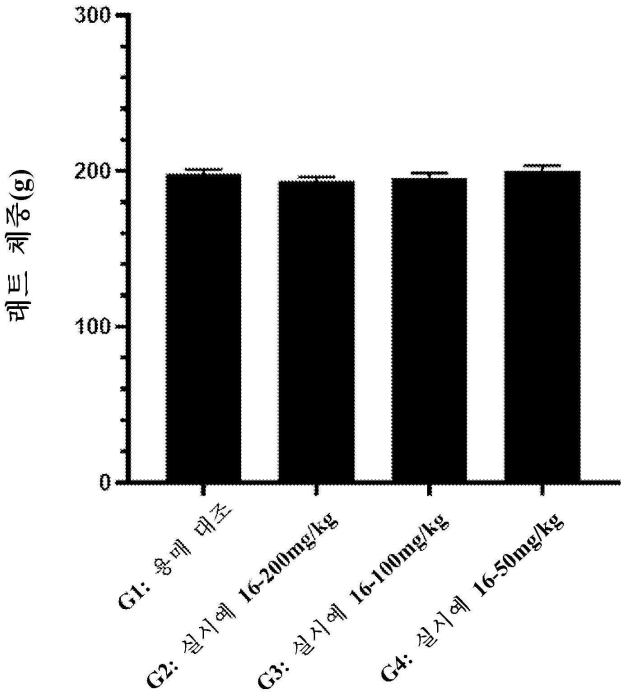
도면4


래트 체중(g)
300
200
100
0
G1: 용매 대조
G2: 실시예 16-200mg/kg
G3: 실시예 16-100mg/kg
G4: 실시예 16-50mg/kg

도면5


정상적인 래트 발 회피 역치
래트 발 회피 역치(gf)
35
30
25
20
15
10
5
0
★★★
★★★
G1: 용매 대조
G2: 실시예 32-200mg/kg
G3: 실시예 32-100mg/kg
G4: 실시예 32-30mg/kg

도면6


래트 체중(g)
300
200
100
0
G1: 용매 대조
G2: 실시예 16-200mg/kg
G3: 실시예 16-100mg/kg
G4: 실시예 16-50mg/kg