



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월13일

(11) 등록번호 10-2754522

(24) 등록일자 2025년01월09일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/06 (2006.01) C07F 9/6561 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 473/06 (2013.01)
C07F 9/65616 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7028522</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년03월05일
심사청구일자 2022년03월04일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년10월05일</p> <p>(65) 공개번호 10-2020-0132901</p> <p>(43) 공개일자 2020년11월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/020810</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/173380
국제공개일자 2019년09월12일</p> <p>(30) 우선권주장
62/638,737 2018년03월05일 미국(US)
62/688,088 2018년06월21일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
KR1020080016645 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
테온 테라퓨틱스, 인크.
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 트윈 돌
핀 드라이브 555 스위트 120</p> <p>(72) 발명자
리우 지웬
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 트윈 돌
핀 드라이브 555 스위트 120</p> <p>엘제인 엘파티
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 트윈 돌
핀 드라이브 555 스위트 120</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 아데노신 수용체 길항제 및 이의 용도

(57) 요약

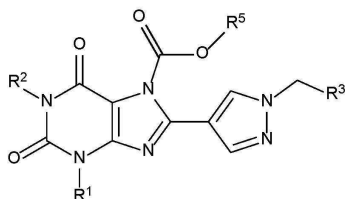
본원에서 개시된 것은 A_{2B} 아데노신 수용체를 조절하기 위한 화합물, 조성물, 제제 및 방법이다.

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (III)으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (III)

식 중,

각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 치환 및 비치환된 페닐로부터 선택되며, 여기서 R^3 이 치환되면 R^3 은 할로겐, -CN, 및 C_1 - C_4 플루오로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되고;

R^5 는 수소 또는 R^7 이고;

R^7 은 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, $-C(=O)R^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이고;

R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이고;

n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

여기서, 치환은 언급된 기가 C_1 - C_6 알킬로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

각각의 R^1 및 R^2 가 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

R^3 이 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

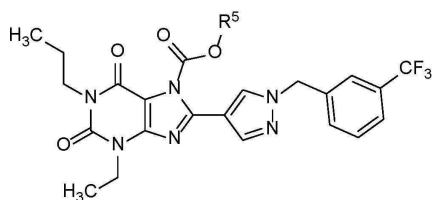
청구항 3

제1항에 있어서,

각각의 R^1 및 R^2 가 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펀틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 네오펀틸로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



청구항 5

제4항에 있어서,

R^5 가 R^7 이고;

R^7 이 C_1 - C_6 알킬, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고;

각각의 R^{10} 이 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^{11} 이 수소, C_1 - C_6 알킬, $-C(=O)R^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이고;

R^{12} 가 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이고;

n이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p가 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

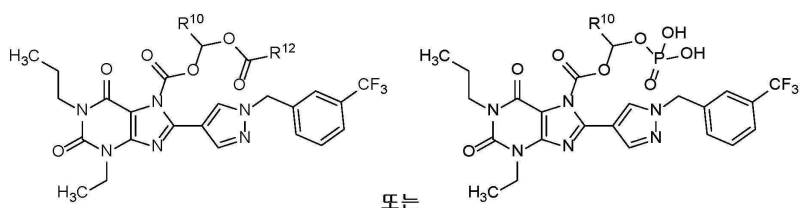
여기서, 치환은 언급된 기가 C_1 - C_6 알킬로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.

청구항 6

제5항에 있어서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

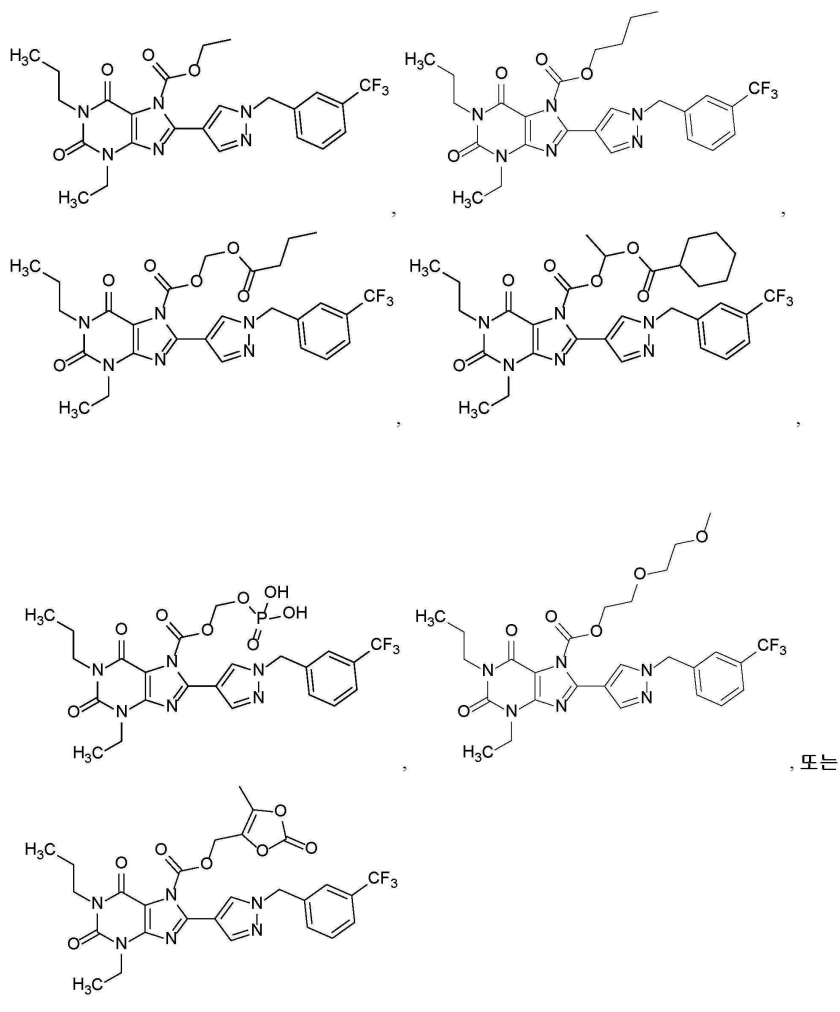
청구항 7

제1항에 있어서, 하기 구조 중 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



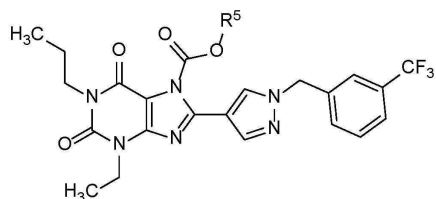
청구항 8

하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



청구항 9

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 10

제9항에 있어서,

R^5 가 R^7 이고;

R^7 이 C_1 - C_6 알킬, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고;

각각의 R^{10} 이 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^{11} 이 수소, C_1 - C_6 알킬, $-C(=O)R^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이고;

R^{12} 가 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이고;

n이 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p가 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

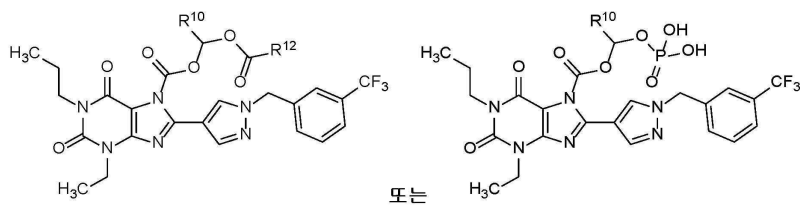
여기서, 치환은 언급된 기가 C_1 - C_6 알킬로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

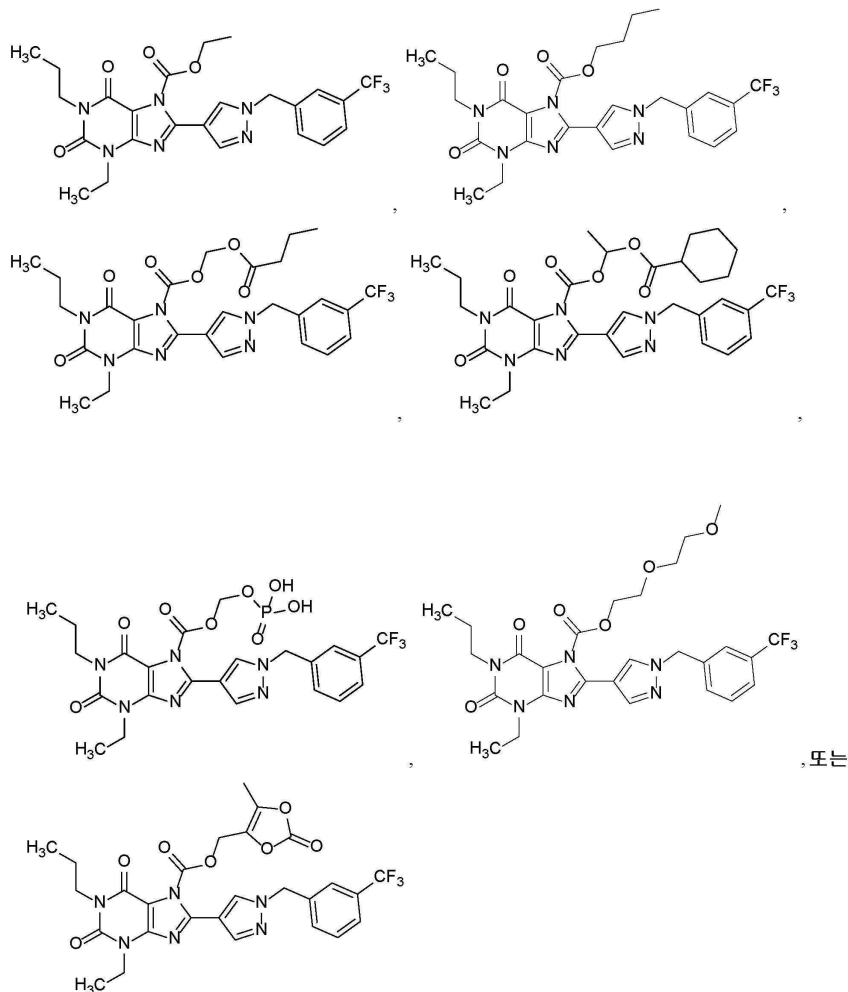
청구항 12

제1항에 있어서, 하기 구조 중 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



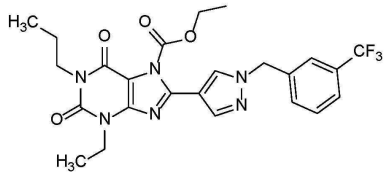
청구항 13

하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



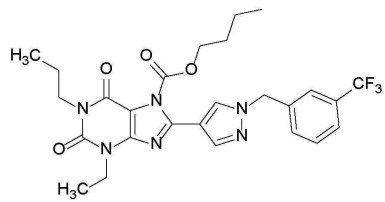
청구항 14

하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



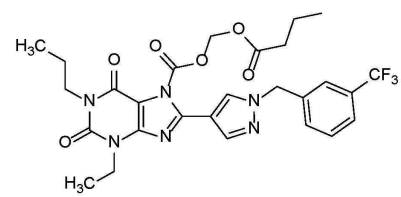
청구항 15

하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



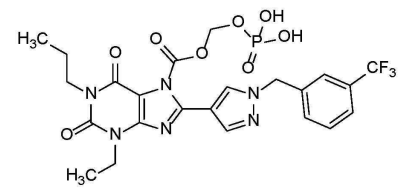
청구항 16

하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



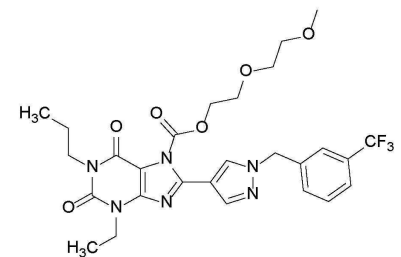
청구항 17

하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



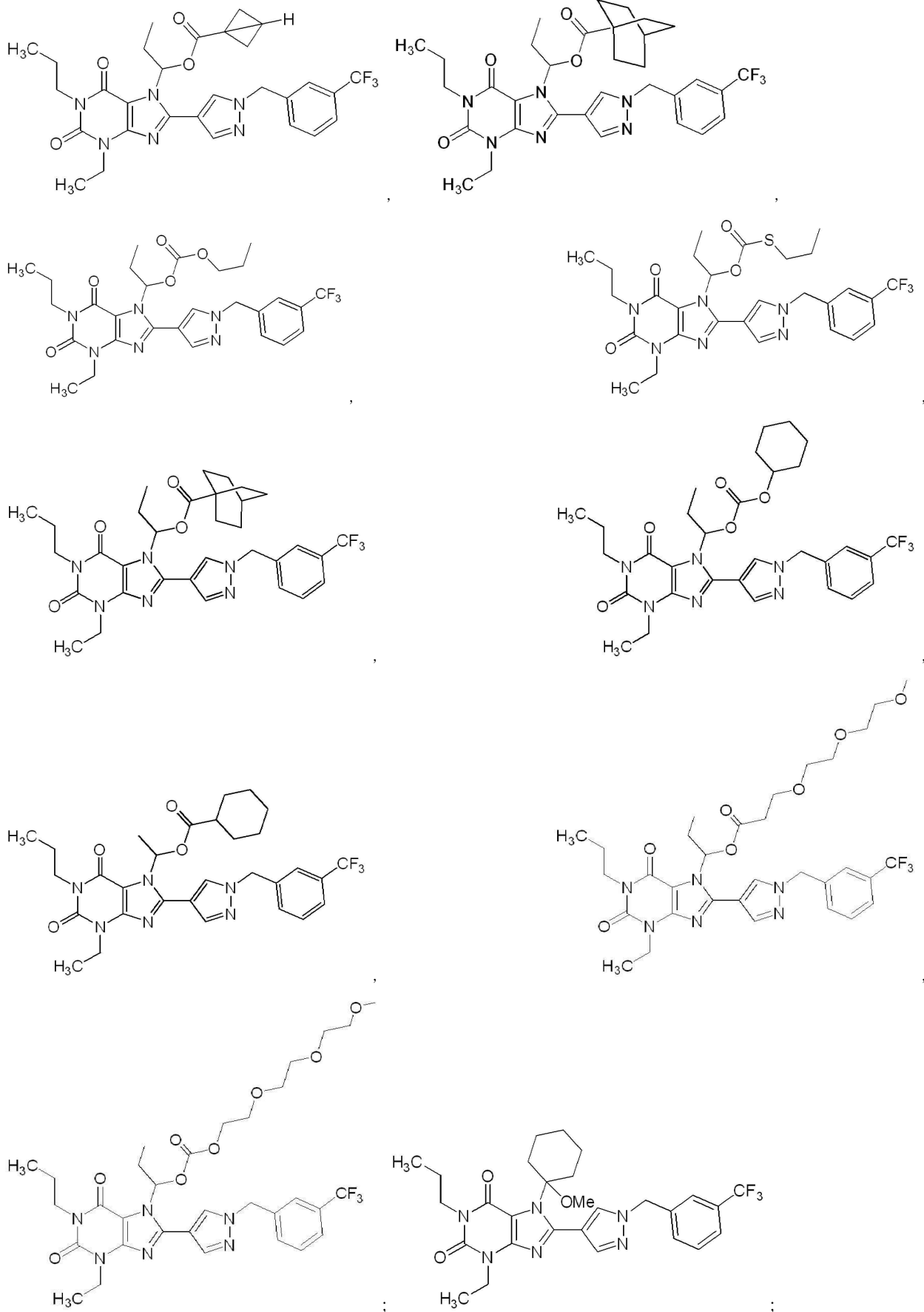
청구항 18

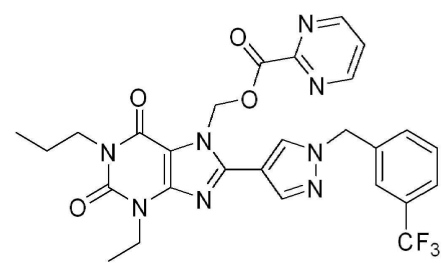
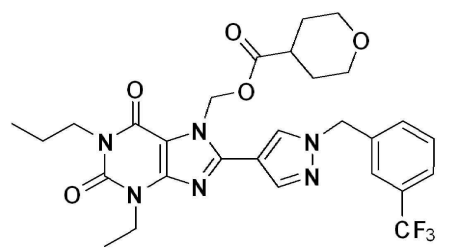
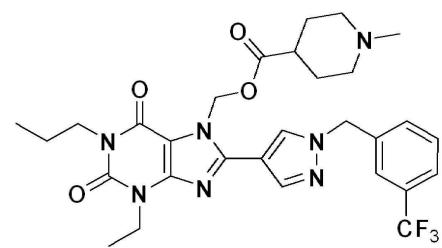
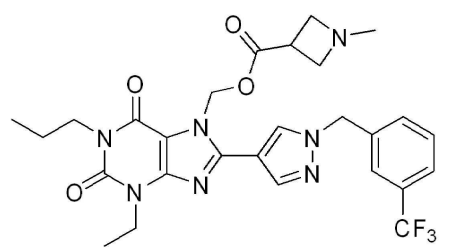
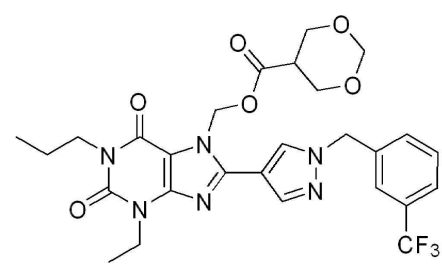
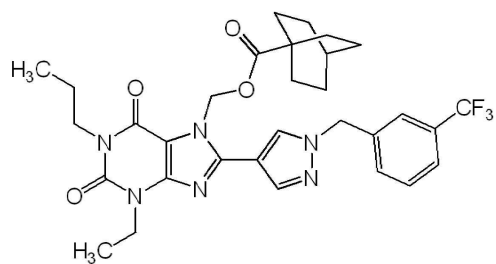
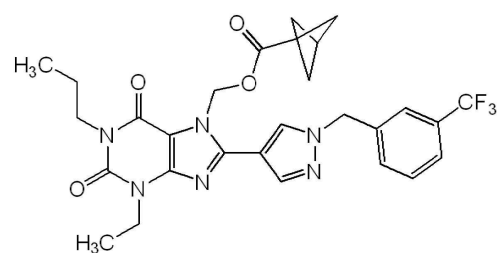
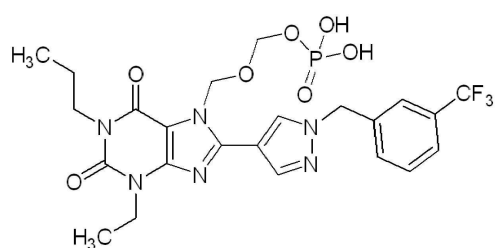
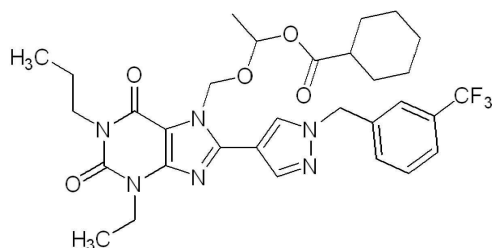
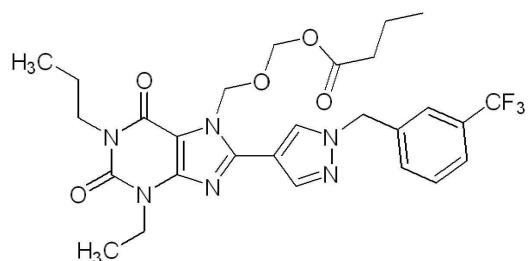
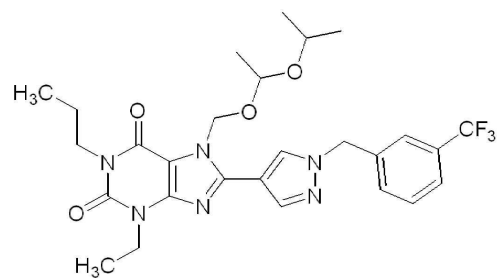
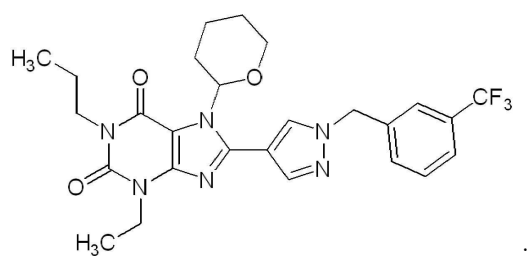
하기 구조의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

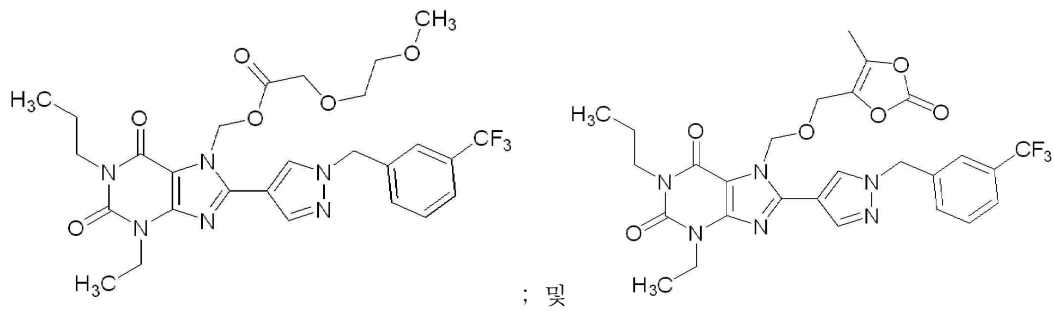


청구항 19

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:







청구항 20

섬유증, I형 과민성 장애, 당뇨병, 비만, 암, 간 섬유증, 폐 섬유증, 심장 섬유증, 피부 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 건조열 및 아토피 습진으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제제.

청구항 21

제20항에 있어서, 암을 치료하기 위한 약학 제제.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 3월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/638,737호 및 2018년 6월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/688,088호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원에서 기재된 것은 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 의약, 및 A_{2B} 아데노신 수용체 활성의 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 병태, 질환 또는 장애의 치료에서 이러한 화합물을 사용하는 방법이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 내인성 뉴클레오타이드인 아데노신은 살아있는 세포의 내부와 외부 어디에나 존재한다. 그것은 세포, 조직 및 기관의 항상성을 유지하기 위해 다양한 생리적 역할을 한다. 아데노신은 A₁, A_{2A}, A_{2B}, 및 A₃ 아데노신 수용체로 알려진 아데노신 수용체 계열과 상호 작용하여 그의 생물학적 효과를 발휘할 수 있다. A₁ 아데노신 수용체는 특히 심장 보호를 위해 조직 보호 메커니즘을 매개한다. A_{2A} 아데노신 수용체는 관상 혈관확장 및 암 면역

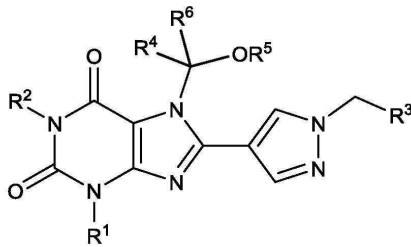
조절한다. A_{2B} 아데노신 수용체는 신호전달 경로에서 역할을 한다.

[0007] 일부 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제는 수성 매질에서 상대적으로 불용성이고/이거나 통상적인 약학적 부형제를 사용하여 제제화하기가 곤란하고, 따라서 포유동물, 특히 인간에서 화합물의 재현 가능한 혈장 레벨을 제공하는 방식으로 제제화하는 것이 곤란할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 생체이용률을 개선할 필요가 있다.

발명의 내용

[0008] 발명의 요약

[0009] 한 양상에서, 본원에서 기재된 것은 하기 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (A)

[0010]

[0011] 식 중:

[0012] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되고;

[0013] R³은 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 R³이 치환되면 R³은 할로젠, -CN, -OH, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄플루오로알콕시, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되고;

[0014] R⁴는 치환 또는 비치환된 알킬이며;

[0015] R⁶은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나;

[0016] 또는 R⁴ 및 R⁶은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐(C=O)을 형성하거나;

[0017] 또는 R⁴ 및 R⁶은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로시클로알킬인 고리를 형성하고, 여기서 고리가 치환되면 이것은 하나 이상의 R¹⁵로 치환되며;

[0018] R¹⁵는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -C(=O)R¹⁶, -C(=O)-OR¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂이고;

[0019] 각각의 R¹⁶은 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되며;

[0020] R⁵는 수소, R⁷, -C(=O)R⁷, -C(=O)-OR⁷, -C(=O)N(R⁷)(R⁸), -C(=O)-SR⁷, 또는 -P(=O)(OR⁹)₂이거나;

[0021] 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로시클로알킬을 형성하며;

[0022] R⁷은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬, 치환 또는 비치환된

는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2)_m-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고;

[0023] R^8 은 수소 또는 알킬이거나;

[0024] 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0025] 각각의 R^9 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되며;

[0026] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[0027] R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이며;

[0028] R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), 또는 -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴)이고;

[0029] m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;

[0030] n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

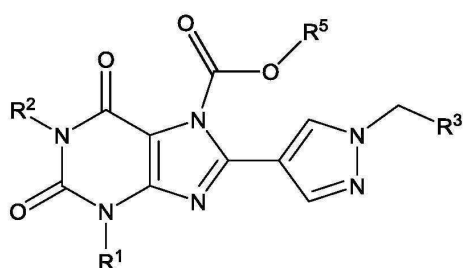
[0031] p는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;

[0032] 여기서 치환은 참조된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(알킬)$, $-C(=O)N(알킬)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(알킬)$, $-S(=O)_2N(알킬)_2$, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.

[0033] 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_6 알킬이고; R^6 은 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐(C=O)을 형성한다.

[0034] 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸, 에틸, 또는 n-프로필이고; R^6 은 수소, 메틸, 에틸, 및 n-프로필로부터 선택되거나; 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐(C=O)을 형성한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0036]

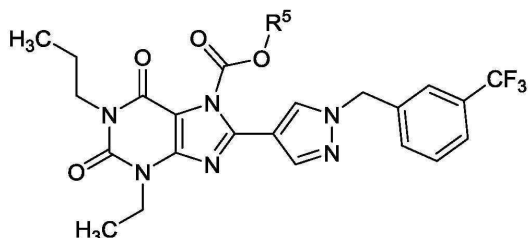
[0037] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며; R^3 은 치환 또는

비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0038] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 네오헥실로부터 선택된다.

[0039] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

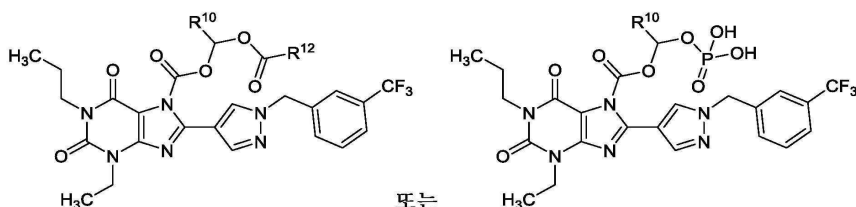


[0041]

[0042] 일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 이고; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

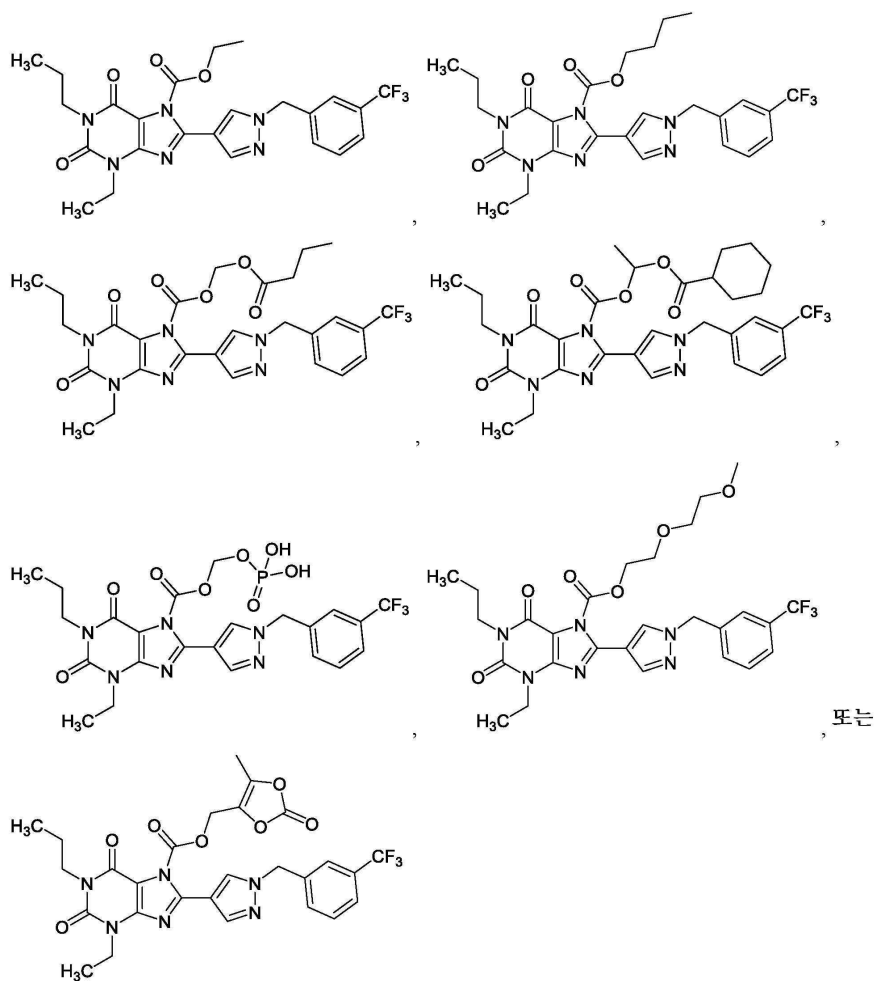
[0043] 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ 이고; R^{10} 은 수소 및 메틸이며; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이다.

[0044] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0045]

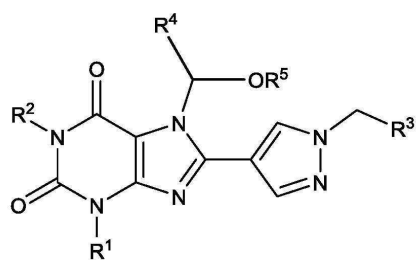
[0046] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0047]

[0048]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (I)

[0049]

[0050]

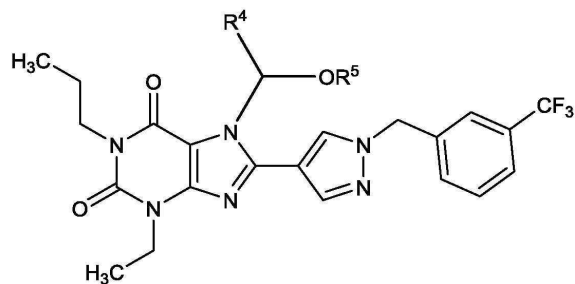
일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬로부터 선택되며; R³은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0051]

일부 실시양태에서, R¹은 에틸이며; R²는 n-프로필이고; R³은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0052]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0053]

[0054]

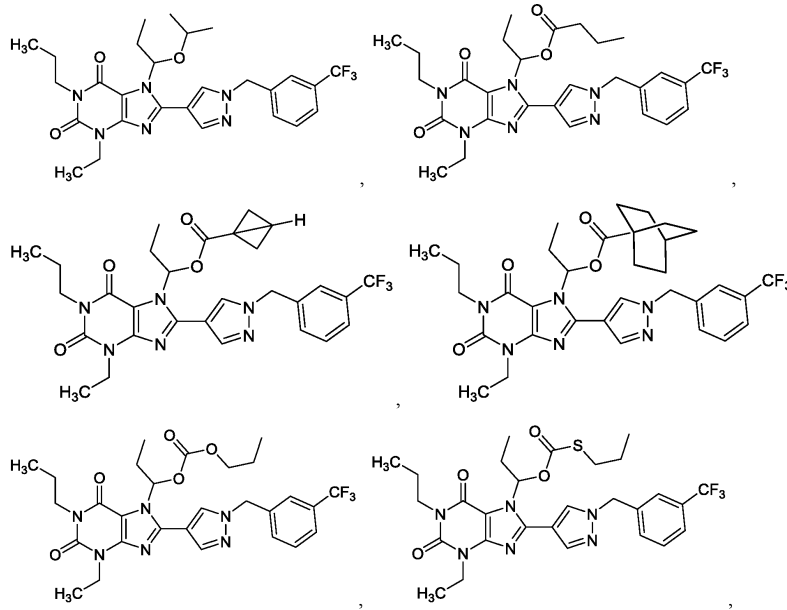
일부 실시양태에서, R^4 는 메틸 또는 에틸이고; R^5 는 수소, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)SR^7$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이며; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되며; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0055]

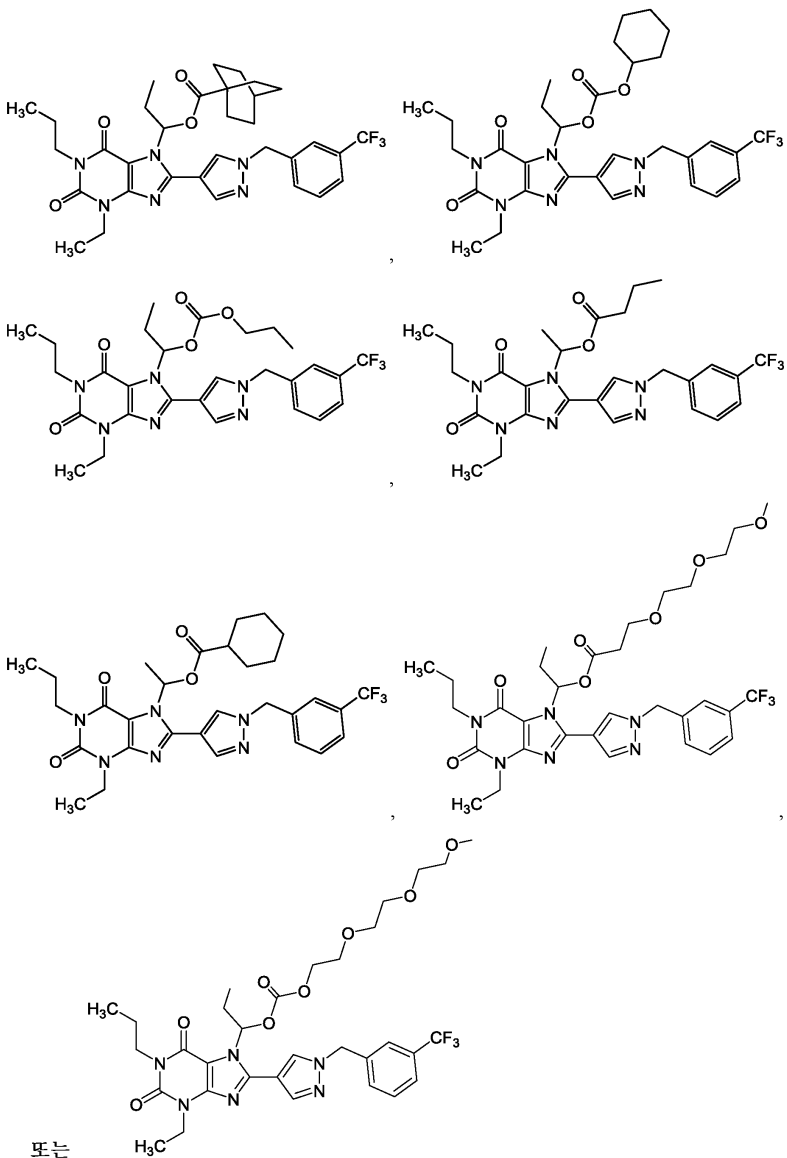
일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)SR^7$, 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이고; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로헥실, 치환 또는 비치환된 시클로펜틸, 치환 또는 비치환된 비시클로[1.1.1]펜타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.1]헵타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.2]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.2.1]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.3.0]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[4.3.0]노나닐, 또는 치환 또는 비치환된 데칼리닐, 치환 또는 비치환된 옥세타닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 티오모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0056]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

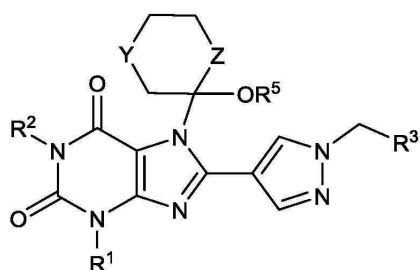


[0057]



[0058]

[0059] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (II)

[0060]

[0061] 식 중:

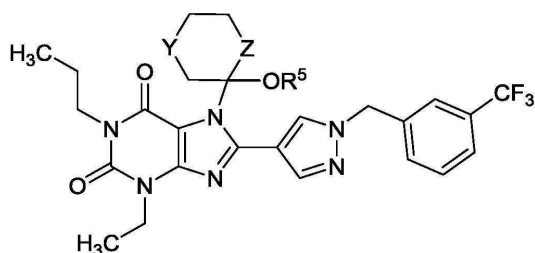
[0062] Y는 $-\text{CH}_2-$, O, S, $-\text{NR}^{15}-$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 로부터 선택되며;

[0063] Z은 O 또는 S이다.

[0064] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

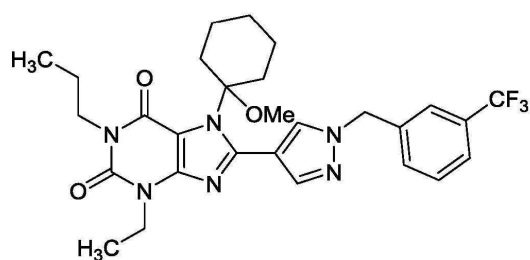
[0065] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0066] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



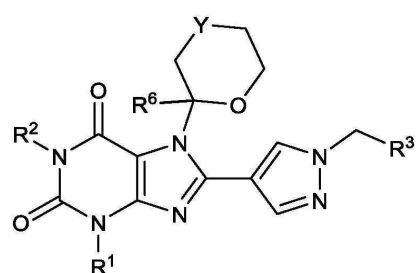
[0067]

[0068] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0069]

[0070] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (IIa)

[0071]

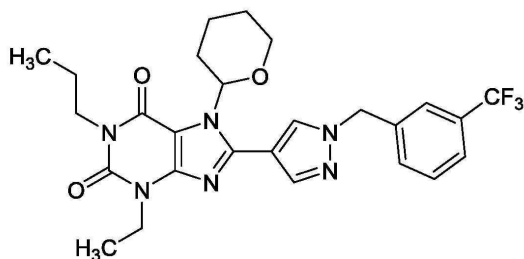
[0072] 식 중:

[0073] Y는 $-\text{CH}_2-$, O, S, $-\text{NR}^{15}-$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 로부터 선택된다.

[0074] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

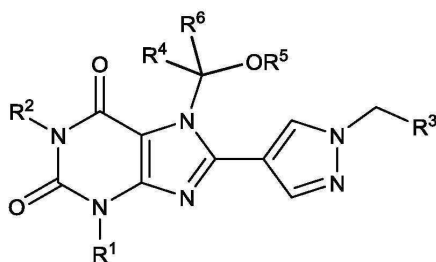
[0075] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이며; R^2 는 n-프로필이고; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0077]

[0078] 다른 양상에서, 본원에서 기재된 것은 하기 화학식 (B)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (B)

[0079]

[0080] 식 중:

[0081] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되며;

[0082] R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^3 이 치환되면 R^3 은 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, C_2 - C_4 알키닐, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 플루오로알콕시, 및 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되고;

[0083] R^4 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이며;

[0084] R^6 은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나;

[0085] 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐($\text{C}=\text{O}$)을 형성하거나;

[0086] 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬인 고리를 형성하고, 여기서 고리가 치환되면 이것은 하나 이상의 R^{15} 로 치환되며;

[0087] R^{15} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$,

$-C(=O)-OR^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고;

[0088] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되며;

[0089] R^5 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이고;

[0090] R^a 는 치환 또는 비치환된 비시클릭 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴, (고리 내에 적어도 하나의 O 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 아자페닐, 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 피리딘-2-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐이며;

[0091] 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0092] R^7 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며;

[0093] 각각의 R^9 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[0094] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되며;

[0095] R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이고;

[0096] R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), 또는 -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴)이며;

[0097] m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0098] n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;

[0099] p는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0100] 여기서 치환은 참조된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.

[0101] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고; R^6 은 수소이며; R^5 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환

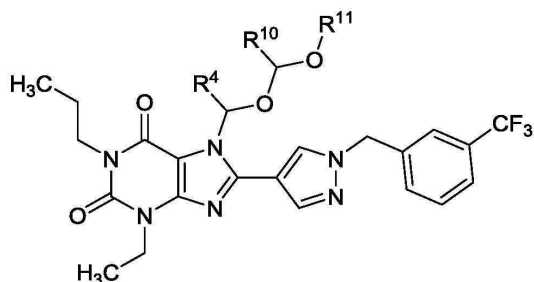
또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이다.

[0102] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0103] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펀틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 네오텍실로부터 선택된다.

[0104] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

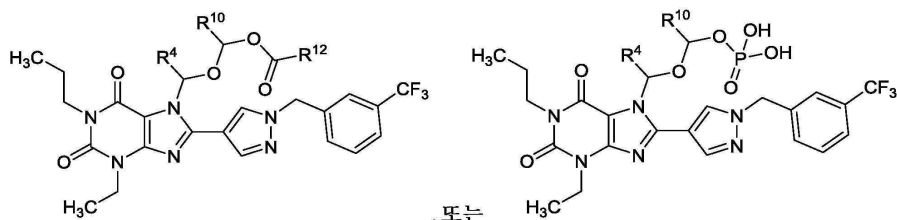
[0105] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0106]

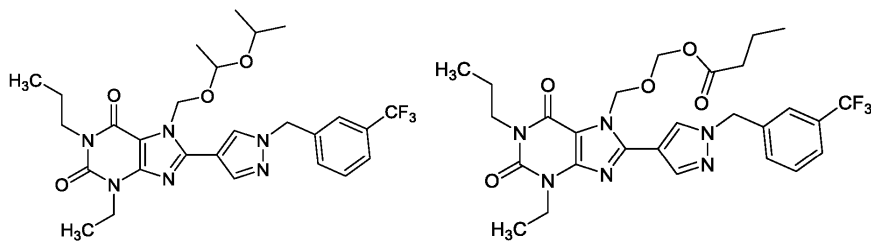
[0107] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

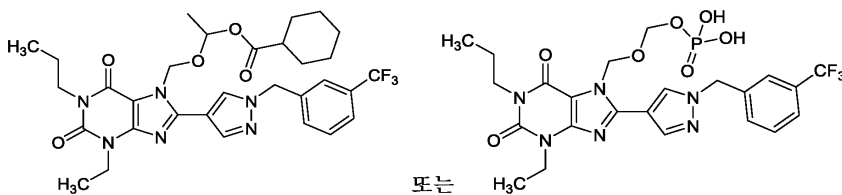


[0109]

[0110] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



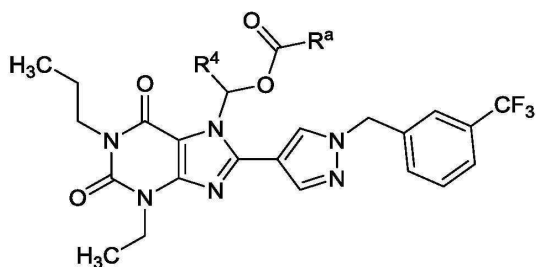
[0111]



[0112]

[0113] 일부 실시양태에서, R^5 는 $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

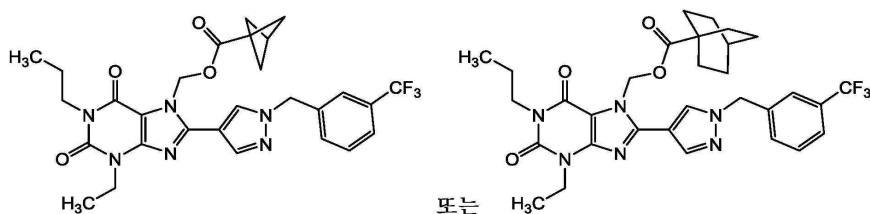


[0115]

[0116] 일부 실시양태에서, R^a 는 융합된 비시클릭 시클로알킬, 가교된 비시클릭 시클로알킬, 또는 스피로 비시클릭 시클로알킬인 치환 또는 비치환된 비시클릭 시클로알킬이거나; 또는 R^a 는 융합된 비시클릭 헤테로시클로알킬, 가교된 비시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 스피로 비시클릭 헤테로시클로알킬인 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이거나; 또는 R^a 는 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0117] 일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 비시클로[1.1.1]펜타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.1]헵타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.2]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.2.1]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.3.0]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[4.3.0]노나닐, 또는 치환 또는 비치환된 데칼리닐이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



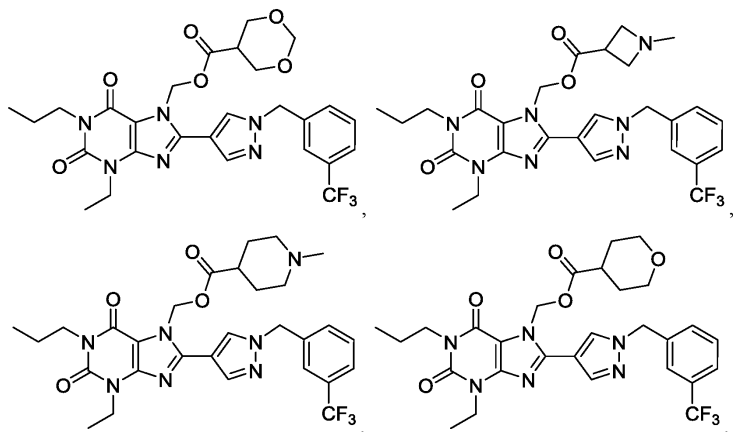
[0119]

[0120] 일부 실시양태에서, R^a 는 고리 내에 적어도 하나의 O 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬인 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 아자페닐, 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 피리딘-2-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐이다.

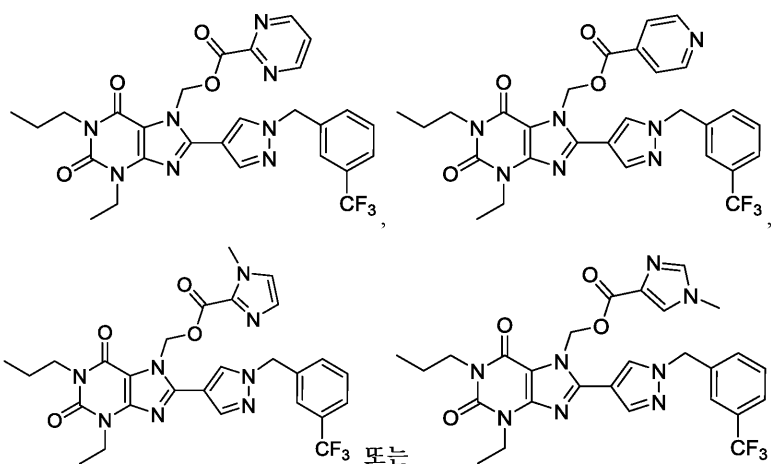
[0121] 일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 디히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 옥사졸리디노닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 디히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티오피라닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 옥세타닐, 치환 또는 비치환된 옥세파닐, 치환 또는 비치환된 옥사제피닐, 또는 치환 또는 비치환된 디옥사닐인 고리 내에 적어도 하나의 O 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다.

[0122] 일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환 또는 비치환된 티아졸릴, 치환 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 테트라졸릴, 치환 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환 또는 비치환된 이소티아졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환 또는 비치환된 티아디아졸릴인 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



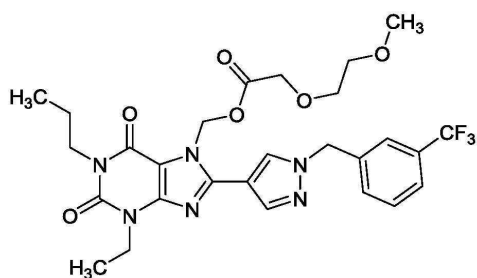
[0124]



[0125]

[0126] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이고; R^5 는 $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이다.

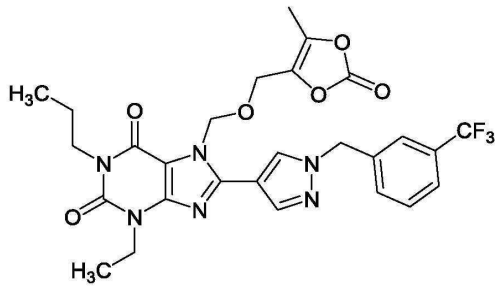
[0127] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0128]

[0129] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이고; R^5 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬)이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

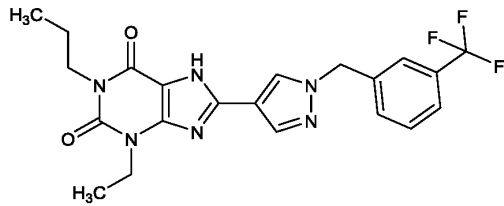


- [0131]
- [0132] 또한 본원에서 기재된 것은 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제제이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여, 정맥 내 투여, 또는 피하 투여로 포유동물에게 투여하기 위해 제제화된다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 액제, 현탁액, 분산액, 용액, 또는 에멀션의 형태이다.
- [0135] 한 양상에서, 본원에서 기재된 것은 본원에서 기재된 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 A_{2B} 아데노신 수용체를 조절하는 방법이다.
- [0136] 다른 양상에서, 본원에서 기재된 것은 치료적 유효량의 본원에서 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 질환 또는 장애의 치료 방법이며, 여기서, 그 병태는 심혈관 질환, 섬유증, 신경 장애, I형 과민성 장애, 만성 및 급성 간 질환, 폐 질환, 신장 질환, 당뇨병, 비만, 및 암으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 대상은 인간이다.
- [0138] 전술한 임의의 양상에서 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 하기인 추가의 실시양태가 있다: (a) 포유동물에게 전신 투여됨; 및/또는 (b) 포유동물에게 경구 투여됨; 및/또는 (c) 포유동물에게 정맥 내 투여됨; 및/또는 (d) 포유동물에게 주사로 투여됨.
- [0139] 전술한 임의의 양상에서 화합물이 포유동물에게 1일 1회 투여되거나 또는 화합물이 포유동물에게 하루 동안 수회 투여되는 추가의 실시양태를 비롯하여 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속적인 투약 스케줄로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속적인 일일 투약 스케줄로 투여된다.
- [0140] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전체에 걸쳐, 이의 기 및 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택된다.
- [0141] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 발명의 사상 및 범위 내에서 다양한 변경 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이기 때문에, 상세한 설명 및 특정 실시예는, 특정 실시양태로 나타내지만 단지 예시로만 제공되는 것임을 이해하여야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0142] **발명의 상세한 설명**
- [0143] 본원에 개시된 것은 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제와 관련된 화합물, 조성물, 제제 및 방법이다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물, 조성물 및/또는 제제는 이를 필요로 하는 대상에서의 병태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 그 병태는 심혈관 질환, 만성 및 급성 간 질환, 폐 질환, 신장 질환, 당뇨병, 비만, 및/또는 암일 수 있다.
- [0144] 8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-3-에틸-1-프로필-1H-푸린-2,6(3H,7H)-디온(화합물 1)은 7 위치에서 비치환된 크산틴인 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제이다. 이는 수성 매질에서 비교적 불용성일 수 있고 종래의 약학적 부형제를 사용하여 제제화하는 것이 곤란할 수 있으며, 따라서 포유동물, 특히 인간에서 평가중인 화합물의 재현 가능한 혈장 레벨을 제공하는 방식으로 제제화하는 것이 곤란할 수 있다. 따라서, A_{2B} 아데노신

수용체 길항제의 새로운 프로드러그가 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 제제화, 약동학적 프로파일, 및/또는 생체 이용률을 개선하기 위해 개발될 수 있다.



화합물 1

[0145]

[0146]

일부 경우에, 프로드러그는 에스테라아제에 의해(예컨대, 위장관 및/또는 혈액 내에서) 가수분해되어 수용액에서 화합물 1로 전환될 수 있다. 일부 경우에, 산에 불안정한 프로드러그는 산성 환경에서(예컨대, 위에서) 화합물 1로 전환될 수 있다. 일부 경우에, 산성 환경에서 안정하고/하거나 에스테라아제에 의한 가수 분해에 대해 안정한 프로드러그는 화합물 1에 대한 양호한 프로드러그 후보가 아닐 수 있다.

[0147]

한 양상에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 제제는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 내피 세포에서 아데노신은 A_{2B} 아데노신 수용체에 결합하여 혈관 신생을 자극할 수 있다. T 세포에서, A_{2B} 아데노신 수용체 자극은 T 세포 항원 수용체(TCR) 근위 키나아제 Lck 및 Fyn의 억제를 통해 T 세포 활성화를 방해할 수 있는 I형 단백질 키나아제 A(PKA) 동형 활성화를 유발할 수 있다. 프로-전이성 Fra-1 전사 인자는 또한 암 세포에서 A_{2B} 아데노신 수용체 발현을 유도할 수 있으며, 따라서 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제는 Fra-1 발현 세포의 전이를 억제할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체 신호전달 활성화는 항원 제시를 손상시킬 수 있으며 또한 신호 변환기 및 전사 1(STAT1) 활성화의 활성제를 억제 할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체의 신호전달 및 생물학적 활성의 다양성은 항 종양 면역을 촉진하고 종양 세포 전이를 억제하는 매력적인 암 표적이 될 수 있다.

[0148]

다른 양상에서, 본원에서 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 제제는 섬유증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로 섭취되는 아데노신 수용체 길항제인 카페인은 용량 의존적 방식의 커피 마심이 간 질환으로 인한 사망 가능성을 감소시킬 수 있다는 역학적 소견을 설명할 수 있는 효과인 간 섬유증의 발생을 차단할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체는 또한 간질 섬유증의 발병기전에 역할을 할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체에서 작용하는 아데노신은, 2개의 별개의 미토겐 활성화 단백질 키나아제(MAPK) 의존 경로인, 각각의 세포외 신호 조절 키나아제 1/2(ERK1/2) 및 p38MAPK를 통해 콜라겐 I 및 III의 생산을 증가시킴에 의해 간 정상 세포 매개된 간의 섬유증을 자극할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체의 과도한 활성화는 간, 폐 및 심장 섬유증에 관여할 수 있다. 따라서, A_{2B} 아데노신 수용체는 간, 폐, 심장 및/또는 피부의 섬유증에 대한 양호한 치료 표적이 될 수 있다.

[0149]

다른 양상에서, 본원에서 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 제제는 당뇨병 및/또는 비만을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 인슐린에 대한 무감응은 당뇨병 및/또는 비만을 악화시킬 수 있다. 인슐린 감수성은 아데노신과 A_{2B} 아데노신 수용체의 상호 작용에 의해 저하될 수 있다. 따라서 당뇨병 및/또는 비만이 있는 개체의 A_{2B} 아데노신 수용체를 차단하는 것은 이러한 장애가 있는 환자에게 유익할 수 있다.

[0150]

다른 양상에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 제제는 치매 및 알츠하이머 병과 같은 신경 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체에서 작용하는 아데노신은 치매 및 알츠하이머 병과 관련된 사이토카인인 뇌 인터루킨 6(IL-6)을 과도하게 자극할 수 있다. A_{2B} 아데노신 수용체로의 아데노신의 결합 억제는 따라서 IL-6에 의해 생성되는 신경 장애를 완화할 수 있다.

[0151]

다른 양상에서, 본원에 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 제제는 I형 과민성 장애, 예컨대 만성 폐쇄성 폐질환(COPD: chronic obstructive pulmonary disease), 천식, 건초열, 및 아토피 습진을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 I형 과민성 장애는 A_{2B} 아데노신 수용체에 결합하는 비만 세포에 의해 자극될 수 있다. 따라서 A_{2B} 아데노신 수용체를 차단하면 이러한 장애에 대한 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0152]

정의

[0153]

달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의

방법 및 물질이 본원의 제제 또는 단위 용량의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 이제 일부 방법 및 물질을 기재한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되거나 고려되는 기술은 표준 방법론이다. 물질, 방법 및 실시예는 예시일 뿐이며 제한하지 않는다.

- [0154] 본원에서 사용된 섹션 제목은 조직상의 목적일 뿐이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0155] 하나 이상의 본 발명의 실시양태의 상세한 설명은 본원에 첨부된 도면, 청구범위 및 설명에서 기재되어 있다. 본원에서 개시되고 고려되는 본 발명의 실시양태의 다른 특징, 목적 및 장점은 명시적으로 배제되지 않는 한 임의의 다른 실시양태와 조합될 수 있다.
- [0156] 개방 용어 예를 들어, "함유하다", "함유하는", "포함하다", "포함하는" 등은 포함하는 것을 의미하며 제한하는 것은 아니다.
- [0157] 단수 형태는 문맥에서 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함하는 것으로 본원에서 사용된다.
- [0158] 달리 표시하지 않는 한, 본원의 일부 실시양태는 수치 범위를 고려한다. 수치 범위가 제공되면, 달리 표시되지 않는 한, 그 범위는 범위 끝점을 포함할 수 있다. 달리 표시하지 않는 한, 수치 범위는 명시적으로 작성된 것처럼 모든 값과 그 안의 하위 범위를 포함할 수 있다.
- [0159] 기준 수치 값과 관련하여 용어 "약"은 그 값으로부터 플러스 또는 마이너스 10 % 값의 범위를 포함 할 수 있다. 예를 들어, "약 10"의 양은 9, 10 및 11의 기준 수를 포함하여 9 내지 11까지의 양을 포함한다. 기준 수치 값과 관련하여 용어 "약"은 또한 그 값에서 플러스 또는 마이너스 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 또는 1 % 값의 범위를 포함할 수 있다.
- [0160] 용어 "프로드러그"는 예컨대, 프로드러그의 대사 과정에서 대상에게 투여될 때 약물의 활성 형태(예컨대, 화합물 1)가 되는 임의의 화합물을 의미한다.
- [0161] 프로드러그는 일부 상황에서 모 약물보다 투여하는 것이 더 용이하기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어, 이들은 경구 투여로 생체이용가능하지만 모 약물은 그렇지 않다. 추가로 또는 대안적으로, 프로드러그는 또한 모 약물에 비해 약학 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 프로드러그의 설계는 효과적인 수용해도를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 생체 내 투여시, 프로드러그는 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 효소적으로 대사된다.
- [0162] 본원에 기재된 화합물 1의 프로드러그는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 질소 원자가 알킬 카르바메이트, (아실옥시)알킬 카르바메이트, 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르, N-아실옥시알콕시카르보닐, N-아실옥시알킬, 디히드로피리딘피리딘 염 계(산화환원 계), (포스포릴옥시)메틸 카르바메이트, (아실옥시)알킬 카르바메이트, 등에 혼입된 화합물을 포함한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 프로드러그는 N-아실옥시알킬화, N-히드록시알킬화, N-(포스포릴옥시)알킬화, N-아실옥시알킬화, N-히드록시알킬화, N-(포스포릴옥시)알킬화, N-아실화(아미드 및 카르바메이트s), N-(옥소디옥솔레닐)메틸화, 등에 의해 형성된다.
- [0164] 용어 "약학적으로 허용 가능한" 성분은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 유해 부작용(예컨대 독성, 자극, 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물과 함께 사용하기에 적합한 성분이다.
- [0165] 본원에 사용된 바의 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화 시킬 것인 투여되는 약제 또는 화합물의 충분한 양을 의미한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화 및/또는 개선, 질환 진행의 지연, 또는 생물학적 계의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 바의 화합물의 양이다. 임의의 개별 경우에서 적절한 "유효"량은 임의로 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 결정된다.
- [0166] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이러한 투여가 필요한 포유동물 대상, 특히 인간 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 하기를 포함한다: (i) 암과 같은 질환의 임상 증상의 발생을 억제함, (ii) 암과 같은 질환의 임상 증상에서 퇴행을 초래함, 및/또는 (iii) 암과 같은 질환의 추가 증상의 발병을 예방하기 위한 예방적 치료.

- [0167] 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이되었거나 대상이될 포유동물을 의미한다.
- [0168] 용어 "포유동물"은 그의 표준 의미를 갖는 것으로 의도되며, 예를 들어 인간, 개, 고양이, 양 및 소를 포함한다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및 수의학 적용 모두에서 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유 동물은 인간이다.
- [0169] 용어 "유도체"는 용어 "유사체"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 화합물 1의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 원자가 다른 원자 또는 작용기(예컨대, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬)로 대체되어 본 발명의 화합물을 형성할 때 화합물 1은 유도체 또는 유사체 일 수 있다.
- [0170] 용어 "용매화물"은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 화합물의 활성 및/또는 성질 중 하나 이상을 보유하고 바람직한 용매화물을 포함할 수 있다. 용매화물의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸아세테이트, 아세트산, 에탄올아민, 또는 이의 조합과 조합된 화합물을 포함한다.
- [0171] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합된 치료적 활성제의 양이온 형태로 구성된 치료적 활성제의 형태, 또는 대안적인 실시양태에서 적합한 양이온과 조합된 치료적 활성제의 음이온 형태를 의미한다. 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]. 약학적 염은 전형적으로 비이온성 중보다 위 및 장액에서 더 잘 용해되고 더 빠르게 용해되므로 고체 제형에서 유용하다. 또한, 이들의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며 이 능력은 지연 및 지속 방출 거동의 한 양상으로 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태로 평형을 이룰 수 있기 때문에 생물학적 막의 통과를 조절할 수 있다.
- [0172] 용어 "염"은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 유리 산 및 염기의 활성 및 성질 중 하나 이상을 보유하고 바람직한 염을 포함할 수 있다. 염의 예시적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설펜에이트, 자일렌설펜에이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄설펜에이트, 프로판설펜에이트, 나프탈렌-1-설펜에이트, 나프탈렌-2-설펜에이트, 및 만델레이트를 포함한다.
- [0173] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태를 포함하는 것임을 이해하여야 한다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비 화학양론적 양의 용매를 함유하고, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매로 화합물을 단리 또는 정제하는 공정 동안 형성된다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알코올일 때 알콜레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조 또는 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 임의로 존재한다.
- [0174] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 개시되거나 예시된 구조에서 입체 중심이 있을 때마다 입체 중심은 각각의 경우에 R 또는 S일 수 있다.
- [0175] 개별 입체 이성질체는 원한다면 입체 선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 수득된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분 입체 이성질체 화합물/염을 형성하고, 부분 입체 이성질체를 분리하며 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수함으로써 이들의 개별 입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 거울상 이성질체의 분할은 본원에 기재된 화합물의 공유결합 부분 입체 이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 부분 입체 이성질체는 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체 이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분 입체 이성질체 염 형성

과 재결정 또는 크로마토그래피에 의한 분리에 의해, 또는 이의 임의의 조합에 의해 수행된다. 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates 및 Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.]. 일부 실시양태에서, 입체 이성질체는 입체 선택적 합성에 의해 수득된다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위 원소로(예컨대, 방사성 동위 원소 사용) 또는 또 다른 기타 수단에 의해 표지된다.

[0177] 본원에 기재된 화합물은 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에서 언급된 것과 동일하지만, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실 때문에 동위 원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예는 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위 원소를 포함한다. 한 양상에서, 본원에 기재된 동위 원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위 원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에서 유용하다. 한 양상에서, 중수소와 같은 동위 원소를 사용한 치환은 예를 들어, 생체 내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소와 같은 더 높은 대사 안정성에서 발생하는 특정 치료적 장점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다.

[0178] 용어 "아미노"는 고립 전자쌍을 갖는 염기성 질소 원자를 함유하는 작용기를 의미한다. 예를 들어, 아미노는 라디칼 —NH_2 , $\text{—N}^{\text{R}'\text{H}}$ 또는 $\text{—N}^{\text{R}'\text{R}'}$ 을 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H, 할로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 아실이다.

[0179] 본원에서 사용된 바의, $\text{C}_1\text{—C}_x$ 는 $\text{C}_1\text{—C}_2$, $\text{C}_1\text{—C}_3$, . . . $\text{C}_1\text{—C}_x$ 를 포함한다. 단지 예로서, " $\text{C}_1\text{—C}_4$ "로 지정된 기는 모이어티에 1-4 개의 탄소 원자, 즉 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기가 있음을 나타낸다. 따라서, 단지 예로서, " $\text{C}_1\text{—C}_4$ 알킬"은 알킬기가 1 내지 4개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다. 즉, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *sec*-부틸, 및 *t*-부틸 중에서 선택되는 것임을 나타낸다.

[0180] "알킬"기는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 분지쇄 또는 직쇄이다. 일부 실시양태에서, "알킬"기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 즉 $\text{C}_1\text{—C}_{10}$ 알킬을 갖는다. 본원에 나타날 때마다 "1 내지 10"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 의미한다; 예컨대, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 6개의 탄소 원자 등으로 구성되며 최대 10개의 탄소 원자를 포함함을 의미하지만, 본 정의는 또한 숫자 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 출현도 커버한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 알킬이다. 한 양상에서 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *sec*-부틸, 또는 *t*-부틸이다. 대안적으로, 알킬은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로판-1-일, 프로판-2-일, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 2-메틸-프로판-1-일, 2-메틸-프로판-2-일, 등을 포함한다. 전형적인 알킬기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, 펜틸, 네오펀틸, 또는 헥실을 포함한다.

[0181] 용어 "저급 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 모노라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소쇄, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *t*-부틸, *n*-헥실, 등을 의미할 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, 알킬이 불포화된 경우, 알킬은 알케닐 또는 알키닐이다.

[0183] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬기의 유형을 의미한다. 한 실시양태에서, 알케닐기는 화학식 —C(R)=CR_2 를 가지며, 여기서 R은 동일하거나 상이할 수 있는 알케닐기의 나머지 부분을 의미한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐(즉, 알릴), 부테닐, 펜테닐, 펜타디에닐 등으로부터 선택된다. 알케닐기의 비제한적인 예는 —CH=CH_2 , $\text{—C(CH}_3\text{)=CH}_2$, —CH=CHCH_3 , $\text{—C(CH}_3\text{)=CHCH}_3$, 및 $\text{—CH}_2\text{CH=CH}_2$ 를 포함한다. 대안적으로, 알케닐은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에테닐, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일 등을 포함한다.

- [0184] 용어 "알킬닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬기의 유형을 의미한다. 한 실시양태에서, 알케닐기는 화학식 $-C\equiv C-R$ 을 가지며, 여기서 R은 알킬닐 기의 나머지 부분을 의미한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등으로부터 선택된다. 알킬닐 기의 비제한적인 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$ 를 포함한다. 대안적으로, 알킬닐은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에틸닐, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일; 등을 포함한다.
- [0185] "알콕시"기는(알킬) O-기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0186] 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬을 의미한다. 한 양상에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 등으로부터 선택된다.
- [0187] "플루오로알콕시"기는 (플루오로알킬) O-기를 의미하며, 여기서 플루오로알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0188] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0189] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자 예컨대, 산소, 질소(예컨대 $-NH-$, $-N$ (알킬)-), 황($-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), 인($-PH-$, $-P(O)_2-$), 또는 이의 조합(예컨대 $-O-P(O)_2-$)에서 선택되는 알킬기를 의미한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 결합된다. 한 양상에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서,
- [0190] 본원에서 사용된 바의 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 의미한다. 전형적인 아릴기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 인테닐, 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 C_6-C_{10} 아릴이다.
- [0191] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로 원자를 포함하는 아릴기를 의미한다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예는 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노시클릭 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 푸라자닐을 포함한다. 비시클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 푸린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0-4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1-4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자 및 0-1 개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자 및 0-1 개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 C_1-C_6 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 헤테로아릴은 C_6-C_9 헤테로아릴이다.
- [0192] 용어 "아릴알킬"은 아릴기로 치환된 알킬을 의미한다. 전형적인 아릴알킬 기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 등을 포함한다.
- [0193] 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬을 의미한다.
- [0194] 용어 "시클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 지방족, 비방향족 라디칼을 의미한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 모노시클릭, 비시클릭(스피로시클릭, 융합 또는 가교), 또는 폴리시클릭이다. 시클로 알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기(즉, (C_3-C_{10}) 시클로알킬)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 (C_3-C_6) 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 노르보르닐 및 비시클로[1.1.1]펜틸 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 모노시클릭 시클로알킬이다. 모노시클릭 시클로알킬은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로

옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬은 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐(즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐, 등을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 부분적으로 불포화된 것이다("시클로알케닐", 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일, 등을 포함).

[0196] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로알리시클릭" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하는 시클로알킬 기를 의미한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥사졸리디노닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딘-2-오닐, 피롤리딘-2,5-디티오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피롤리디노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-오닐, 또는 티아졸리딘-2-오닐이다. 용어 헤테로알리시클릭은 또한 이것으로 제한되는 것은 아니지만 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 한 양상에서, 헤테로시클로알킬은 C₂-C₁₀헤테로시클로알킬이다. 다른 양상에서, 헤테로시클로알킬은 C₄-C₁₀헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 0-2개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 0-2개의 N 원자, 0-2개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 함유한다.

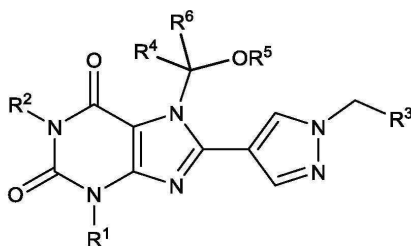
[0197] 용어 "아실"은 R'가 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴인 -C(O)R'를 의미할 수 있다.

[0198] 용어 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기(들)로 대체되는 기를 의미할 수 있다. 전형적인 치환기는 이것은 아니지만 포함한다.

[0199] 용어 "치환된" 또는 "임의로 치환된"은 참조된 기가 D, 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰시드, 아릴술폰시드, 알킬술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기(들)로 임의로 치환됨을 의미한다. 일부 실시양태에서, 임의의 치환기는 독립적으로 할로, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 아실로부터 선택된다. 일부 다른 실시양태에서, 임의의 치환기는 독립적으로 D, 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄알킬), -C(=O)N(C₁-C₄알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₄알킬)₂, C₁-C₄알킬, C₃-C₆시클로알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알콕시, -SC₁-C₄알킬, -S(=O)C₁-C₄알킬, 및 -S(=O)₂C₁-C₄알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의의 치환기는 독립적으로 D, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, 및 -OCF₃로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 이전의 기 중 하나 또는 두 개로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자(비시클릭 또는 시클릭)상의 임의의 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.

[0200] **프로드러그**

[0201] 한 양상에서, 본원에서 기재된 것은 하기 화학식 (A)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (A)

[0202]

[0203] 식 중:

- [0204] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0205] R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 R^3 이 치환되면 R^3 은 할로젠, -CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, C_2 - C_4 알키닐, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 플루오로알콕시, 및 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되고;
- [0206] R^4 는 치환 또는 비치환된 알킬이며;
- [0207] R^6 은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나;
- [0208] 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐($C=O$)을 형성하거나;
- [0209] 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬인 고리를 형성하고, 여기서 고리가 치환되면 이것은 하나 이상의 R^{15} 로 치환되며;
- [0210] R^{15} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)-OR^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고;
- [0211] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되며;
- [0212] R^5 는 수소, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이거나;
- [0213] 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬을 형성하며;
- [0214] R^7 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고;
- [0215] R^8 은 수소 또는 알킬이거나;
- [0216] 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0217] 각각의 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되며;
- [0218] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고;
- [0219] R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이며;
- [0220] R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), 또는 -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴)이고;
- [0221] m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;

- [0222] n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;
- [0223] p는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;
- [0224] 여기서 치환은 참조된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, m은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, m은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.
- [0227] 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, p는 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.
- [0228] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 비치환된 C₁-C₃알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R¹은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R²는 n-프로필이다. 일부 실시양태에서, R¹은 에틸이고 R²는 n-프로필이다.
- [0229] 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R³은 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R³은 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R³은 독립적으로 C₁-C₄ 플루오로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R³은 1, 2, 또는 3개의 -CF₃ 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R³은 1개의 -CF₃ 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R³은
-
- 이다.
- [0230] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고; R³은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.
- [0231] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 네오텍실로부터 선택된다.
- [0232] 일부 실시양태에서, R¹은 에틸이고; R²는 n-프로필이며; R³은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.
- [0233] 일부 실시양태에서, R⁴는 C₁-C₆알킬이고 R⁶은 수소, 및 C₁-C₆알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R⁴ 및 R⁶은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐(C=O)을 형성한다.
- [0234] 일부 실시양태에서, R⁴는 메틸, 에틸, 또는 n-프로필이고 R⁶은 수소, 메틸, 에틸, 및 n-프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 메

틸 또는 에틸이고; R^6 은 수소이다.

[0235] 일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-(C=O)R^7$ 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-(C=O)-OR^7$ 이다.

[0236] 일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 이고; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0237] 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ 이고; R^{10} 은 수소 및 메틸이며; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이다.

[0238] 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 또는 n-펜틸이다.

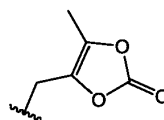
[0239] 일부 실시양태에서, R^7 은 $-CH(R^{10})O-R^{11}$ 이고, 여기서 R^{11} 은 $-C(=O)R^{12}$ 이며, R^{12} 는 비치환된 알킬, 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{12} 는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 또는 n-펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^{12} 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다.

[0240] 일부 실시양태에서, R^7 은 $-CH(R^{10})O-R^{11}$ 이고, 여기서 R^{11} 은 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^9 은 수소이다.

[0241] 일부 실시양태에서, R^7 은 $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ 이고, R^{11} 은 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 또는 n-펜틸이다.

[0242] 일부 실시양태에서, R^7 은 $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-CH_2-$

(치환된 C_5 - C_6 헤테로시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^7 은



이다.

[0243] 일부 실시양태에서, R^7 은 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 모노시클릭 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 시클로헥실이다. 일부 실시양태에

서, R^7 은 스피로시클릭 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 아다만틸이다.

[0244]

일부 실시양태에서, R^4 는 메틸 또는 에틸이고; R^5 는 수소, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이며; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되며; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0245]

일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$, 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이고; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로헥실, 치환 또는 비치환된 시클로펜틸, 치환 또는 비치환된 비시클로[1.1.1]펜타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.1]헵타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.2]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.2.1]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.3.0]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[4.3.0]노나닐, 또는 치환 또는 비치환된 데칼리닐, 치환 또는 비치환된 옥세타닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 티오모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0246]

일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 이고, 여기서 R^7 은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 또는 n-펜틸이다.

[0247]

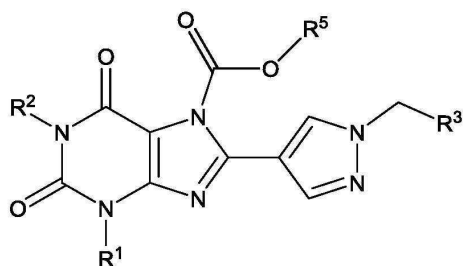
일부 실시양태에서, R^5 는 $-C(=O)R^7$ 이고, 여기서 R^7 은 C_1 - C_6 알킬 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 또는 n-펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비시클로[1.1.1]펜타닐, s 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 비시클로[3.2.1]옥타닐, 비시클로[3.3.0]옥타닐, 또는 비시클로[4.3.0]노나닐이다.

[0248]

일부 실시양태에서, R^5 는 $-C(=O)-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 C_1 - C_6 알킬 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 또는 n-펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비시클로[1.1.1]펜타닐, s 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 비시클로[3.2.1]옥타닐, 비시클로[3.3.0]옥타닐, 또는 비시클로[4.3.0]노나닐이다.

[0249]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0250]

[0251]

일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0252]

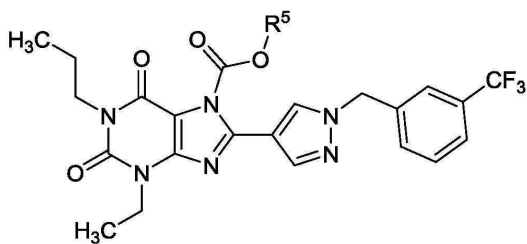
일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펀틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 네오펀틸로부터 선택된다.

[0253]

일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0254]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0255]

[0256]

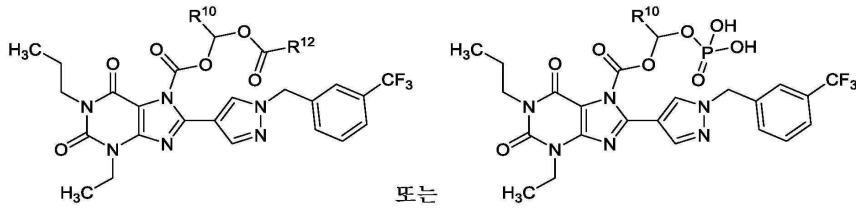
일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 이고; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0257]

일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ 이고; R^{10} 은 수소 및 메틸이며; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이다.

[0258]

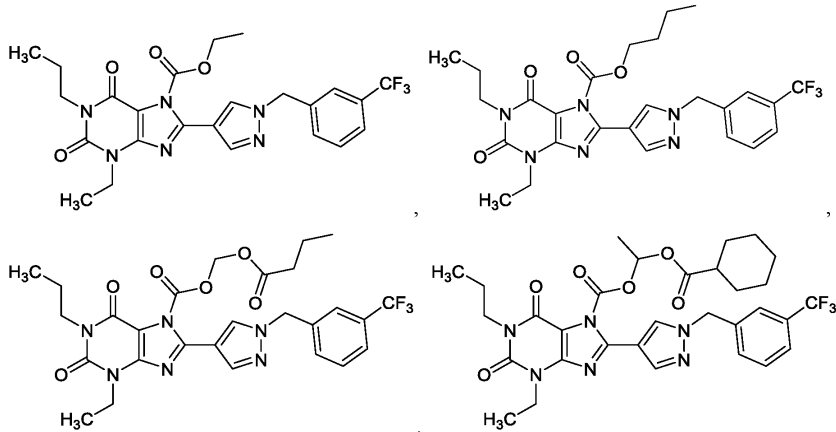
일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



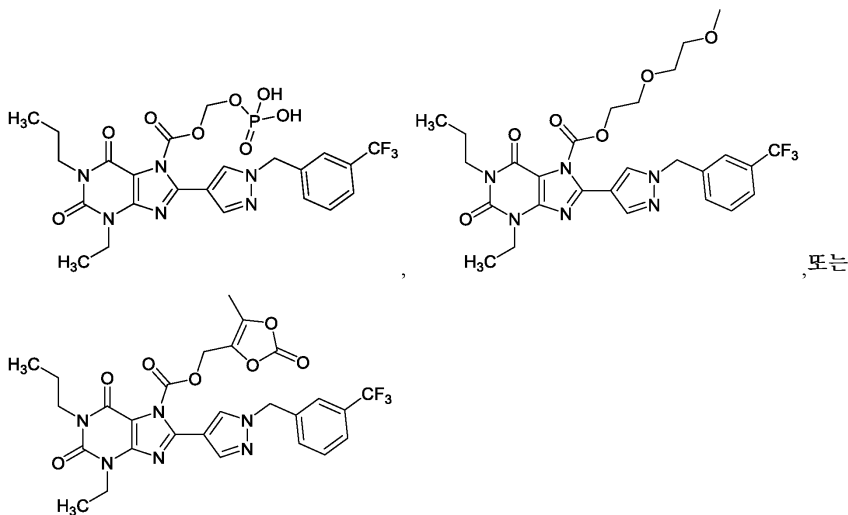
[0259]

[0260]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



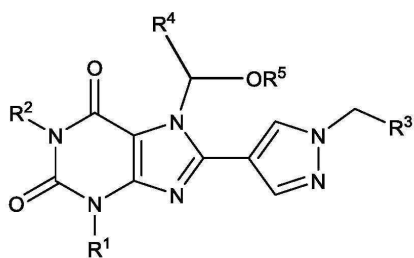
[0261]



[0262]

[0263]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (I)

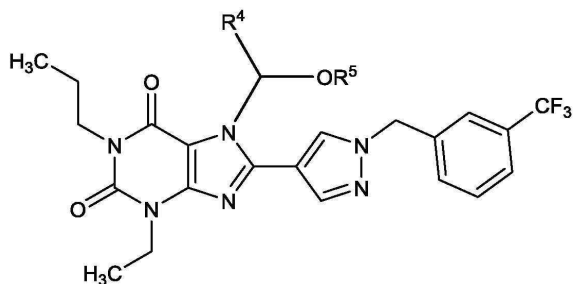
[0264]

[0265]

일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0266] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0267] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



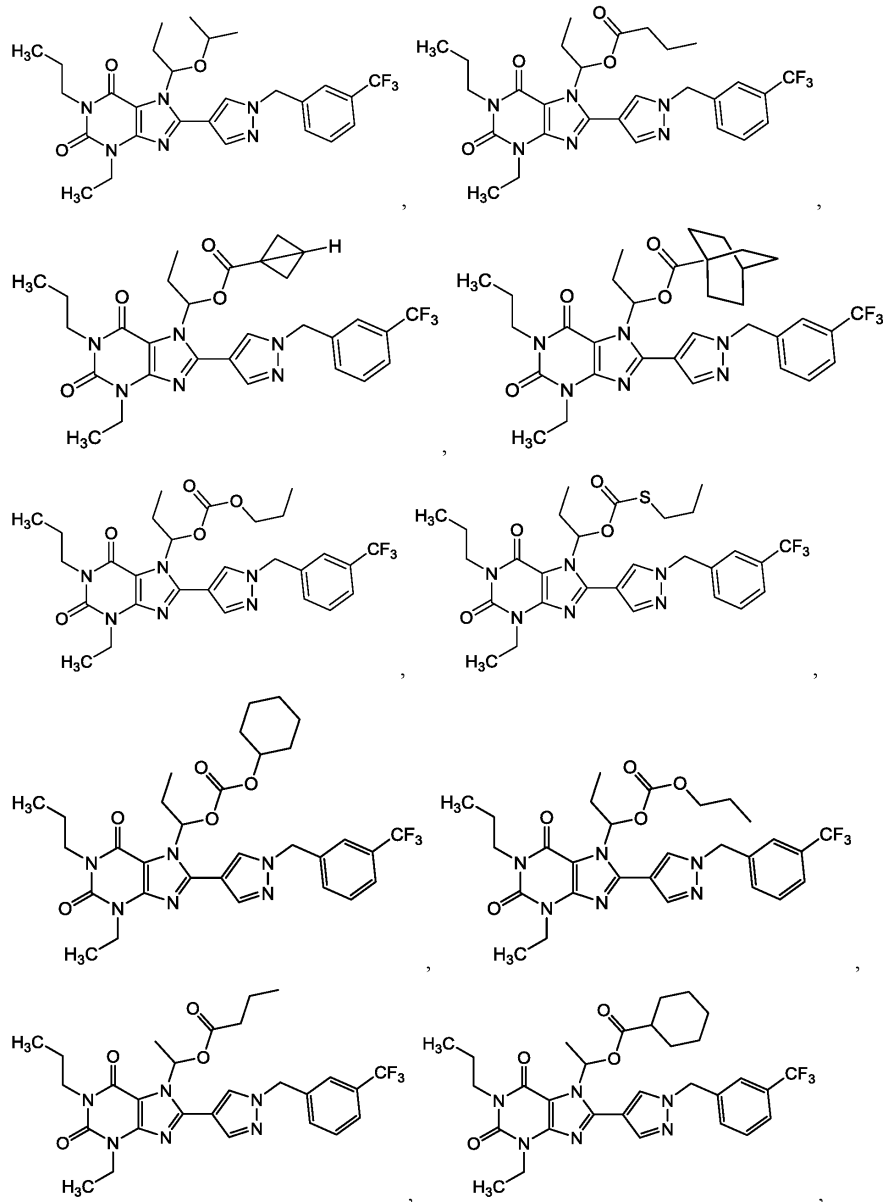
[0268]

[0269] 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸 또는 에틸이고; R^5 는 수소, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이며; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 C_5 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

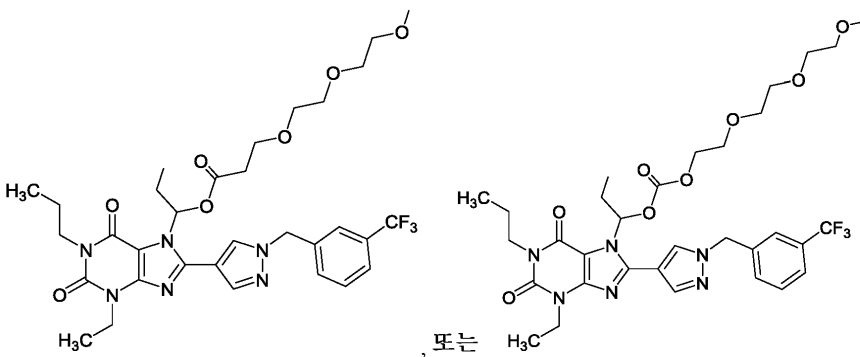
[0270] 일부 실시양태에서, R^5 는 R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$, 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이고; R^7 은 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로헥실, 치환 또는 비치환된 시클로펜틸, 치환 또는 비치환된 비시클로[1.1.1]펜타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.1]헵타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.2]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.2.1]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.3.0]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[4.3.0]노나닐, 또는 치환 또는 비치환된 데칼리닐, 치환 또는 비치환된 옥세타닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피롤리디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 티오모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 페닐), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^{11} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다.

[0271]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



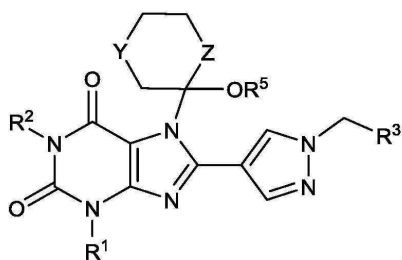
[0272]



[0273]

[0274]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (II)

식 중:

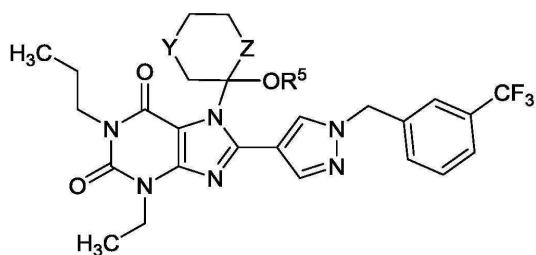
Y는 -CH₂-, O, S, -NR¹⁵-, 및 -S(O)₂-로부터 선택되며;

Z은 O 또는 S이다.

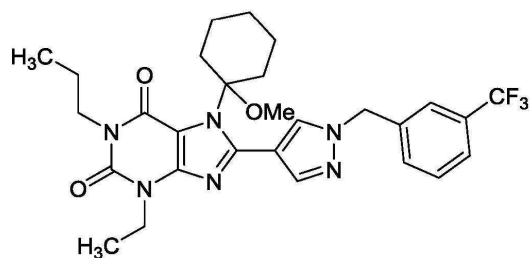
일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬로부터 선택되며; R³은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

일부 실시양태에서, R¹은 에틸이고; R²는 n-프로필이며; R³은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

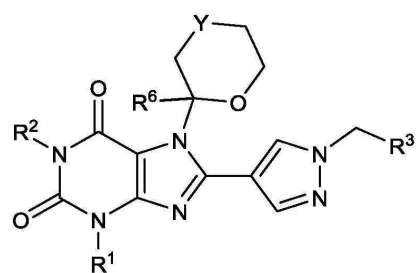
일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (IIa)

식 중:

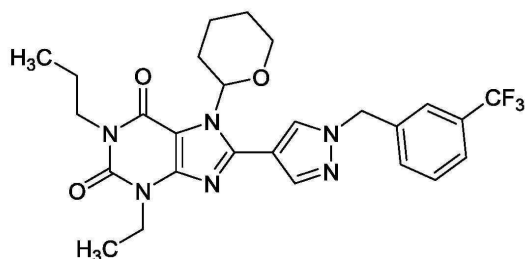
[0288] Y는 $-\text{CH}_2-$, O, S, $-\text{NR}^{15}-$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 로부터 선택된다.

[0289] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0290] 일부 실시양태에서, 치환은 참조된 기가 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 치환은 참조된 기가 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 및 헤테로시클로알킬로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다. 여전히 다른 실시양태에서, 치환은 참조된 기가 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 알킬, 플루오로알킬, 알콕시, 및 플루오로알콕시로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.

[0291] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

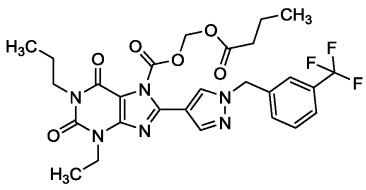
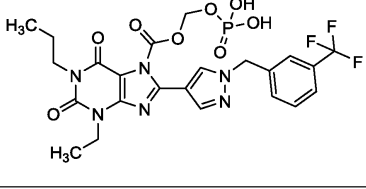
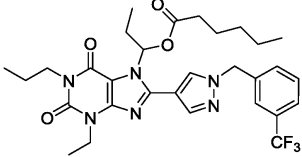
[0292] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



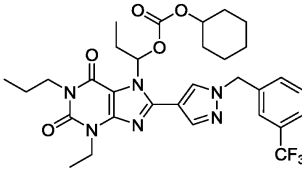
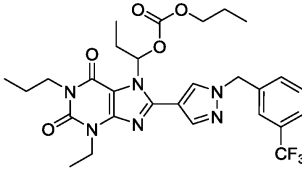
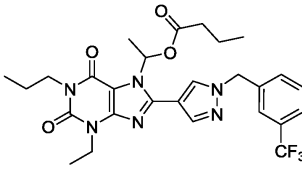
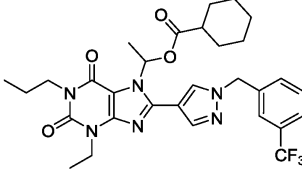
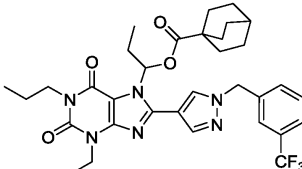
[0293]

[0294] 일부 실시양태에서, 화학식 (A)의 화합물은 하기 표 1에 기재된 것을 포함한다.

표 1

화합물	구조	명칭
A		(부티릴옥시)메틸 3-에틸-2,6- 디옥소-1-프로필-8-(1-(3- (트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸- 4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H- 푸린-7-카복실레이트
B		(포스포노옥시)메틸 3-에틸-2,6- 디옥소-1-프로필-8-(1-(3- (트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸- 4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H- 푸린-7-카복실레이트
F		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8- (1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H- 피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로- 7H-푸린-7-일)프로필 헥사노에이트

[0295]

화합물	구조	명칭
G		시클로헥실 1-(3-에틸-2,6-디옥소- 1-프로필-8-(1-(3- (트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸- 4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H- 푸린-7-일)프로필) 카르보네이트
H		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8- (1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H- 피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로- 7H-푸린-7-일)프로필 프로필 카르보네이트
I		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8- (1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H- 피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로- 7H-푸린-7-일)에틸 부티레이트
K		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8- (1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H- 피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로- 7H-푸린-7-일)에틸 시클로헥산카복실레이트
M		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8- (1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H- 피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로- 7H-푸린-7-일)프로필 비시클로[2.2.2]옥탄-1- 카복실레이트

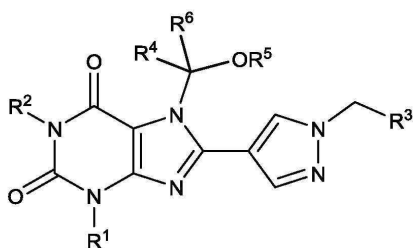
[0296]

화합물	구조	명칭
O		에틸 3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-카르복실레이트
P		부틸 3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-카르복실레이트
Q		2-(2-메톡시에톡시)에틸 3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-카르복실레이트
S		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)프로필 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸 카르보네이트
T		1-(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)프로필 3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로파노에이트

[0297]

[0298]

다른 양상에서, 본원에서 기재된 것은 하기 화학식 (B)로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (B)

[0299]

[0300]

식 중:

[0301]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되며;

[0302]

R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^3 이 치환되면 R^3 은 할로젠, -CN, -OH, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, C_2 - C_4 알키닐, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 플루오로알콕시, 및 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되고;

[0303]

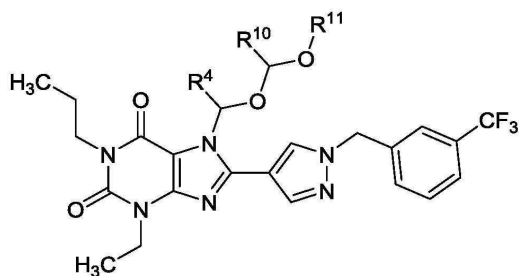
R^4 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이며;

- [0304] R^6 은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나;
- [0305] 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카르보닐($C=O$)을 형성하거나;
- [0306] 또는 R^4 및 R^6 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬인 고리를 형성하고, 여기서 고리가 치환되면 이것은 하나 이상의 R^{15} 로 치환되며;
- [0307] R^{15} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), $-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)-OR^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고;
- [0308] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되며;
- [0309] R^5 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이고;
- [0310] R^a 는 치환 또는 비치환된 비시클릭 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴, (고리 내에 적어도 하나의 O 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 아자페닐, 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 피리딘-2-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐이거나;
- [0311] 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0312] R^7 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$ 이며;
- [0313] 각각의 R^9 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고;
- [0314] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되며;
- [0315] R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이고;
- [0316] R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), 또는 -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴)이며;
- [0317] m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;
- [0318] n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;
- [0319] p는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이며;

- [0320] 여기서 치환은 참조된 기가 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{알킬})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{알킬})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{알킬})_2$, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기로 치환됨을 의미한다.
- [0321] 일부 실시양태에서, m 은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, m 은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, m 은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m 은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m 은 1이다. 일부 실시양태에서, m 은 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.
- [0322] 일부 실시양태에서, n 은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, n 은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, n 은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n 은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 3이다. 일부 실시양태에서, n 은 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, p 은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, p 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, p 은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, p 은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, p 은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, p 은 1이다. 일부 실시양태에서, p 은 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.
- [0324] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고; R^6 은 수소이며; R^5 는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬), $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{O})_m-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^{10})_2\text{O})_m-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^a$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 이다.
- [0325] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 비치환된 C_1 - C_3 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 n -프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고 R^2 는 n -프로필이다.
- [0326] 일부 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_4 알킬, 또는 C_1 - C_4 플루오로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 C_1 - C_4 플루오로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 1, 2, 또는 3개의 $-\text{CF}_3$ 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 1개의 $-\text{CF}_3$ 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은
- 이다.
- [0327] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.
- [0328] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며; R^3 은 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.
- [0329] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n -프로필, 이소-프로필, n -부틸, 이소-부틸, tert -부틸, n -펜틸, tert -펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec -펜틸, 3-펜틸, n -헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 및 네오펜틸로부터 선택된다.

[0330] 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

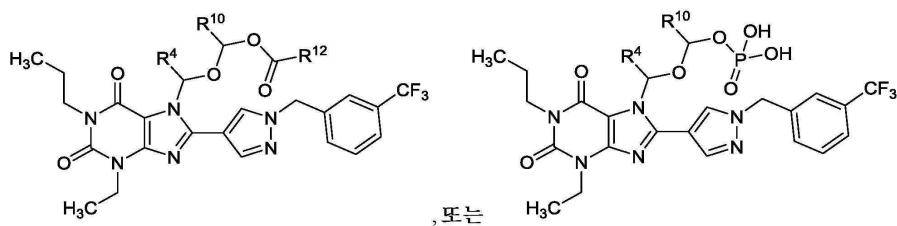
[0331] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0332]

[0333] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 알킬, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 $-C(=O)R^{12}$ 또는 $-P(=O)(OR^9)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 $-C(=O)R^{12}$ 또는 $-P(=O)(OH)_2$ 이다.

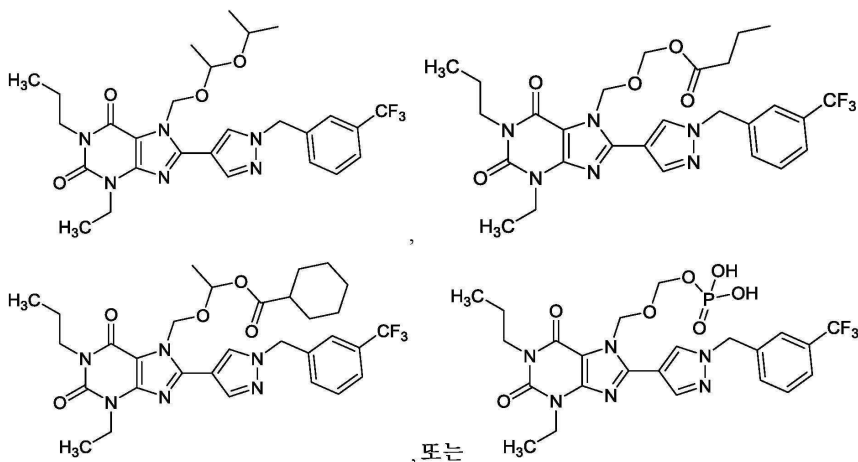
[0334] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0335]

[0336] 일부 실시양태에서, R^{12} 는 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{12} 는 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{12} 는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{12} 는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다.

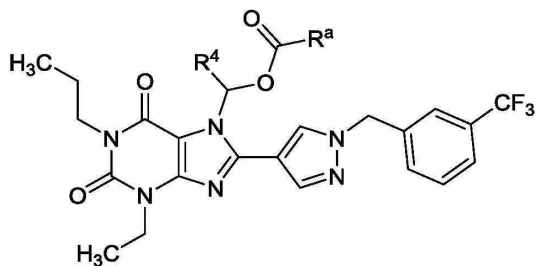
[0337] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0338]

[0339] 일부 실시양태에서, R^5 는 $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이다.

[0340] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0341]

[0342]

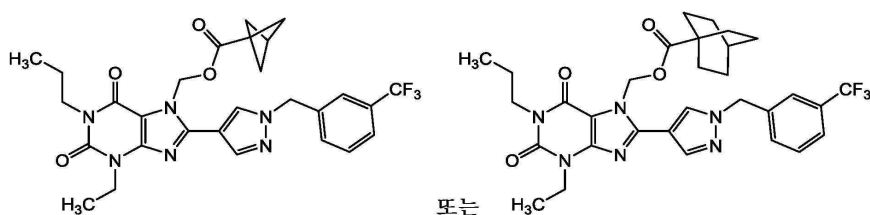
일부 실시양태에서, R^a 는 융합된 비시클릭 시클로알킬, 가교된 비시클릭 시클로알킬, 또는 스피로 비시클릭 시클로알킬인 치환 또는 비치환된 비시클릭 시클로알킬이거나; 또는 R^a 는 융합된 비시클릭 헤테로시클로알킬, 가교된 비시클릭 헤테로시클로알킬, 또는 스피로 비시클릭 헤테로시클로알킬인 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이거나; 또는 R^a 는 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0343]

일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 비시클로[1.1.1]펜타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.1]헵타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[2.2.2]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.2.1]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[3.3.0]옥타닐, 치환 또는 비치환된 비시클로[4.3.0]노나닐, 또는 치환 또는 비치환된 데칼리닐이다.

[0344]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0345]

[0346]

일부 실시양태에서, R^a 는 고리 내에 적어도 하나의 O 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 아자페닐, 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 피리딘-2-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로디옥사닐, 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 아자페닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환 또는 비치환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 테트라졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환 또는 비치환된 티아졸릴, 치환 또는 비치환된 이소티아졸릴, 치환 또는 비치환된 피리딘-2-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 피리미디닐, 치환 또는 비치환된 피라지닐, 치환 또는 비치환된 피리다지닐, 치환 또는 비치환된 트리아지닐이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 테트라히드로디옥사닐, 치환 또는 비치환된 아제티디닐, 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 치환 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환 또는 비치환된 피리딘-2-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 또는 치환 또는 비치환된 피리미디닐이다.

[0347]

일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 테트라히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 디히드로푸라닐, 치환 또는 비치환된 옥사졸리디노닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 디히드로피라닐, 치환 또는 비치환된 테트라히드로티오피라닐, 치환 또는 비치환된 모르폴리닐, 치환 또는 비치환된 옥세타닐, 치환 또는 비치환된 옥세파닐, 치환 또는 비치환된 옥사제피닐, 또는 치환 또는 비치환된 디옥사닐인 고리 내에 적어도 하나의 O 원자를 함유하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다.

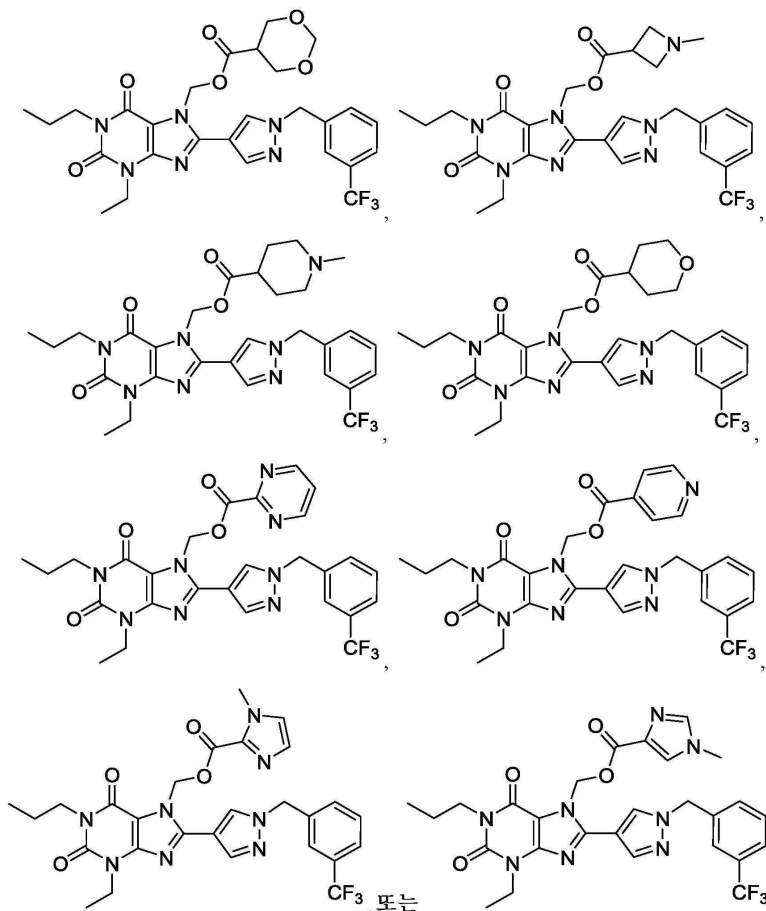
[0348]

일부 실시양태에서, R^a 는 치환 또는 비치환된 푸라닐, 치환 또는 비치환된 티에닐, 치환 또는 비치환된 피롤릴, 치환 또는 비치환된 옥사졸릴, 치환 또는 비치환된 티아졸릴, 치환 또는 비치환된 이미다졸릴, 치환 또는 비치

환된 피라졸릴, 치환 또는 비치환된 트리아졸릴, 치환 또는 비치환된 테트라졸릴, 치환 또는 비치환된 이속사졸릴, 치환 또는 비치환된 이소티아졸릴, 치환 또는 비치환된 옥사디아졸릴, 또는 치환 또는 비치환된 티아디아졸릴인 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0349]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



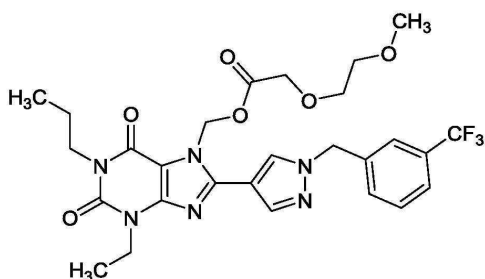
[0350]

[0351]

일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이며; R^5 는 $-C(=O)-(C(R^{10})_2)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, 또는 $-C(=O)-OR^7$ 이다.

[0352]

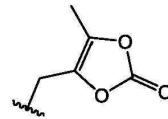
일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0353]

[0354]

일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이고; R^2 는 n-프로필이며; R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이고; R^5 는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, -알킬-(치환 또는 비치환된 페닐), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로아릴), -알킬-(치환 또는 비치환된 시클로알킬), -알킬-(치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-CH_2-$ (치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-CH_2-$ (치환



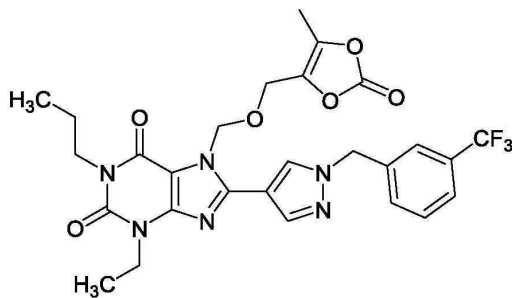
C₅-C₆헤테로시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 이다.

[0355]

일부 실시양태에서, 치환은 참조된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬술폰, 및 아릴술폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가기로 치환됨을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 치환은 참조된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 시클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 및 헤테로시클로알킬로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가기로 치환됨을 의미한다. 여전히 다른 실시양태에서, 치환은 참조된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 플루오로알킬, 알콕시, 및 플루오로알콕시로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가기로 치환됨을 의미한다.

[0356]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0357]

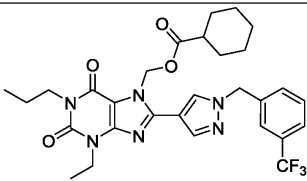
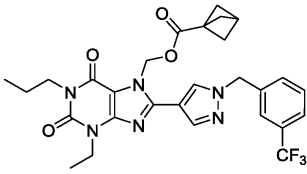
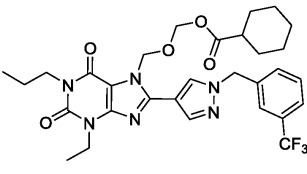
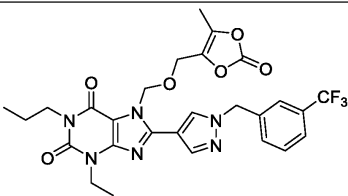
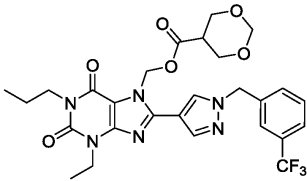
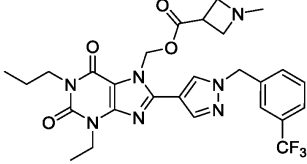
[0358]

일부 실시양태에서, 화학식 (B)의 화합물은 하기 표 2에 제시된 것들을 포함한다.

표 2

화합물	구조	명칭
C		((3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메톡시)메틸 부티레이트
D		((3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메톡시)메틸 디히드로겐 포스페이트
E		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 부티레이트

[0359]

화합물	구조	명칭
J		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 시클로헥산카르복실레이트
L		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트
N		((3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메톡시)메틸 시클로헥산카르복실레이트
R		3-에틸-7-(((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시)메틸)-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-3,7-디히드로-1H-푸린-2,6-디온
U		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 1,3-디옥산-5-카르복실레이트
V		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 1-메틸아제티딘-3-카르복실레이트

[0360]

화합물	구조	명칭
AA		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 1-메틸피페리딘-4-카복실레이트
BB		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카복실레이트
CC		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 피리미딘-2-카복실레이트
DD		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 이소니코티네이트
EE		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 니코티네이트
FF		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 1-메틸-1H-이미다졸-2-카복실레이트

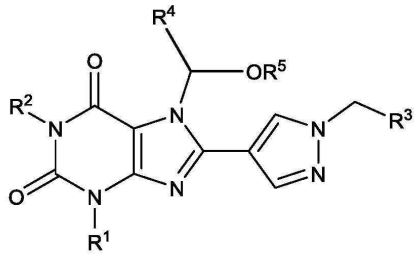
[0361]

화합물	구조	명칭
GG		(3-에틸-2,6-디옥소-1-프로필-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)-1,2,3,6-테트라히드로-7H-푸린-7-일)메틸 1-메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트

[0362]

[0363]

한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (I)

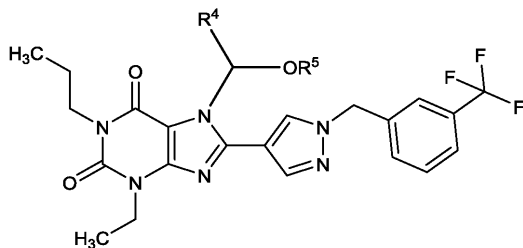
식 중:

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택되며;

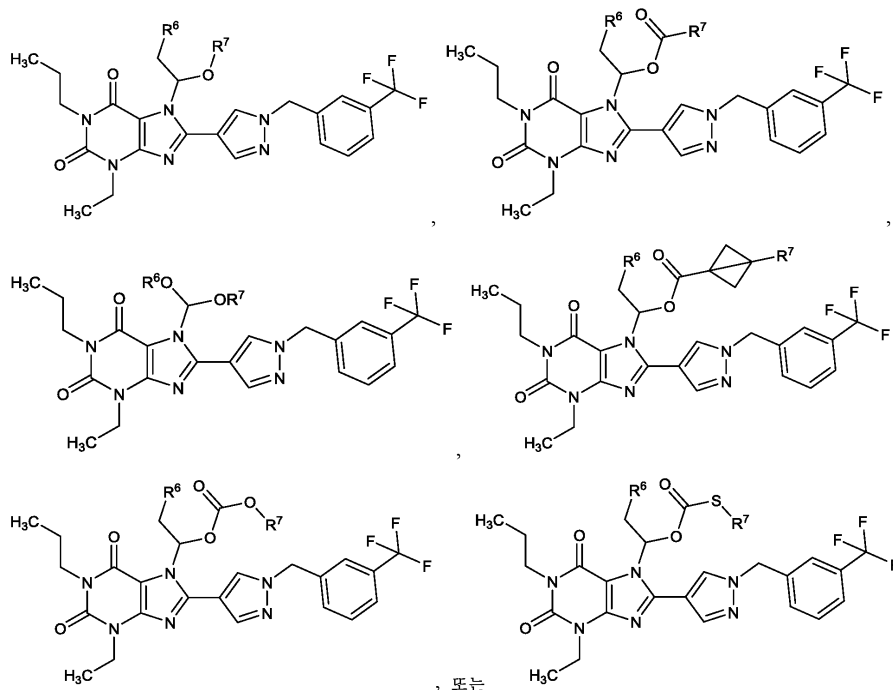
R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2 - C_{10} 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

한 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^1 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^2 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^3 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



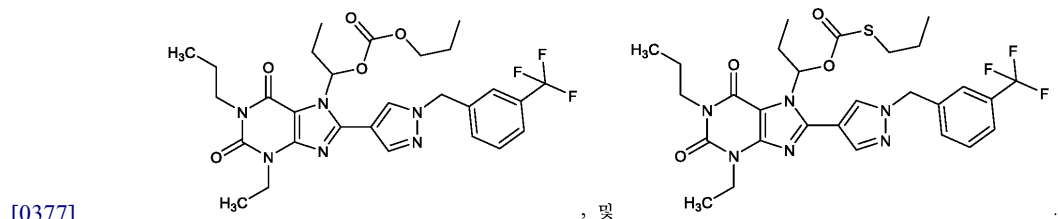
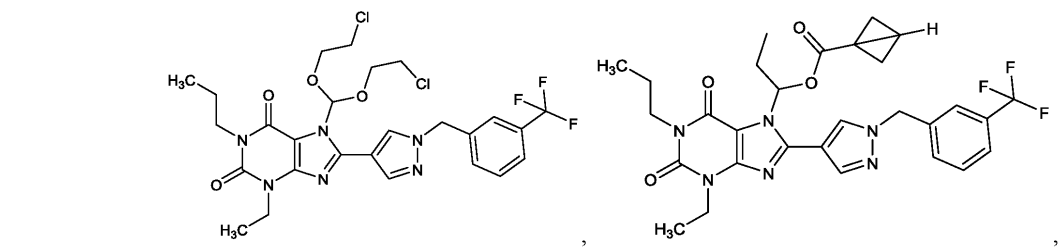
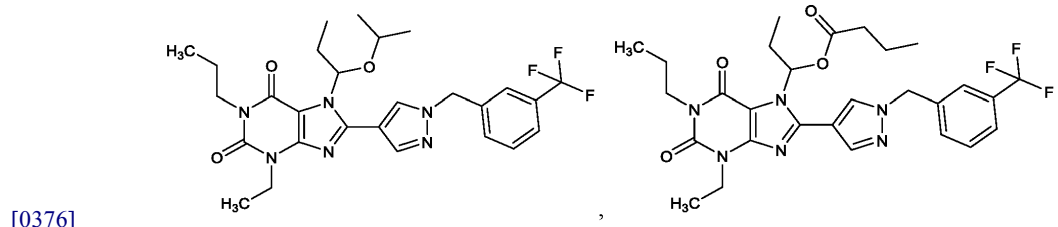
한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



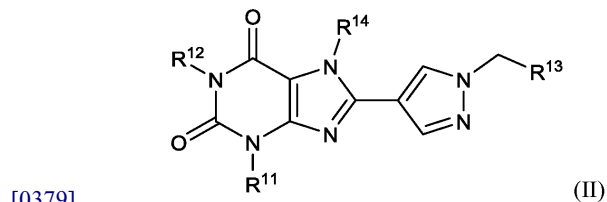
식 중:

[0374] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0375] 한 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 추가의 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0378] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



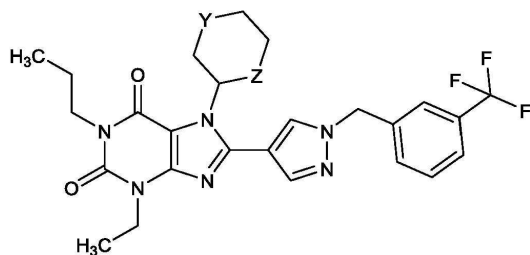
[0380] 식 중:

[0381] R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택되며;

[0382] R^{14} 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬이다.

[0383] 한 실시양태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{11} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{12} 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{13} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0384] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0385]

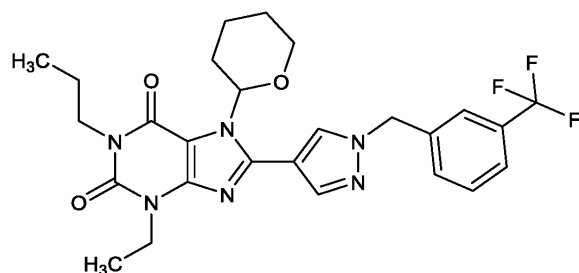
[0386] 식 중:

[0387] Y는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{15}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, 및 결합으로부터 선택되고;

[0388] Z은 O 또는 S이며;

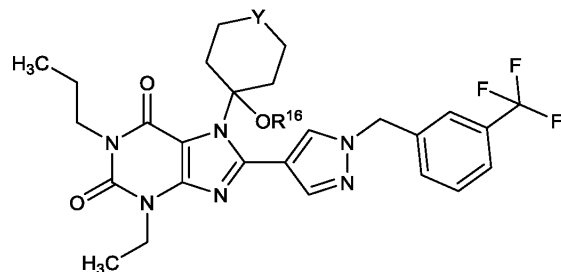
[0389] R^{15} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0390] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0391]

[0392] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



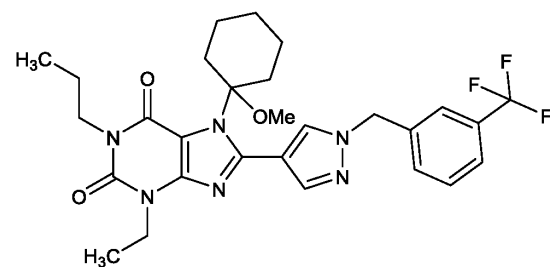
[0393]

[0394] 식 중:

[0395] Y는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{17}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, 및 결합으로부터 선택되고;

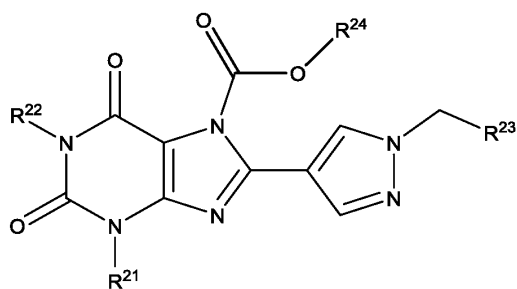
[0396] R^{16} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0397] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0398]

[0399] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물을 제공한다:



(III)

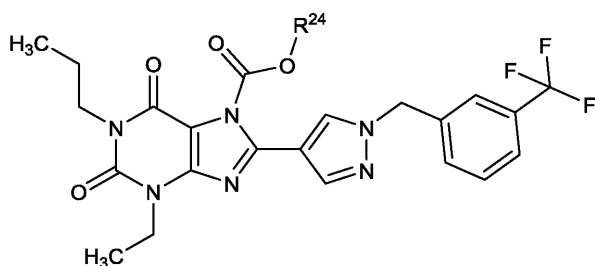
[0400] 식 중:

[0401] 식 중:

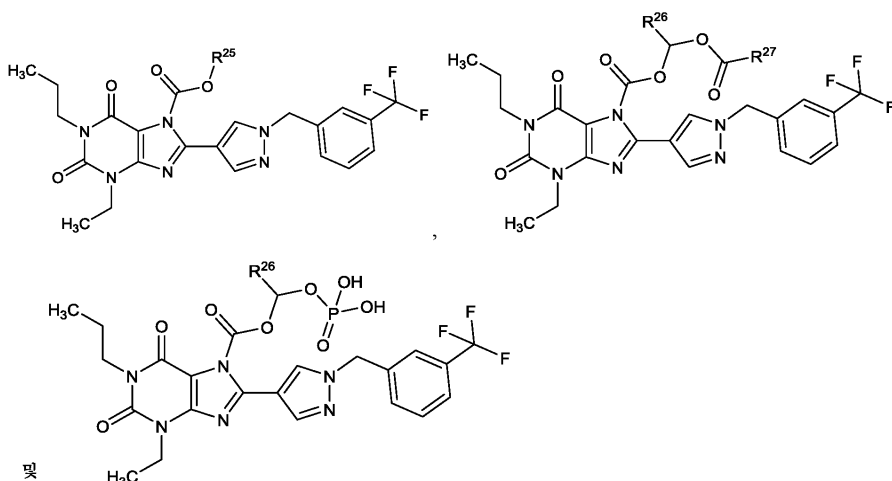
[0402] R^{21} , R^{22} , R^{23} , 및 R^{24} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0403] 한 실시양태에서, R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{21} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{22} 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{23} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0404] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0405] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 기로부터 선택된다:

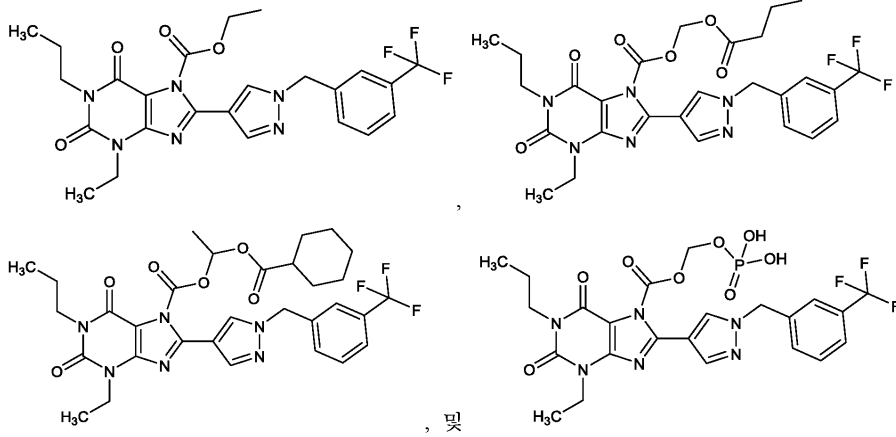


[0406] 식 중:

[0407] 식 중:

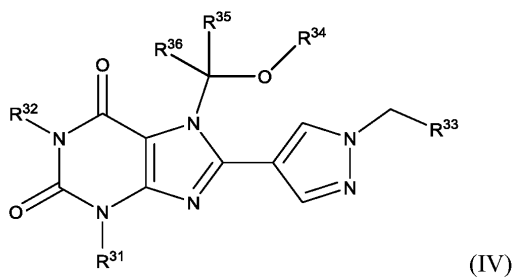
[0408] R^{25} , R^{26} , 및 R^{27} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0409] 한 실시양태에서, R^{25} , R^{26} , 및 R^{27} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0411]

[0412] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

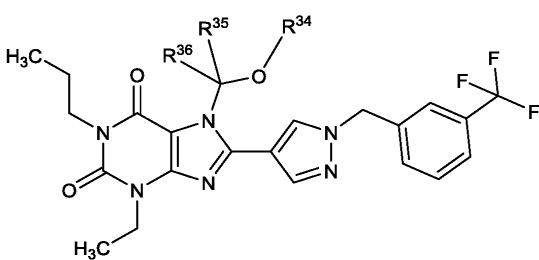


[0413]

[0414] 식 중:

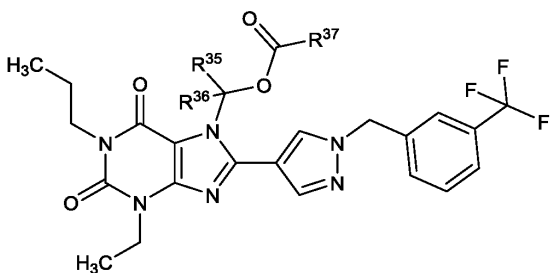
[0415] R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , 및 R^{36} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0416] 한 실시양태에서, R^{31} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{31} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{32} 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{33} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0417]

[0418] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:

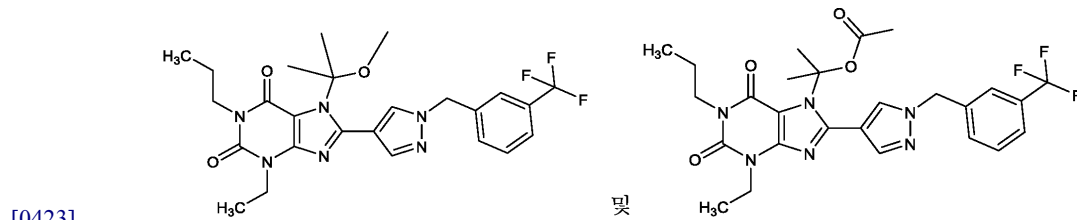


[0419]

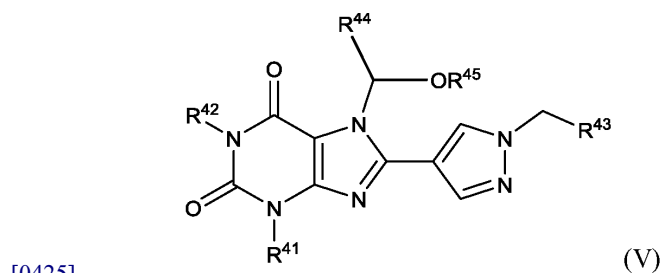
[0420] 식 중:

[0421] R^{37} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0422] 한 실시양태에서, R^{35} , R^{36} , 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0424] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



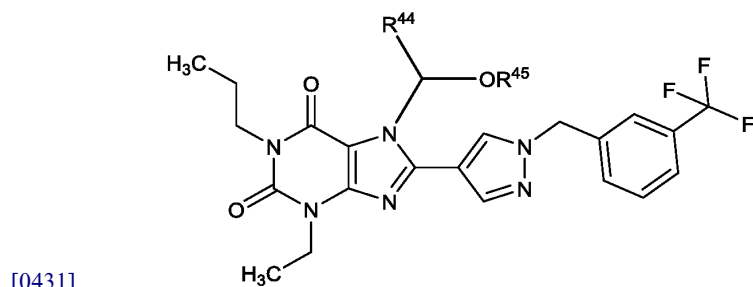
[0426] 식 중:

[0427] R^{41} , R^{42} , R^{43} , 및 R^{44} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택되며;

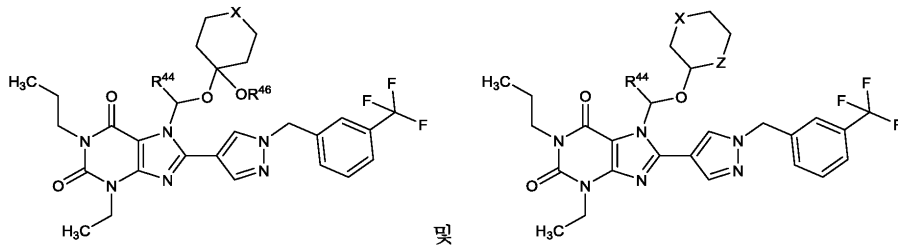
[0428] R^{45} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로알킬로부터 선택된다.

[0429] 한 실시양태에서, R^{41} 및 R^{42} 는 각각 독립적으로 저급 알킬로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^{41} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{42} 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{43} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다. 한 실시양태에서, R^{45} 가 $-C(O)R^{47}$ 또는 $-P(O)(OR^{47})_2$ 가 아닌 경우, R^{47} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0430] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0432] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0433]

[0434] 식 중:

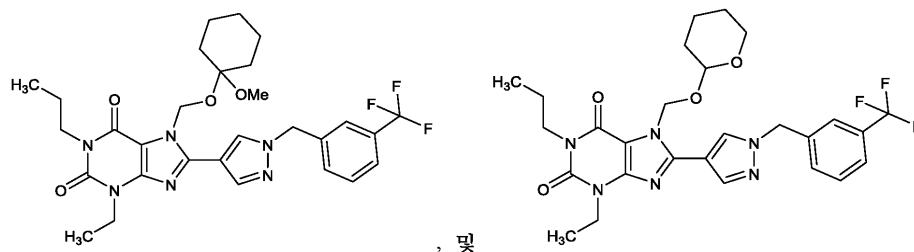
[0435] R^{46} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택되며;

[0436] X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-CH_2-$, $-NR^{48}-$, $-S(O)_2-$, 및 결합으로부터 선택되고;

[0437] Z은 O 또는 S이며;

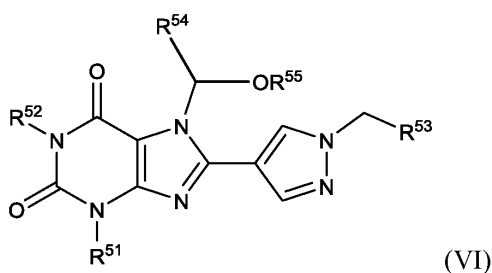
[0438] R^{48} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0439] 한 실시양태에서, R^{44} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0440]

[0441] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0442]

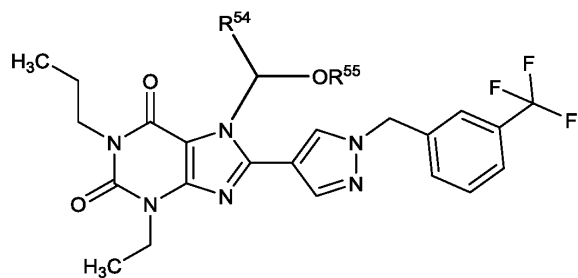
[0443] 식 중:

[0444] R^{51} , R^{52} , R^{53} , 및 R^{55} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택되며;

[0445] R^{54} 은 수소 또는 메틸이다.

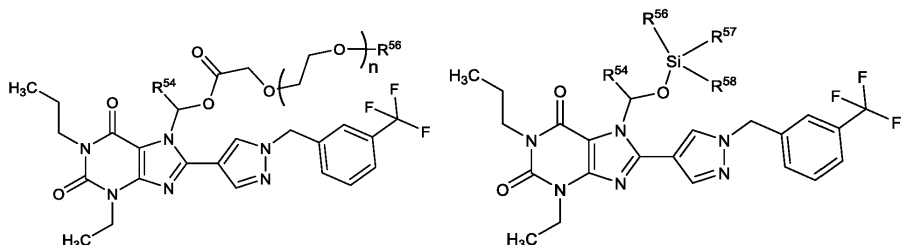
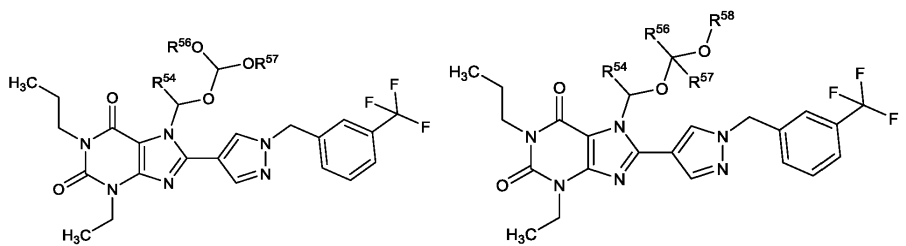
[0446] 한 실시양태에서, R^{51} 및 R^{52} 은 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{51} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{52} 은 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{53} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0447] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:

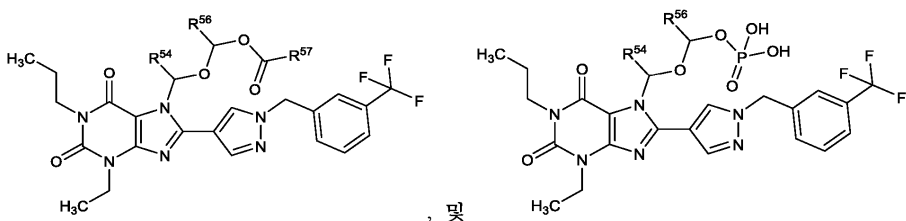


[0448]

[0449] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0450]

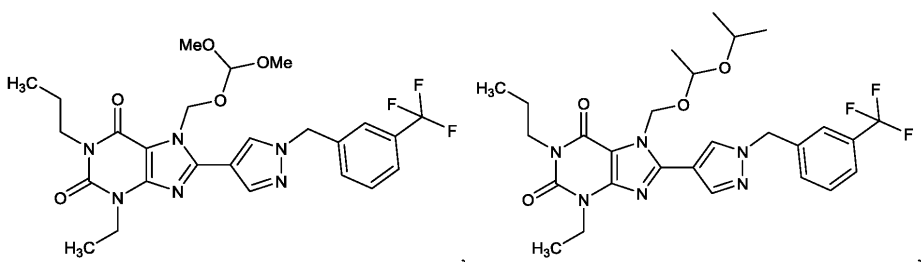


[0451]

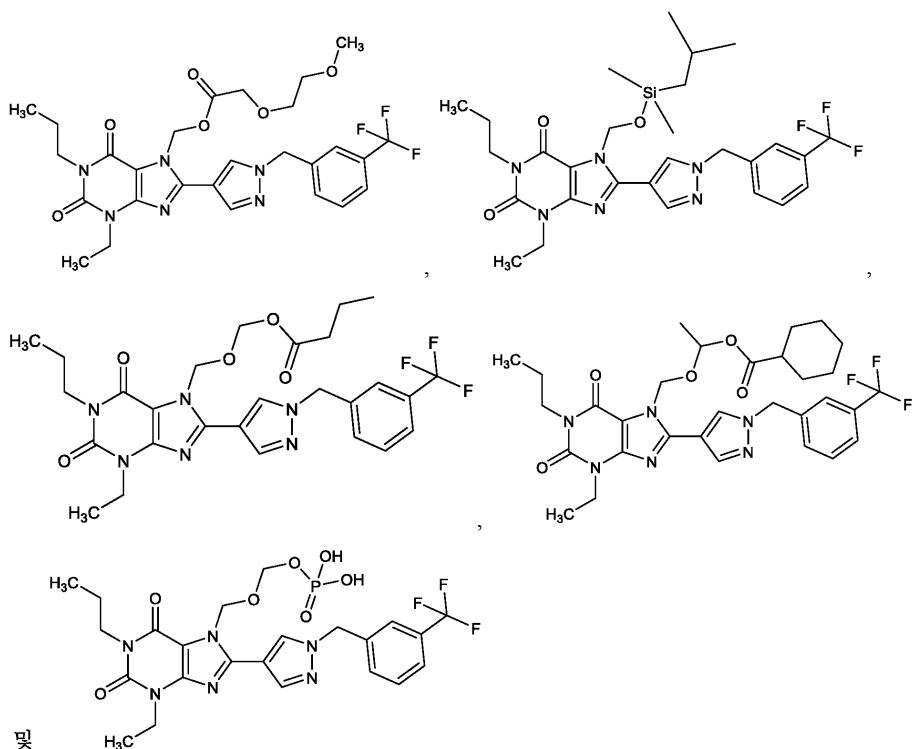
[0452] 식 중:

[0453] R⁵⁶, R⁵⁷, 및 R⁵⁸은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0454] 한 실시양태에서, R⁵⁶, R⁵⁷, 및 R⁵⁸은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기
기로 구성된 군으로부터 선택된다:



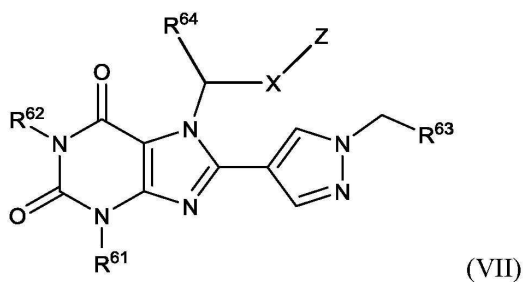
[0455]



[0456]

[0457]

한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물을 제공한다:



[0458]

[0459]

식 중:

[0460]

X 는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-CH_2-$, $-NR^{65}-$, $-S(O)_2-$, 및 결합으로부터 선택되며;

[0461]

Z 는 $-SO_2OH$ 또는 $-S(O)OH$ 이고;

[0462]

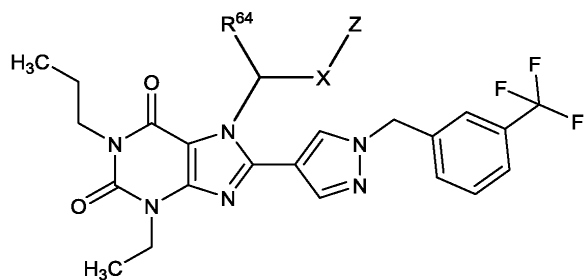
R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , 및 R^{65} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

[0463]

한 실시양태에서, R^{61} 및 R^{62} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{61} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{62} 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{63} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

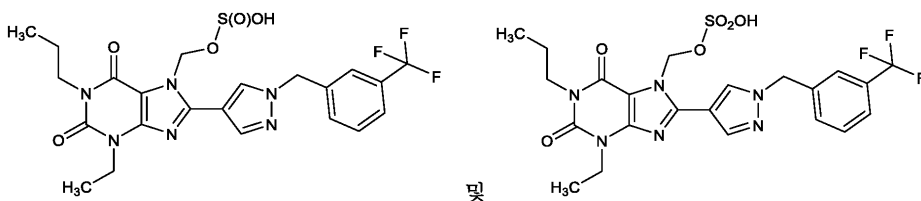
[0464]

한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



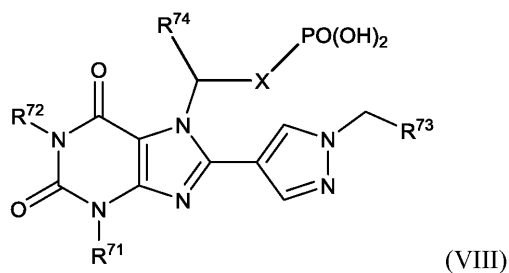
[0465]

[0466] 한 실시양태에서, R^{64} 는 수소 또는 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0467]

[0468] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물을 제공한다:



[0469]

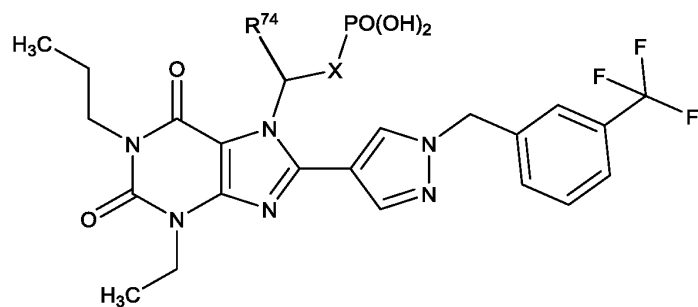
[0470] 식 중:

[0471] X 는 S, 치환 또는 비치환된 $-CH_2-$, $-NR^{75}-$, 및 $-S(O)_2-$ 로부터 선택되며;

[0472] R^{71} , R^{72} , R^{73} , R^{74} 및 R^{75} 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 아실로부터 선택된다.

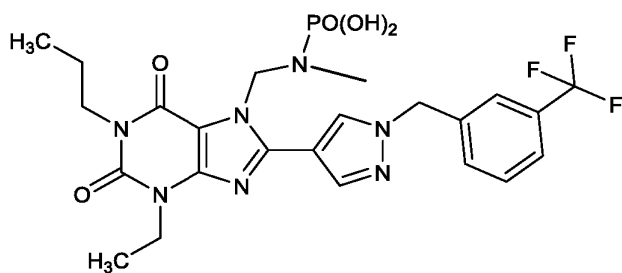
[0473] 한 실시양태에서, R^{71} 및 R^{72} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, R^{71} 은 에틸이다. 한 실시양태에서, R^{72} 는 n-프로필이다. 한 실시양태에서, R^{73} 은 3-(트리플루오로메틸)페닐이다.

[0474] 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



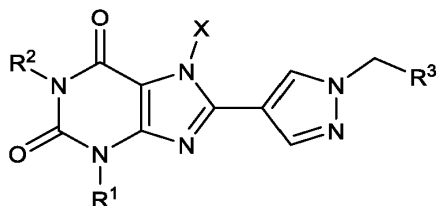
[0475]

[0476] 한 실시양태에서, R^{74} 는 수소 또는 저급 알킬이다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기로 표시된다:



[0477]

[0478] 본원에서 개시된 것은 화학식 (1)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (1)

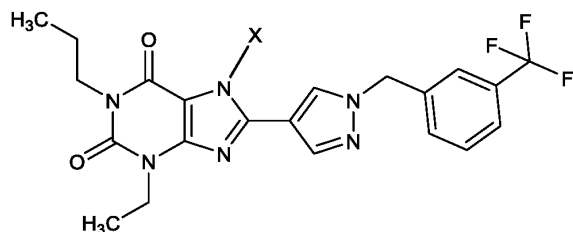
[0479]

[0480] 식 중:

[0481] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이며;

[0482] X는 H, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0483] 일부 경우에, R^1 은 비치환된 알킬, 바람직하게는 에틸이다. 일부 경우에, R^2 는 비치환된 알킬, 바람직하게는 프로필이다. 일부 경우에, R^3 은 치환된 아릴, 바람직하게는 3-(트리플루오로메틸)페닐이다. 일부 경우에, 화합물은 화학식 (2)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



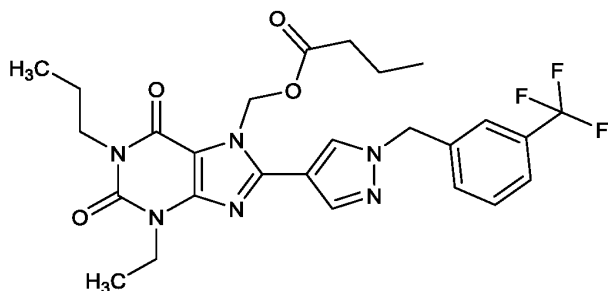
화학식 (2)

[0484]

[0485] 식 중:

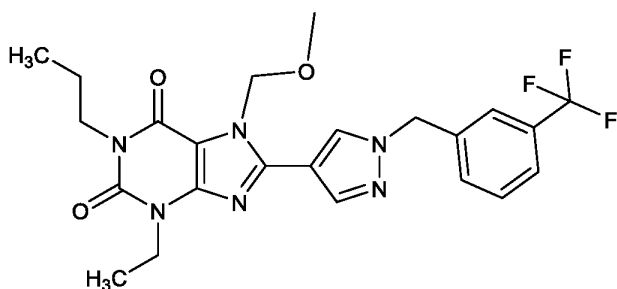
[0486] X는 H, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0487] 한 예에서, 프로드러그는 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0488]

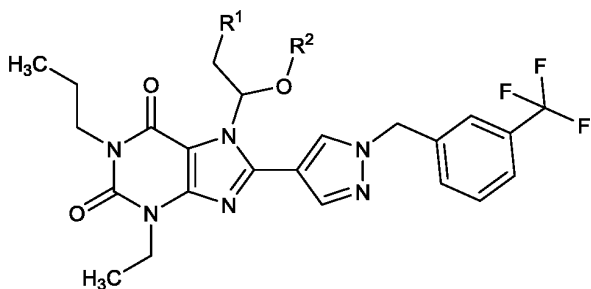
[0489] 한 예에서, 프로드러그는 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0490]

[0491]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (3)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0492]

화학식 (3)

[0493]

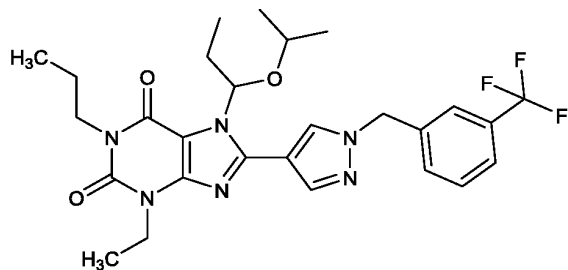
식 중:

[0494]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0495]

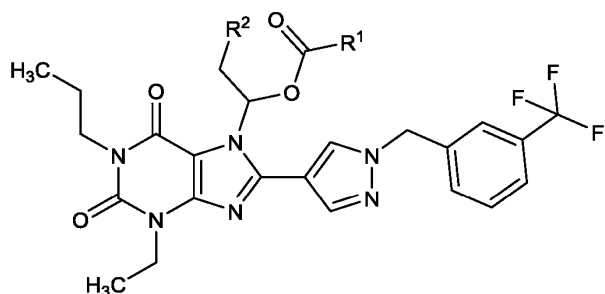
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0496]

[0497]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (4)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0498]

화학식 (4)

[0499]

식 중:

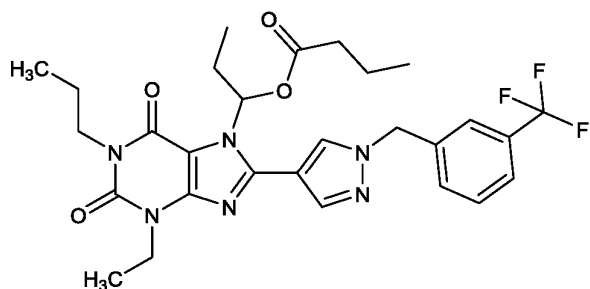
[0500]

R¹, 및 R²는 각각 독립적으로 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0501]

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물

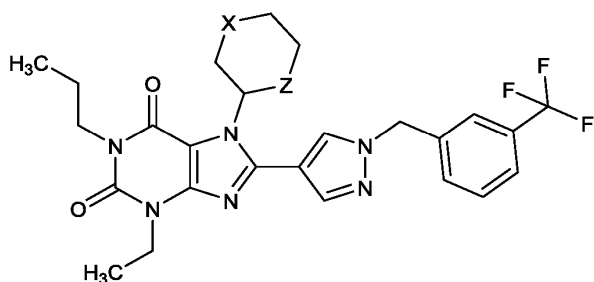
이다:



[0502]

[0503]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (5)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0504]

화학식 (5)

[0505]

식 중:

[0506]

X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, 또는 결합이고;

[0507]

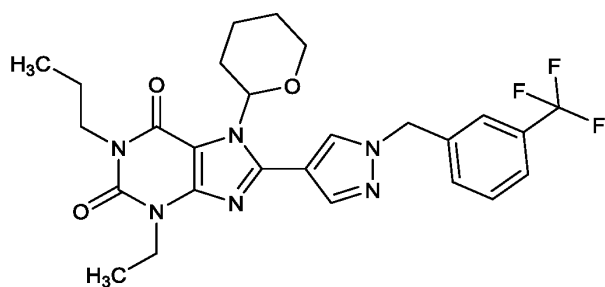
Z은 O 또는 S이며;

[0508]

R'는 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0509]

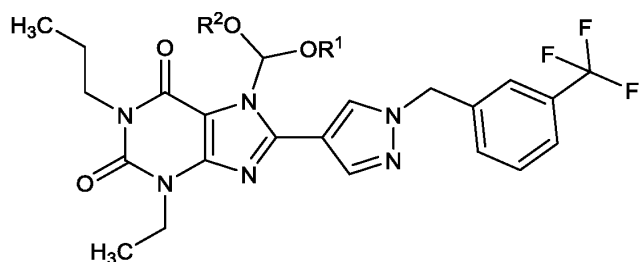
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0510]

[0511]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (6)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0512]

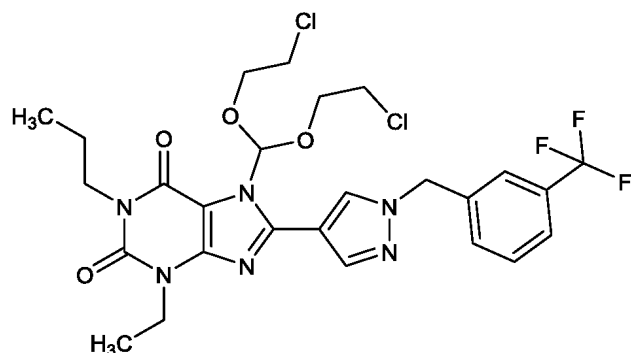
화학식 (6)

[0513]

식 중:

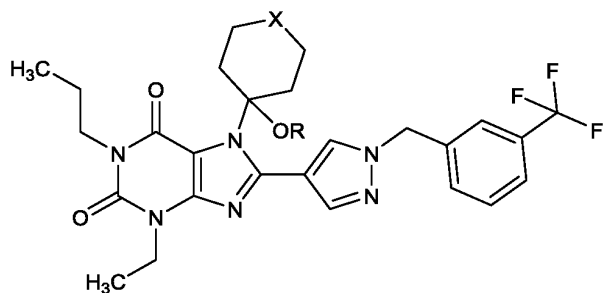
[0514] R^1 , 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0515] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0516]

[0517] 일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (7)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (7)

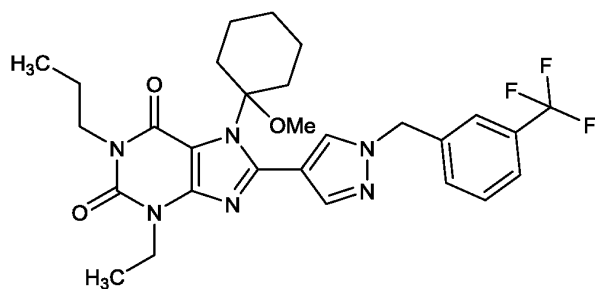
[0518]

[0519] 식 중:

[0520] X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-CH_2-$, $-NR'-$, $-S(O)_2-$, 또는 결합이고;

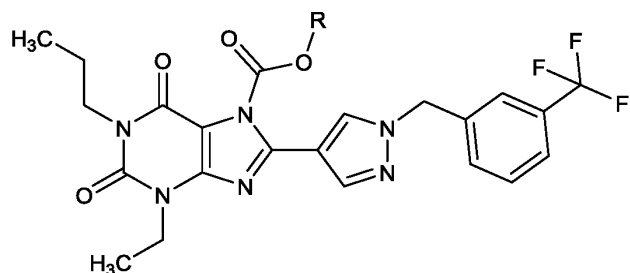
[0521] R 및 R'는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0522] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0523]

[0524] 일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (8)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

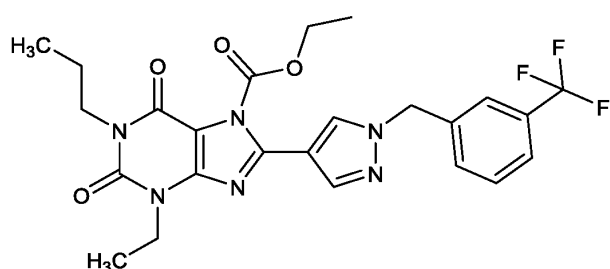


화학식 (8)

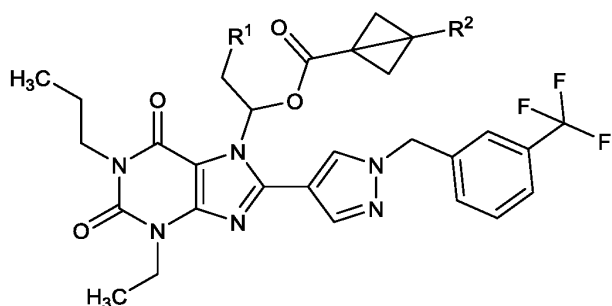
식 중:

R은 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (9)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

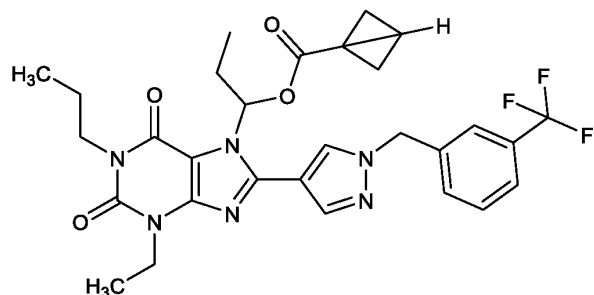


화학식 (9)

식 중:

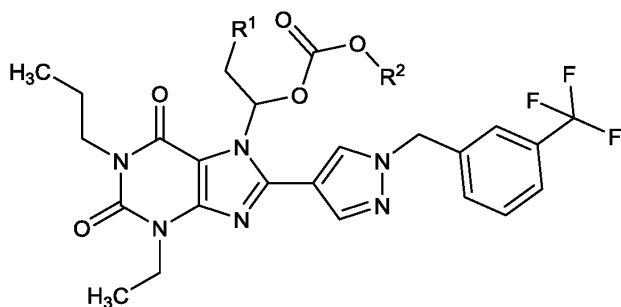
R^1 , 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (10)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염

또는 용매화물이다:

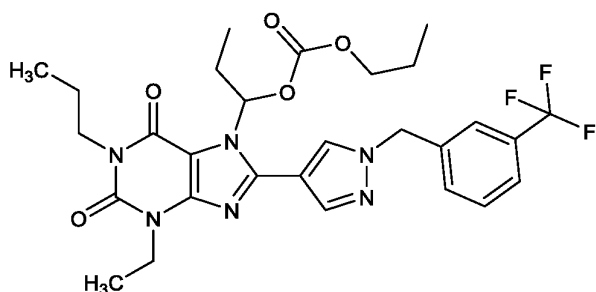


화학식 (10)

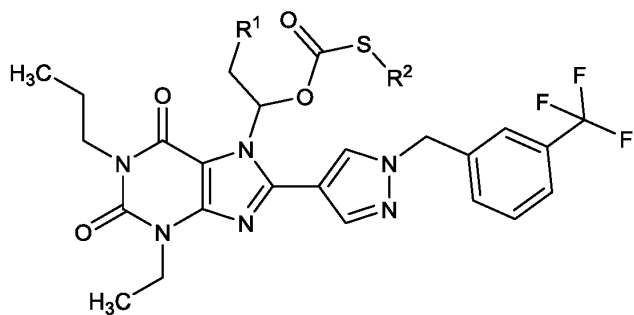
식 중:

R^1 , 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (11)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

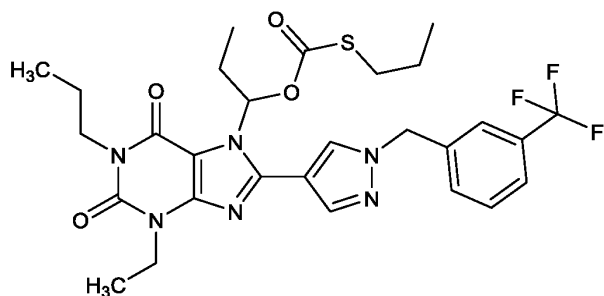


화학식(11)

식 중:

R^1 , 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

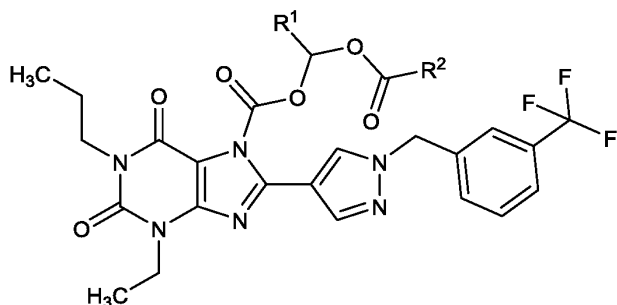
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0547]

[0548]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (12)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0549]

화학식 (12)

[0550]

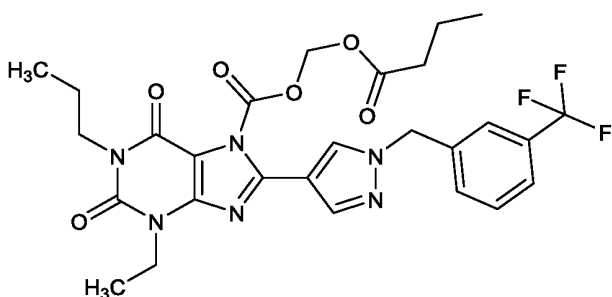
식 중:

[0551]

R^1 , 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0552]

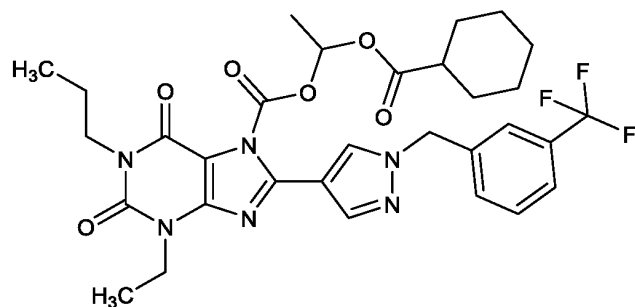
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0553]

[0554]

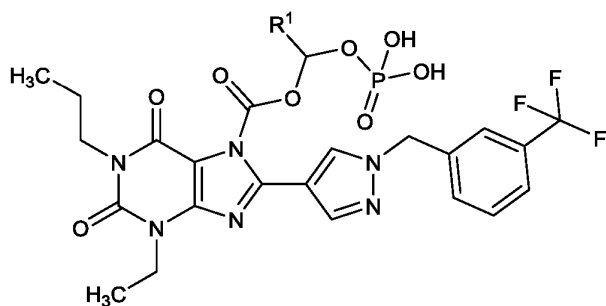
또 다른 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0555]

[0556]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (13)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

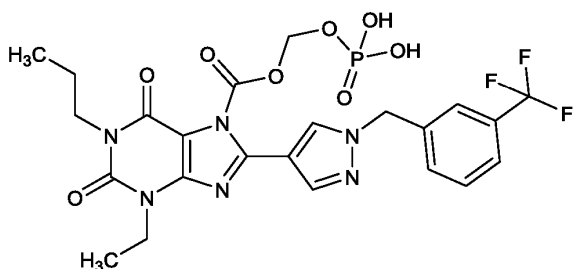


화학식 (13)

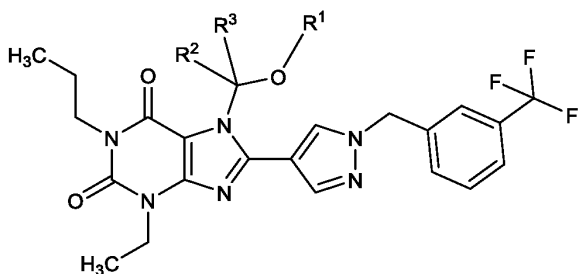
식 중:

R^1 은 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (14)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

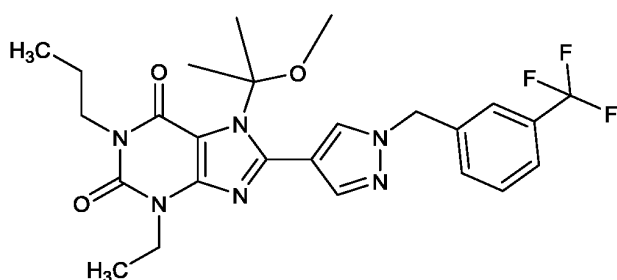


화학식 (14)

식 중:

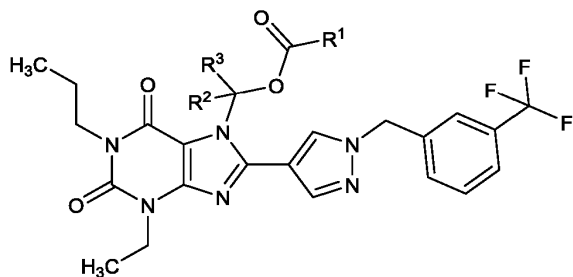
R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (15)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염

또는 용매화물이다:

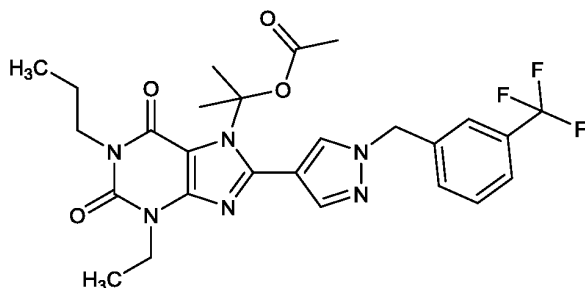


화학식 (15)

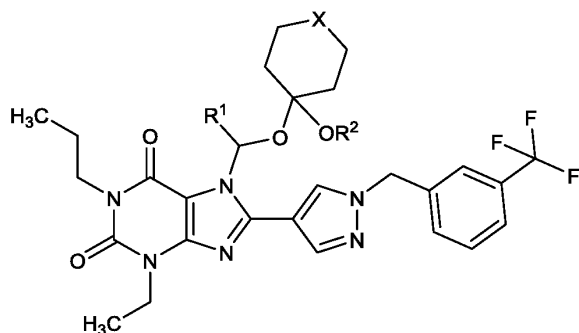
식 중:

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (16)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



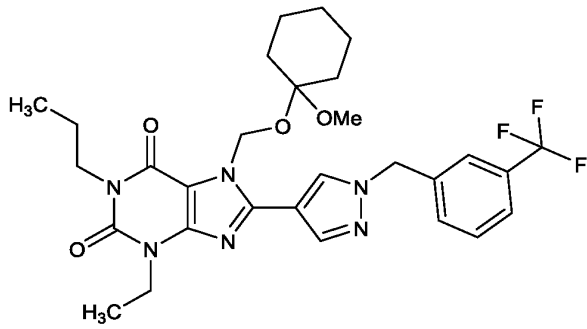
화학식 (16)

식 중:

X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-CH_2-$, $-NR'-$, $-S(O)_2-$, 또는 결합이고;

R^1 , R^2 , 및 R' 은 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

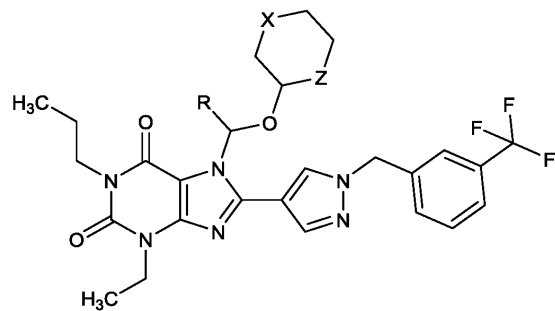
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0580]

[0581]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (17)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (17)

[0582]

[0583]

식 중:

[0584]

X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, 또는 결합이고;

[0585]

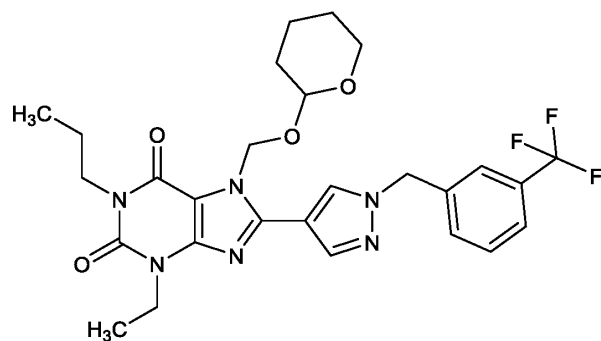
Z은 O 또는 S이며;

[0586]

R은 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0587]

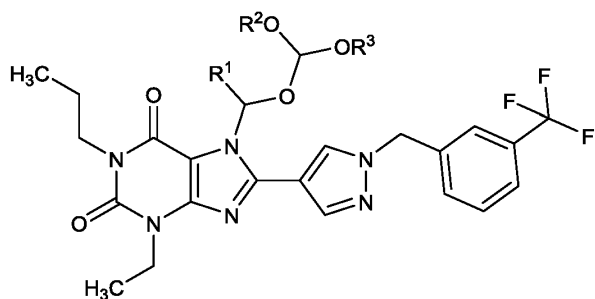
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0588]

[0589]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (18)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

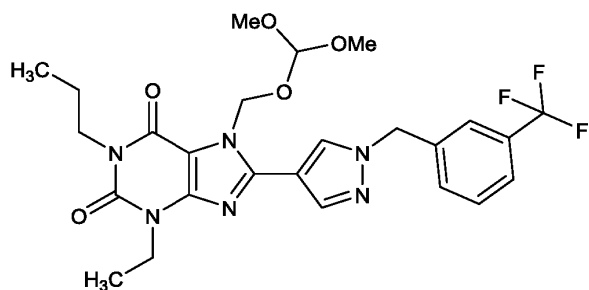


화학식 (18)

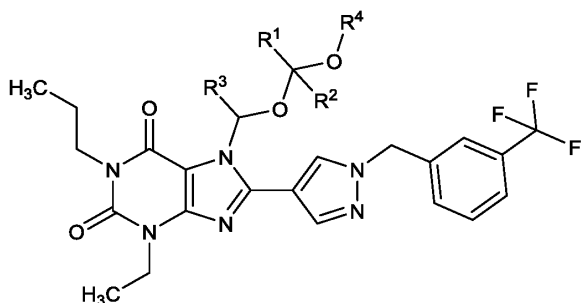
식 중:

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (19)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

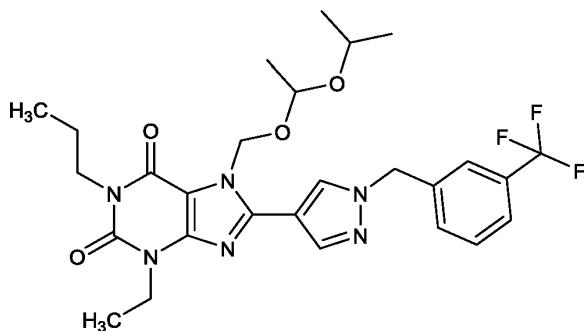


화학식 (19)

식 중:

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

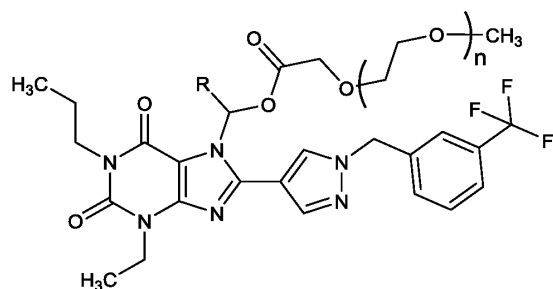
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0600]

[0601]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (20)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0602]

화학식 (20)

[0603]

식 중:

[0604]

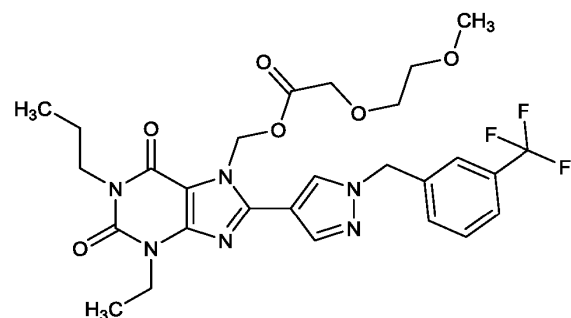
R은 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이고;

[0605]

n은 1-5 중 하나이다.

[0606]

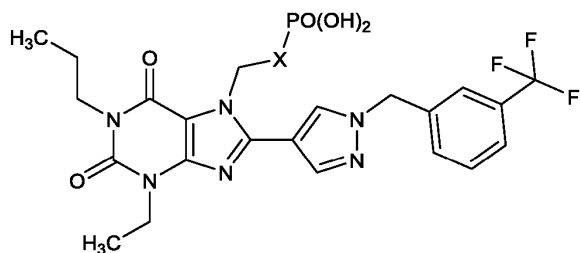
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0607]

[0608]

일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (21)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0609]

화학식 (21)

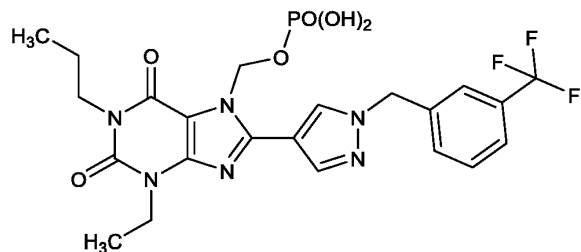
[0610]

식 중:

[0611] X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 이고;

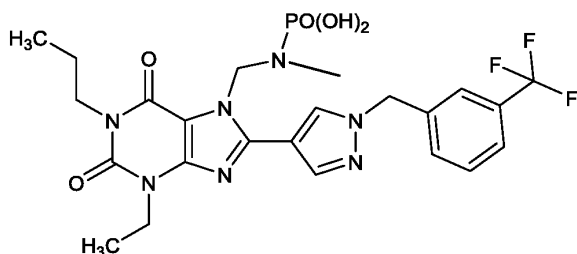
[0612] R'는 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0613] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



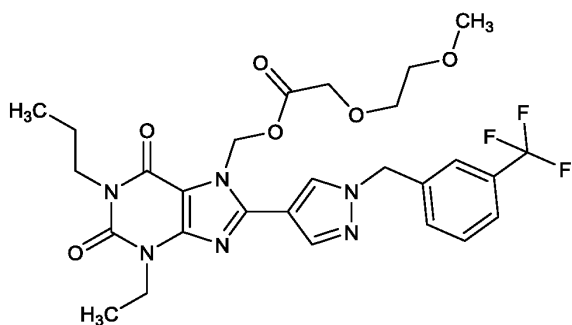
[0614]

[0615] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



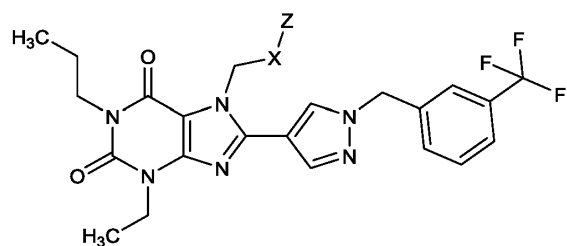
[0616]

[0617] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0618]

[0619] 일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (22)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (22)

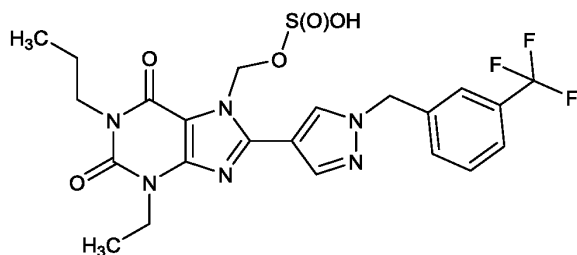
[0620]

[0621] 식 중: X는 O, S, 치환 또는 비치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, 또는 결합이고;

[0622] Z은 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 이며;

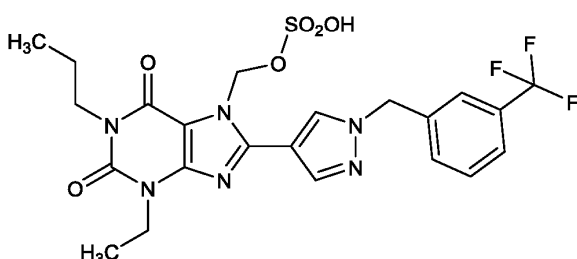
[0623] R'는 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0624] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



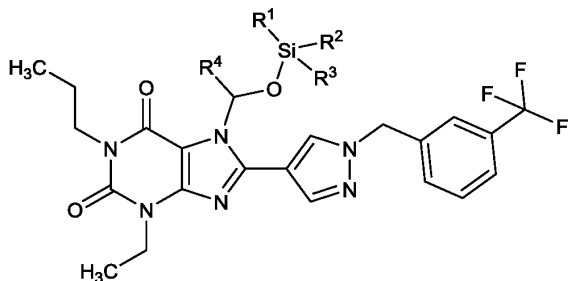
[0625]

[0626] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0627]

[0628] 일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (23)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



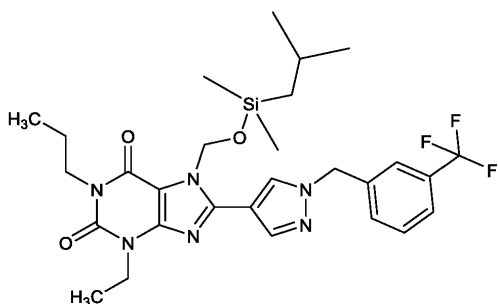
화학식 (23)

[0629]

[0630] 식 중:

[0631] R¹, R², R³, 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

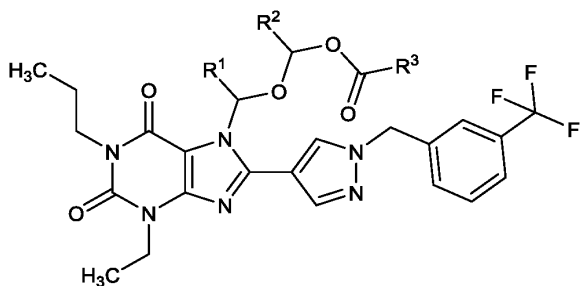
[0632] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0633]

[0634] 일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (24)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염

또는 용매화물이다:

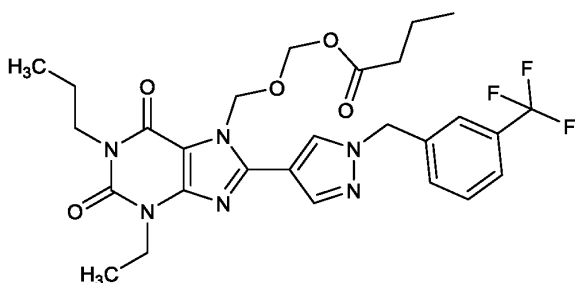


화학식 (24)

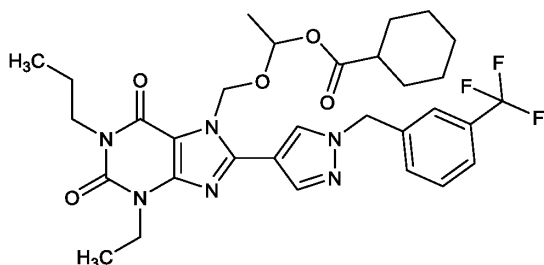
식 중:

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

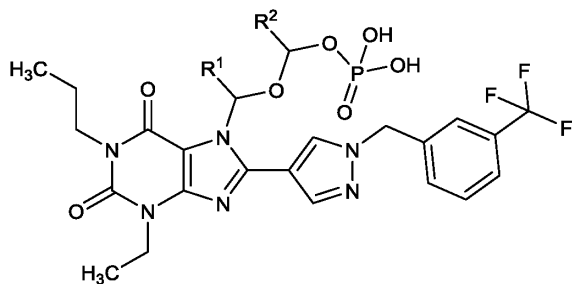
한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



일부 경우에, 본원에서 개시된 것은 하기 화학식 (25)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

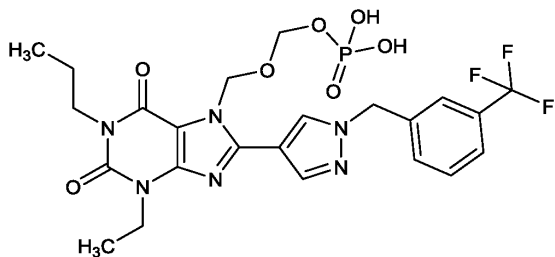


화학식 (25)

식 중:

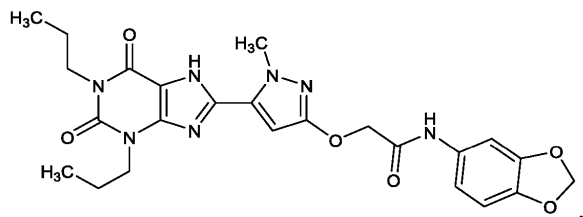
R^1 , 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 할로, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아실이다.

[0646] 한 예에서, 본원에서 개시된 것은 하기의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

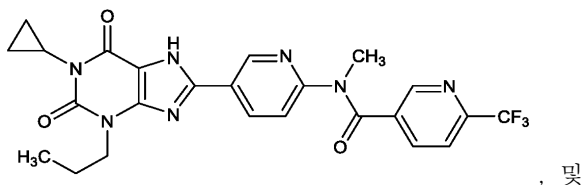


[0647]

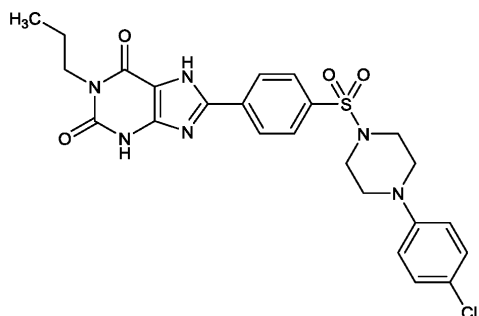
[0648] 일부 경우에, 또한 본원에서 개시된 것은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0649]



[0650]



[0651]

[0652] 이들 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 프로드러그는 7 위치에서 크산틴을 치환함으로써 화합물 1의 프로드러그와 유사한 방식으로 설계되고 합성될 수 있다.

[0653] 약학 조성물

[0654] 일부 실시양태에서, 본원에서 기재된 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 약학적으로 사용되는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 사용하여 종래의 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택한 투여 경로에 의존한다. 본원에서 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 찾을 수 있으며, 이러한 개시는 본원에서 참조로 포함된다.

[0655] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물에서 단독으로 또는 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위에 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0656] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 임의의 물리적 형태를 취할 수 있다.

경구 투여용 약학 조성물이 특히 바람직하다. 예를 들어, 이러한 약학 조성물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르를 포함한다.

[0657] 약제 과학에서 사용되는 공지의 제제화 방법에 따라 약학 조성물을 제조할 수 있다. 정제, chewable 정제, 캡슐 및 용액을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 모든 일반적인 유형의 조성물이 고려된다.

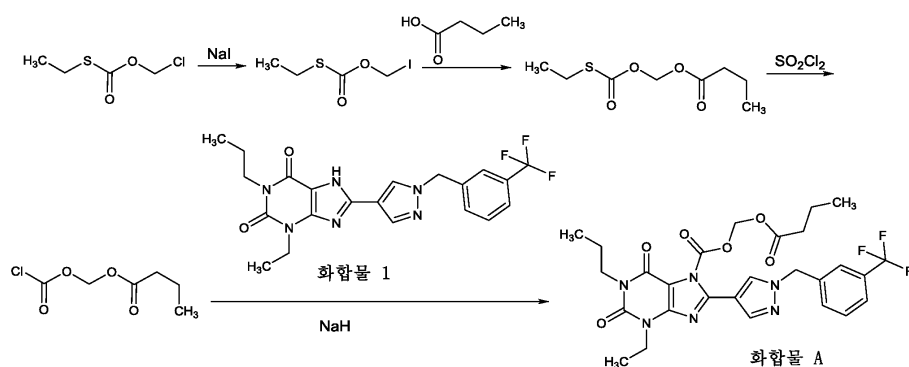
[0658] 캡슐은 본원에 기재된 화합물을 적절한 희석제와 혼합하고 적정량의 혼합물을 캡슐에 충전하여 제조할 수 있다. 정제는 직접 압축, 습식 과립화, 또는 건식 과립화에 의해 제조할 수 있다. 이들의 제제는 일반적으로 희석제, 결합제, 윤활제 및 붕해제뿐만 아니라 활성 치료제로서 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 정제 제제에서 윤활제는 정제와 펀치가 다이에 부착되는 것을 방지하는 데 도움이 될 수 있다. 정제 붕해제는 습윤되었을 때 팽윤하여 정제를 분해하고 화합물을 방출하는 물질이다. 장용성 제제는 위의 강산성 내용물로부터 활성 성분을 보호하고 위장관에서 붕해 및 흡수를 지연시키기 위해 종종 사용된다. 이러한 제제는 산성 환경에서 불용성이고, 염기성 환경에서 가용성인 중합체 필름으로 고체 제형을 코팅하여 생성된다. 정제는 종종 향미제 및 밀봉제로 당을 사용하여 코팅한다.

[0659] 실시예

[0660] 하기 실시예는 예시적인 목적으로만 제공되며 본원에서 제공된 청구항의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0661] **실시예 1 - 예시적인 화합물 A의 합성**

[0662] 화합물 A를 하기 도식에 따라 합성할 수 있다.

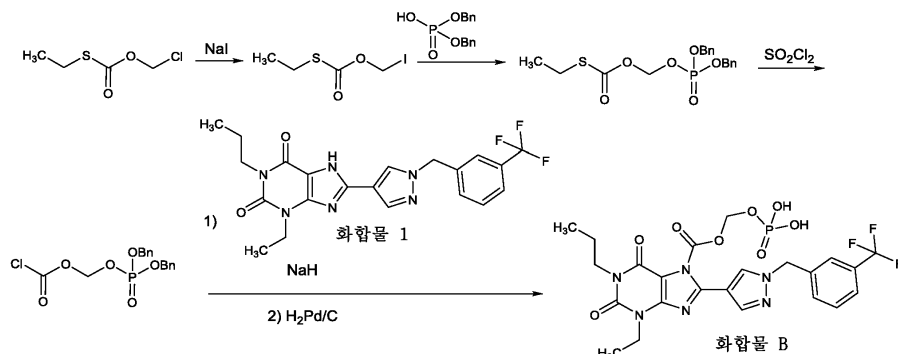


[0663]

[0664] 단계 1. 0-(클로로메틸) S-에틸 카르보노티오에이트, 요오드화나트륨 및 18-크라운-6을 톨루엔에 용해하고 약 100°C로 약 5시간 동안 가열하여 S-에틸 0-(요오도메틸)카르보노티오에이트를 수득한다. 단계 2. n-부티르산 및 테트라부틸 암모늄 비설페이트, 탄산나트륨을 메틸렌 클로라이드/물 중의 클로로(클로로메톡시)메탄 용액에 실온에서 첨가하고 밤새 교반하여 고체 (((에틸티오)카르보닐)옥시)메틸 부티레이트를 수득한다. 단계 3. 설푸릴산을 (((에틸티오)카르보닐)옥시)메틸 부티레이트의 용액에 약 -30°C에서 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 약 2시간 동안 교반하여 ((클로로카르보닐)옥시)메틸 부티레이트의 용액을 수득한다. 단계 4. ((클로로카르보닐)옥시)메틸 부티레이트를 DMF 중의 화합물 1 및 수소화나트륨의 용액에 실온에서 첨가하고 약 3시간 동안 교반하여 화합물 A를 수득한다.

[0665] **실시예 2-예시적인 화합물 B의 합성**

[0666] 화합물 B를 하기 도식에 따라 합성할 수 있다.

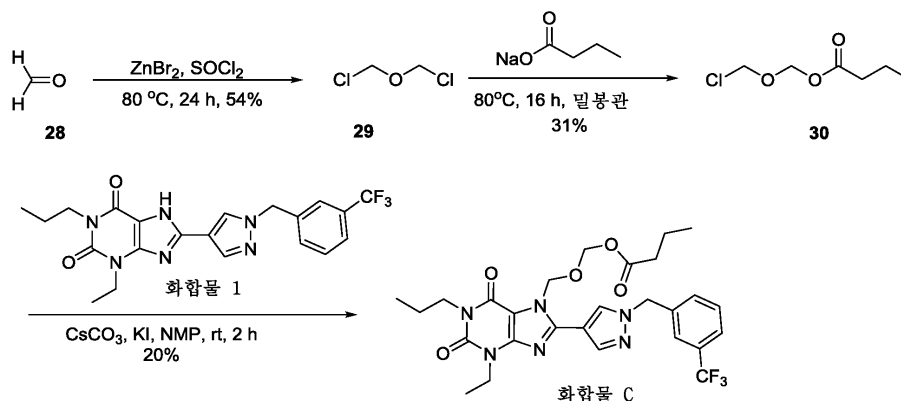


[0667]

[0668] 단계 1. O-(클로로메틸)S-에틸 카르보노티오에이트, 요오드화나트륨, 및 18-크라운-6을 톨루엔에 용해시키고 100℃로 5시간 동안 가열하여 S-에틸 O-(요오도메틸)카르보노티오에이트를 형성한다. 단계 2. S-에틸 O-(요오도메틸)카르보노티오에이트와 디벤질 히드로겐 포스페이트를 반응시켜 O-((비스(벤질옥시)포스포릴)옥시)메틸 S-에틸 카르보노티오에이트를 형성한다. 단계 3. 설푸릴산을 O-((비스(벤질옥시)포스포릴)옥시)메틸 S-에틸 카르보노티오에이트의 용액에 -30℃에서 첨가하고 실온으로 가온하며 2시간 동안 교반하여 ((비스(벤질옥시)포스포릴)옥시)메틸 카르보노클로리데이트를 수득한다. 단계 4. ((비스(벤질옥시)포스포릴)옥시)메틸 카르보노클로리데이트 및 화합물 1의 DMF 용액에 수소화나트륨을 실온에서 첨가한다. 용액을 3시간 동안 교반한다. DMSO 중의 Pd/C를 실온에서 H₂ 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하여 화합물 B를 수득한다.

[0669] 실시예 3 - 예시적인 화합물 C의 합성

[0670] 화합물 C를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0671]

[0672] 화합물 28(50.0 g, 1650 mmol, 1.0 eq) 및 티오닐 클로라이드(63.0 mL, 849.9 mmol, 0.5151 eq)의 용액에 브롬화아연(4.58 g, 19.99 mmol, 0.01212 eq)을 질소 대기하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 24h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 ¹H NMR로 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 생성된 혼합물을 증류(b.p. 103-104℃)로 분리하여 연황색 오일 및 백색 고체의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 여과하여 화합물 29(51.645 g, 54%)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0673] 헥산(50 mL) 중의 화합물 29(10.0 g, 87.72 mmol, 3.0 eq)의 용액에 밀봉관 내의 나트륨 부티레이트(3.2 g, 29.24 mmol, 1.0 eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 ¹H NMR로 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 생성된 혼합물을 여과하고 여액은 물로 증류하며 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 조 화합물 30(1.5 g, 31%)을 수득하였다.

[0674] ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ 5.51(d, J = 0.6 Hz, 2H), 5.42(d, J = 0.6 Hz, 2H), 2.36(td, J = 7.4, 0.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.61(m, 2H), 0.97(td, J = 7.4, 0.6 Hz, 3H).

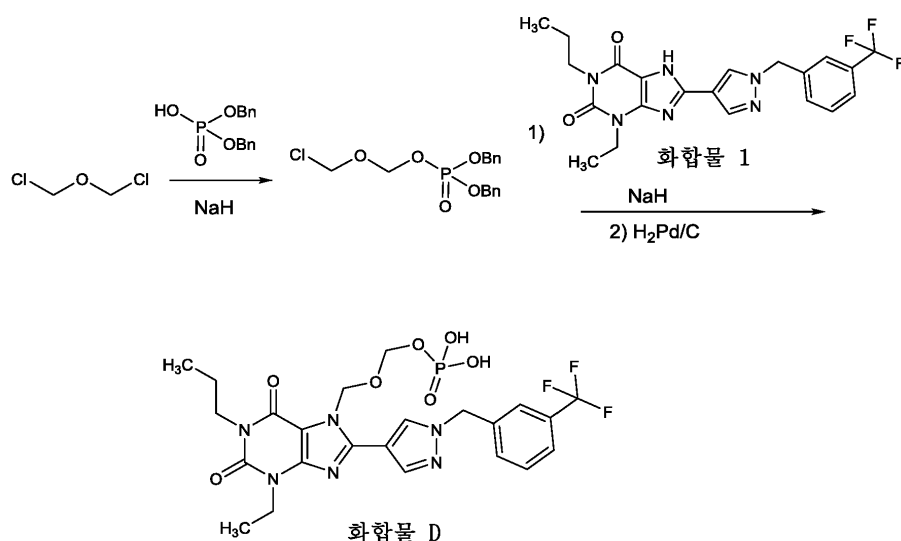
[0675] 1-메틸-2-피롤리디논(30 mL) 중의 화합물 30(1.1 g, 6.63 mmol, 1.2 eq), 화합물 1(2.5 g, 5.52 mmol, 1.0 eq), 탄산세슘(2.7 g, 8.28 mmol, 1.5 eq) 및 요오드화 칼륨(1.1 g, 6.63 mmol, 1.2 eq)의 혼합물을 실온에서

2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척, 무수 황산나트륨 상에서 건조 및 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 화합물 C를 백색 고체로서, 648 mg, 20% 수율로 수득하였다.

[0676] LC-MS: 577.25 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.12 - 8.04(m, 2H), 7.59(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.40(m, 3H), 5.91(s, 2H), 5.53(s, 2H), 5.42(s, 2H), 4.18(d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 2.16(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.68(dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.46(m, 2H), 1.34(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95(t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.84(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0677] 실시예 4 - 예시적인 화합물 D의 합성

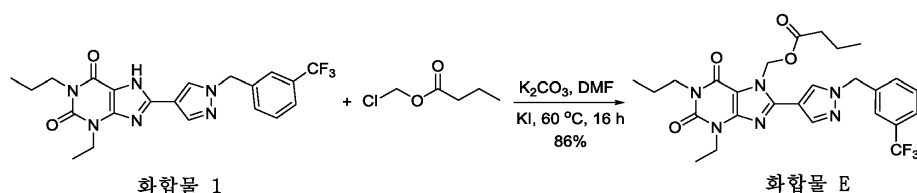
[0678] 화합물 D를 하기 도식에 따라 합성할 수 있다.



[0679] 단계 1. 클로로(클로로메톡시)메탄 및 디벤질 히드록젠 포스페이트를 용액중에서 교반하여 디벤질((클로로메톡시)메틸) 포스페이트를 수득한다. 단계 2. 수소화나트륨을 디벤질((클로로메톡시)메틸) 포스페이트 및 화합물 1의 DMF 용액에 실온에서 첨가한다. 반응물을 약 3시간 정도 교반한다. DMSO 중의 Pd/C를 첨가하고 H_2 하에 실온에서 약 5시간 동안 교반하여 화합물 D를 수득한다.

[0681] 실시예 5 - 예시적인 화합물 E의 합성

[0682] 화합물 E를 하기 단계에 따라 합성하였다.

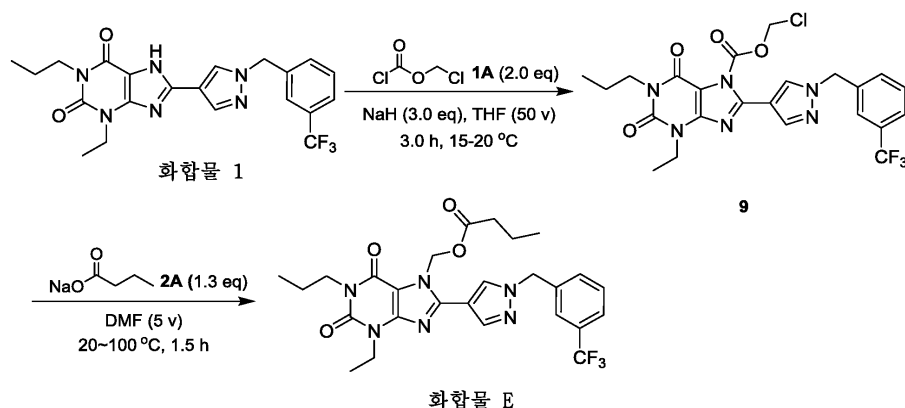


[0683] DMF(10 mL) 중의 화합물 1(400 mg, 0.897 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K_2CO_3 (371 mg, 2.69 mmol, 3.0 eq) 및 KI(15 mg, 0.0897 mmol, 0.1 eq)에 이어 클로로메틸 부티레이트(366 mg, 2.69 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고 혼합물은 60 °C에서 16h 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물은 30% 에틸아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 E(420 mg, 86%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0685] LCMS: $[M+1] = 547.45$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96(d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.63 - 7.44(m, 4H), 6.33(s, 2H), 5.41(s, 2H), 4.17(d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.90(m, 2H), 2.30(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.57(m, 4H), 1.34(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92(dt, J = 19.0, 7.5 Hz, 6H).

[0686] **실시예 6 - 예시적인 화합물 E의 대안적인 합성**

[0687] 화합물 E를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0688]

[0689] 무수 테트라히드로푸란(5.00 L) 중의 화합물 1(100 g, 224 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaH(26.9 g, 672 mmol, 60% 순도, 3.00 eq)를 15℃에서 첨가하였다. 반응물을 1h 동안 15-20℃에서 교반하였다. 화합물 1A(57.8 g, 448 mmol, 2.00 eq)를 15-20℃에서 적가하였다. 반응물을 20℃에서 2h 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC는 ~ 13 %의 화합물 1이 잔존하고 ~80%의 원하는 화합물 9가 검출되었음을 나타내었다. 12종의 반응물은 워크 업을 위해 조합하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액은 감압 하에 농축하여 잔류물(1.2 kg)을 수득하였다. 잔류물을 메틸 t-부틸 에테르(6.00 L)에 넣고 혼합물을 15℃에서 3h 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 여과 케이크는 건조하여 화합물 9(950 g, 1.76 mol, 65.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

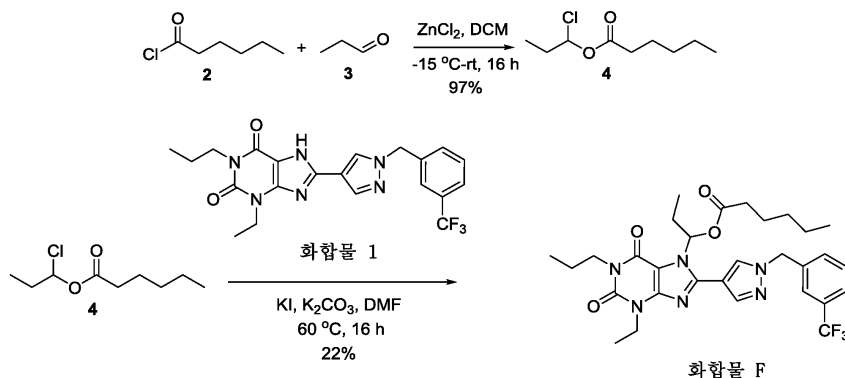
[0690] LCMS: (생성물 Rt = 1.498 min, M+1 = 539.1) ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.23(d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.62(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 3H), 5.96(s, 2H), 5.44(s, 2H), 4.21(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95-3.99(m, 2H), 1.64-1.74(m, 2H), 1.37(t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0691] DMF(250 mL) 중의 화합물 9(50.0 g, 92.8 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 화합물 2A(13.3 g, 121 mmol, 1.30 eq)를 한 번에 20℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃(내부 온도)에서 1.5h 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 19종의 반응물은 워크 업을 위해 조합하였다. 혼합물을 20℃로 냉각하고 현탁액은 여과하였다. 여액은 역상 HPLC를 사용하여 정제하였다. 수성 상(~20.0 L)은 45℃에서 진공 농축하고 이것을 에틸 아세테이트(5.00 L x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수(3.00 L)로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과 및 45℃에서 진공 농축하였다. 이소프로필 에테르(4.00 L)를 잔류물에 첨가하고 6h 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 15℃로 냉각하고 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고 45℃에서 건조하여 화합물 E(417 g, 697 mmol, 39.6% 수율, 98.8% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0692] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.98(s, 2H), 7.62(d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.47-7.56(m, 3H), 6.35(s, 2H), 5.44(s, 2H), 4.18(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96-4.00(m, 2H), 2.33(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.70(m, 4H), 1.35(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96(t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.91(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0693] **실시예 7 - 예시적인 화합물 F의 합성**

[0694] 화합물 F를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0695]

[0696]

DCM(10 mL) 중의 화합물 2(1 g, 7.46 mmol, 1.0 eq)의 용액에 ZnCl_2 (20 mg, 0.149 mmol, 0.02 eq)를 첨가하였다. 실온에서 15 min 동안 교반 후, 혼합물을 -15°C 로 냉각하였다. 그 후 화합물 3(433 mg, 7.46 mmol, 1.0 eq)을 15 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물 실온으로 가온하고 실온에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 조 화합물 4(1.4 g, 97%)를 수득하였다.

[0697]

DMF(10 mL) 중의 화합물 1(808 mg, 1.81 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K_2CO_3 (750 mg, 5.44 mmol, 3.0 eq) 및 KI(30 mg, 0.181 mmol, 0.1 eq)에 이어 화합물 4(1.044 g, 5.44 mmol, 3.0 eq)를 첨가하고, 혼합물은 60°C 에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 고체를 여과 제거하고 여액은 감압 하에 농축하였다. 잔류물은 30% 에틸아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 F(237 mg, 22%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0698]

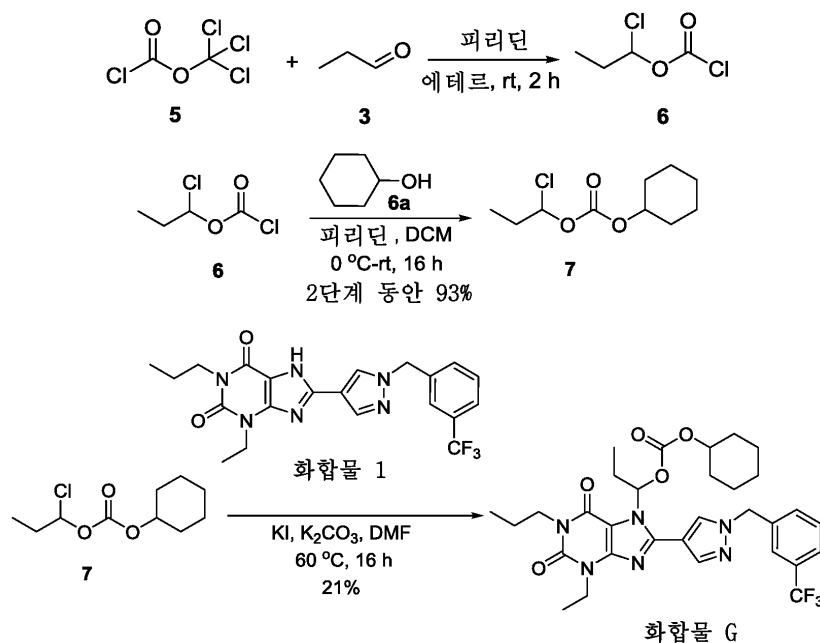
LCMS: $[M+1] = 603.45$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96(d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.63 - 7.44(m, 4H), 6.33(s, 2H), 5.41(s, 2H), 4.17(d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 - 3.90(m, 2H), 2.30(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.72 - 1.57(m, 4H), 1.34(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92(dt, $J = 19.0, 7.5$ Hz, 6H).

[0699]

실시예 8 - 예시적인 화합물 G의 합성

[0700]

화합물 G를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0701]

[0702]

디에틸 에테르(20 mL) 중의 화합물 5(2 g, 10.20 mmol, 1.0 eq), 화합물 3(947 mg, 16.33 mmol, 1.6 eq) 및 피리딘(81 mg, 1.02 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 6을 수득하고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

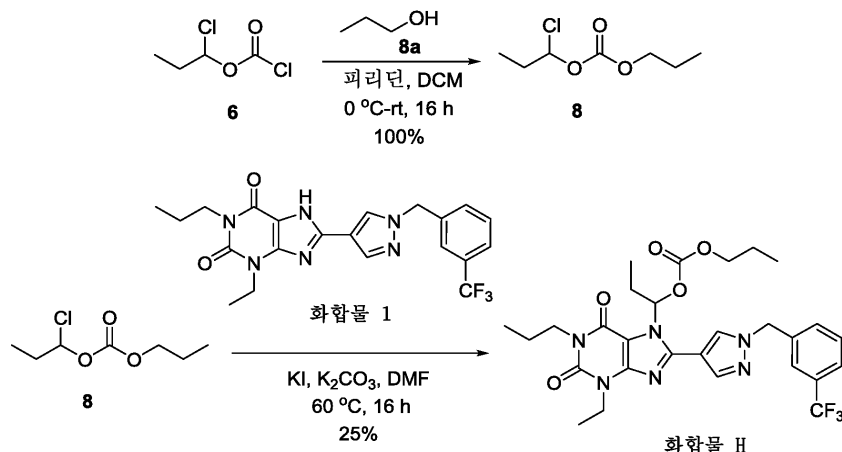
[0703] DCM(20 mL) 중의 이전 단계로부터의 조 화합물 6의 혼합물에 연속적으로 피리딘(1.6 g, 20.40 mmol, 2.0 eq) 및 DCM(10 mL) 중의 화합물 6a(1.07 g, 10.71 mmol, 1.05 eq) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 1 N HCl로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압 하에 농축하여 조 화합물 7(2.1 g, 93%)을 수득하였다.

[0704] DMF(20 mL) 중의 화합물 1(1.06 g, 2.38 mmol, 1.0 eq)의 용액에 KI(395 mg, 0.238 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 15 min 동안 교반 후, K₂CO₃(983 mg, 7.13 mmol, 3.0 eq) 및 화합물 7(2.1 g, 9.50 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 G(316 mg, 21%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0705] LCMS: [M+1] = 631.55; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.11(s, 2H), 7.67 - 7.40(m, 4H), 5.42(s, 2H), 5.29(d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 4.16(d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.97(dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 2H), 2.14(s, 2H), 1.88(s, 1H), 1.68(dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 5H), 1.49(s, 1H), 1.41(d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.33(t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.25 - 1.14(m, 3H), 0.94(t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.83(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0706] 실시예 9 - 예시적인 화합물 H의 합성

[0707] 화합물 H를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0708]

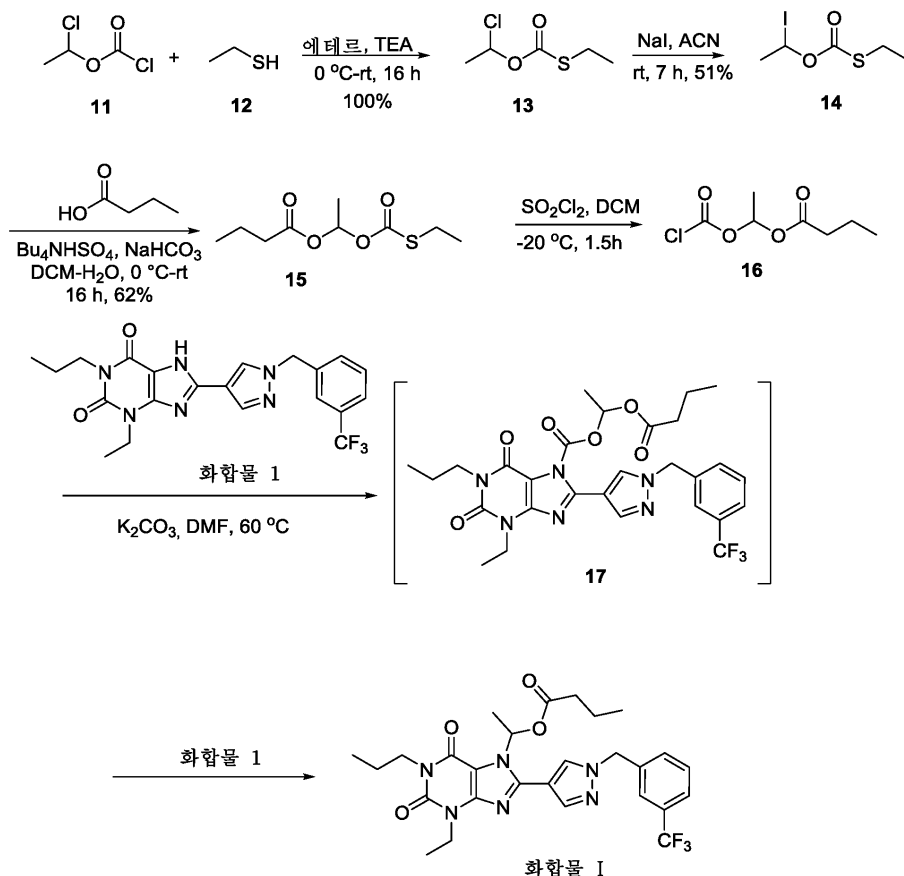
[0709] DCM(20 mL) 중의 이전 단계로부터의 조 화합물 6(1.5 g, 9.62 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 피리딘(1.52 g, 19.23 mmol, 2.0 eq) 및 DCM(5 mL) 중의 화합물 8a(606 mg, 10.10 mmol, 1.05 eq)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 1 N HCl로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압 하에 농축하여 조 화합물 8(2.1 g, 100%)을 수득하였다.

[0710] DMF(20 mL) 중의 화합물 1(1.36 g, 2.92 mmol, 1.0 eq)의 용액에 KI(48 mg, 0.292 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 15 min 동안 교반 후, K₂CO₃(1.2 g, 8.76 mmol, 3.0 eq) 및 화합물 8(2.1 g, 11.67 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 H(462 mg, 25%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0711] LCMS: [M+1] = 592.50; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.10(s, 2H), 7.58 - 7.46(m, 4H), 5.42(s, 2H), 4.17-3.92(m, 7H), 2.21-2.13(m, 2H), 1.69-1.58(m, 4H), 1.35(m, 3H), 0.87-0.82(m, 9H).

[0712] 실시예 10 - 예시적인 화합물 I의 합성

[0713] 화합물 I을 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0714]

[0715] 에테르(10 mL) 중의 화합물 11(2.17 g, 34.97 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민(3.54 g, 34.97 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0°C 로 냉각하고 에테르(60 mL) 중의 화합물 12(5.0 g, 34.97 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0°C 에서 30 min 동안 교반하고 실온으로 가온하며 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 ^1H NMR로 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 조 화합물 13(6.2 g, 100%)을 녹색오일로서 수득하였다.

[0716] 아세토니트릴(50 mL) 중의 화합물 13(5.0 g, 29.76 mmol, 1.0 eq)의 용액에 요오드화나트륨(22.3 g, 148.8 mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 7h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 ^1H NMR로 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 감압 하에 농축하여 아세토니트릴 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 조 화합물 14(4.0 g, 51%)를 수득하였다.

[0717] 디클로로메탄(200 mL/100 mL) 중의 부티르산(21.0 g, 238.5 mmol, 2.0 eq)의 용액을 0°C 로 냉각하고 및 테트라부틸암모늄 히드로젠 설페이트(81.0 g, 238.5 mmol, 2.0 eq) 및 중탄산나트륨(40.1 g, 476.9 mmol, 4.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하며 실온에서 1h 동안 교반하였다. 화합물 14(32.0 g, 119.2 mmol, 1.0 eq)의 용액을 그 후 이 온도에서 첨가하고 혼합물을 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(페트롤럼 에테르 중 0-1% 에틸아세테이트)로 정제하였다. 원하는 화합물 15를 황색 오일로서, 17.0 g, 62% 수율로 수득하였다.

[0718] LCMS: 221.25 [M+1]. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.93(q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.80(m, 2H), 2.29(td, J = 7.3, 3.0 Hz, 2H), 1.64(dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.48(d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.34 - 1.27(m, 3H), 0.93(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0719] DCM(5 mL) 중의 화합물 15(0.5 g, 2.27 mmol)의 교반 용액에 설푸릴 클로라이드(0.60 g, 4.52 mmol)를 -25°C 에서 첨가하고 반응물은 동일 온도에서 1.5h 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 화합물 16(0.52 g)을 수득하였다.

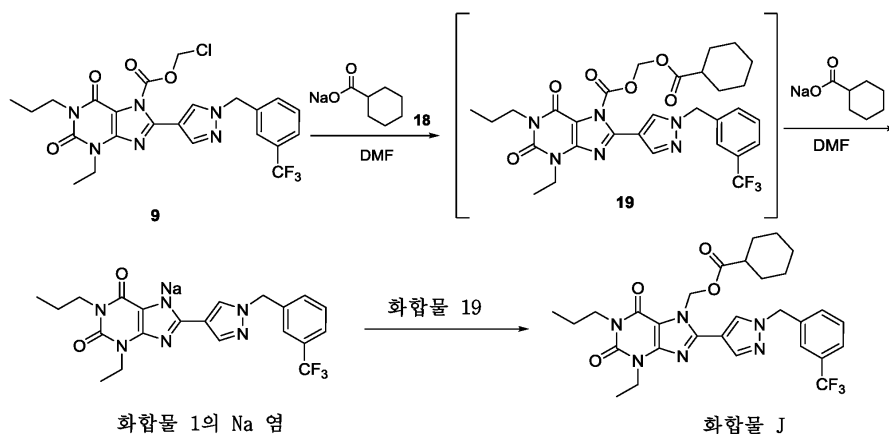
화합물 16은 더 사용할 수 있을 만큼 충분히 순수하였다.

[0720] DMF(5 mL) 중의 화합물 1(0.5 g, 1.12 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (0.31g, 2.24 mmol)에 이어 화합물 16(0.65 g, 3.36 mmol)을 실온에서 첨가하였으며 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 반응물은 LCMS를 사용하여 모니터링 하였다. LCMS는 거의 ~5% 전환을 나타내었다. 반응물을 에틸아세테이트로 희석하고 물을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수성층은 에틸아세테이트(15 x 2)로 세척하였다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하였다. 고체 잔류물에 에틸아세테이트 및 헥산의 1:1 혼합물을 첨가하고 고체 화합물 1을 여과하였다. 여액을 농축하고 10-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep-HPLC를 사용한 정제로 화합물 I(35 mg, 5%)를 수득하였다.

[0721] LC-MS: 561.3(M+1). ^1H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.64 - 7.49(m, 4H), 7.34(q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 4.17(q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02-3.97(m, 2H), 2.33 - 2.22(m, 2H), 1.87(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.73-1.44(m, 2H), 1.62-1.55(m, 2H), 1.34(t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96(t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0722] 실시예 11 - 예시적인 화합물 J의 합성

[0723] 화합물 J를 실시예 9와 유사한 방식으로 하기 단계에 따라 합성하였다.



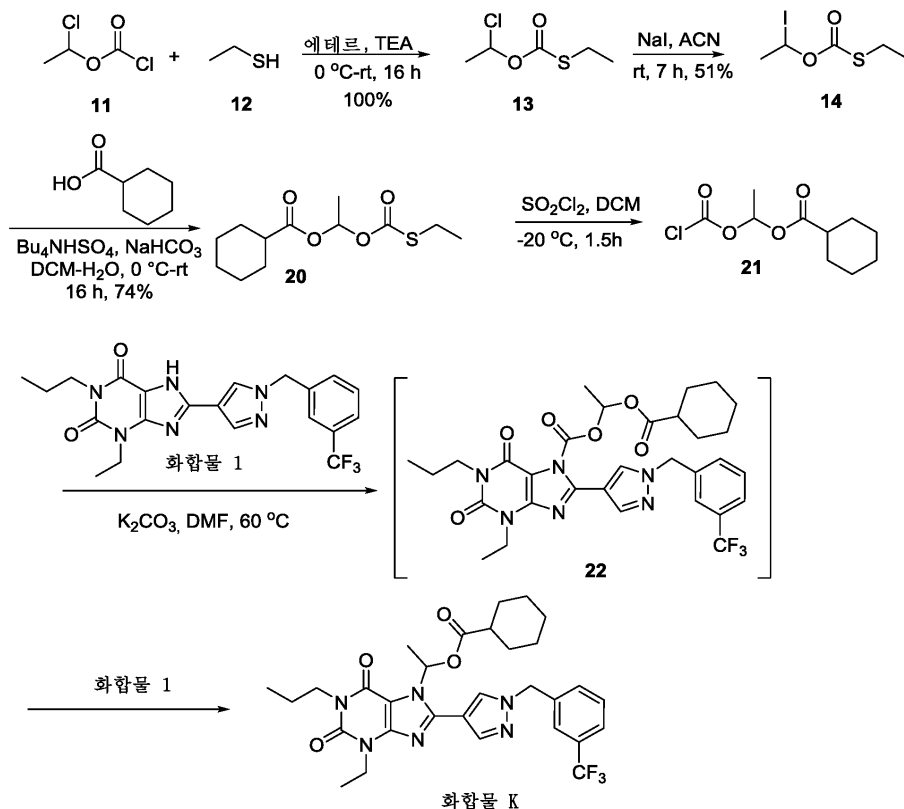
[0724]

[0725] 화합물 9(0.3 g, 0.55 mmol) 및 18(0.08 g, 0.71 mmol)의 혼합물을 DMF 중에서 1h 동안 80℃에서 가열하였다. LCMS는 화합물 J로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응물은 중간체 화합물 19를 형성하는 것으로 여겨지며, 이것은 화합물 18과 더 반응하여 화합물 1의 나트륨염을 형성한다. 화합물 1의 나트륨염은 중간체 화합물 19와 반응하여 화합물 J를 형성한다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물은 10-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 J(140 mg, 43%)를 수득하였다.

[0726] LC-MS: 587.3(M+1). ^1H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.97(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.72 - 7.42(m, 4H), 6.33(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.18(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.90(m, 2H), 2.39 - 2.27(m, 1H), 1.85-1.69(m, 8H), 1.36(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 - 1.14(m, 4H), 0.96(t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0727] 실시예 12 - 예시적인 화합물 K의 합성

[0728] 화합물 K를 실시예 10과 유사한 방식으로 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0729]

[0730] 디클로로메탄(30 mL/15 mL) 중의 시클로헥실 카르복실산(2.6 g, 29.85 mmol, 2.0 eq)의 용액을 0°C로 냉각하고 테트라부틸암모늄 히드로젠 설페이트(10.1 g, 29.85 mmol, 2.0 eq) 및 중탄산나트륨(5.0 g, 59.70 mmol, 4.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하며 1h 동안 교반하였다. 화합물 14(4.0 g, 14.93 mmol, 1.0 eq)의 용액을 그 후 첨가하고 혼합물을 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르 중의 0-1% 에틸아세테이트)로 정제하였다. 원하는 화합물 20을 무색 오일로서, 2.98 g, 74% 수율로 수득하였다.

[0731] LC-MS: 283.05 [M+23]⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 6.91(d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.85(qd, J = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 2.33 - 2.24(m, 1H), 1.88(d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.69(m, 2H), 1.47(d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.43(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.29(dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 4H), 1.25 - 1.20(m, 3H).

[0732] DCM(5 mL) 중의 화합물 20(0.5 g, 2.27 mmol)의 교반 용액에 설푸릴 클로라이드(0.60 g, 4.52 mmol)를 -25°C에서 첨가하고 반응물을 동일 온도에서 1.5h 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 화합물 21(0.52 g)을 수득하였다. 화합물 21은 더 사용할 수 있을 만큼 충분히 순수하였다.

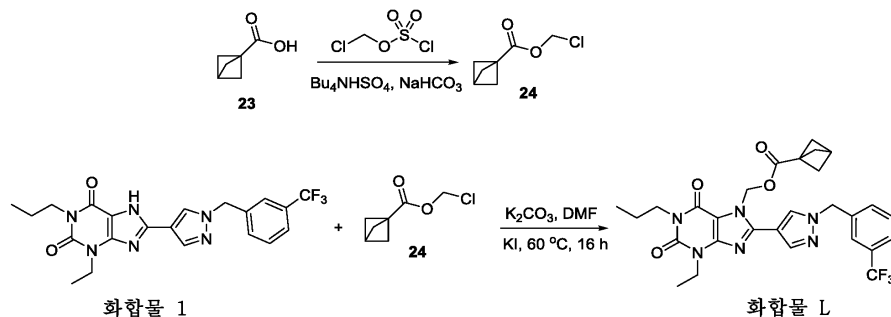
[0733] DMF(5 mL) 중의 화합물 1(0.5 g, 1.12 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.31g, 2.24 mmol)을 첨가하고 이어서 화합물 21(0.65 g, 3.36 mmol)을 실온에서 첨가하며 반응물은 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응물은 LCMS를 사용하여 모니터링하였다. LCMS는 거의 ~10-15% 전환을 나타내었다. 반응물을 에틸아세테이트로 희석하고 물을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 에틸아세테이트(15mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 에틸아세테이트와 조합하고, 세척하며 진공하에 용액을 건조하기 전에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체 잔류물에 에틸아세테이트 및 헥산의 1:1 혼합물을 첨가하고 고체 화합물 1을 여과로 제거하였다. 여액을 농축하고 10-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 K(72 mg, 10%)를 수득하였다.

[0734] LC-MS: 601.3(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.67 - 7.43(m, 4H), 7.24(q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 4.17(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13-3.97(m, 2H), 2.36-2.24(m, 1H), 1.89(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.83-1.62(m, 8H), 1.34(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.09(m, 4H), 0.96(t, J =

7.4 Hz, 3H).

[0735] **실시예 13 - 예시적인 화합물 L의 합성**

[0736] 화합물 L을 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0737]

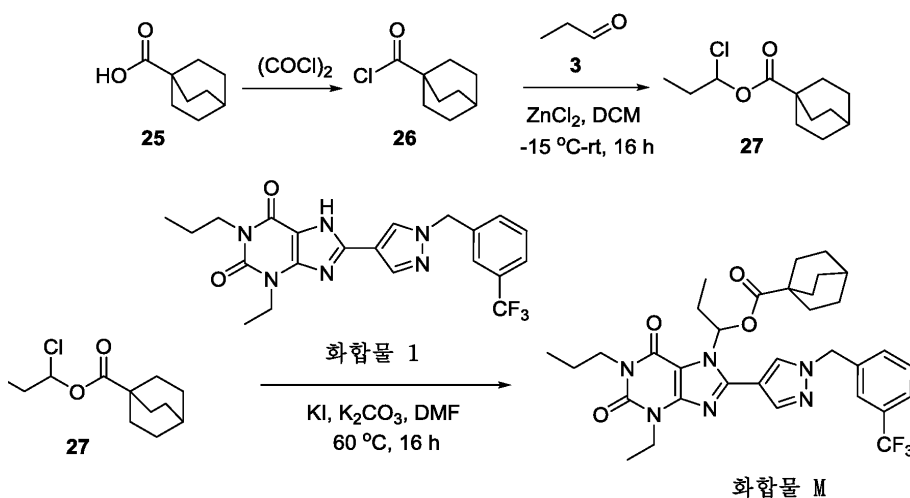
[0738] DCM:H₂O(1:1, 6.6 mL) 중의 산 23(150 mg, 1.34 mmol), 테트라부틸암모늄 히드로젠 설페이트(45.4 mg, 0.1 eq) 및 NaHCO₃(566 mg, 5 eq)의 혼합물에 DCM(1.1 mL) 중의 클로로메틸 클로로설페이트(222 mg, 1 eq)의 용액을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석, 염수로 세척, Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과 및 농축하였다. 조 혼합물을 DCM 중에서 용해시키고 DCM으로 용리하는 소량의 실리카 겔(피펫 사용함)을 통과시켰다. 농축 후, 125 mg의 화합물 24를 무색 오일로서 수득하였다.

[0739] 화합물 24(117 mg, 1.5 eq)를 화합물 1(215 mg, 0.49 mmol), K₂CO₃(206 mg, 3 eq), 및 무수 DMF(8.1 mL)와 조합하였다. 반응 혼합물을 14hr 동안 60 °C로 가열, 셀라이트를 통해 여과, 및 농축하였다. FCC(SiO₂: 30-50% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 134 mg의 원하는 생성물(약 93% 순도)을 제공하였다. 고체를 Prep-HPLC(0.1% 포름산 중의 H₂O/CH₃CN, 10-100, 20 mL/min, 30 min)를 통해 정제하였다. 동결 건조 후, 92 mg의 화합물 L을 백색 고체(96% 순도)로서 수득하였다.

[0740] LCMS: [M+H]⁺ = 571. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.97(s, 2H), 7.62(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 3H), 6.32(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.18(q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.97(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40(s, 1H), 2.04(s, 6H), 1.62-1.75(m, 2H), 1.35(t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95(t, J = 7.5 Hz, 3H)

[0741] **실시예 14 - 예시적인 화합물 M의 합성**

[0742] 화합물 M을 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0743]

[0744] 무수 Et₂O(17 mL) 중의 화합물 25(548 mg, 3.56 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.61 mL, 2 eq)를 실온에서 첨가하고, 이어서 3방울의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4hr 동안 교반 및 농축하였다. 조 화합물 26을 무수 DCM(11 mL) 중에 용해시키고, 무수 ZnCl₂(10.3 mg, 0.02 eq)를 첨가하며, -15 °C로 냉각하고, 프로판

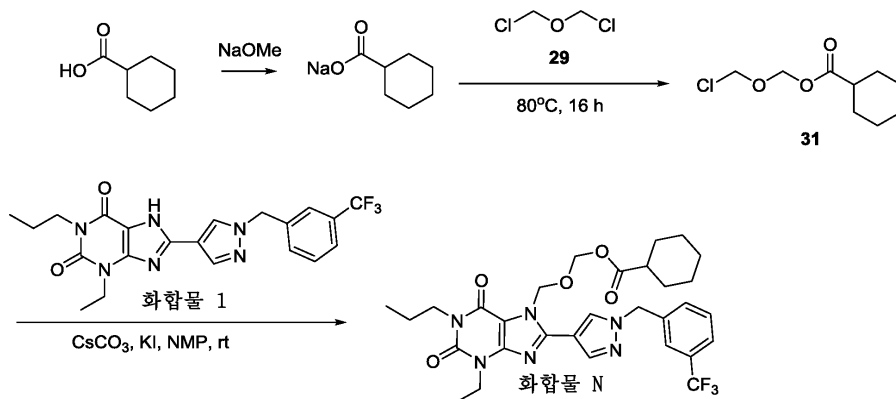
알(0.26 mL, 1 eq)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반 및 농축하였다. 조 혼합물을 DCM 중에 용해하고 DCM으로 용리하는 소량의 실리카 겔(피펫 사용함)을 통과시켰다. 농축 후, 714 mg의 화합물 27을 백색 고체로서 수득하였다.

[0745] 화합물 27(704 mg, 2 eq)을 화합물 1(680 mg, 1.52 mmol), K_2CO_3 (640 mg, 3 eq), NaI(46.6 mg, 0.15 eq), 및 무수 DMF(25 mL)와 조합하였다. 반응 혼합물을 80°C로 14hr 동안 가열, 셀라이트를 통해 여과, 및 농축하였다. HPLC는 약 30% 전환 을 나타내었다. FCC(SiO_2 : 20-30% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 210 mg의 원하는 생성물 화합물 M(99% 순도)을 제공한다.

[0746] LCMS: $[M+H]^+ = 641$. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.45-7.54(m, 3H), 6.94(bs, 1H), 5.43(s, 2H), 4.16(q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.99(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42(m, 1H), 2.19(m, 2H), 1.62-1.75(m, 6H), 1.56-1.62(m, 2H), 1.48-1.55(m, 6H), 1.33(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87(t, J = 7.5 Hz, 3H)

[0747] 실시예 15 - 예시적인 화합물 N의 합성

[0748] 화합물 N을 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0749]

[0750] 시클로헥산 카르복실산(1.31 g, 10.23 mmol)을 MeOH(5 mL) 중에 용해시키고 여기에 NaOMe(2.34 mg, 10.23 mmol, 25% wt)를 실온에서 적가하였다. 반응물을 1h 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 고체를 진공하에 건조하여 나트륨 시클로헥산카르복실레이트(1.46 g, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 화합물 29(헥산 중 0.5 M, 3.1 eq) 및 나트륨 시클로헥산카르복실레이트(1.0 eq)를 밀봉된 반응관에 충전하였으며 80°C로 16h 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 진공 하에 건조하였다. 잔류물을 0-20% EtOAc/Hex 중의 플래시 크로마토그래피 컬럼으로 정제하였다. 28.5 mg(24% 수율)의 화합물 31을 무색 오일로서 수득하였다.

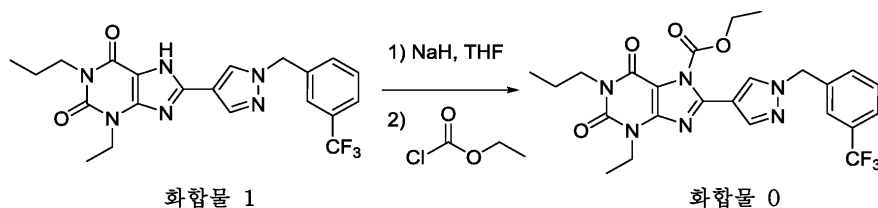
[0751] ^1H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ 5.50(d, J = 1.2 Hz, 2H), 5.41(d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.36(dddd, J = 11.4, 10.2, 4.4, 3.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.87(m, 2H), 1.82 - 1.71(m, 2H), 1.70 - 1.38(m, 4H), 1.38 - 1.30(m, 1H), 1.30 - 1.20(m, 2H).

[0752] 화합물 31(1.2-2.5 eq) 및 화합물 1(1.0 eq)을 무수 NMP(0.4 M) 중에 용해하고, 여기에 Cs_2CO_3 (1.5 eq), KI(1.2 eq)를 실온에서 N_2 대기하에 첨가하였다. 반응물을 1h 동안 교반하고 LCMS로 모니터링하였다. 그 후 반응물을 EtOAc로 희석하고 유기 상을 물(3X)로 세척하였다. 유기 상은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 0-80% EtOAc/Hex 중의 플래시 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 화합물 N을 무색 오일로서 수득하였다.

[0753] LCMS($M+1$): 617; ^1H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10(d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.64 - 7.41(m, 4H), 5.92(s, 2H), 5.56(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.19(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.89(m, 2H), 2.12(td, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.47(m, 8H), 1.35(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20(ddd, J = 18.4, 10.6, 4.7 Hz, 4H), 0.96(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0754] 실시예 16 - 예시적인 화합물 O의 합성

[0755] 화합물 0를 하기 단계에 따라 합성하였다.



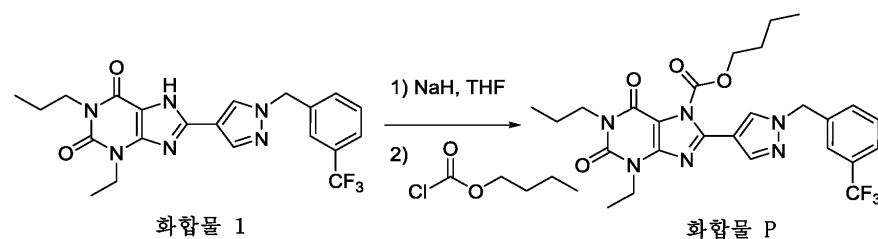
[0756]

[0757] 테트라히드로푸란(5 mL) 중의 화합물 1(400 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq)의 용액에 수소화나트륨(60%, 286 mg, 7.14 mmol, 8.0 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하며 1h 동안 교반하였다. 그 후 혼합물을 0℃로 냉각하고 에틸 카르보노클로리데이트(386 mg, 3.57 mmol, 4.0 eq)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 혼합물을 차가운 얼음물로 켄칭하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르 중 0-25% 에틸아세테이트)로 정제하였다. 원하는 화합물 0를 백색 고체로서, 354 mg, 76% 수율로 수득하였다.

[0758] LC-MS: 519.25 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.62 - 7.57(m, 1H), 7.54 - 7.42(m, 3H), 5.39(s, 2H), 4.49(d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18(d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.92(m, 2H), 1.72 - 1.63(m, 2H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35(d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94(s, 3H).

[0759] 실시예 17 - 예시적인 화합물 P의 합성

[0760] 화합물 P를 하기 단계에 따라 합성하였다.



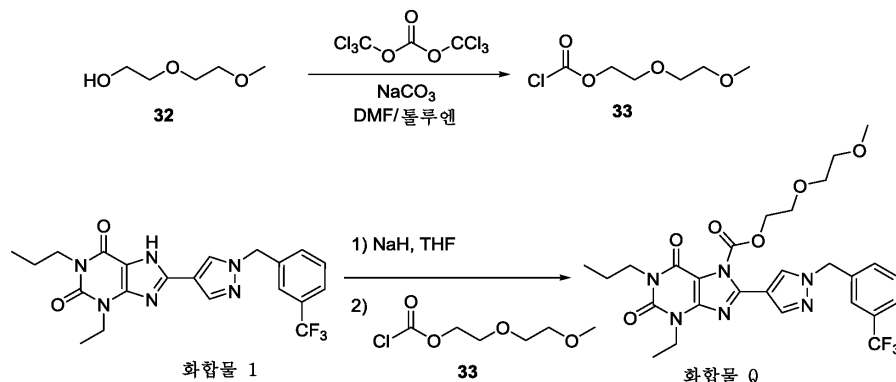
[0761]

[0762] 테트라히드로푸란(5 mL) 중의 화합물 1(500 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq)의 용액에 60% 수소화나트륨(357 mg, 8.93 mmol, 8.0 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하며 1h 동안 교반하였다. 그 후 혼합물을 0℃로 냉각하고 부틸 카르보노클로리데이트(610 mg, 4.47 mmol, 4.0 eq)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 혼합물을 차가운 얼음 물로 켄칭하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르 중 0-25% 에틸아세테이트)로 정제하였다. 원하는 화합물 P를 백색 고체로서, 340 mg, 55% 수율로 수득하였다.

[0763] LC-MS: 547.30 $[M+1]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.45(s, 1H), 5.39(s, 2H), 4.42(d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.18(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.93(m, 2H), 1.78 - 1.71(m, 5H), 1.70 - 1.61(m, 1H), 1.43 - 1.37(m, 1H), 1.33(d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.93(dt, J = 11.2, 7.4 Hz, 7H).

[0764] 실시예 18 - 예시적인 화합물 Q의 합성

[0765] 화합물 Q를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0766]

[0767] 톨루엔(50 mL) 중의 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(5.0 g, 16.65 mmol, 0.5 eq), 탄산나트륨(3.5 g, 33.29 mmol, 1.0 eq) 및 디메틸포름아미드(0.1 mL)의 혼합물을 0℃로 냉각하고 질소 대기 하에서 0.5h 동안 교반하였다. 그 후 화합물 32(4.0 g, 33.29 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 더 교반하고, ¹H NMR로 모니터링하였다. 완료 후, 혼합물을 여과하고, 여액은 감압 하에 농축하여 조 화합물 33(4.0 g, 66%)을 수득하였다.

[0768]

테트라히드로푸란(5 mL) 중의 화합물 1(615 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq)의 용액에 60% 수소화나트륨(440 mg, 10.99 mmol, 8.0 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 가온하며 1h 동안 교반하였다. 그 후 혼합물을 0℃로 냉각하고 화합물 33(1.0 g, 5.49 mmol, 4.0 eq)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 혼합물을 차가운 얼음물로 켄칭하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르 중 0-25% 에틸아세테이트)로 정제하였다. 원하는 화합물 Q를 무색 오일로서, 45 mg, 4% 수율로 수득하였다.

[0769]

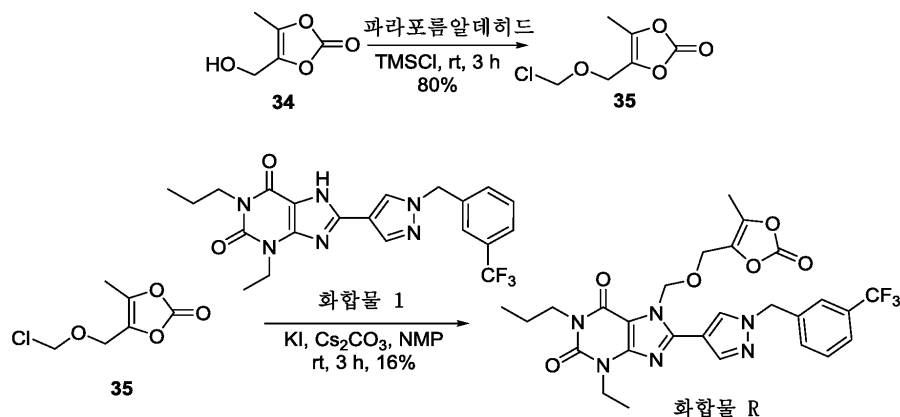
LC-MS: 593.50 [M+]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.21(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.50(ddd, J = 25.4, 21.3, 7.6 Hz, 4H), 5.40(s, 2H), 4.58(dd, J = 5.5, 3.7 Hz, 2H), 4.17(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.91(m, 2H), 3.83(dd, J = 5.5, 3.7 Hz, 2H), 3.61(dd, J = 5.6, 3.5 Hz, 2H), 3.49(dd, J = 5.6, 3.5 Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 1.65(dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 1.33(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0770]

실시예 19 - 예시적인 화합물 R의 합성

[0771]

화합물 R을 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0772]

[0773] 밀봉관 내의 클로로트리메틸실란(5 mL) 중의 파라포름알데히드(231 mg, 7.69 mmol, 2.0 eq) 및 화합물 34(500 mg, 3.85 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 혼합물을 감압 하에 농축하여 조 화합물 35(550 mg, 80%)를 수득하고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0774]

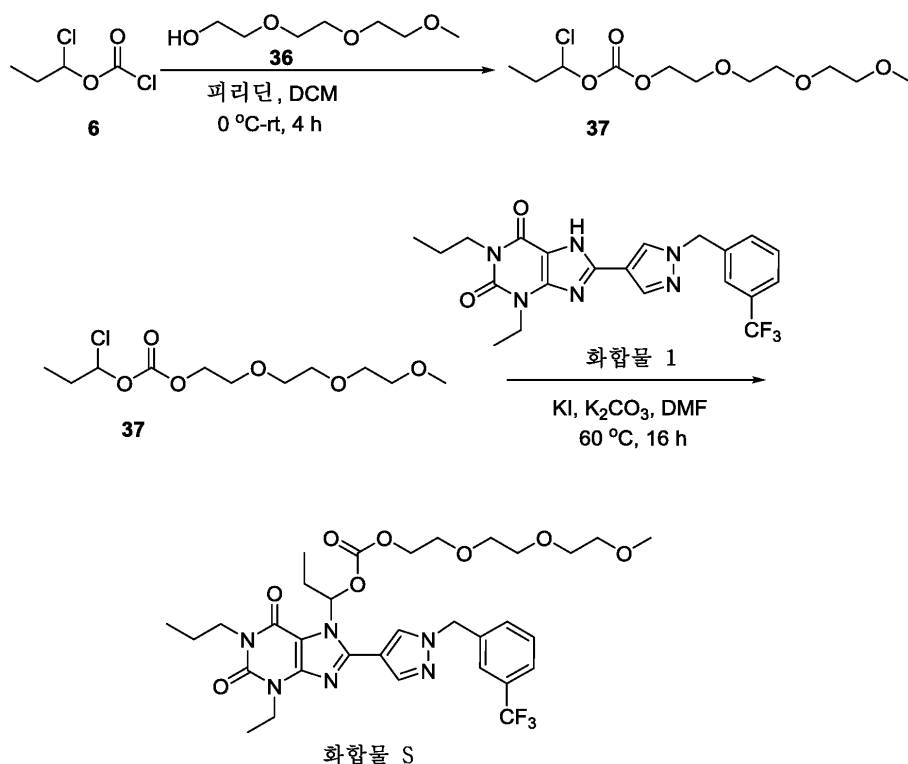
1-메틸-2-피롤리디논(5 mL) 중의 화합물 1(554 mg, 1.24 mmol, 1.0 eq)의 용액에 요오드화칼륨(102 mg, 0.62 mmol, 0.5 eq)을 첨가하였다. 15 min 동안 교반 후, 탄산세슘(1.0 g, 3.09 mmol, 2.5 eq) 및 화합물 35(550

mg, 3.09 mmol, 2.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 R(120 mg, 16%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0775] LC-MS: 589.35 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.60(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52(d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 7.45(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 5.44(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.20(q, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.99 - 3.94(m, 3H), 2.10(s, 3H), 1.67(dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 2H), 1.35(s, 3H), 0.95(s, 3H).

[0776] **실시예 20 - 예시적인 화합물 S의 합성**

[0777] 화합물 S를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0778]

[0779] 화합물 6에 피리딘(4.8 g, 61.22 mmol, 2.0 eq) 및 디클로로메탄(50 mL) 중의 화합물 36(5.3 g, 32.14 mmol, 1.05 eq)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 4h 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 진행을 $^1\text{H NMR}$ 로 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고 여액은 감압 하에 농축하여 조 화합물 37(6.0 g, 69%)을 수득하였다.

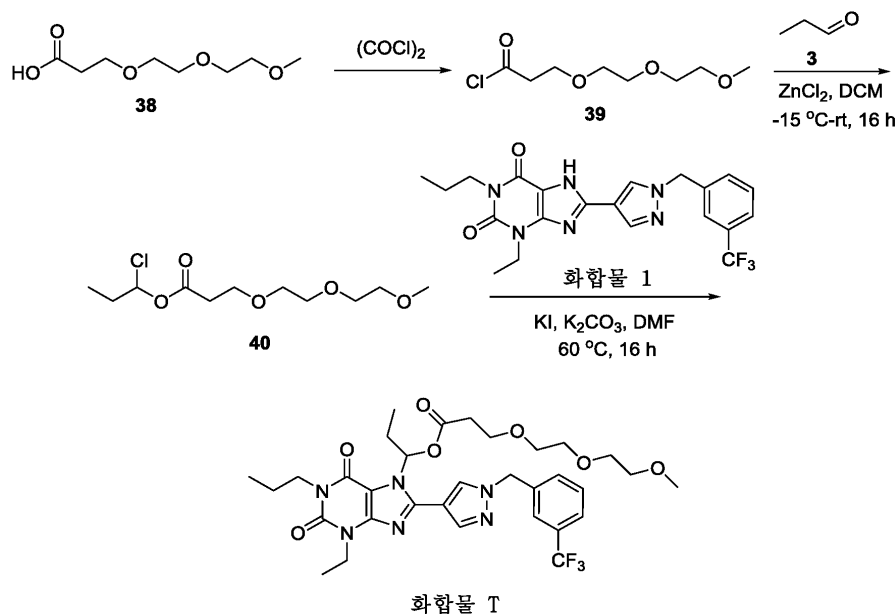
[0780]

디메틸포름아미드(5 mL) 중의 화합물 1(394 mg, 0.880 mmol, 1.0 eq)의 용액에 요오드화 칼륨(15 mg, 0.088 mmol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 15 min 동안 교반 후, 탄산칼륨(364 mg, 2.64 mmol, 3.0 eq) 및 화합물 37(1.0 g, 3.52 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16h 동안 교반하고 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 화합물 S를 무색 오일로서, 53 mg, 8% 수율로 수득하였다.

[0781] LC-MS: 695.55 $[M+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 - 7.45(m, 4H), 5.43(s, 1H), 4.34 - 4.12(m, 4H), 4.01 - 3.93(m, 2H), 3.67 - 3.50(m, 10H), 3.34(s, 3H), 2.63(s, 2H), 2.18(s, 2H), 1.67(dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 2H), 1.33(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94(t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.83(t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0782] **실시예 21 - 예시적인 화합물 T의 합성**

[0783] 화합물 T를 하기 단계에 따라 합성하였다.



[0784]

[0785] 무수 DCM(24 mL) 중의 3-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]프로판산(화합물 38)(947 mg, 4.92 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.85 mL, 2 eq)를 실온에서 첨가하고, 이어서 3 방울의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5hr 동안 교반 및 농축하였다. 조 물질을 무수 DCM(16 mL)에 용해시키고, 무수 ZnCl₂(37 mg, 0.05 eq)를 첨가하며, -15℃로 냉각하고, 프로판알(0.42 mL, 1.2 eq)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반 및 농축하였다. 조 혼합물을 DCM에 용해하고 DCM으로 용리하는 소량의 실리카겔을 통과시켰다. 농축 후 1.14 g의 화합물 40을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

[0786]

화합물 40(974 mg, 1.5 eq)을 화합물 1(1.08 g, 2.42 mmol), Cs₂CO₃(2.36 g, 3 eq), KI(406 mg, 1 eq), 및 무수 DMF(18 mL)와 조합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16hr 동안 교반, 셀라이트를 통해 여과, 및 농축하였다. HPLC는 약 3% 생성물을 나타내었다. 조 물질(고체)을 잔류하는 고체에서 최소 생성물이 관찰될 때까지 DCM으로 수 회(전체 약 4회 분쇄) 처리하였다. 여액을 농축하고 FCC(SiO₂: 30-50% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 약 30% 생성물 및 70% 화합물 1을 함유하는 혼합물을 제공한다. Prep-HPLC(0.1% 포름산을 함유하는 H₂O/CH₃CN, 20-100, 30 min, 20 mL/min)를 통한 최종 정제에 이어, 농축하여 40.3 mg의 원하는 생성물 화합물 T를 황색 오일로서 수득하였다.

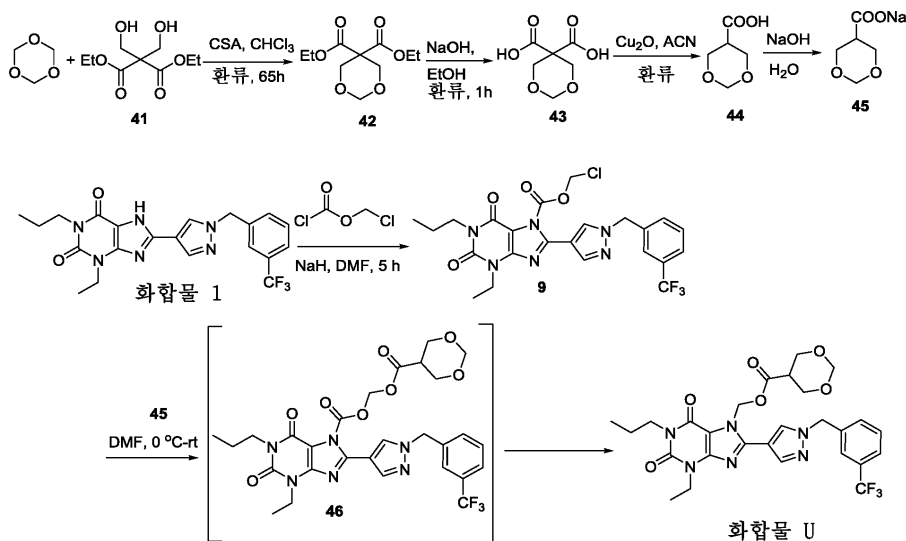
[0787]

LCMS: [M+H]⁺ = 679. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 8.12(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.61(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 3H), 7.18(bs, 1H), 5.44(s, 2H), 4.17(q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98(m, 2H), 3.71(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48-3.58(m, 8H), 3.34(s, 3H), 2.56-2.68(m, 2H), 2.19-2.38(m, 2H), 1.62-1.75(m, 2H), 1.34(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84(t, J = 7.5 Hz, 3H)

[0788]

실시예 22 - 예시적인 화합물 U의 합성

[0789] 화합물 U를 하기 단계에 따라 합성하였다:



[0790]

[0791] CHCl₃(80 mL) 중의 1,3,5-트리옥산(2 g, 22.2 mmol) 및 화합물 41(44.4 mmol)의 혼합물에 CSA(22.2 mmol)를 첨가하고 반응물은 65h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 0.5 N NaOH로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조, 농축 및 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 42를 수득하였다.

[0792]

EtOH(50 mL) 중의 화합물 42(1.3 g, 5.60 mmol) 및 KOH(0.72 g, 11.2 mmol)의 혼합물에 CSA를 첨가하였다. 반응물을 1h 동안 환류하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물에 물을 첨가하고 혼합물은 에틸아세테이트를 사용하여 추출하였다. 수성층을 분리하고, HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하며, 에틸아세테이트를 사용하여 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조 및 증발시켜 화합물 43(0.9 g)을 수득하였다. 화합물 43은 추가의 정제없이 사용하였다.

[0793]

ACN(15 mL) 중의 화합물 43(0.8 g, 4.54 mmol)의 용액에 Cu₂O(100 mg)를 첨가하고 반응물을 1h 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물은 물로 처리하였다. 반응 혼합물의 pH를 진한 HCl을 사용하여 2로 조정한 후 디에틸에테르를 사용하여 추출하였다. 에테르층을 MgSO₄ 상에서 건조 및 증발 건조시켜 화합물 44를 수득하였다.

[0794]

DMF(15 mL) 중의 화합물 1(0.3 g, 0.67 mmol)의 교반 용액에 NaH(0.05 g, 2.01 mmol)를 실온에서 첨가하고 반응물은 30 min 동안 교반하였다. 30 min 후 반응 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 화합물 클로로메틸 카르보노클로리데이트(0.15 g, 1.34 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 추가의 NaH(0.05g, 2.01 mmol) 및 클로로메틸 카르보노클로리데이트(0.15 g, 1.34 mmol)를 첨가하고 반응물을 추가로 1h 동안 교반하였다. 수성 NH₄Cl을 사용하여 반응물을 킨칭하고 에틸아세테이트로 추출, MgSO₄ 상에서 건조 및 증발 건조시켰다. 잔류물은 헥산 중 0 내지 60% 에틸아세테이트로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용한 정제로 화합물 9(110 g, 30%)를 수득하였다.

[0795]

DMF(1 mL) 중의 화합물 9(0.04 g, 0.09 mmol)의 교반 용액에 화합물 45(0.024 g, 1.18 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응물은 추가로 4h 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물은 HPLC[0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물 (0.1%TFA)]를 사용한 정제로 화합물 U를 수득하였다.

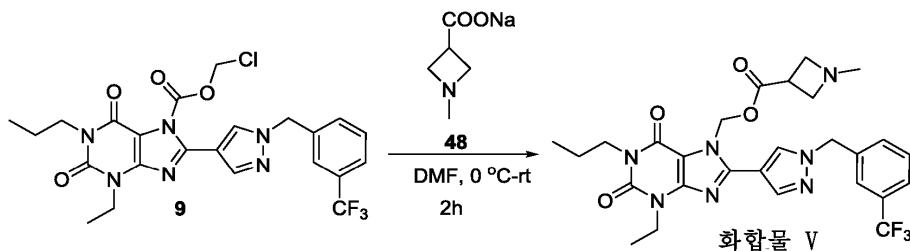
[0796]

LC-MS: 590.85(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.06(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.65 - 7.46(m, 4H), 6.38(s, 2H), 5.41(s, 2H), 4.82(t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.16(m, 4H), 4.04 - 3.93(m, 4H), 2.82 - 2.68(m, 1H), 1.72-1.69(m, 2H), 1.36(t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96(t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0797]

실시예 23 - 예시적인 화합물 V의 합성

[0798] 화합물 V를 하기 단계에 따라 합성하였다:



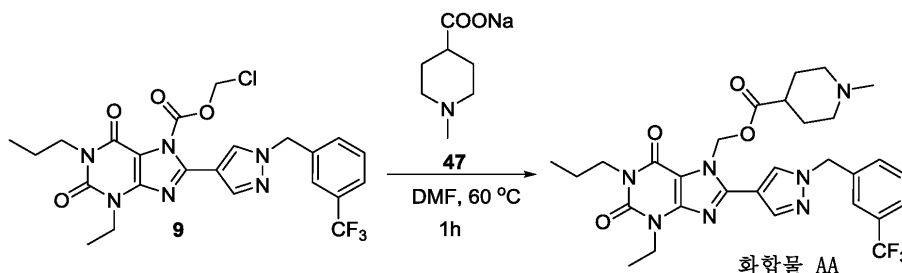
[0799]

[0800] DMF(1 mL) 중의 화합물 9(0.05 g, 0.09 mmol)의 교반 용액에 화합물 48(0.024, 1.18 mmol)을 첨가하고 반응물은 2h 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 1에 대한 원하는 질량을 나타내었다. 반응물은 수성 NH₄Cl을 사용하여 켄칭하고 에틸아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조, 농축 및 prep HPLC[0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리]를 사용한 정제로 화합물 V를 수득하였다.

[0801] LC-MS: 573.95(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.67 - 7.43(m, 4H), 6.36(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.18(q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.91(m, 2H), 3.52 - 3.41(m, 2H), 3.31 - 3.24(m, 3H), 2.26(s, 3H), 1.74 - 1.63(m, 2H), 1.35(t, *J* = 7.2 Hz, 3), 0.95(m, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0802] 실시예 24 - 예시적인 화합물 AA의 합성

[0803] 화합물 AA를 하기 단계에 따라 합성하였다:



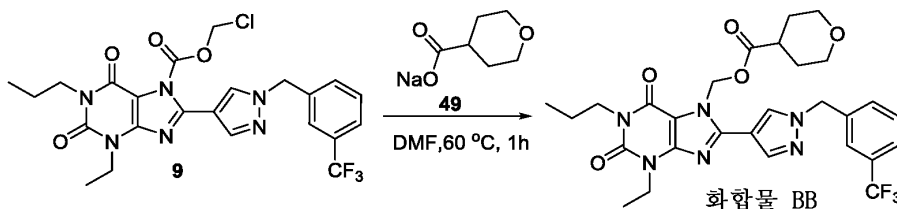
[0804]

[0805] 화합물 9(0.065 g, 0.12 mmol) 및 화합물 47(0.054 g, 0.36 mmol)의 혼합물을 DMF 중에서 1h 동안 60°C에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 화합물을 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 AA를 수득하였다.

[0806] LC-MS: 602(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69 - 7.42(m, 4H), 6.34(s, 2H), 5.42(s, 2H), 4.17(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.91(m, 2H), 2.81 - 2.69(m, 2H), 2.31(m, 1H), 2.22(s, 3H), 1.98 - 1.62(m, 8H), 1.34(t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94(t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0807] 실시예 25 - 예시적인 화합물 BB의 합성

[0808] 화합물 BB를 하기 단계에 따라 합성하였다:



[0809]

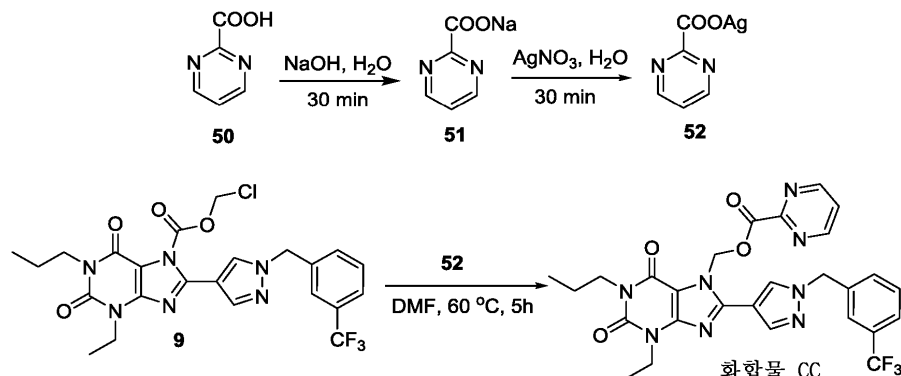
[0810] 화합물 9(0.15 g, 0.27 mmol) 및 화합물 49(0.25 g, 1.39 mmol)의 혼합물을 실온에서 45 min 동안 교반하고 DMF 중에서 30 min 동안 60°C에서 가열하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 제거하고, 화합물은 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 BB를 수득하였다.

[0811] LC-MS: 588.8(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96(dd, *J* = 6.4, 0.7 Hz, 2H), 7.67 - 7.45(m, 5H), 6.36(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.18(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.86(m, 5H), 3.41-3.33(m, 3H), 2.60-2.55(m,

1H), 1.82 - 1.61(m, 8H), 1.36(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96(t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

실시예 26 - 예시적인 화합물 CC의 합성

화합물 CC를 하기 단계에 따라 합성하였다:



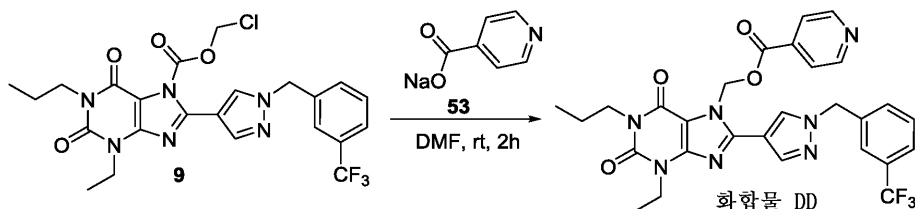
수산화나트륨의 수용액을 화합물 50의 용액에 첨가하여 화합물 51을 수득하였다. 물 중의 화합물 51(0.2 g, 1.36 mmol)에 AgNO_3 (0.26 g, 1.52 mmol)을 0°C에서 적가하고 반응 혼합물은 0°C에서 1h 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과, 물로 세척 및 진공 하에 건조하여 화합물 52(0.3 g)를 수득하였다.

화합물 9(0.05 g, 0.09 mmol) 및 52(0.03 g, 0.18 mmol)의 혼합물을 DMF 중에서 2h 동안 실온에서 교반하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 제거하고 화합물을 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)을 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 CC를 수득하였다.

LC-MS: 582.85(M+1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 클로로포름- d) δ 8.96(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.09(d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.65 - 7.35(m, 5H), 6.65(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.19(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.99 - 3.93(m, 2H), 1.74 - 1.59(m, 2H), 1.35(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94(t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

실시예 27 - 예시적인 화합물 DD의 합성

화합물 DD를 하기 단계에 따라 합성하였다:

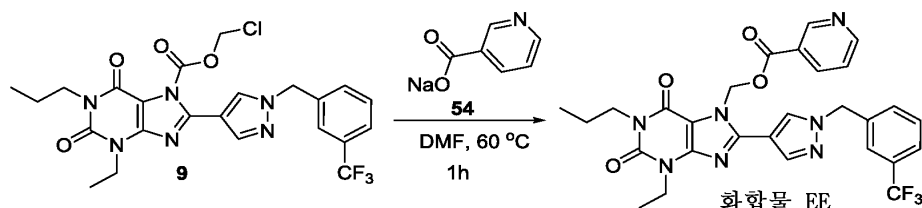


DMF 중의 화합물 9(0.05 g, 0.09 mmol) 및 53(0.03 g, 0.18 mmol)의 혼합물을 2h 동안 실온에서 교반하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 제거하고 화합물을 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 DD를 수득하였다.

LC-MS: 581.9(M+1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, cdcl_3) δ 8.78(s, 2H), 8.01(d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.82(d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.61-7.47(m, 4H), 6.62(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.19(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01 - 3.93(m, 2H), 1.75 - 1.62(m, 2H), 1.36(t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95(t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

실시예 28 - 예시적인 화합물 EE의 합성

[0824] 화합물 EE를 하기 단계에 따라 합성하였다:



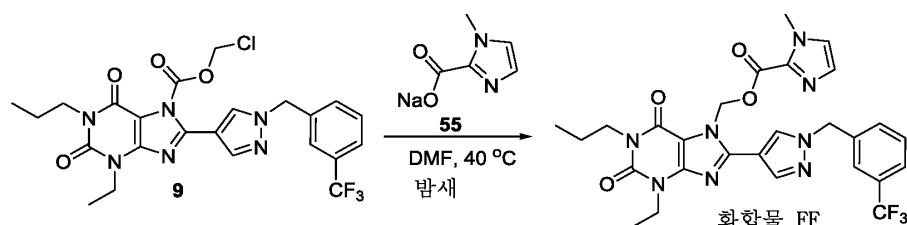
[0825]

[0826] 화합물 9(0.15 g, 0.28 mmol) 및 54(0.12 g, 0.84 mmol)의 혼합물을 DMF 중에서 1h 동안 60℃에서 가열하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 제거하고 화합물을 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 EE를 수득하였다.

[0827] LC-MS: 581.8(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.19(s, 1H), 8.82(d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.33(dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.06 - 7.98(m, 2H), 7.61 - 7.44(m, 5H), 6.62(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.20(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.91(m, 2H), 1.73 - 1.62(m, 2H), 1.36(t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94(t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0828] 실시예 29 - 예시적인 화합물 FF의 합성

[0829] 화합물 FF를 하기 단계에 따라 합성하였다:



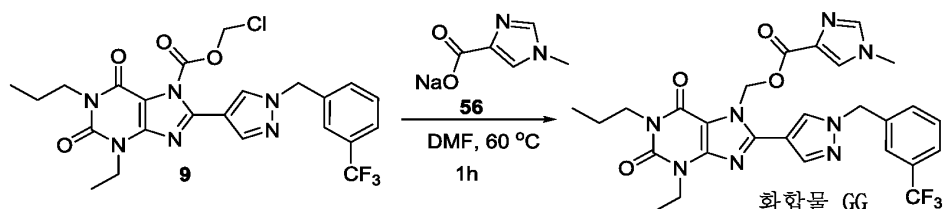
[0830]

[0831] DMF 중의 화합물 9(0.2 g, 0.37 mmol) 및 55(0.11 g, 0.74 mmol)의 혼합물을 40℃에서 12h 동안 가열하였다. LCMS는 원하는 질량을 나타내었다. 용매를 제거하고 화합물은 첫 번째로 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하고 그 후 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC로 정제하여 화합물 FF를 수득하였다.

[0832] LC-MS: 584.9(M+1). ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.32(s, 1H), 8.04(d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.57-7.47(m, 4H), 7.15(s, 1H), 7.09(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.54(s, 2H), 5.44(s, 2H), (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.92(s, 3H), 3.99-3.94(m, 2H), 1.70 - 1.61(m, 2H), 1.34(t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94(t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0833] 실시예 30 - 예시적인 화합물 GG의 합성

[0834] 화합물 GG를 하기 단계에 따라 합성하였다:



[0835]

[0836] DMF 중의 화합물 9(0.2 g, 0.37 mmol) 및 56(0.11 g, 0.74 mmol)의 혼합물을 60℃에서 1h 동안 가열하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 제거하고 화합물은 0-100% ACN(0.1%TFA) 및 물(0.1%TFA)로 용리하는 prep HPLC를 사용한 정제로 화합물 GG를 수득하였다.

[0837] LC-MS: 584.9(M+1). ¹H NMR(300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.25(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61 - 7.45(m, 4H), 6.55(s, 2H), 5.45(s, 2H), 4.19(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.92(m, 2H), 3.85(s, 3H), 1.72 - 1.60(m, 2H), 1.35(t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93(t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0838] 실시예 31-약동학적 성질

[0839] 약동학적 연구는 스프라그 돌리 쥐(Sprague Dawley rat)로 수행하였다. 예시적인 화합물을 5mg/kg의 단일 경구 용량을 사용하여 3마리 쥐의 군에 위관 영양법으로 경구 투여하였다. 각각의 경구 용량은 물 중의 0.5 % 메틸셀룰로오스 현탁액으로 준비하였다. 혈액 샘플은 투약 후 0, 15, 30 min 및 1, 2, 4, 8 및 24 hr에서 각각의 쥐로부터 연속적으로 얻었다.

[0840] 쥐 혈장에서 투여된 화합물 및 상응하는 대사 산물(화합물 1)의 농도를 HPLC 탠덤 질량 분광(LC/MS/MS) 방법으로 결정하였다. MeOH/아세트니트릴(1:1, v/v) 중의 ISTD에 의한 50 μ L 혈장 PPT. 200 μ L의 5 ng/mL 테르페나딘 및 부스피론을 MeOH/아세트니트릴(1:1, v/v)에 첨가하고 잘 혼합하였다. 5 μ L의 MeOH를 모든 샘플에 첨가하고 1분 동안 볼텍싱하며 4000 rpm에서 15 min 동안 원심 분리하였다. 상청액을 물(0.1 % FA 포함)로 3x 희석하고 LC/MS/MS 분석을 위해 주입하였다.

화합물	화합식(A) 또는 (B)의 화합물	화합물 1
매트릭스	혈장	혈장
표준 범위	1 - 1000 ng/mL	10-10000ng/mL
회귀	선형	선형
중량	1/(x*x)	1/(x*x)
LLOQ	1 ng/mL	10 ng/mL
내부 표준	MeOH/아세트니트릴(1:1, v/v) 중의 5 ng/mL 테르페나딘 및 부스피론	MeOH/아세트니트릴(1:1, v/v) 중의 5 ng/mL 테르페나딘 및 부스피론

[0841]

[0842] 화합물의 정량화는 MRM(Multiple Reaction Monitoring) 모드를 사용하여 질량 분광분석법에 의해 달성되었으며, 각각의 예시적인 화합물에 대한 특이적인 전이 및 화합물 1에 대해 447.34> 405.20을 모니터링하였다. 어세이의 정량 한계는 화합물 1에 대해 10 ng/mL이었다.

[0843] 약동학적 분석

[0844] 비 구획 약동학적 파라미터는 상업적 프로그램인 WinNonLin Professional, 버전 8.0(Pharsight, 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)을 사용하여 결정되었다. 검출 레벨 미만의 혈장 농도는 평균 및 약동학적 매개변수의 계산을 위해 0으로 가정하였다.

[0845] 경구 투여의 경우, $t_{1/2}$ (hr), t_{max} (hr), C_{max} (ng/mL), AUC_{last} (hr*ng/mL), AUC_{Inf} (hr*ng/mL), AUC_{Extr} (%), MRT_{Inf} (hr), C_{max} 비(Parent/Pro), AUC_{last} 비 (Parent/Pro)가 결정되었다.

[0846] 하기 표 3에 대표적인 화학식 (A)의 화합물에 대한 예시적인 AUC_{last} 데이터를 기재한다.

표 3

화합물	AUC (hr*ng/mL)
I	α
J	α
F	β
M	γ
G	γ
H	β
O	β
P	β
S	β

α = AUC가 90,000 hr*ng/mL 이상이다; β = AUC가 90,000 hr*ng/mL미만 및 30,000 hr*ng/mL 이상이다; γ = AUC가 30,000 hr*ng/mL 미만 및 10,000 hr*ng/mL 초과이다.

[0847]

[0848] 하기 표 4에 대표적인 화학식 (B)의 화합물에 대한 예시적인 AUC_{last} 데이터를 기재한다.

표 4

화합물	AUC (hr*ng/mL)
C	α
E	α 또는 β
L	β
N	α
J	β

α = AUC가 90,000 hr*ng/mL 이상이다; β = AUC가 90,000 hr*ng/mL 미만 및 30,000 hr*ng/mL 이상이다; γ = AUC가 30,000 hr*ng/mL 미만 및 10,000 hr*ng/mL 초과이다.

[0849]

[0850] 하기 표 5에 화합물 1에 대한 예시적인 AUC_{last} 데이터를 기재한다.

표 5

화합물	AUC (hr*ng/mL)
1	γ

α = AUC가 90,000 hr*ng/mL 이상이다; β = AUC가 90,000 hr*ng/mL 미만 및 30,000 hr*ng/mL 이상이다; γ = AUC가 30,000 hr*ng/mL 미만이다.

[0851]

[0852] **실시예 32: 경구 용액**

[0853] 경구 전달을 위한 약학 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 (임의의 가용화제(들), 임의의 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께) 물에 첨가하여 0.1-20 mg/mL 용액을 제공한다.

[0854] **실시예 33: 경구 정제**

[0855] 정제는 20-50 중량%의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 20-50 중량%의 미정질 셀룰로오스, 1-10 중량%의 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 마그네슘 스테아레이트 또는 기타 적절한 부형제를 혼합하여 제조한다. 정제는 직접 압축에 의해 제조된다. 압축된 정제의 총 중량은 100-500 mg으로 유지된다.

[0856] **실시예 34: 경구 캡슐**

[0857] 경구 전달을 위한 약학 조성물을 제조하기 위해, 10-500 mg의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합한다. 혼합물은 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투약 단위에 포함된다.

[0858] 또 다른 실시양태에서, 1-500 mg의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 사이즈 4 캡슐, 또는 사이즈 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 넣고 캡슐을 폐쇄한다.

[0859] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 나타내고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공되는 것임은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 다수의 변형, 변경 및 대체가 본 발명에서 벗어남이 없이 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 하기의 청구 범위는 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구범위 내의 방법 및 구조와 그의 균등물이 이에 의해 커버되도록 의도된다.