

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0135027

(43) 공개일자 2019년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 217/22 (2006.01) A61K 31/235 (2006.01)  
 A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)  
 A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01)  
 C07C 69/76 (2006.01) C07D 217/02 (2006.01)  
 C07D 217/24 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
 C07D 401/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 217/22 (2013.01)  
 A61K 31/235 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7031763

(22) 출원일자(국제) 2018년03월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년10월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/025494

(87) 국제공개번호 WO 2018/183911

국제공개일자 2018년10월04일

(30) 우선권주장

62/643,131 2018년03월14일 미국(US)

62/480,239 2017년03월31일 미국(US)

(71) 출원인

에어리 파마슈티컬즈, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 92614, 어바인, 스위트 1500,  
2030 메인 스트리트

(72) 발명자

델롱 밋첼 에이.

미국 27514 노스캐롤라이나주 채플 힐 힐크레스트  
서클 212

스터디번트 질 엠.

미국 27516 노스캐롤라이나주 채플 힐 크로포드  
데어리 로드 3930

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 128 항

(54) 발명의 명칭 아릴 시클로프로필-아미노-이소퀴놀리닐 아미드 화합물

**(57) 요약**

아릴시클로프로필 아미노-이소퀴놀린 아미드 화합물이 본원에 제공된다. 특히, 본 개시는 세포 내 키나아제의 작용에 영향을 미치고 치료제로서 또는 치료제와 함께 유용한 화합물을 제공한다. 본 개시의 화합물은 녹내장과 같은 안질환, 심혈관 질환, 암과 같은 비정상 성장을 특징으로 하는 질병 및 염증성 질병을 비롯한 다양한 질병 및 병태의 치료에 유용하다. 본 개시는 이소퀴놀린 아미드 화합물을 포함하는 조성물을 더 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/47* (2013.01)  
*A61K 31/4725* (2013.01)  
*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61K 31/5355* (2013.01)  
*C07C 69/76* (2013.01)  
*C07D 217/02* (2013.01)  
*C07D 217/24* (2013.01)  
*C07D 401/04* (2013.01)  
*C07D 401/12* (2013.01)

(72) 발명자

리초로웁 신시아 엘.

미국 27617 노스캐롤라이나주 랠리 #201 브리트데  
일 레인 8510

코르닐로프 안드리

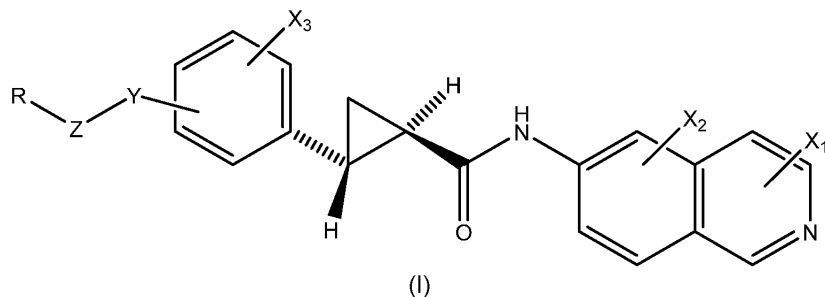
미국 48197 미시간주 입실랜티 아파트먼트 1에이  
레이크릿지 드라이브 4816

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$  또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

$R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

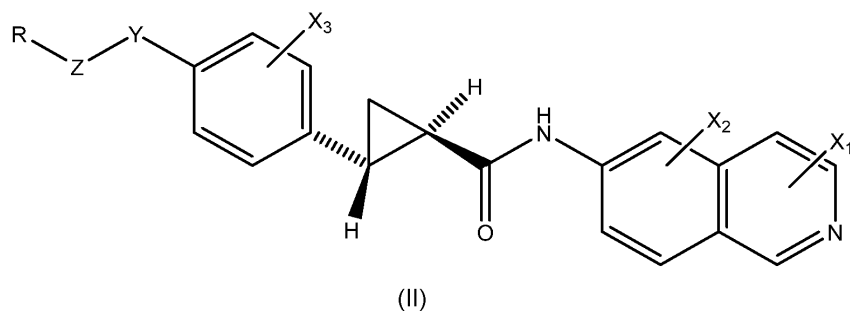
$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$  또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는  $R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

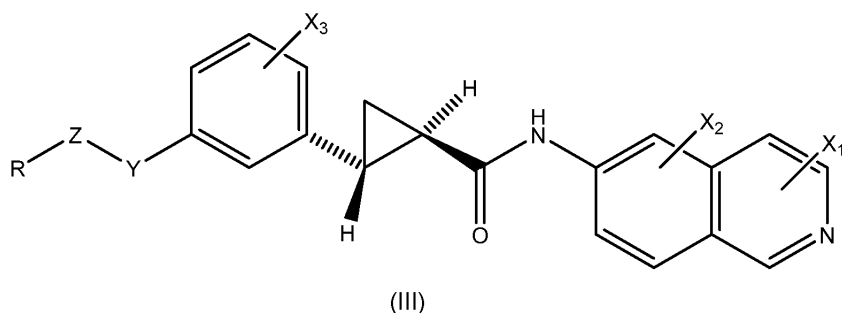
$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$  또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는  $R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

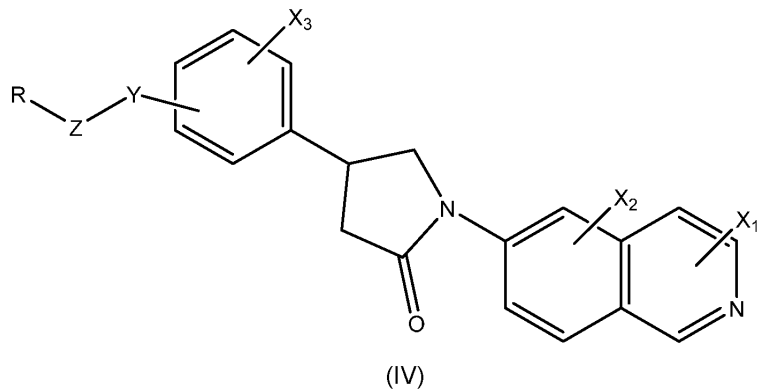
$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

#### 청구항 4

하기 화학식 (IV)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$  또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

$R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

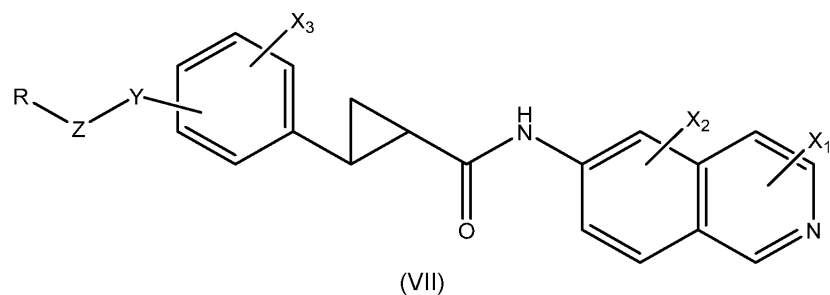
$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

## 청구항 5

하기 화학식 (VII)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이며;

Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

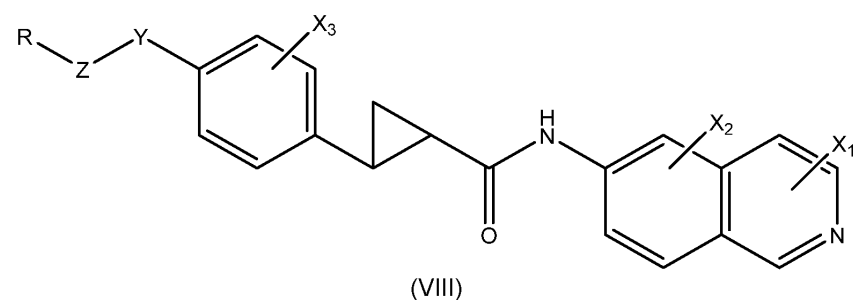
$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

n은 0~6의 정수이고;

m은 1~6의 정수이다.

## 청구항 6

하기 화학식 (VIII)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이며;

Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

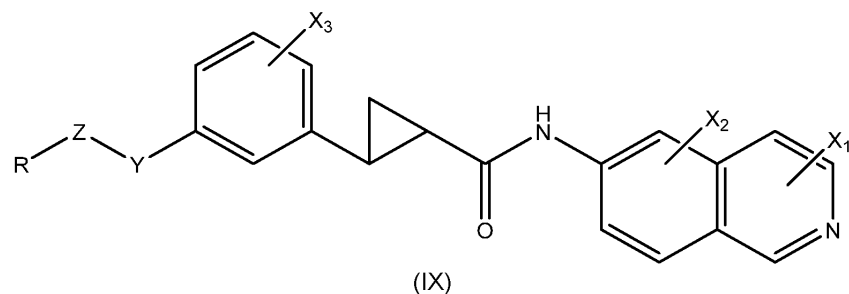
$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

n은 0~6의 정수이고;

m은 1~6의 정수이다.

### 청구항 7

하기 화학식 (IX)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이며;

Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

n은 0~6의 정수이고;

m은 1~6의 정수이다.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 은 수소인 화합물.

### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ 은 OH, CN, F, Br, Cl 또는  $CH_3$ 인 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^2$ 는 CN, F, Br, Cl 또는  $CH_3$ 인 화합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^3$ 은  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , CN, F, Br, Cl,  $OCF_3$  또는  $CH_3$ 인 화합물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $-NR^{N1}S(O)_2$ -인 화합물.

#### 청구항 13

제5항 내지 제7항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{N1}$ 은 H인 화합물.

#### 청구항 14

제5항 내지 제7항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $-NR^{N1}C(O)$ 이고, R은 피페리디닐, 모르폴리노, 티오프란, 벤조티오펜, 티오펜, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 또는 피롤리디닐인 화합물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $-NR^{N1}C(O)$ 이고, R은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있는 화합물.

#### 청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,  $R^{N1}$ 은 H인 화합물.

#### 청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Z는  $-CH_2-$ 인 화합물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, R은 헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, R은 피페리디닐 또는 피롤리디닐인 화합물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $-O(CR^1_2)_n$ -인 화합물.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, R은 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있는 화합물.

#### 청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서,  $R^1$  중 하나 또는 둘다는 H인 화합물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $NR^{N1}(CR_2^1)_m$ -인 화합물.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, R은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있는 화합물.

#### 청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,  $R^1$  중 하나 또는 둘다는 H인 화합물.

#### 청구항 27

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $-C(O)O-$  또는  $OC(O)-$ 인 화합물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, R은 H, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, Z는 직접 결합인 화합물.

#### 청구항 29

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $NR^{N1}C(O)O(CR_2^1)_n$ -인 화합물.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, R은 아릴인 화합물.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, R은 페닐인 화합물.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, R은 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 직접 결합인 화합물.

#### 청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Z는  $-CH_2-$ 인 화합물.

#### 청구항 35

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R은 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인 화합물.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, R은 피리딜, 피페리디닐, 모르폴리노, 티오펜일, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 또는 피롤리디닐인 화합물.

#### 청구항 37

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R은 아릴인 화합물.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, R은 페닐인 화합물.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, R은 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 40

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R은 피리딜이고, Y는  $\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ 이며,  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H이고, Z는  $-\text{CH}_2-$ 이며,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  및  $\text{X}^3$ 은 H인 화합물.

#### 청구항 41

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R은 이소퀴놀릴이고, Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ 이며,  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H이고, Z는 직접 결합이며,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  및  $\text{X}^3$ 은 H인 화합물.

#### 청구항 42

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}_2^1)_m-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_2^1)_n-$  또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌인 화합물.

#### 청구항 43

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R은 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ , 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되는 화합물.

#### 청구항 44

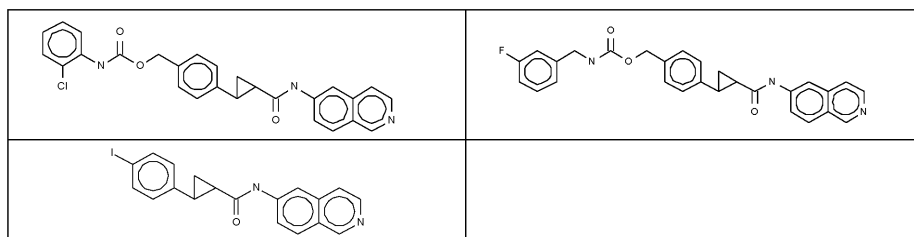
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^1$ 은 F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하는 화합물.

#### 청구항 45

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2, 3, 4, 5 또는 6인 화합물.

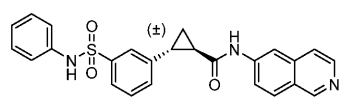
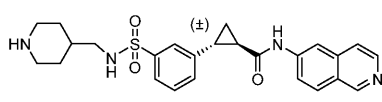
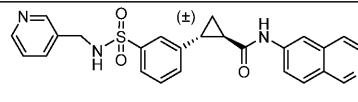
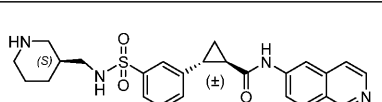
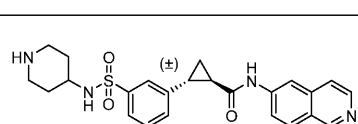
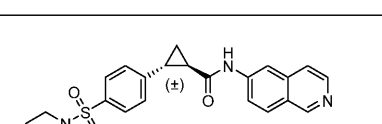
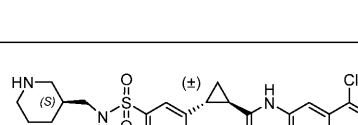
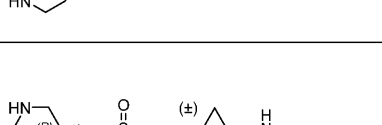
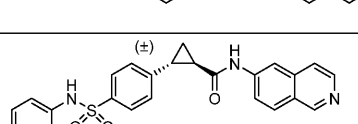
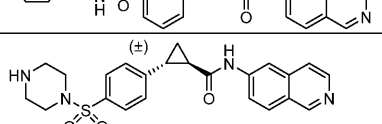
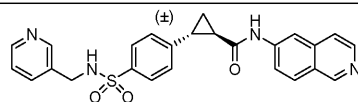
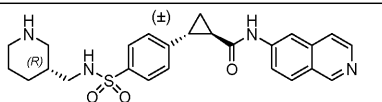
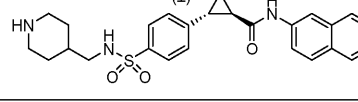
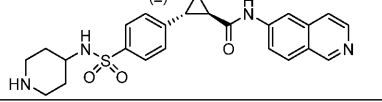
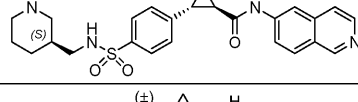
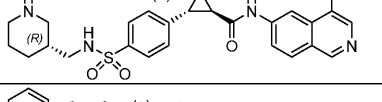
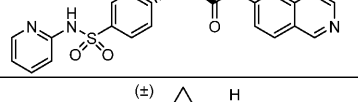
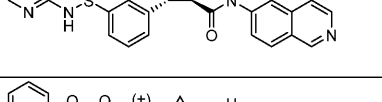
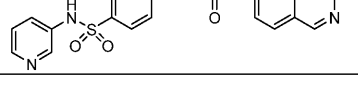
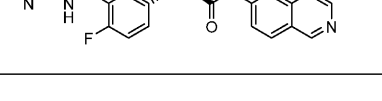
#### 청구항 46

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

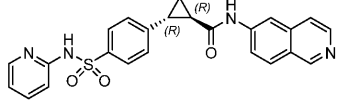
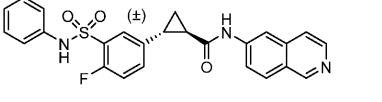
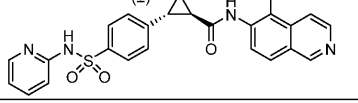
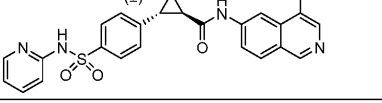


청구항 47

하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

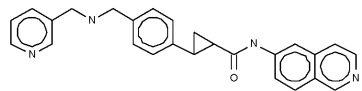
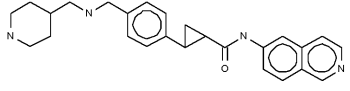
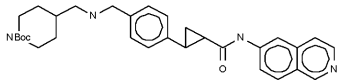
|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |

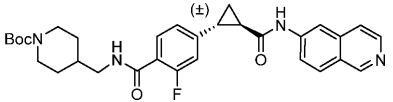
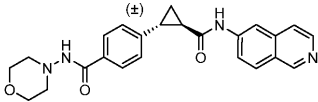
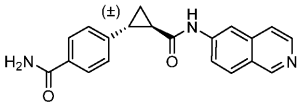
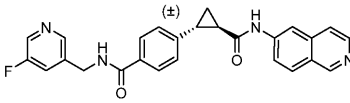
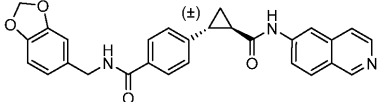
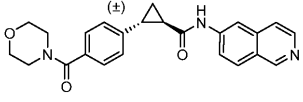
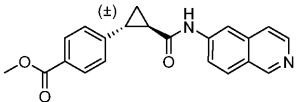
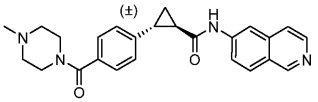
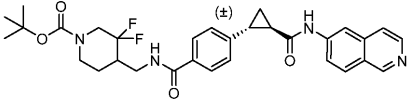
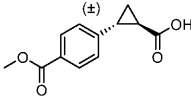
청구항 48

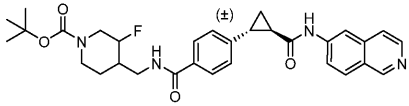
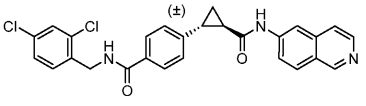
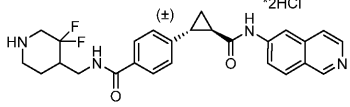
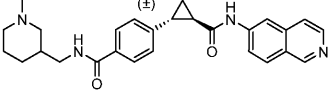
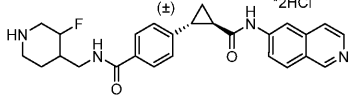
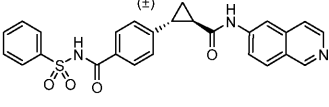
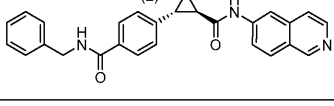
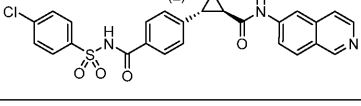
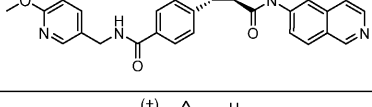
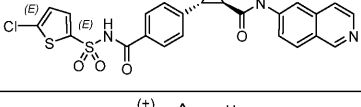
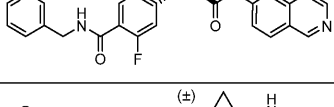
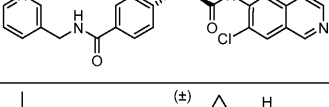
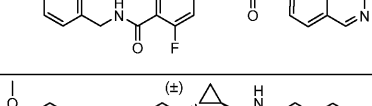
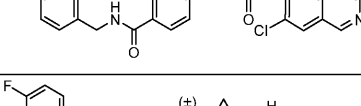
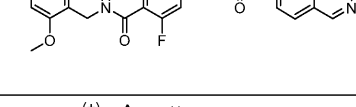
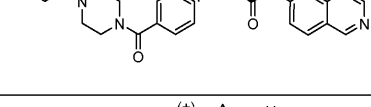
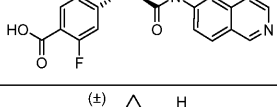
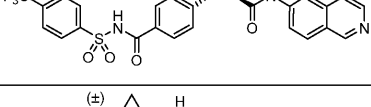
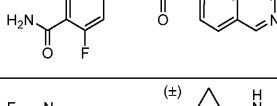
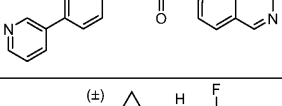
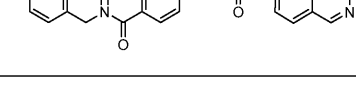
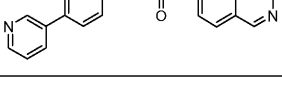
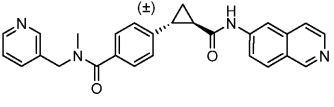
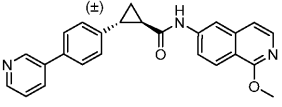
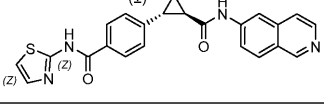
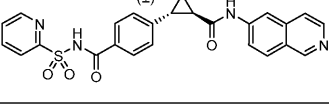
하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |                                                                                    |

#### 청구항 49

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|                                                                                     |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|    |   |
|    |   |
|    |    |
|   |  |
|  |  |

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |
|  |   |
|  |   |
|  |   |
|  |  |

청구항 50

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

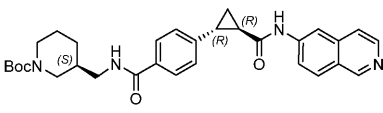
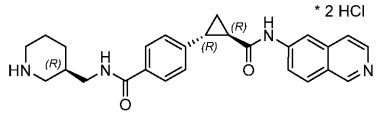
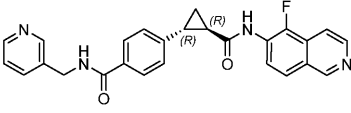
|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

청구항 51

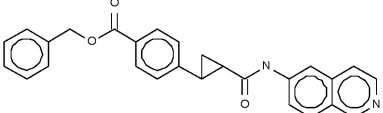
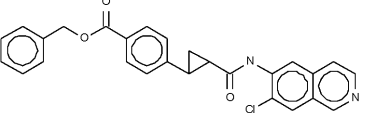
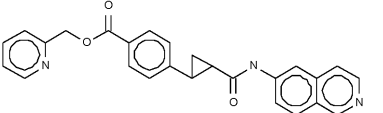
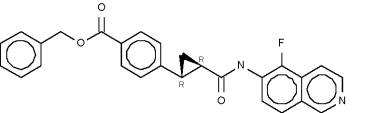
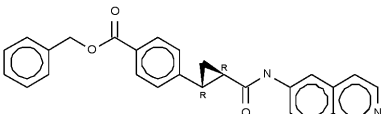
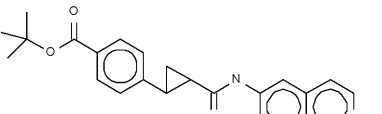
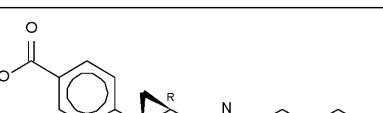
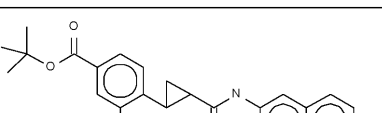
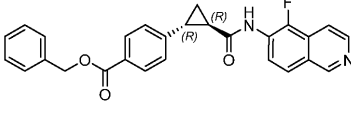
하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |                                                                                    |

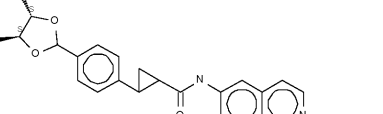
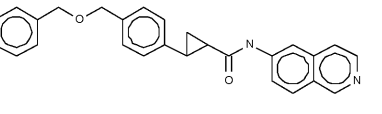
## 청구항 52

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |
|  |                                                                                      |

## 청구항 53

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

청구항 54

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

청구항 55

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

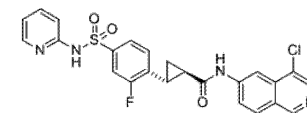
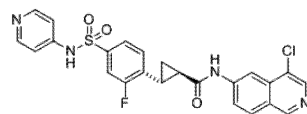
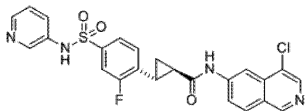
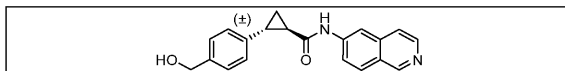
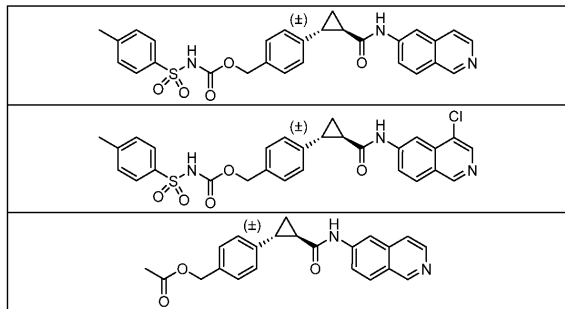
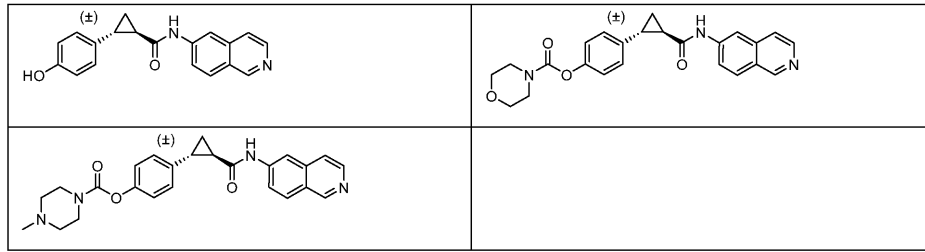
청구항 56

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

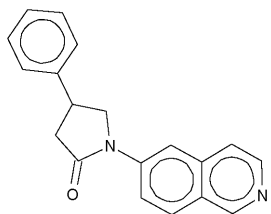
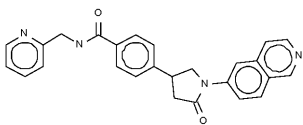
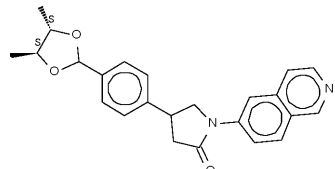
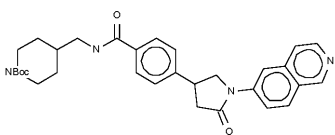
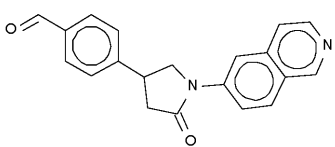
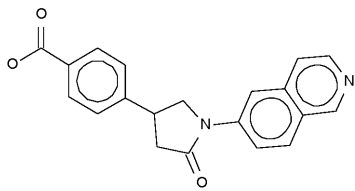
청구항 57

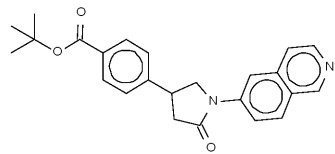
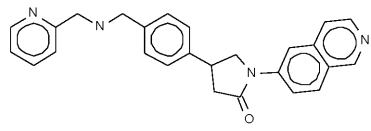
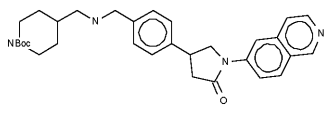
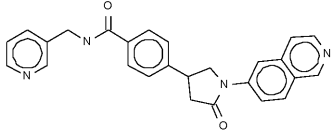
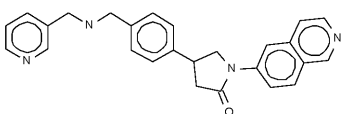
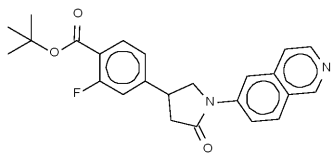
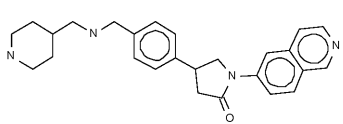
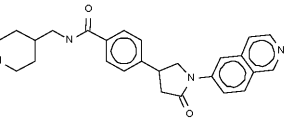
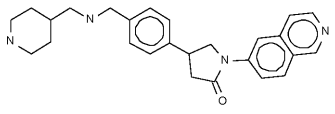
하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

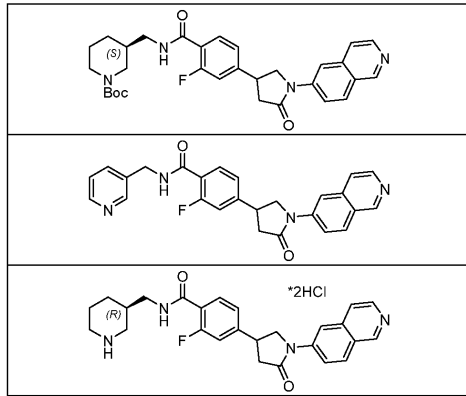


청구항 58

하기에서 선택되는 화합물, 및 이의 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염:

|                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |   |
|  |   |
|  |  |

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |   |
|  |   |
|  |   |
|  |                                                                                      |



#### 청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 60

안과 질환(ocular disorder)의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 안과 질환의 치료 방법으로서, 피험체에게 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

#### 청구항 61

제60항에 있어서, 안과 질환은 녹내장, 염증성 안질환(eye disease) 또는 신경변성 안질환인 치료 방법.

#### 청구항 62

제60항에 있어서, 안과 질환은 당뇨병 안질환, 습성 나이 관련 황반 변성 또는 건성 나이 관련 황반 변성인 치료 방법.

#### 청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 조성물은 피험체의 눈에 국소 투여되는 치료 방법.

#### 청구항 64

안압 감소를 필요로 하는 피험체에서의 안압의 감소 방법으로서, 피험체의 눈에 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

#### 청구항 65

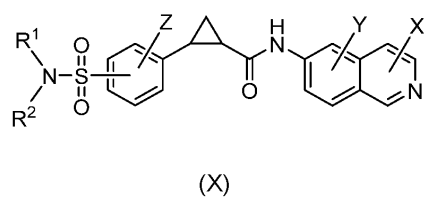
제64항에 있어서, 화합물 또는 조성물은 국소 투여되는 감소 방법.

#### 청구항 66

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물, 및 사용 지시서를 포함하는 키트.

#### 청구항 67

하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



식 중,

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

$R^2$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

$R^3$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

$R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

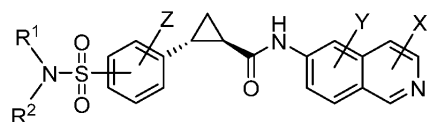
X는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이고;

Y는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

Z는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이다.

#### 청구항 68

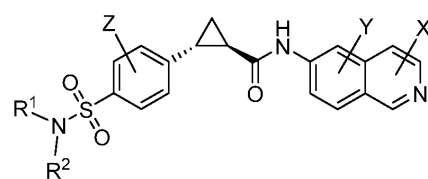
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XI)

#### 청구항 69

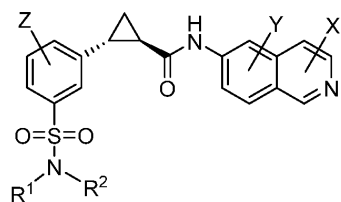
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XII)

#### 청구항 70

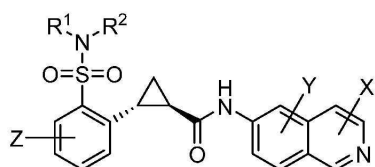
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XIII)

#### 청구항 71

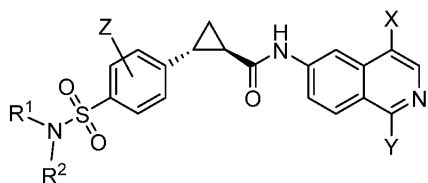
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XIV)

#### 청구항 72

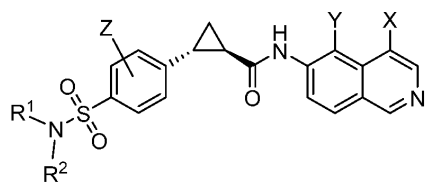
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XV)

#### 청구항 73

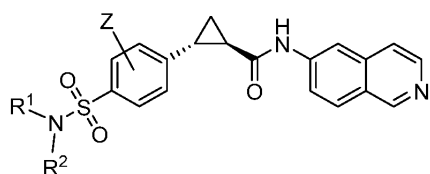
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XVI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XVI)

#### 청구항 74

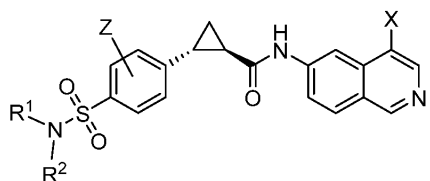
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XVII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XVII)

#### 청구항 75

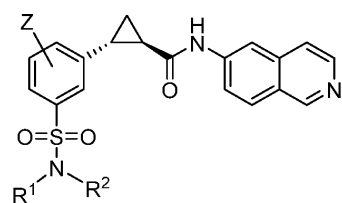
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XVIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XVIII)

#### 청구항 76

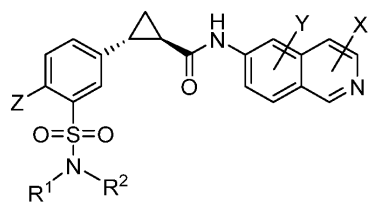
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XIX)

#### 청구항 77

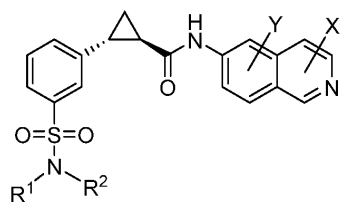
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XX)

#### 청구항 78

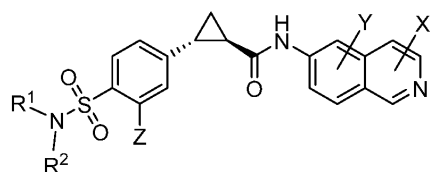
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XXI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XXI)

#### 청구항 79

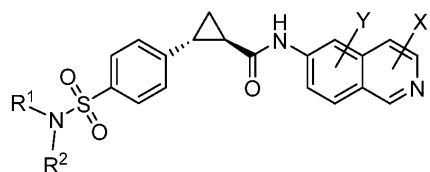
제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XXII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XXII)

#### 청구항 80

제67항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XXIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(XXIII)

#### 청구항 81

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

$R^2$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

또는  $R^1$  및  $R^2$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^4$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

X는 H,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이고;

Y는 H,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

Z는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠 또는 히드록실인 화합물.

#### 청구항 82

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-4</sub> 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C<sub>1-4</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-4</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-4</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H, -C<sub>1-4</sub> 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C<sub>1-4</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-4</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-4</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

X는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로젠 또는 히드록실이고;

Y는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

Z는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로젠 또는 히드록실인 화합물.

#### 청구항 83

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>은 H, 페닐, 피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이며;

R<sup>2</sup>는 H, 페닐, 피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

#### 청구항 84

제59항에 있어서,

R<sup>1</sup>은 H이고;

R<sup>2</sup>는 H, 페닐, 피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

#### 청구항 85

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 H 또는 -C<sub>1-6</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 86

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 -C<sub>1-6</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 87

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 H인 화합물.

**청구항 88**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ - $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

**청구항 89**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 피리디닐은 2-피리디닐인 화합물.

**청구항 90**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 피리디닐은 3-피리디닐인 화합물.

**청구항 91**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 피리디닐은 4-피리디닐인 화합물.

**청구항 92**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

**청구항 93**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ - $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

**청구항 94**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐인 화합물.

**청구항 95**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 피리디닐인 화합물.

**청구항 96**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하는 화합물.

**청구항 97**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 독립적으로 O, S 또는 N인 화합물.

**청구항 98**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하며, 고리 중 1개 또는 2개는 N인 화합물.

**청구항 99**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H인 화합물.

**청구항 100**

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬인 화합물.

#### 청구항 101

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 H이고,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬인 화합물.

#### 청구항 102

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X, Y 및 Z는 H인 화합물.

#### 청구항 103

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

X는  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

Y 및 Z는 H인 화합물.

#### 청구항 104

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 할로젠이고;

Y 및 Z는 H인 화합물.

#### 청구항 105

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X는  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실인 화합물.

#### 청구항 106

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X는 메틸, 에틸,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 인 화합물.

#### 청구항 107

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 메틸, 에틸,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 인 화합물.

#### 청구항 108

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 메틸, 에틸,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 인 화합물.

#### 청구항 109

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X는 할로젠인 화합물.

#### 청구항 110

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X는 F 또는 Cl인 화합물.

#### 청구항 111

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X는 Cl인 화합물.

#### 청구항 112

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 메틸 또는 할로젠이고;

Y는 메틸 또는 할로젠이며;

Z는 메틸 또는 할로젠인 화합물.

#### 청구항 113

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 메틸, F 또는 Cl이고;

Y는 메틸, F 또는 Cl이며;

Z는 메틸, F 또는 Cl인 화합물.

#### 청구항 114

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 할로젠이고;

Y는 히드록실인 화합물.

#### 청구항 115

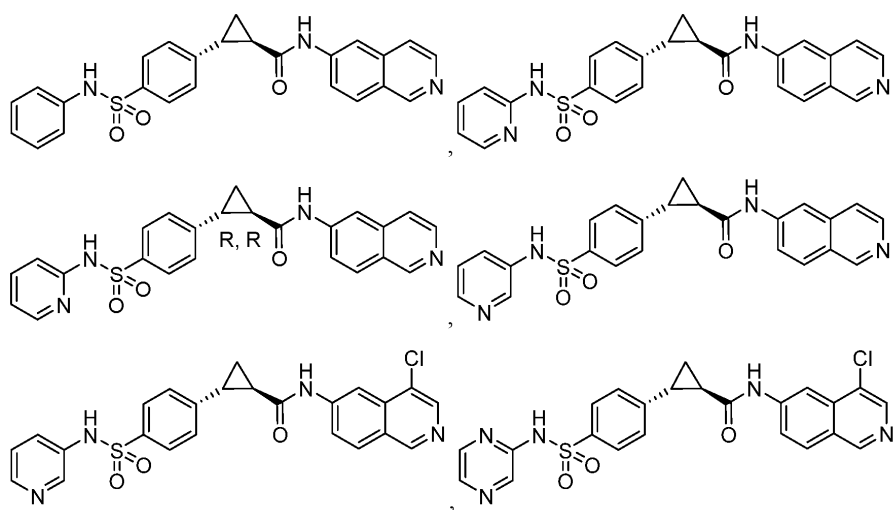
제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 히드록실인 화합물.

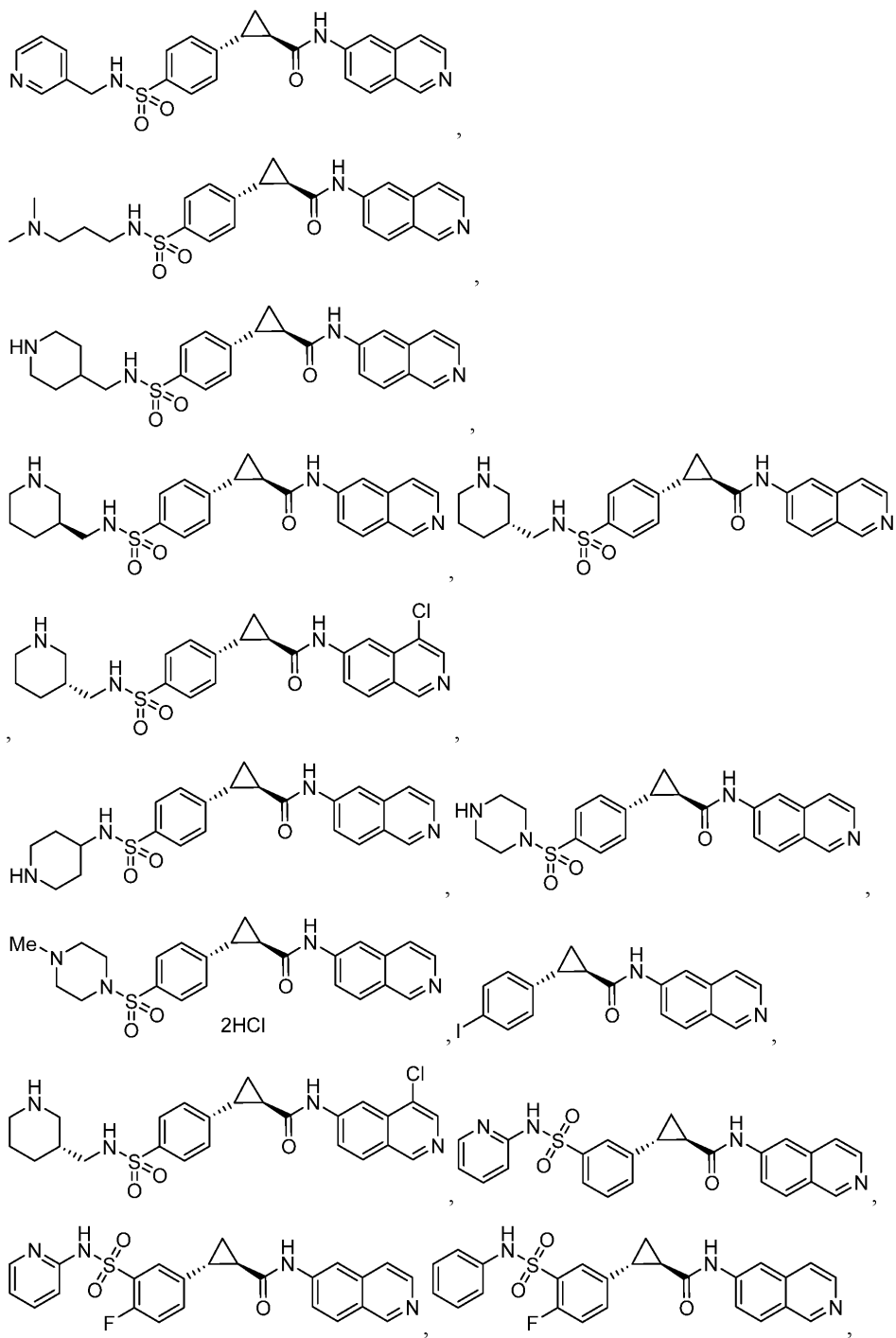
#### 청구항 116

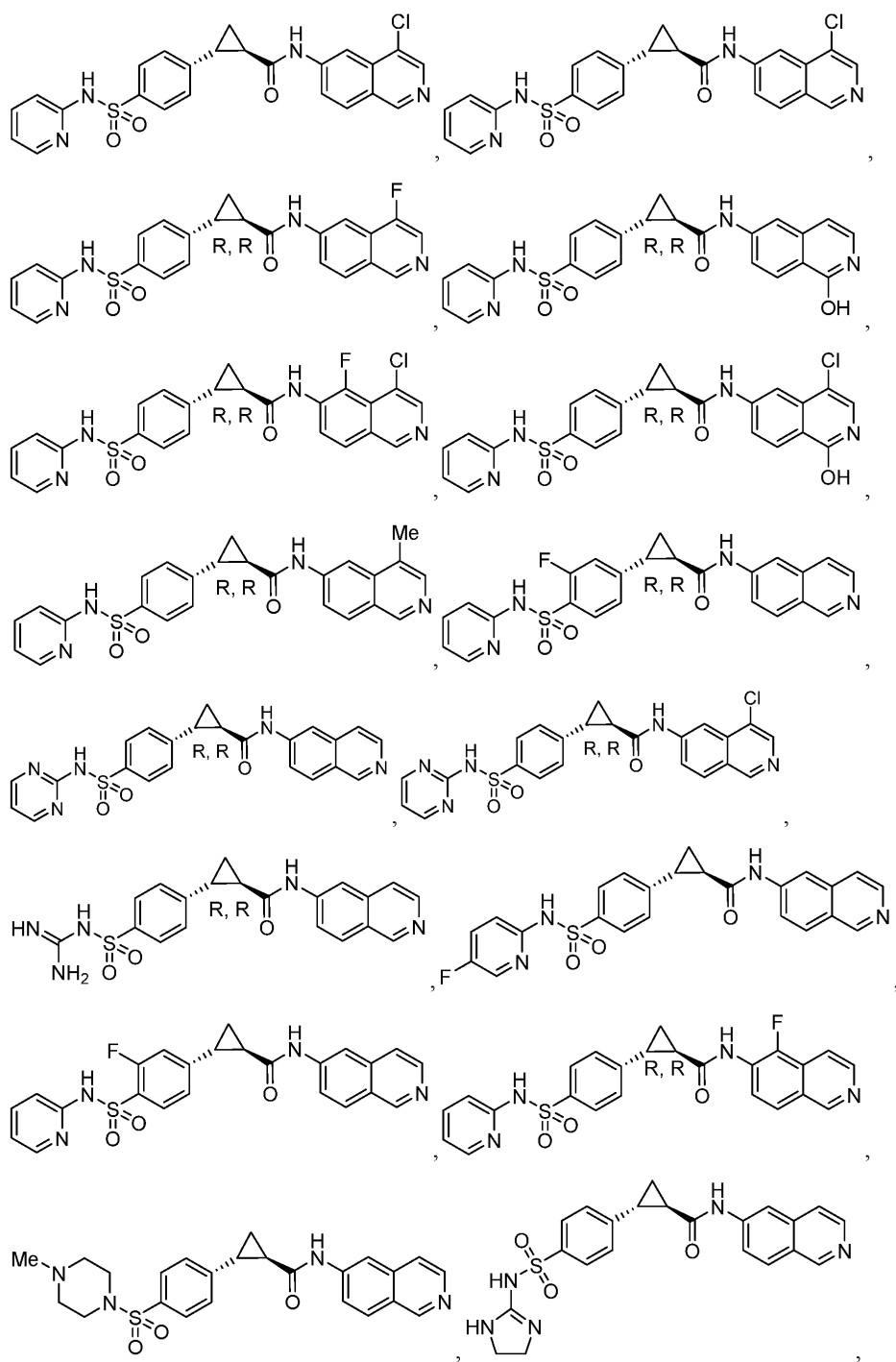
제67항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 H 또는 F인 화합물.

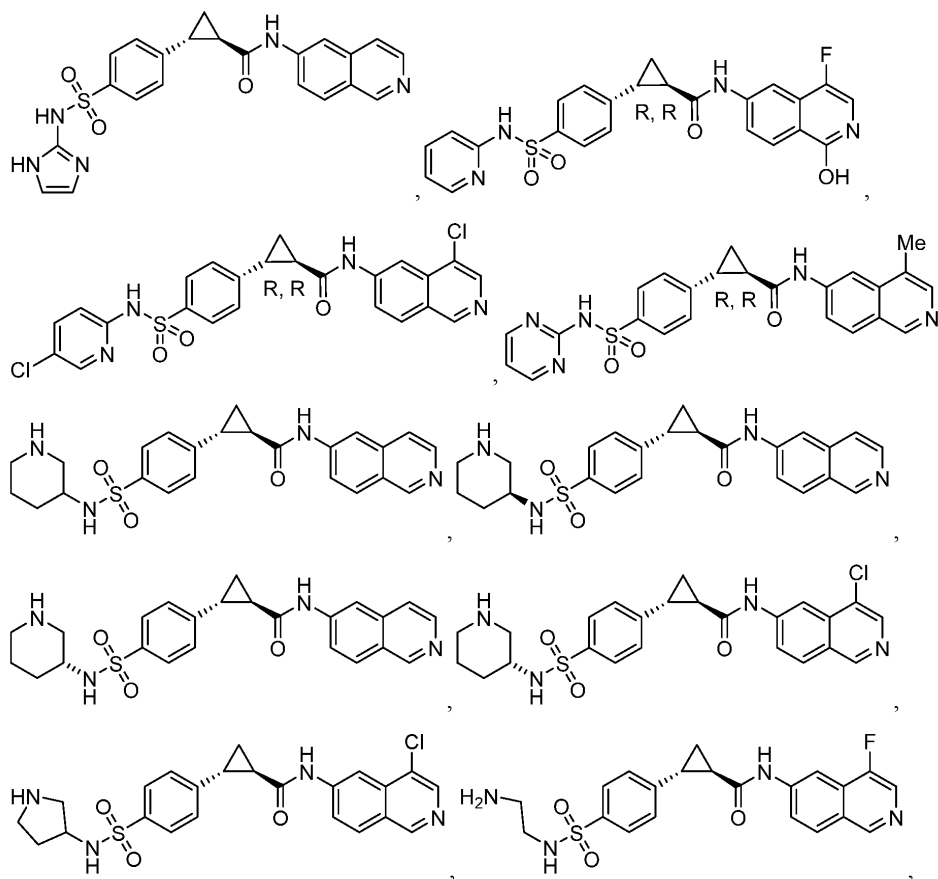
#### 청구항 117

제67항에 있어서, 화합물은









또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

#### 청구항 118

제67항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 119

제118항의 조성물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 120

안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 안과 질환의 치료 방법으로서, 피험체에게 제67항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

#### 청구항 121

제120항에 있어서, 안과 질환은 녹내장, 염증성 안질환, 신경변성 안질환, 당뇨병 안질환, 습성 나이 관련 황반 변성 또는 건성 나이 관련 황반 변성인 치료 방법.

#### 청구항 122

제120항에 있어서, 화합물은 피험체의 눈에 국소 투여되는 치료 방법.

#### 청구항 123

안압 감소를 필요로 하는 피험체에서의 안압의 감소 방법으로서, 피험체에게 제67항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

#### 청구항 124

제123항에 있어서, 화합물은 피험체의 눈에 국소 투여되는 감소 방법.

**청구항 125**

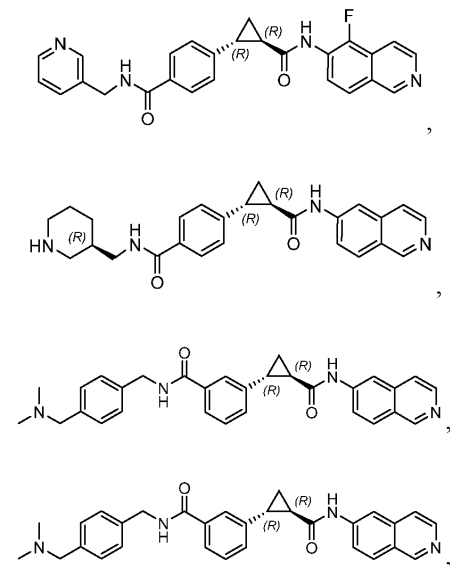
세포 내 키나아제 활성의 조절 방법으로서, 세포를 제1항 내지 제58항 및 제67항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 조절 방법.

**청구항 126**

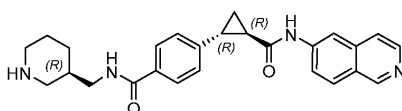
제125항에 있어서, 세포는 피험체(예컨대 인간 피험체) 내에 있는 조절 방법.

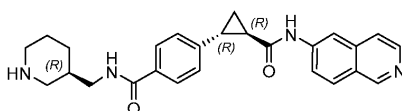
**청구항 127**

제1항에 있어서, 화합물은



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

**청구항 128**

제127항에 있어서, 화합물은  의 디히드로클로라이드 염인 화합물.

**발명의 설명****기술 분야****서열 목록**

본원은 파일 이름이 1959002-00112\_ST25.txt(크기 706 바이트)이며 2018년 3월 29일에 생성된 서열 목록을 포함한다. 이 서열 목록의 전체내용은 본원에 참조로 포함된다.

**관련 출원**

본원은 2018년 3월 14일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/643,131호 및 2017년 3월 31일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/480,239호의 우선권을 주장하며, 각각의 미국 특허 및 그로부터 발행된 각각의 미국 공개는 본원에 참조로 포함된다.

**발명의 분야**

본 개시는 세포에서 키나아제 및 다른 단백질의 기능에 영향을 미치고 치료제로서 또는 치료제와 함께 유용한 아미노 이소퀴놀리닐 아미드 화합물에 관한 것이다. 특히, 이들 화합물은 녹내장 및 망막 질환과 같은 안질환의 치료에, 항염증제로서, 심혈관 질환의 치료 및 암과 같은 비정상적인 성장을 특징으로 하는 질환의 치료에 유용

하다.

## 배경 기술

- [0007] 다양한 호르몬, 신경 전달 물질 및 생물학적 활성 물질은 세포막에 위치한 특이적 수용체를 통해 생체 기능을 제어, 조절 또는 조정한다. 이들 수용체 중 다수는 수용체가 결합된 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질(G 단백질)을 활성화시킴으로써 세포 내 신호의 전달을 매개한다. 이러한 수용체는 일반적으로 G-단백질 결합 수용체(GPCR)로 지칭되며, 특히  $\alpha$ -아드레날린 수용체,  $\beta$ -아드레날린 수용체, 오피오이드 수용체, 칸나비노이드 수용체 및 프로스타글란딘 수용체를 포함한다. 이들 수용체의 활성화 또는 억제의 생물학적 효과는 직접적이지 않지만, 세포 내 단백질의 숙주에 의해 매개된다. 이러한 이차 단백질의 중요성이 인식되었으며, 이 부류의 조절은 현재 질병 상태의 중재 지점으로서 연구되고 있다. 이러한 다운스트림 작용자의 가장 중요한 클래스 중 하나는 "키나아제" 클래스이다.
- [0008] 다양한 키나아제는 다양한 생리 기능의 조절에 중요한 역할을 한다. 예컨대, 키나아제는 심장 증상, 예컨대 협심증, 본태 고혈압, 심근 경색증, 심실위 및 심실 부정맥, 울혈성 심부전, 동맥 경화, 신부전, 당뇨병, 호흡 증상, 예컨대 천식, 만성 기관지염, 기관지 경련, 폐기종, 기도 폐쇄, 상기도 증상, 예컨대 비염, 계절성 알레르기, 염증성 질환, 부상에 대한 반응으로서의 염증, 류마티스 관절염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 질병 상태에 연루되어 있다. 류마티스 관절염에 대한 신약으로서 특히 p38 MAPK 억제제의 중요성은 지난 몇년 동안 개발된 많은 화합물에 의해 반영된다[문헌(J. Westra and PC Limburg Mini-Reviews in Medicinal Chemistry Volume 6, Number 8, August 2006)]. 다른 병태는 만성 염증성 장 질환, 녹내장, 고가스트린혈증, 위장 증상, 예컨대 산/소화 불량 장애, 침식성 식도염, 위장 과다 분비, 비만 세포증, 위장 역류, 소화성 궤양, 졸랑거-엘리스 증후군, 통증, 비만, 신경성 폭식증, 우울증, 강박 장애, 장기 기형(예: 심장 기형), 파킨슨병 및 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환, 다발성 경화증, 엡스타인-바 감염 및 암을 포함한다(Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1: 493-502). 다른 질병 상태에서 키나아제의 역할은 이제 분명해지고 있다. 망막은 다수의 상호 연결된 세포층으로 구성된 복잡한 조직으로, 빛과 색을 뇌가 감지하는 전기 신호로 변환하는 데에 매우 특화되어 있다. 일차 광 감지 세포인 광 수용체의 손상 또는 사망은 시력에 치명적인 영향을 미친다. 상속된 망막 변성을 일으키는 수많은 돌연변이의 확인에도 불구하고, 일차 돌연변이로부터 광 수용체 아포토시스로 이어지는 세포 및 분자 메커니즘은 잘 이해되지 않지만, wnt 경로를 수반할 수 있다[문헌(AS Hackam "The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration" IUBMB Life Volume 57, Number 6 / June 2005)].
- [0009] 만성 골수성 백혈병의 치료에서의 티로신-키나아제 억제제 STI571(Gleevec)의 성공[문헌(Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2: 296-313)]은, 광범위한 다른 암의 치료를 위한 다른 키나아제 억제제를 개발하기 위해 상당한 노력을 기울였다(Nature Reviews Cancer 2003, 3: 650-665). 세포 내 신호의 개시와 불활성화 사이의 균형은 작용제와 같은 자극에 대한 수용체의 반응의 강도 및 지속 시간을 결정한다. 탈감작이 발생하면, 수용체가 결합된 G 단백질에 의해 매개 또는 조절되는 생리학적 기능의 매개 또는 조절이 감소 또는 방지된다. 예컨대, 특정 수용체의 활성화에 의해 질병 또는 병태를 치료하기 위해 작용제를 투여하는 경우, 수용체는 GRK의 작용으로부터 비교적 신속하게 탈감되어, 작용제 투여는 더 이상 적절한 수용체의 치료적 활성화를 초래하지 않을 수 있다. 이 시점에서, 작용제의 투여는 더 이상 치료하고자 하는 질병 또는 병태에 대한 충분하거나 효과적인 제어 또는 영향을 가능하게 하지 않는다.
- [0010] 야누스 키나아제(또는 JAK)는 세포질 단백질 티로신 키나아제의 패밀리이다. JAK 패밀리는 면역 반응에 관여하는 세포의 증식 및 기능의 사이토카인 의존적 조절에서 역할을 한다. 현재 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2로 알려진 4개의 JAK 패밀리 멤버가 있다. JAK는 보통 동종이량체 또는 이종이량체로서 쌍으로 사이토카인 수용체와 회합한다. 특정 사이토카인은 특정 JAK 쌍과 관련이 있다. JAK 패밀리의 4가지 멤버 각각은 염증과 관련된 사이토카인 중 적어도 하나의 신호 전달에 연루되어 있다. JAK 의존적 사이토카인 수용체에서의 사이토카인의 결합은 JAK 활성화에 영향을 미치는 JAK 키나아제 상의 티로신 모이어티의 인산화를 초래하는 수용체 이량체화를 유도한다. 인산화된 JAK는 차례로 이량체화되고, 세포핵에서 내재화되고, 유전자 전사를 직접 조절하여 다양한 효과 중에서 염증성 질환과 관련된 다운스트림 효과를 유도하는 다양한 STAT 단백질에 결합하고 인산화한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

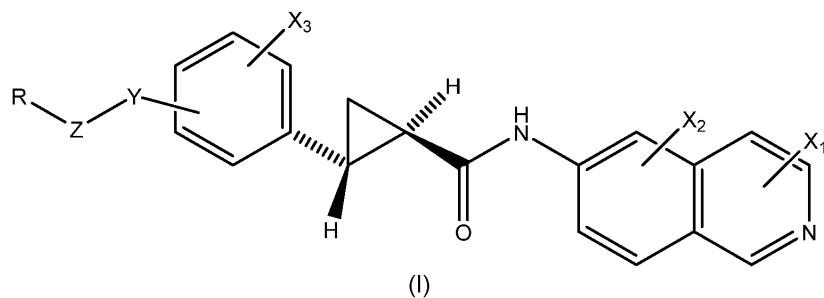
- [0011] 키나아제가 많은 질병 상태에서 작용하는 역할을 고려하여, 키나아제의 활성을 억제 또는 조절하는 소분자 리간

드에 대한 시급하고 지속적인 요구가 있다. 이론에 구속되지 않고, 본 개시의 화합물에 의한 키나아제, 특히 ROCK 및 JAK 키나아제의 활성의 조절은 적어도 부분적으로 이로인 효과를 책임지는 것으로 여겨진다.

## 과제의 해결 수단

### 개요

일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(I)

식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$ ,  $-(R)O-C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는  $R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬,  $NH_2$ ,  $SO_2$ -아릴,  $SO_2$ -헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

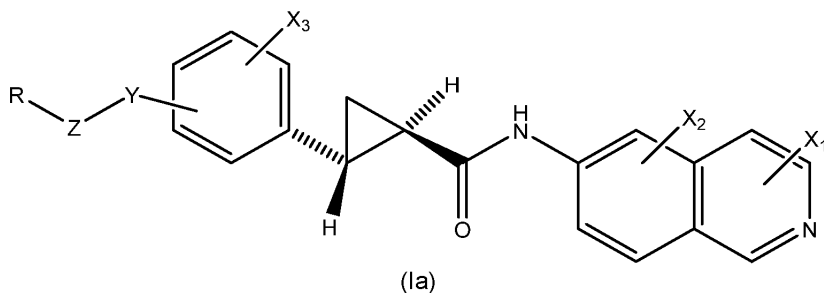
$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

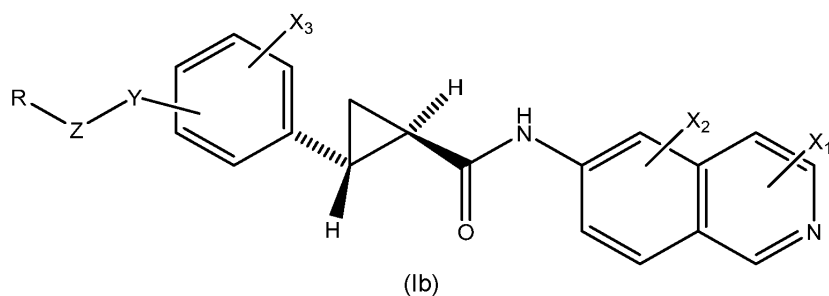
일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ia)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(Ia)

식 중,

- [0028]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0029] Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$  또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0030] Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0031] R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0032]  $R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬,  $NH_2$ ,  $SO_2$ -아릴,  $SO_2$ -헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0033]  $R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0034]  $R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0035] n은 0~6의 정수이고;
- [0036] m은 1~6의 정수이다.
- [0037] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ib)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

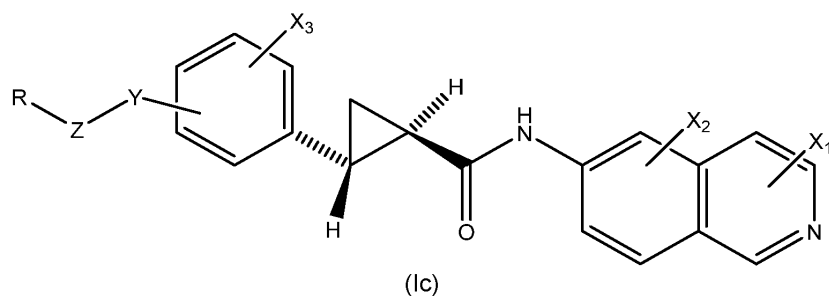


- [0038] 식 중,
- [0039] 식 중,
- [0040]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0041] Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$ ,  $-(R)O-C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0042] Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0043] R은 할로젠, 시아노,  $OR^3$ , 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0044]  $R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬,  $NH_2$ ,  $SO_2$ -아릴,  $SO_2$ -헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0045]  $R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0046]  $R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0047] n은 0~6의 정수이고;

[0048] m은 1~6의 정수이다.

[0049] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ic)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0050]

[0051] 식 중,

[0052] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0053] Y는 -NR<sup>N1</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>N1</sup>C(O)-, -O(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NR<sup>N1</sup>(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NR<sup>N1</sup>C(O)O(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(R)O-C<sub>1-6</sub> 알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0054] Z는 직접 결합 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고;

[0055] R은 H, 할로젠, 시아노, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는 R은 R<sup>N1</sup> 또는 R<sup>1</sup>과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0056] R<sup>N1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

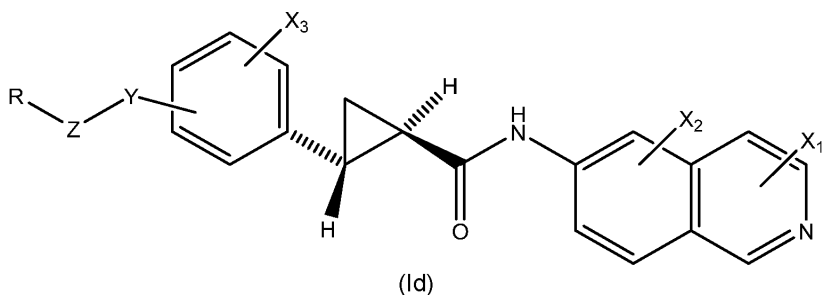
[0057] R<sup>1</sup>은 F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0058] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0059] n은 0~6의 정수이고;

[0060] m은 1~6의 정수이다.

[0061] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Id)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0062]

[0063] 식 중,

[0064] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0065] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^1_2)_n-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}^1_2)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^1_2)_n-$ ,  $-(\text{R})\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0066] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;

[0067] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0068]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ -아릴,  $\text{SO}_2$ -헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

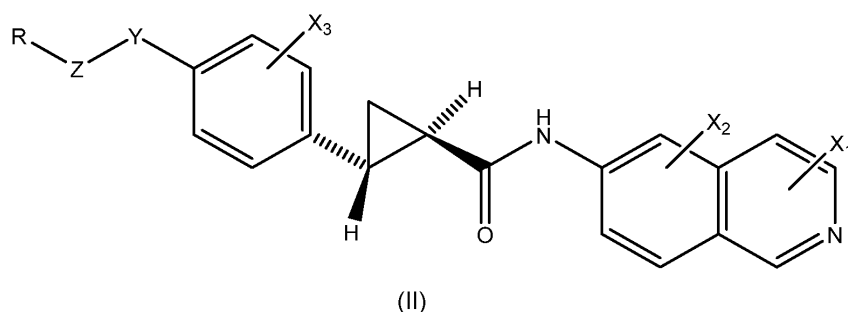
[0069]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0070]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;

[0071] n은 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0072] m은 1~6의 정수이다.

[0073] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0074]

[0075] 식 중,

[0076]  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  및  $\text{X}_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;

[0077] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^1_2)_n-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}^1_2)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^1_2)_n-$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌 알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0078] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;

[0079] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0080]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

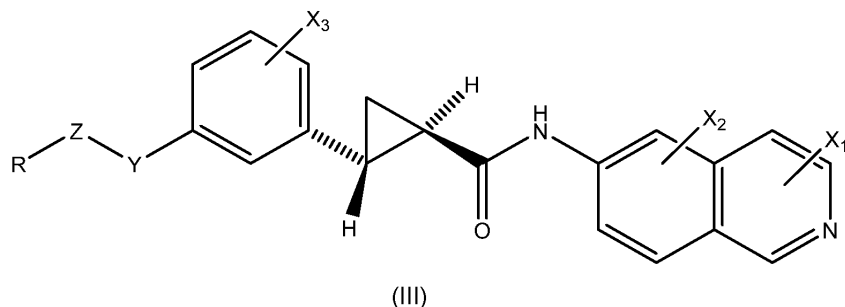
[0081]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0082]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;

[0083] n은 0~6의 정수이고;

[0084] m은 1~6의 정수이다.

[0085] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0086]

[0087] 식 중,

[0088]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0089] Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$ ,  $C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0090] Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

[0091] R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0092]  $R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

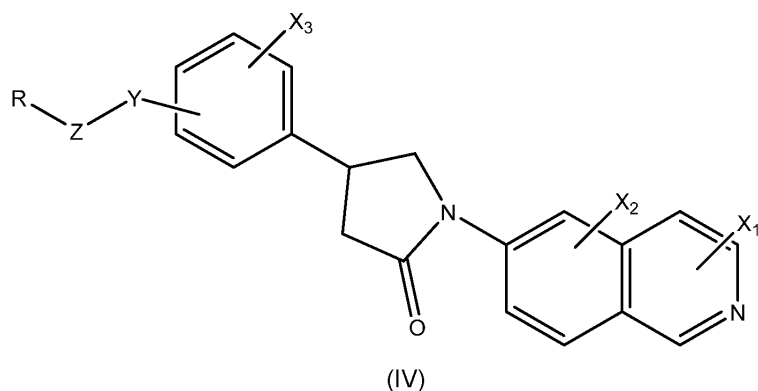
[0093]  $R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0094]  $R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0095] n은 0~6의 정수이고;

[0096] m은 1~6의 정수이다.

[0097] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (IV)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

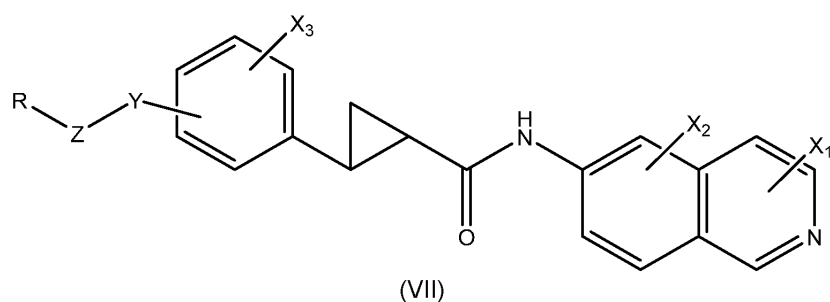


[0098]

[0099] 식 중,

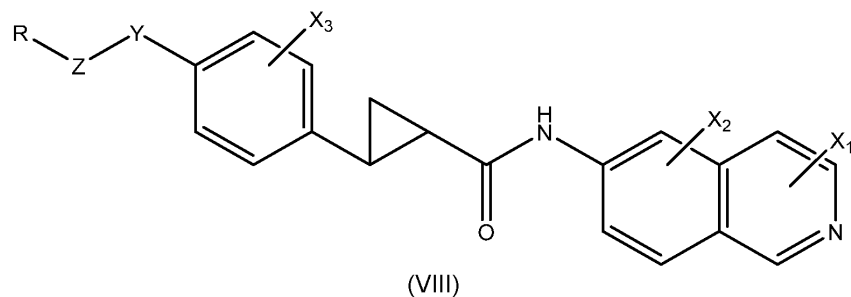
[0100]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

- [0101] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}^1_2)_n-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}^1_2)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^1_2)_n-$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌, 알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0102] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0103] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0104]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0105]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0106]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0107] n은 0~6의 정수이고;
- [0108] m은 1~6의 정수이다.
- [0109] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



- [0110]
- [0111] 식 중,
- [0112]  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  및  $\text{X}_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0113] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ 이며;
- [0114] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0115] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0116]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0117]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0118]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0119] n은 0~6의 정수이고;
- [0120] m은 1~6의 정수이다.
- [0121] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는

는 염을 제공한다:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이며;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는  $R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

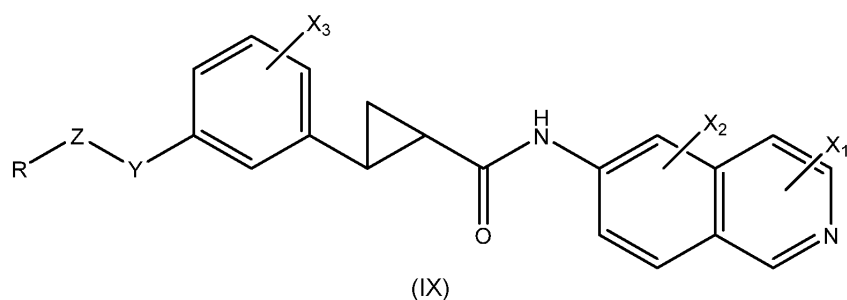
$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (IX)의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이며;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

R은 R<sup>N1</sup> 또는 R<sup>1</sup>과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0140] R<sup>N1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

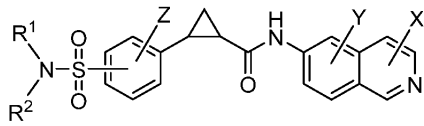
[0141] R<sup>1</sup>은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0142] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0143] n은 0~6의 정수이고;

[0144] m은 1~6의 정수이다.

[0145] 일양태에서, 본원에 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(X)

[0146]

식 중,

[0147]

R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0149] R<sup>2</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-피리디닐, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -(C<sub>1-6</sub> 알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

[0150] 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로시클릴을 형성하고;

[0151] R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0152] R<sup>4</sup>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0153] X는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로겐 또는 히드록실이고;

[0154] Y는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로겐 또는 히드록실이며;

[0155] Z는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 할로겐 또는 히드록실이다.

[0156] 일양태에서, 본 개시는 본 개시에 따른 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0157] 일양태에서, 본 개시는 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 안과 질환의 치료 방법으로서, 피험체에 게 본 개시에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0158] 일양태에서, 본 개시는 안압 감소를 필요로 하는 피험체에서의 안압의 감소 방법으로서, 피험체의 눈에 본 개시에 따른 피험체 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0159] 일양태에서, 본 개시는 본 개시에 따른 화합물 또는 조성물, 및 사용 지시서를 포함하는 키트를 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0160] 도 1은 (1R,2R)-N-(플루오로이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(피리디닐메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드의 제제의 카메라내 주사를 통해 달성된 토끼 IOP의 변화(감소)를 도시한다.

# 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0161] 상세한 설명
- [0162] 공개 및 특허는 본 개시 전반에 걸쳐 참조된다. 본원에 인용된 모든 미국 특허는 본원에 참조로 포함된다. 본 명세서에서 사용된 모든 백분율, 비 및 비율은 달리 명시되지 않는 한 중량%이다.
- [0163] 아릴시클로프로필 아미노-이소퀴놀리닐 아미드가 제공된다.
- [0164] "알킬"은 직쇄 및 분지쇄기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다. "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 등과 같은 기로 예시될 수 있다. 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환기는 또한 그 자체로 치환될 수 있다. 치환될 때, 치환기는 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 티오알킬, 시아노, 할로젠, 알콕시 또는 히드록실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 지칭한다.
- [0165] "알케닐"은 직쇄 및 분지쇄기를 포함하는 불포화 지방족 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알케닐 모이어티는 하나 이상의 알켄을 포함해야 한다. "알케닐"은 에틸렌, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부틸렌 등과 같은 기로 예시될 수 있다. 알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환될 때, 치환기는 바람직하게는 알킬, 할로젠 또는 알콕시이다. 치환기는 또한 그 자체로 치환될 수 있다. 치환기는 알켄 자체 및 인접 구성원 원자 또는 알킬닐 모이어티에 배치될 수 있다. "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 알케닐기를 지칭한다.
- [0166] "알킬닐"은 직쇄 및 분지쇄기를 포함하는 불포화 지방족 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알킬닐 모이어티는 하나 이상의 알킨을 포함해야 한다. "알킬닐"은 에틸닐, 프로피닐, n-부틸닐 등과 같은 기로 예시될 수 있다. 알킬닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환기는 알킨 자체가 아니라 알킬닐 모이어티의 인접한 구성원 원자 상에 존재한다. 치환될 때, 치환기는 바람직하게는 알킬, 아미노, 시아노, 할로젠, 알콕시 또는 히드록실이다. 치환기는 또한 그 자체로 치환될 수 있다. "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐기를 지칭한다.
- [0167] "아실" 또는 "카르보닐"은 R이 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식, 헤테로탄소환식, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴인 -C(O)R기를 지칭한다. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬카르보닐은 카르보닐 모이어티 앞에 1-4개의 탄소 원자의 알킬 사슬이 있는 기를 지칭한다.
- [0168] "알콕시"는 R이 알킬, 알케닐, 아실, 알킬 알케닐, 알킬 알킬닐, 아릴, 탄소환식, 헤테로탄소환식, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴인 기 -OR을 지칭한다.
- [0169] "아미노"는 각각의 R'가 독립적으로 수소, 아미노, 히드록실, 알콕시, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴인 기 -NR'R'을 지칭한다. 2개의 R'기 자체가 연결되어 고리를 형성할 수 있다. R'기 자체가 추가로 치환될 수 있으며, 이 경우 구아니디닐로도 알려진 기는 "아미노"라는 용어로 구체적으로 고려된다.
- [0170] "아릴"은 방향족 탄소환식 기를 지칭한다. "아릴"은 페닐로 예시될 수 있다. 아릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환기는 또한 그 자체로 치환될 수 있다. 치환될 때, 치환기는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 헤테로아릴, 아실, 카르복실, 설폰, 설폰아미노, 티오알킬, 트리플루오로메틸, 카르보닐아미노, 아미노, 시아노, 할로젠 또는 히드록실이지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0171] "카르복실"은 기 -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 지칭한다.
- [0172] "카르보닐"은 -C(O)R기를 나타내고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴이다.
- [0173] "카르보닐아미노"는 -C(O)NR'R'기를 나타내고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴이다. 2개의 R'기 자체가 연결되어 고리를 형성할 수 있다.

- [0174] " $C_1$ - $C_4$  알킬 아릴"은 아릴 치환기가 알킬기를 통해 결합되도록 아릴 치환기를 갖는  $C_1$ - $C_4$  알킬기를 지칭한다. " $C_1$ - $C_4$  알킬 아릴"은 벤질로 예시될 수 있다.
- [0175] " $C_1$ - $C_4$  알킬 헤테로아릴"은 헤테로아릴 치환기가 알킬기를 통해 결합되도록 헤테로아릴 치환기를 갖는  $C_1$ - $C_4$  알킬기를 지칭한다.
- [0176] "탄소환식 기" 또는 "시클로알킬"은 포화 또는 불포화 탄화수소 고리를 의미한다. 탄소환식 기는 단환식이거나, 또는 융합, 스피로 또는 가교된 이환식 고리계이다. 단환식 탄소환식 고리는 고리 내에 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 4 내지 7개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 5 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 이환식 탄소환식 고리는 고리 내에 8 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 9 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 탄소환식 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환기는 또한 그 자체로 치환될 수 있다. 적절한 치환기는 할로젠, 시아노, 알콕시, 아미노, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시를 포함한다. 바람직한 탄소환식 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐 및 시클로헵틸을 포함한다. 가장 바람직한 탄소환식 기는 시클로헥실 및 시클로펜틸이다. 탄소환식 기는 방향족이 아니다.
- [0177] "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는, 할로젠은 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.
- [0178] "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 탄소환식 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 단환식 또는 이환식 방향족 탄소환식 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환될 때, 치환기는 그 자체로 치환될 수 있다. 바람직한 그러나 비제한적인 치환기는 할로젠, 시아노, 알콕시, 아미노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴,  $C_1$ - $C_4$  알킬아릴, 히드록실, 카르복실, 카르보닐 아미노 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이다. 바람직한 헤테로방향족기는 벤조[b]티오펜, 피롤리딘, 벤조푸라닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 퀴놀리닐, 신놀릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 퓨리닐, 피리미딜, 피리딜 및 푸라닐을 포함한다. 보다 바람직한 헤테로방향족 기는 이소퀴놀리닐, 벤조[b]티오펜, 티에닐, 푸라닐, 테트라졸릴, 트리아졸릴 및 피리딜이다.
- [0179] "헤테로원자"는 헤테로환식 기 또는 헤테로방향족 기의 고리 또는 이중기의 사슬 내의 탄소 이외의 다가 원자를 의미한다. 바람직하게는, 헤테로원자는 질소, 황 및 산소 원자로 이루어진 군에서 선택된다. 하나 초과와 헤테로원자를 포함하는 기는 상이한 헤테로원자를 포함할 수 있다. 할로젠은 1가이므로 이러한 의미에서 이중 원자로 간주되지 않고, 이의 자체 카테고리이다.
- [0180] "헤테로탄소환식 기" 또는 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로환식"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 탄화수소 고리를 의미한다. 헤테로탄소환식 기는 단환식이거나, 또는 융합, 스피로 또는 가교된 이환식 고리계이다. 단환식 헤테로탄소환식 기는 고리 내에 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 4 내지 7개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 5 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 이환식 헤테로탄소환식 기는 고리 내에 8 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 9 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 헤테로탄소환식 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 치환기는 또한 그 자체로 치환될 수 있다. 적절한 치환기는 할로젠, 니트릴, 히드록실, 알콕시, 아미노, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시를 포함한다. 바람직한 헤테로탄소환식 기는 에폭시, 테트라히드로푸라닐, 아자시클로펜틸(또는 피롤리딘), 아자시클로헥실, 피페리딜 및 호모피페리딜을 포함한다. 보다 바람직한 헤테로탄소환식 기는 피롤리딘, 피페리딜 및 호모피페리딜을 포함한다. 가장 바람직한 헤테로탄소환식 기는 피페리딜이다. 헤테로탄소환식 기는 방향족이 아니다.
- [0181] "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH로 이루어진 화학적 실체를 의미한다. 알콜에는 히드록시기가 포함되어 있다. 히드록시기는 유리 또는 보호될 수 있다. 히드록시의 다른 명칭은 히드록실이다.
- [0182] "링커"는  $n$ 이 1 내지 4의 정수인  $n$ 원 원자의 선형 사슬을 의미한다.
- [0183] "구성원 원자"는 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자를 의미한다. 구성원 원자는 정상 원자가까지 치환될 수 있다. 구성원 원자, 예컨대 황에 대해 하나 초과와 안정한 원자가가 이용 가능한 경우, 모든 안정한 원자가가 고려된다. 치환이 완전히 특정되지 않은 경우, 원자가에 필요한 특정되지 않은 치환기는 수소이다.
- [0184] "고리"는 환식인 구성원 원자의 집합을 의미한다. 고리는 탄소환식, 방향족 또는 헤테로환식 또는 헤테로방향족일 수 있고, 치환 또는 비치환될 수 있고, 포화 또는 불포화일 수 있다. 하나 초과와 치환기가 존재할 수 있다. 주쇄와의 고리 접합은 융합되거나 스피로환식일 수 있다. 고리는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 고리는 3개 이

상의 구성원 원자 및 최대 10개의 구성원 원자를 포함한다. 단환식 고리는 3 내지 7개의 구성원 원자를 포함할 수 있고, 이환식 고리는 8 내지 12개의 구성원 원자를 포함할 수 있다. 이환식 고리 자체는 융합되거나 스피로 환식일 수 있다.

[0185] "티오알킬"은 기 -S- 알킬을 지칭한다.

[0186] "설폰닐"은 R'가 알콕시, 알킬, 아릴, 탄소환식, 헤테로탄소환식, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴인 -S(O)<sub>2</sub>R'기를 지칭한다.

[0187] "설폰닐아미노"는 각각의 R'가 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아릴 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 헤테로아릴인 -S(O)<sub>2</sub>NR'R'기를 지칭한다.

[0188] "약학적으로 허용되는 담체"는 일반적으로 조성물의 다른 성분과 상용성이고 수용자에게 유해하지 않으며 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않지 않은 약학 조성물의 제조에 유용한 담체를 의미한다. "약학적으로 허용되는 담체"는 하나 또는 하나 초과와 담체 모두를 포함한다. 구체예는 국소, 안구, 비강, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 비강 및 경구 투여용 담체를 포함한다. "약학적으로 허용되는 담체"는 또한 수성 분산액 및 주사용 또는 분산용 멸균 분말의 제조용 제제를 포함한다.

[0189] 본원에 사용된 "부형제"는 약학 조성물의 제조에 유용한 생리학적으로 상용성이 있는 첨가제를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제의 예는 예컨대 Remington Pharmaceutical Science, 16<sup>th</sup> Ed.에서 찾을 수 있다.

[0190] 본원에 사용된 "치료적 유효량"은 키나아제의 활성에 영향을 미치거나, 감소 시키거나 억제하거나 또는 활성화를 방지하는 데에 효과적인 화합물 또는 조성물의 용량을 지칭한다. 본원에 사용된 이러한 용어는 또한 안압 감소와 같은 동물, 바람직하게는 인간에서 원하는 생체내 효과를 초래하는 데에 효과적인 양을 지칭할 수 있다.

[0191] 본원에 사용된 "투여"는 원하는 효과를 달성하는 데에 필요한 화합물의 투여를 지칭한다.

[0192] 본원에 사용된 "안질환"은 녹내장, 알레르기, 눈의 압, 눈의 신경퇴행성 질환, 예컨대 당뇨병성 안질환, 황반변성(AMD), 염증 및 안구 건조를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

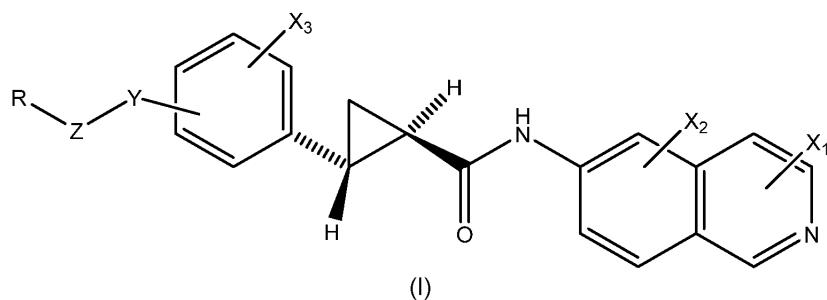
[0193] 용어 "키나아제 활성과 관련된 질병 또는 병태"는 하나 이상의 키나아제의 억제에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 치료 가능한 질병 또는 병태를 의미하는 데에 사용된다.

[0194] 용어 "질병 또는 병태를 제어하는"은 질병 또는 병태에 영향을 미치는 하나 이상의 키나아제의 활성을 변화시키는 것을 의미하는 데에 사용된다.

[0195] 용어 "세포 접촉"은 시험관내 또는 생체내, 즉 인간, 토끼, 고양이 및 개를 포함하는 포유 동물과 같은 피험체에서 세포를 접촉시키는 것을 의미하는 데에 사용된다.

## [0196] 화합물

[0197] 일양태에서, 하기 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

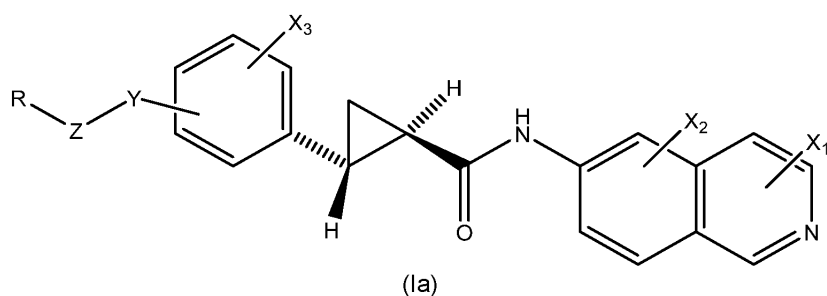


[0198]

[0199] 식 중,

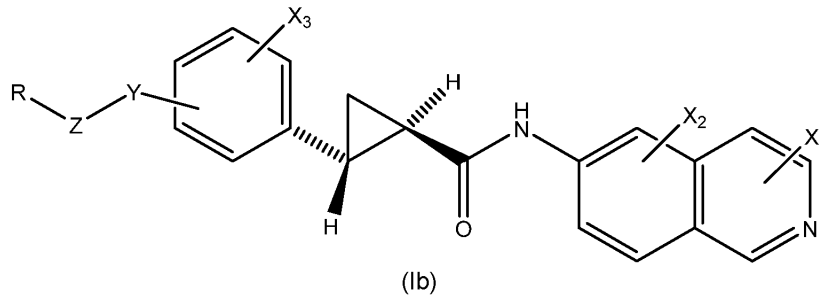
[0200] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

- [0201] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S(O)}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C(O)}-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}_2^1)_n-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}_2^1)_m-$ ,  $-\text{C(O)O}-$ ,  $-\text{OC(O)}-$ ,  $-\text{S(O)}_2-$ ,  $-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C(O)O}-$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0202] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0203] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아실, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0204]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0205]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0206]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0207] n은 0~6의 정수이고;
- [0208] m은 1~6의 정수이다.
- [0209] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ia)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

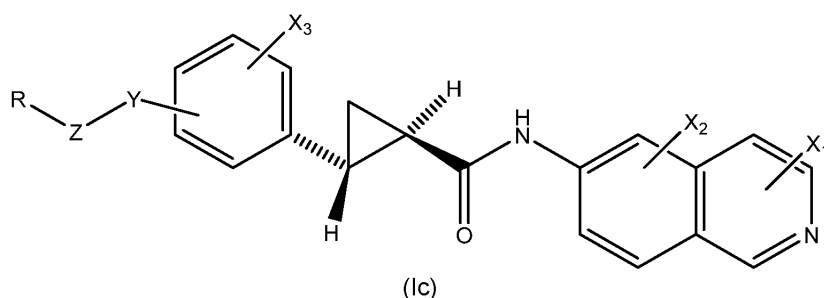


- [0210]
- [0211] 식 중,
- [0212]  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  및  $\text{X}_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0213] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S(O)}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C(O)}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}_2^1)_m-$ ,  $-\text{S(O)}_2-$ ,  $-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C(O)O}(\text{CR}_2^1)_n-$  또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0214] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0215] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0216]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ -아릴,  $\text{SO}_2$ -헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0217]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0218]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0219] n은 0~6의 정수이고;
- [0220] m은 1~6의 정수이다.
- [0221] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ib)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

용되는 염을 제공한다:



- [0222]
- [0223] 식 중,
- [0224]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0225] Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$ ,  $-(R)O-C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0226] Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0227] R은 할로젠, 시아노,  $OR^3$ , 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0228]  $R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬,  $NH_2$ ,  $SO_2$ -아릴,  $SO_2$ -헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0229]  $R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0230]  $R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0231] n은 0~6의 정수이고;
- [0232] m은 1~6의 정수이다.
- [0233] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ic)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



- [0234]
- [0235] 식 중,
- [0236]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0237] Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$ ,  $-(R)O-C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0238] Z는 직접 결합 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고;

[0239] R은 H, 할로젠, 시아노, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는 R은 R<sup>N1</sup> 또는 R<sup>1</sup>과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0240] R<sup>N1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

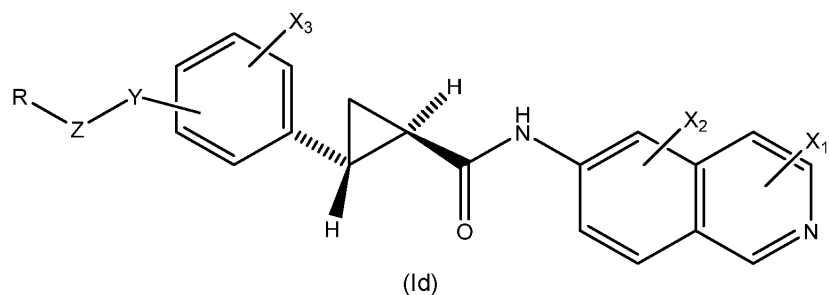
[0241] R<sup>1</sup>은 F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0242] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0243] n은 0~6의 정수이고;

[0244] m은 1~6의 정수이다.

[0245] 일양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (Id)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0246]

[0247] 식 중,

[0248] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0249] Y는 -NR<sup>N1</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>N1</sup>C(O)-, -O(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NR<sup>N1</sup>(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NR<sup>N1</sup>C(O)O(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(R)O-C<sub>1-6</sub> 알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0250] Z는 직접 결합 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고;

[0251] R은 H, 할로젠, 시아노, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴, 카르보닐이거나, 또는 R은 R<sup>N1</sup> 또는 R<sup>1</sup>과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0252] R<sup>N1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 모르폴린 또는 피페리딘이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0253] R<sup>1</sup>은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

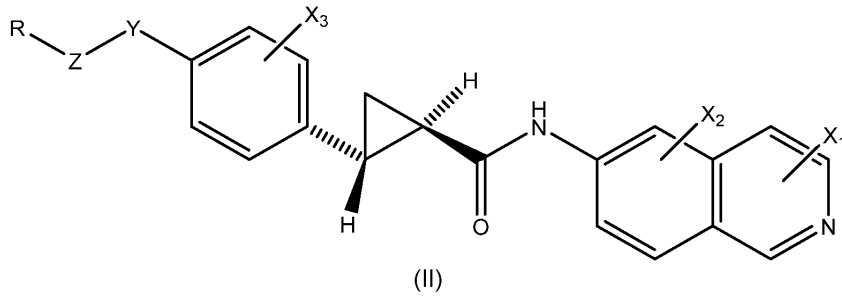
[0254] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0255] n은 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0256] m은 1~6의 정수이다.

[0257] 일양태에서, 하기 화학식 (II)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이

제공된다:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O-$ ,  $C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는  $R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

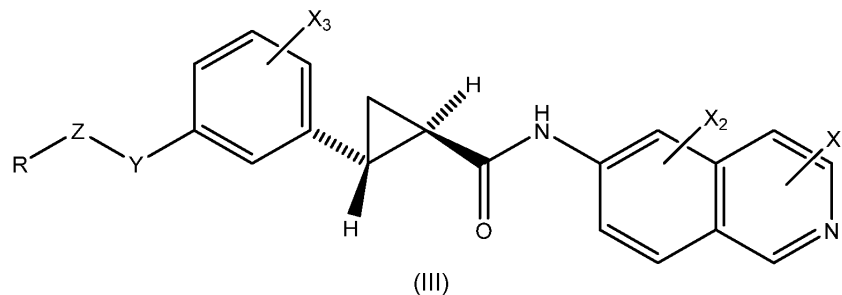
$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$n$ 은 0~6의 정수이고;

$m$ 은 1~6의 정수이다.

일양태에서, 하기 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



식 중,

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,

$-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O-$ ,  $C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0275] Z는 직접 결합 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고;

[0276] R은 H, 할로젠, 시아노, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은 R<sup>N1</sup> 또는 R<sup>1</sup>과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0277] R<sup>N1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

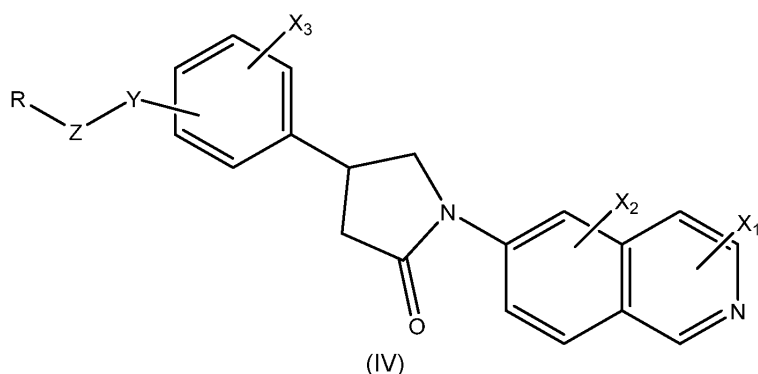
[0278] R<sup>1</sup>은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0279] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0280] n은 0~6의 정수이고;

[0281] m은 1~6의 정수이다.

[0282] 일양태에서, 하기 화학식 (IV)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0283]

[0284] 식 중,

[0285] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0286] Y는 -NR<sup>N1</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>N1</sup>C(O)-, -O(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NR<sup>N1</sup>(CR<sup>1</sup><sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)O-, -OC(O)-,

[0287] -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NR<sup>N1</sup>C(O)O-, C<sub>1-6</sub> 알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0288] Z는 직접 결합 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬렌이고;

[0289] R은 H, 할로젠, 시아노, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은 R<sup>N1</sup> 또는 R<sup>1</sup>과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0290] R<sup>N1</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

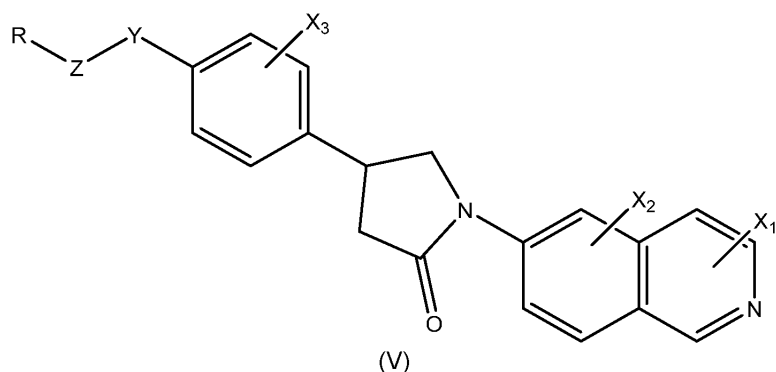
[0291] R<sup>1</sup>은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0292] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0293] n은 0~6의 정수이고;

[0294] m은 1~6의 정수이다.

[0295] 일양태에서, 하기 화학식 (V)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0296]

[0297] 식 중,

[0298]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0299] Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O-$ ,  $C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0300] Z는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

[0301] R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0302]  $R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

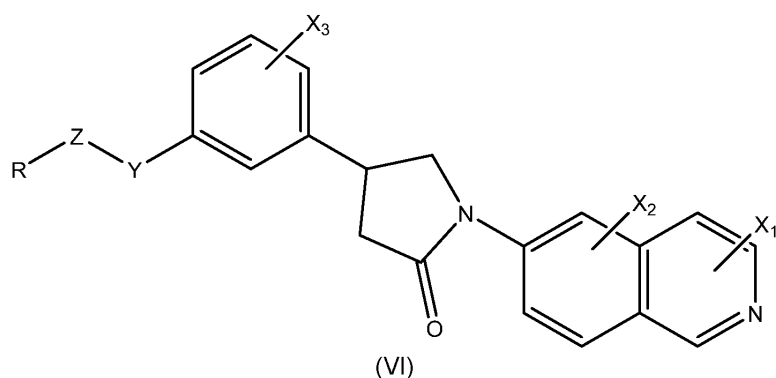
[0303]  $R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;

[0304]  $R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0305] n은 0~6의 정수이고;

[0306] m은 1~6의 정수이다.

[0307] 일양태에서, 하기 화학식 (VI)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

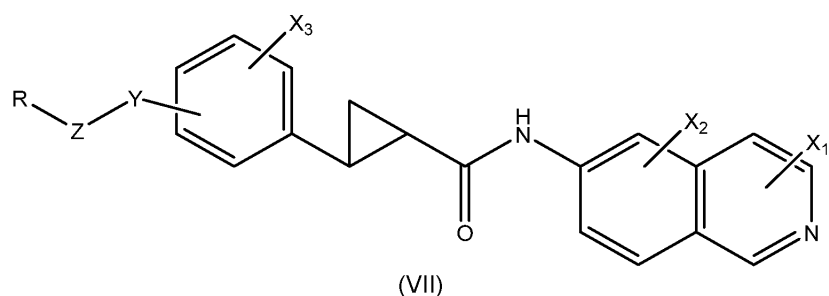


[0308]

[0309] 식 중,

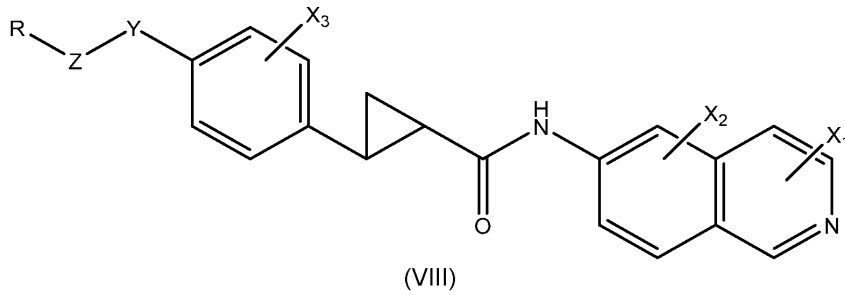
[0310]  $X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

- [0311] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}_2^1)_n-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}_2^1)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0312] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0313] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0314]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0315]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0316]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0317] n은 0~6의 정수이고;
- [0318] m은 1~6의 정수이다.
- [0319] 일양태에서, 하기 화학식 (VII)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



- [0320] 식 중,
- [0321] 식 중,
- [0322]  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  및  $\text{X}_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0323] Y는  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}(\text{CR}_2^1)_n-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CR}_2^1)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0324] Z는 직접 결합 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬렌이고;
- [0325] R은 H, 할로젠, 시아노,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $\text{R}^{\text{N1}}$  또는  $\text{R}^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0326]  $\text{R}^{\text{N1}}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0327]  $\text{R}^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0328]  $\text{R}^3$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고;
- [0329] n은 0~6의 정수이고;
- [0330] m은 1~6의 정수이다.
- [0331] 일양태에서, 하기 화학식 (VIII)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염

이 제공된다:



[0332]

식 중,

[0333]

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0334]

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O-$ ,  $C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0335]

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

[0336]

$R$ 은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는  $R$ 은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;

[0337]

$R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

[0338]

$R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는  $R$ 과 고리를 형성하고;

[0339]

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0340]

$n$ 은 0~6의 정수이고;

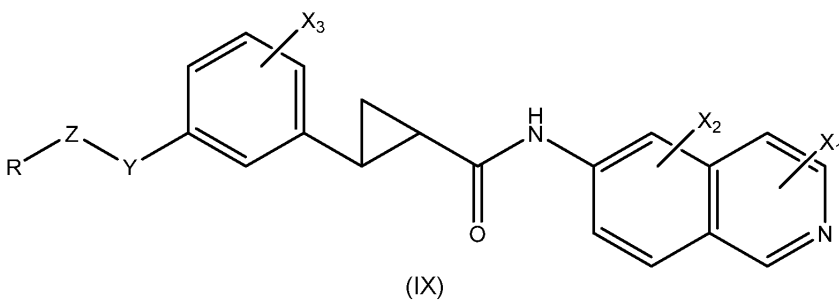
[0341]

$m$ 은 1~6의 정수이다.

[0342]

일양태에서, 화학식 (IX)에 따른 화합물, 또는 이의 호변이성체, 입체이성체 및 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[0343]



[0344]

식 중,

[0345]

$X_1$ ,  $X_2$  및  $X_3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 니트릴, 히드록실 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0346]

$Y$ 는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-O(CR^1_2)_n-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O-$ ,  $C_{1-6}$  알킬렌, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0347]

$Z$ 는 직접 결합 또는  $C_{1-6}$  알킬렌이고;

[0348]

- [0349] R은 H, 할로젠, 시아노,  $OR^3$ ,  $C_{1-6}$  알킬, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화되고;
- [0350]  $R^{N1}$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0351]  $R^1$ 은 H, F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성하고;
- [0352]  $R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0353] n은 0~6의 정수이고;
- [0354] m은 1~6의 정수이다.
- [0355] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$  중 하나 이상은 수소이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서,  $X^1$ 은 OH, CN, F, Br, Cl 또는  $CH_3$ 이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서,  $X^2$ 은 CN, F, Br, Cl 또는  $CH_3$ 이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서,  $X^3$ 은  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , CN, F, Br, Cl,  $OCF_3$  또는  $CH_3$ 이다.
- [0356] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서,  $R^{N1}$ 은 H이다. 대안적으로,  $R^{N1}$ 은 치환될 수 있는  $C_{1-6}$  알킬이다.
- [0357] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, R은 아미노이다. 대안적으로, R은 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 아릴, 예컨대 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 모르폴리노, 티오펜, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐 또는 피롤리디닐이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, R은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있다.
- [0358] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Z는 직접 결합이다. 대안적으로, Z는  $C_{1-6}$  알킬렌, 예컨대  $-CH_2-$ 이다.
- [0359] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이고,  $R^{N1}$ 은 H이다. 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ 이고, R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이다.
- [0360] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}C(O)-$ 이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}C(O)-$ 이고, R은 피페리디닐, 모르폴리노, 티오펜, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 티오푸라닐, 벤조티오펜 또는 피롤리디닐이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}C(O)-$ 이고, R은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있다. 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}C(O)-$ 이고, R은 피페리디닐이고,  $R^{N1}$ 은 H이고, Z는  $-CH_2-$ 이며,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 은 H이다. 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}C(O)-$ 이고, R은 이소퀴놀리닐이고,  $R^{N1}$ 은 H이고, Z는 직접 결합이며,  $X^1$ ,  $X^2$  및  $X^3$ 은 H이다.
- [0361] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-O(CR^1_2)_n-$ 이다. 일구체예에서, Y는  $-O(CR^1_2)_n-$ 이고, R은 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있으며, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있다.
- [0362] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ 이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ 이고, R은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$ 과 5

~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화될 수 있다.

[0363] 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는 -C(O)O- 또는 -OC(O)-이다. 화학식 (I)-(IX)에 대한 일구체예에서, Y는 -C(O)O- 또는 -OC(O)-이고, R은 H, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, Z는 직접 결합이다.

[0364] 이들 양태의 일부 구체예에서, Y는  $-NR^{N1}S(O)_2-$ ,  $-NR^{N1}C(O)-$ ,  $-NR^{N1}(CR^1_2)_m-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^{N1}C(O)O(CR^1_2)_n-$  또는  $C_{1-6}$  알킬렌이다.

[0365] 이들 양태의 일부 구체예에서, R은 할로젠, 시아노,  $OR^3$ , 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R은  $R^{N1}$  또는  $R^1$ 과 5~7원 원자의 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 고리는 포화 또는 불포화된다.

[0366] 이들 양태의 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 F 또는 Me이거나, 또는 R과 고리를 형성한다.

[0367] 이들 양태의 일부 구체예에서, n은 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0368] 본 개시에 따른 화합물은 하기 표 1에 나타난 것들을 포함한다.

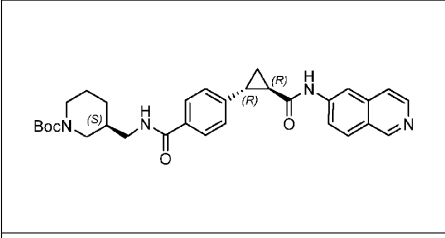
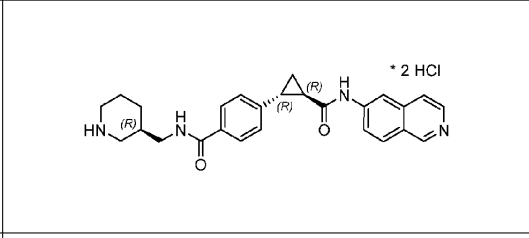
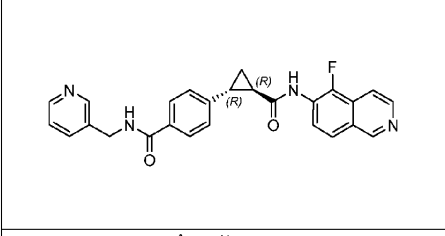
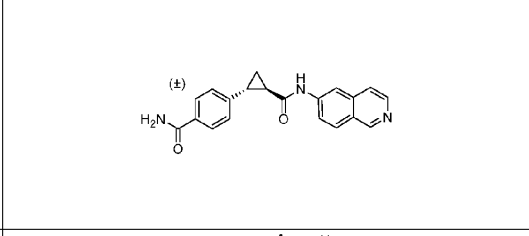
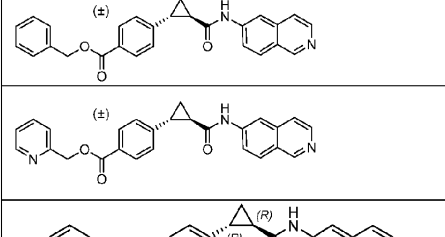
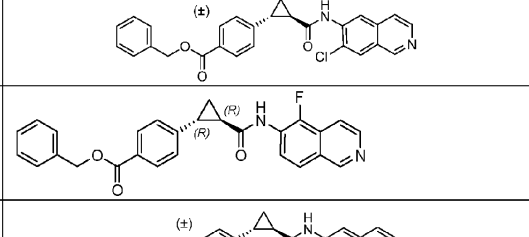
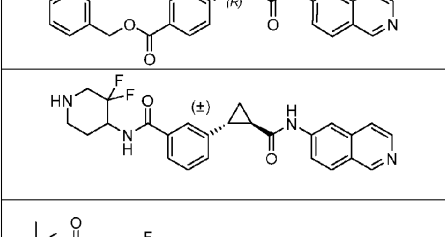
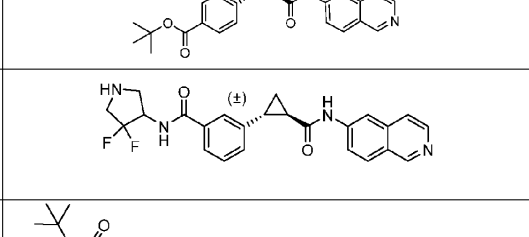
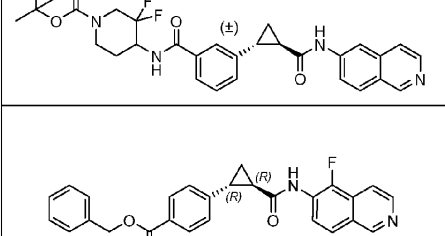
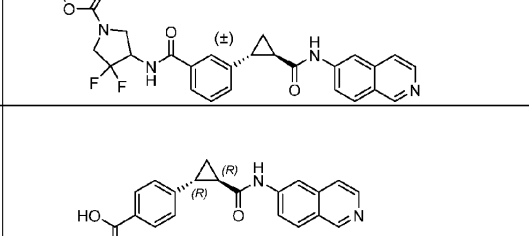
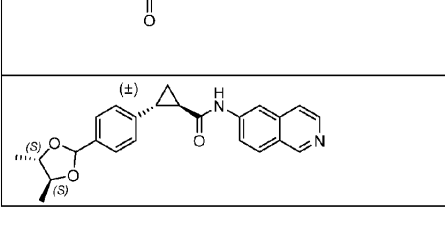
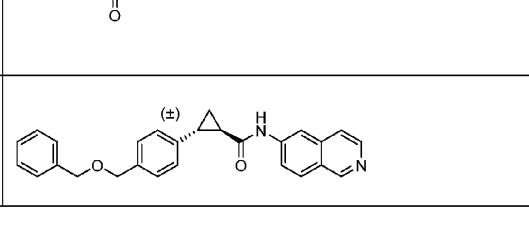
[표 1]

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

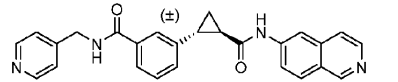
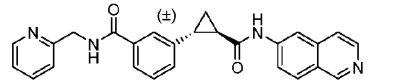
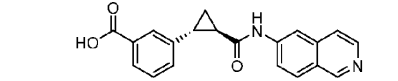
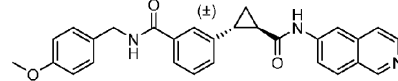
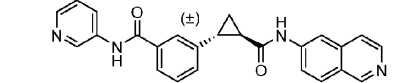
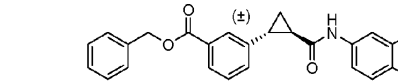
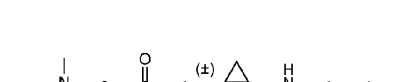
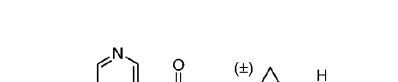
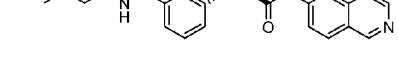
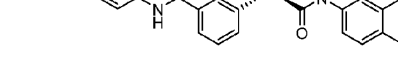
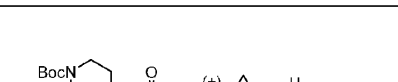
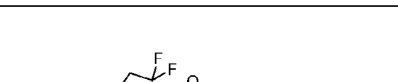
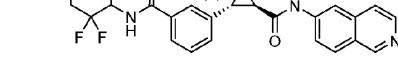
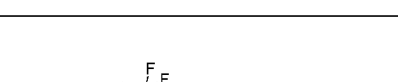
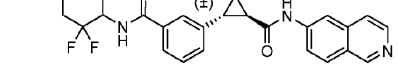
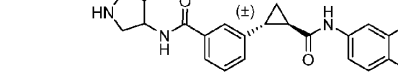
[0370]

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

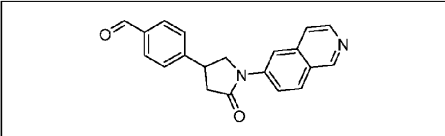
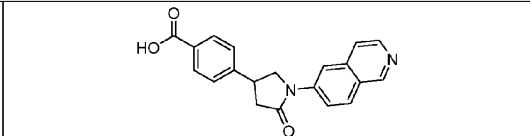
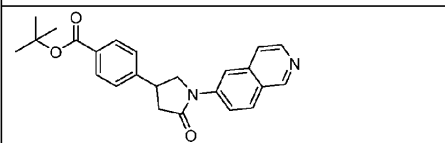
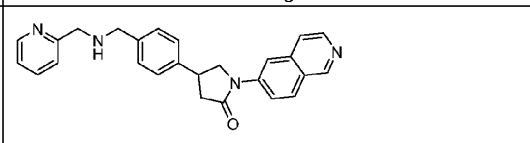
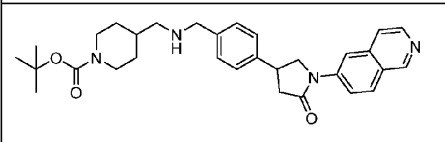
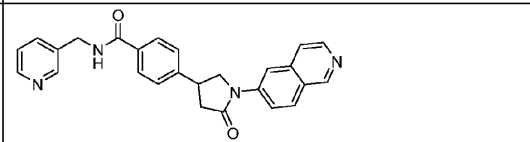
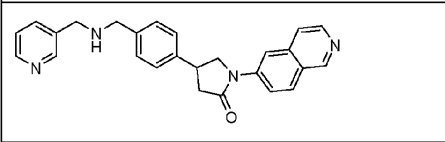
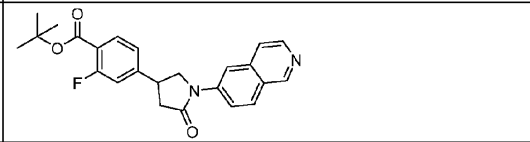
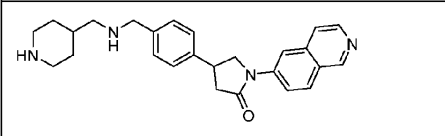
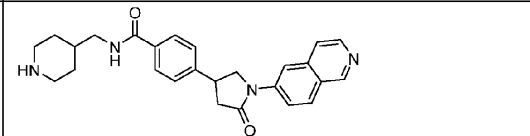
[0371]

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

[0372]

|                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |                                                                                    |
|  |  |
|  |  |

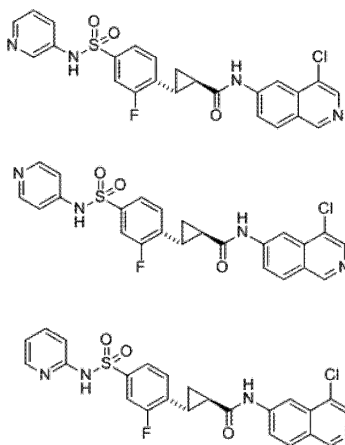
[0373]

|                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

[0374]

[0375]

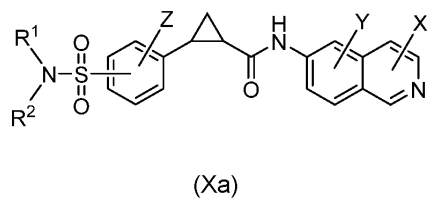
본 개시에 따른 화합물은 또한 하기를 포함한다:



[0376]

[0377]

다른 양태에서, 본원에 하기 화학식 (Xa)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0378]

[0379]

식 중,

[0380]

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0381]

$R^2$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

[0382]

또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 -헤테로환 또는  $-C_{1-6}$  알킬로 치환된 헤테로환을 형성하고;

[0383]  $R^3$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

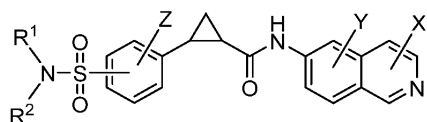
[0384]  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

[0385] X는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이고;

[0386] Y는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

[0387] Z는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이다.

[0388] 일구체예에서, 화학식 (Xa)의 화합물은 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0389] (X)

[0390] 식 중,

[0391]  $R^1$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0392]  $R^2$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

[0393] 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 -헤테로환을 형성하고;

[0394]  $R^3$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

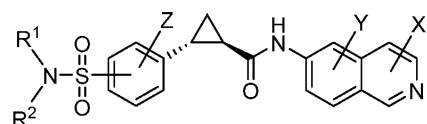
[0395]  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

[0396] X는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이고;

[0397] Y는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

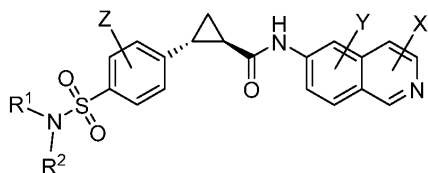
[0398] Z는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  할로알킬, 할로젠 또는 히드록실이다.

[0399] 일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



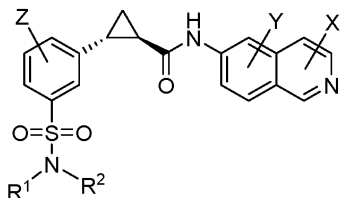
[0400] (XI)

[0401] 일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



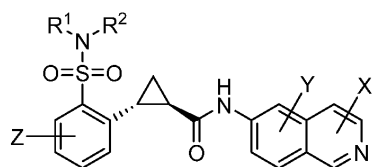
(XII)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



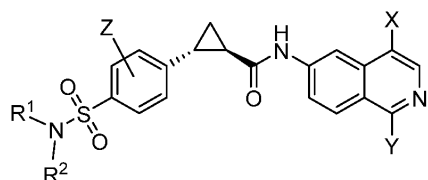
(XIII)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



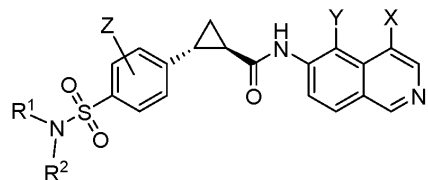
(XIV)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



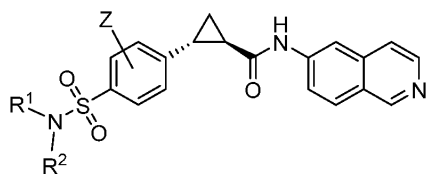
(XV)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XVI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



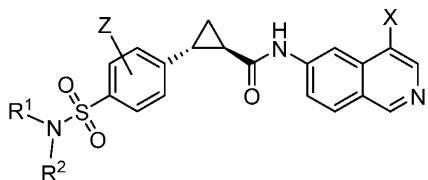
(XVI)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XVII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



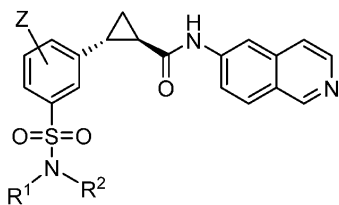
(XVII)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XVIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



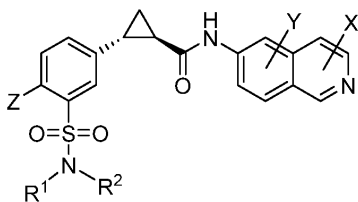
(XVIII)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



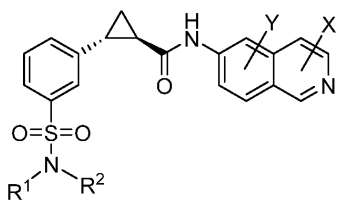
(XIX)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



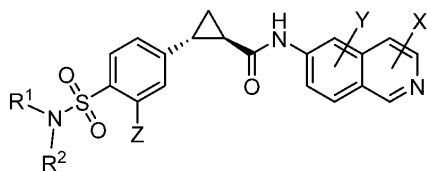
(XX)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XXI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



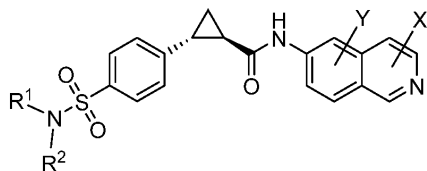
(XXI)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XXII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(XXII)

일구체예에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XXIII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(XXIII)

본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 화합물은 화합물의 시클로프로필 고리의 입체 중심에 대해 트랜스 ( $\pm$ )이다. 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 화합물은 화합물의 시클로프로필 고리의 입체 중심에 대해 ( $R,R$ )이다. 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 화합물은 화합물의 시클로프로필 고리의 입체 중심에 대해 ( $S,S$ )이다.

본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

$R^2$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-6}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-6}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로환을 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^4$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

X는 H,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이고;

Y는 H,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;

Z는 H,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이다.

본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-4}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-4}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-4}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-4}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;

$R^2$ 는 H,  $-C_{1-4}$  알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-(C_{1-4}$  알킬)-피리디닐,  $-(C_{1-4}$  알킬)- $N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-4}$  알킬)-헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이거나;

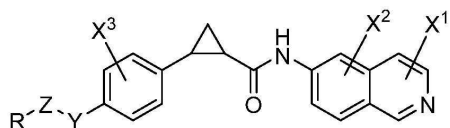
또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로환을 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

- [0440]  $R^4$ 는 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0441] X는 H,  $C_{1-4}$  알킬, 할로겐 또는 히드록실이고;
- [0442] Y는 H,  $C_{1-4}$  알킬, 할로겐 또는 히드록실이며;
- [0443] Z는 H,  $C_{1-4}$  알킬, 할로겐 또는 히드록실이다.
- [0444] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0445]  $R^1$ 은 H, 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})-N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이며;
- [0446]  $R^2$ 는 H, 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})-N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0447] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0448]  $R^1$ 은 H이고;
- [0449]  $R^2$ 는 H, 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})-N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0450] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 H 또는  $-C_{1-6}$  알킬이다.
- [0451] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^1$ 은  $-C_{1-6}$  알킬이다.
- [0452] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 H이다.
- [0453] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})-N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0454] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 피리디닐은 2-피리디닐이다.
- [0455] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 피리디닐은 3-피리디닐이다.
- [0456] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 피리디닐은 4-피리디닐이다.
- [0457] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0458] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^2$ 는  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})-N(R^3)R^4$ ,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0459] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐, 피리디닐,  $-(C_{1-6} \text{ 알킬})$ -피리디닐이다.
- [0460] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 피리디닐이다.
- [0461] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성한다.
- [0462] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하고, 고리 원자 중 1개 또는 2개는 독립적으로 O, S 또는 N이다.

- [0463] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 6개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하며, 고리 중 1개 또는 2개는 N이다.
- [0464] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H이다.
- [0465] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬이다.
- [0466] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^3$ 은 H이고,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬이다.
- [0467] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, X, Y 및 Z는 H이다.
- [0468] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0469] X는  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이며;
- [0470] Y 및 Z는 H이다.
- [0471] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0472] X는 할로젠이고;
- [0473] Y 및 Z는 H이다.
- [0474] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, X는  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 히드록실이다.
- [0475] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, X는 메틸, 에틸,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 이다.
- [0476] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, Y는 메틸, 에틸,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 이다.
- [0477] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, Z는 메틸, 에틸,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  또는  $CH_2F$ 이다.
- [0478] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, X는 할로젠이다.
- [0479] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, X는 F 또는 Cl이다.
- [0480] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, X는 Cl이다.
- [0481] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0482] X는 메틸 또는 할로젠이고;
- [0483] Y는 메틸 또는 할로젠이며;
- [0484] Z는 메틸 또는 할로젠이다.
- [0485] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0486] X는 메틸, F 또는 Cl이고;
- [0487] Y는 메틸, F 또는 Cl이며;
- [0488] Z는 메틸, F 또는 Cl이다.
- [0489] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,
- [0490] X는 할로젠이고;
- [0491] Y는 히드록실이다.
- [0492] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, Y는 히드록실이다.
- [0493] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, Z는 H 또는 F이다.

[0494] 일부 양태에서, 하기 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(1)

[0495]

[0496]

식 중,

[0497]

Y는  $-C_{1-6}$ -알킬,  $-O-$ ,  $-(CH_2)_{1-2}OC(O)N(H)-$ ,  $-(CH_2)_{1-2}N(H)-$ ,  $-C(O)N(H)-$ (즉, 아미드) 또는  $-C(O)O-$ (즉, 에스테르)이고;

[0498]

$X^1$ 은 H,  $-OH$ ,  $-C_{1-3}$ -알킬(예컨대 메틸), 또는 할로젠(예컨대 F, Br 또는 Cl)이며;

[0499]

$X^2$ 는 H 또는 할로젠(예컨대 F, Cl 또는 Br)이고;

[0500]

$X^3$ 은 H 또는 할로젠(예컨대 F, Cl 또는 Br)이고;

[0501]

Z는 결합,  $-S(O)_2-$ , 에테닐, 에티닐, 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이거나, 또는 Z는 Z가 부착된 질소와 함께  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0502]

R은  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-3}$ -알킬),  $-N(C_{1-3}$ -알킬)( $C_{1-3}$ -알킬),  $-C(O)O-(C_{1-6}$ -알킬),  $-N(H)C(O)-(C_{1-6}$ -알킬),  $-C_{1-3}$ -알킬, 피리디닐, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 모노할로메톡시페닐, 디할로메톡시페닐, 트리할로메톡시페닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 티에닐, 할로티에닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 이소퀴놀리닐,  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬, 옥시디아릴(예컨대 옥시디페닐, 옥시디나프탈레닐 또는 페녹시나프탈레닐)이거나, 또는 R은 비치환된, 또는  $-C_{1-6}$ -알킬, 할로, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는  $-C(O)O-(C_{1-6}$ -알킬) 중 하나 이상으로 치환된  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬이거나;

[0503]

또는 Y 및 Z는 함께 결합이고, R은  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-3}$ -알킬),  $-N(C_{1-3}$ -알킬)( $C_{1-3}$ -알킬),  $-N(H)C(O)-(C_{1-6}$ -알킬),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C_{1-3}$ -알킬, 피리디닐, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 모노할로메톡시페닐, 디할로메톡시페닐, 트리할로메톡시페닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 티에닐, 할로티에닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 이소퀴놀리닐,  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬, 옥시디아릴(예컨대 옥시디페닐, 옥시디나프탈레닐 또는 페녹시나프탈레닐)이거나, 또는 R은 비치환된, 또는  $-C_{1-6}$ -알킬, 할로, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는  $-C(O)O-(C_{1-6}$ -알킬) 중 하나 이상으로 치환된  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬이다.

[0504]

일부 구체예에서, Y는  $-C(O)N(H)-$ (즉, 아미드)이다. 일부 구체예에서, Y는  $-C(O)O-$ (즉, 에스테르)이다. 일부 구체예에서, Y는  $-C_{1-6}$ -알킬이다. 일부 구체예에서, Y는  $-(CH_2)_{1-2}OC(O)N(H)-$  또는  $-(CH_2)_{1-2}N(H)-$ 이다. 일부 구체예에서, Y는  $-O-$ 이다.

[0505]

일부 구체예에서, Y 및 Z는 함께 결합이다.

[0506]

일부 구체예에서,  $X^1$ 은  $-OH$ , 메틸, F, Br 또는 Cl이다.

[0507]

일부 구체예에서,  $X^2$ 는 F, Cl 또는 Br이다.

[0508]

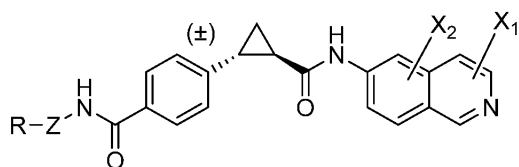
일부 구체예에서,  $X^3$ 은 F, Cl 또는 Br이다.

[0509]

일부 구체예에서, Z는  $-S(O)_2-$ 이다. 일부 구체예에서, Z는 결합이다. 일부 구체예에서, Z는 에테닐, 에티닐, 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이다. 일부 구체예에서, Z는 Z가 부착된 질소와 함께  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0510] 일부 구체예에서, R은 -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-3</sub>-알킬), -N(C<sub>1-3</sub>-알킬)(C<sub>1-3</sub>-알킬), -C(O)O-(C<sub>1-6</sub>-알킬), -N(H)C(O)-(C<sub>1-6</sub>-알킬) 또는 -C<sub>1-3</sub>-알킬이다. 일부 구체예에서, R은 -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-3</sub>-알킬), -N(C<sub>1-3</sub>-알킬)(C<sub>1-3</sub>-알킬), -N(H)C(O)-(C<sub>1-6</sub>-알킬) 또는 -C<sub>1-3</sub>-알킬이다. 일부 구체예에서, R은 피리디닐, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 모노할로메톡시페닐, 디할로메톡시페닐, 트리할로메톡시페닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 티에닐, 할로티에닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 이소퀴놀리닐, -C<sub>2-6</sub>-헤테로시클로알킬, 옥시디아릴(예컨대 옥시디페닐, 옥시디나프탈레닐 또는 페녹시나프탈레닐)이다. 일부 구체예에서, R은 비치환된, 또는 -C<sub>1-6</sub>-알킬, 할로, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는 -C(O)O-(C<sub>1-6</sub>-알킬) 중 하나 이상으로 치환된 -C<sub>2-6</sub>-헤테로시클로알킬이다.

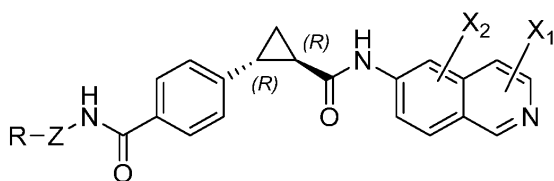
[0511] 일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(2)

[0512]

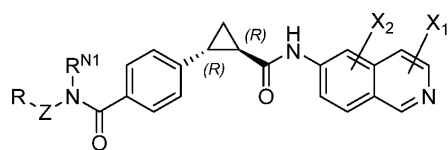
[0513] 일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(3)

[0514]

[0515] 일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (4)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



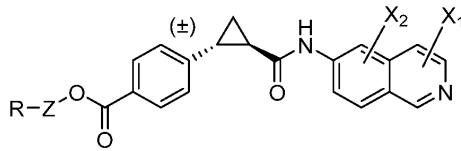
(4)

[0516]

[0517] 식 중,

[0518] R-Z-N(R<sup>N1</sup>)은 비치환된, 또는 -C<sub>1-6</sub>-알킬, 할로, 페닐, 할로페닐, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는 -C(O)O-(C<sub>1-6</sub>-알킬) 중 하나 이상으로 치환된 -C<sub>2-6</sub>-헤테로시클로알킬이다.

[0519] 일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (5)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

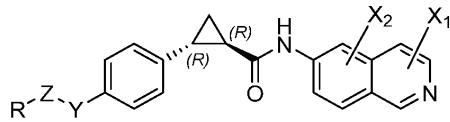


(5)

[0520]

[0521]

일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (6)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

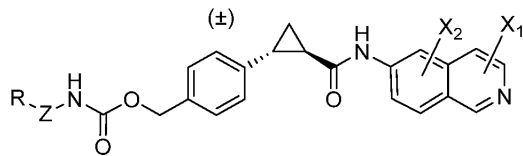


(6)

[0522]

[0523]

일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (7)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

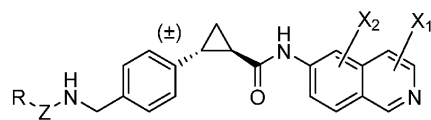


(7)

[0524]

[0525]

일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (8)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

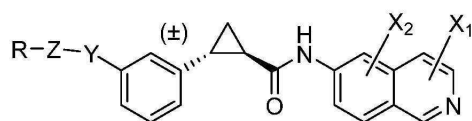


(8)

[0526]

[0527]

일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (9)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

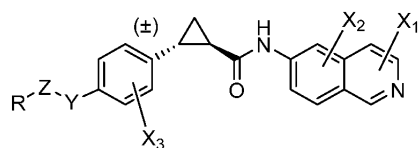


(9)

[0528]

[0529]

일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (10)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



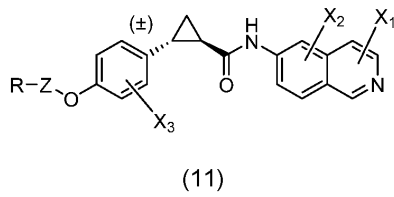
(10)

[0530]

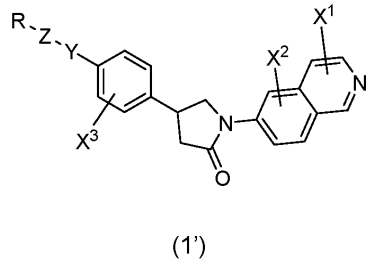
[0531]

일부 구체예에서, 제공되는 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (11)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는

염이다:



다른 양태에서, 본원에 하기 화학식 (1')의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



식 중,

Y는  $-(CH_2)_{1-2}N(H)-$  또는  $-C(O)N(H)-$ (즉, 아미드)이고;

$X^1$ 은 H,  $-OH$ ,  $-C_{1-3}$ -알킬(예컨대 메틸), 또는 할로젠(예컨대 F, Br 또는 Cl)이며;

$X^2$ 는 H 또는 할로젠(예컨대 F, Cl 또는 Br)이고;

$X^3$ 은 H,  $-C_{1-3}$ -알킬(예컨대 메틸), 또는 할로젠(예컨대 F, Cl 또는 Br)이고;

Z는 결합, 에테닐, 에티닐, 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이거나, 또는 Z는 Z가 부착된 질소와 함께  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬을 형성하고;

R은  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-3}-알킬)$ ,  $-N(C_{1-3}-알킬)(C_{1-3}-알킬)$ ,  $-C(O)O-(C_{1-6}-알킬)$ ,  $-N(H)C(O)-(C_{1-6}-알킬)$ ,  $-C_{1-3}-알킬$ , 피리디닐, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 모노할로메톡시페닐, 디할로메톡시페닐, 트리할로메톡시페닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 티에닐, 할로티에닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 이소퀴놀리닐,  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬, 옥시디아릴(예컨대 옥시디페닐, 옥시디나프탈레닐 또는 페녹시나프탈레닐)이거나, 또는 R은 비치환된, 또는  $-C_{1-6}$ -알킬, 할로, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는  $-C(O)O-(C_{1-6}-알킬)$  중 하나 이상으로 치환된  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬이거나;

또는 Y 및 Z는 함께 결합이고, R은  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-3}-알킬)$ ,  $-N(C_{1-3}-알킬)(C_{1-3}-알킬)$ ,  $-N(H)C(O)-(C_{1-6}-알킬)$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C_{1-3}-알킬$ , 피리디닐, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 모노할로메톡시페닐, 디할로메톡시페닐, 트리할로메톡시페닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 티에닐, 할로티에닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 이소퀴놀리닐,  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬, 옥시디아릴(예컨대 옥시디페닐, 옥시디나프탈레닐 또는 페녹시나프탈레닐)이거나, 또는 R은 비치환된, 또는  $-C_{1-6}$ -알킬, 할로, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는  $-C(O)O-(C_{1-6}-알킬)$  중 하나 이상으로 치환된  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬이다.

일부 구체예에서, Y는  $-C(O)N(H)-$ (즉, 아미드)이다. 일부 구체예에서, Y는  $-C(O)O-$ (즉, 에스테르)이다. 일부 구체예에서, Y는  $-C_{1-6}$ -알킬이다. 일부 구체예에서, Y는  $-(CH_2)_{1-2}OC(O)N(H)-$  또는  $-(CH_2)_{1-2}N(H)-$ 이다. 일부 구체예에서, Y는  $-O-$ 이다.

일부 구체예에서, Y 및 Z는 함께 결합이다.

일부 구체예에서,  $X^1$ 은  $-OH$ , 메틸, F, Br 또는 Cl이다.

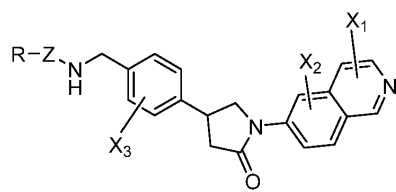
[0546] 일부 구체예에서,  $X^2$ 는 F, Cl 또는 Br이다.

[0547] 일부 구체예에서,  $X^3$ 은 F, Cl 또는 Br이다.

[0548] 일부 구체예에서, Z는  $-S(O)_2-$ 이다. 일부 구체예에서, Z는 결합이다. 일부 구체예에서, Z는 에테닐, 에티닐, 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이다. 일부 구체예에서, Z는 Z가 부착된 질소와 함께  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0549] 일부 구체예에서, R은  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-3}\text{-알킬})$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-알킬})(C_{1-3}\text{-알킬})$ ,  $-C(O)O-(C_{1-6}\text{-알킬})$ ,  $-N(H)C(O)-(C_{1-6}\text{-알킬})$  또는  $-C_{1-3}\text{-알킬}$ 이다. 일부 구체예에서, R은  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-3}\text{-알킬})$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-알킬})(C_{1-3}\text{-알킬})$ ,  $-N(H)C(O)-(C_{1-6}\text{-알킬})$  또는  $-C_{1-3}\text{-알킬}$ 이다. 일부 구체예에서, R은 피리디닐, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 모노할로메톡시페닐, 디할로메톡시페닐, 트리할로메톡시페닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 티에닐, 할로티에닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 이소퀴놀리닐,  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬, 옥시디아틸(예컨대 옥시디페닐, 옥시디나프탈레닐 또는 페녹시나프탈레닐)이다. 일부 구체예에서, R은 비치환된, 또는  $-C_{1-6}$ -알킬, 할로, 벤질, 할로벤질, 피리디닐, 카르보닐, 모노할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸 또는  $-C(O)O-(C_{1-6}\text{-알킬})$  중 하나 이상으로 치환된  $-C_{2-6}$ -헤테로시클로알킬이다.

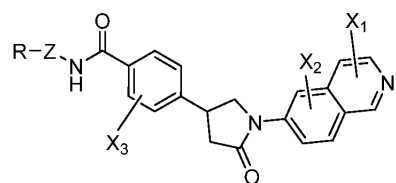
[0550] 일부 구체예에서, 제공된 화학식 (1')의 화합물은 하기 화학식 (12)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(12)

[0551]

[0552] 일부 구체예에서, 제공된 화학식 (1')의 화합물은 하기 화학식 (13)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(13)

[0553]

[0554] 본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서, 화합물은 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 10, 표 11, 표 12, 표 13, 표 14, 표 15, 표 16, 표 17 또는 표 18에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0555] 이성체

[0556] 본원에 기재된 화합물은 시스형 및 트랜스형; E- 및 Z- 형태; c-, t- 및 r- 형태; 엔도 및 엑소 형태; R-, S- 및 메소 형태; D형 및 L형; d형 및 l형; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀- 및 에놀레이트 형태; syn- 및 anti-형태; 향사 및 배사 형태;  $\alpha$ -및  $\beta$  형태; 축 및 적도 형태; 보트, 의자, 꼬임, 봉투 및 반의자 형태; 및 이하 이들의 조합[이하, "이성체"(또는 "이성체 형태")로 총칭함]을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 특정 기하형태, 광학, 거울상이성체, 부분입체이성체, 에피머, 아트로픽, 입체이성체, 호변이성체, 입체 형태 또는 아노머 형태로 존재할 수 있다.

[0557] 일구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 입체이성체의 거울상이성체 풍부 이성체일 수 있다. 예컨대, 화합물은 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%,

90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 거울상이성체 과량을 가질 수 있다. 본원에서 사용시, 거울상이성체는 분자 구조가 서로 거울상 관계를 갖는 한 쌍의 화학 화합물 중 어느 하나를 지칭한다.

[0558] 일구체예에서, 본원에 개시된 화합물의 제제는 선택된 입체 중심에 상응하는 선택된 입체 화학, 예컨대 R 또는 S를 갖는 화합물의 이성체가 풍부하다. 예컨대, 화합물은 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 선택된 입체 중심의 선택된 입체 화학을 갖는 화합물에 상응하는 순도를 갖는다.

[0559] 일구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 선택된 입체 중심에서 선택된 입체 화학, 예컨대 R 또는 S를 갖는 구조(들)가 풍부한 본원에 개시된 화합물의 제제를 포함한다. 예시적인 R/S 구성은 본원에 기재된 예에서 제공되는 것일 수 있다.

[0560] 본원에 사용된 "풍부한 제제"는 대상 화합물 내에 1, 2, 3가지 이상의 선택된 입체 중심의 선택된 입체 구성이 풍부하다. 예시적인 선택된 입체 중심 및 이의 예시적인 입체 구성은 예컨대 본원에 기재된 예에서 본원에 제공된 것으로부터 선택될 수 있다. 예컨대, "풍부하다"는 제제 중 화합물의 분자의 적어도 60%가 선택된 입체 중심의 선택된 입체 화학을 갖는다는 것을 의미한다. 일구체예에서, 이는 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다. "풍부하다"는 대상 분자(들)의 수준을 나타내며, 명시되지 않는 한 공정 제한을 의미하지는 않는다.

[0561] 화합물은 입체특이적 합성 또는 분해에 의해 라세미 형태로 또는 개별 거울상이성체 또는 부분입체이성체로서 제조될 수 있다. 화합물은 예컨대 광학 활성 염기와의 염 형성에 의한 입체이성체 쌍 형성, 이어서 유리 산의 분별 결정화 및 재생과 같은 표준 기술에 의해, 그의 성분 거울상이성체 또는 부분입체이성체로 분해될 수 있다. 화합물은 또한 입체이성체 에스테르 또는 아미드의 형성, 이어서 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의해 분해될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 키랄 크로마토그래피 컬럼을 사용하여 분해될 수 있다. 거울상이성체는 또한 리파제 효소를 사용하는 상응하는 에스테르의 라세미체의 동역학적 분해로부터 얻을 수 있다.

[0562] 토토머 형태에 대해 하기에 논의된 것을 제외하고, 본원에 사용된 용어 "이성체"에서 구체적으로 배제된 것은 구조적(또는 구성적) 이성체(즉, 단지 공간에서의 원자의 위치가 아니라 원자 사이의 연결이 다른 이성체)이다. 예컨대, 메톡시기  $-OCH_3$ 에 대한 지칭은 이의 구조 이성체, 히드록시메틸기,  $-CH_2OH$ 에 대한 지칭으로 해석되지 않아야 한다. 유사하게, 오르토-클로로페닐에 대한 지칭은 이의 구조 이성체인 메타-클로로페닐에 대한 지칭으로 해석되지 않아야 한다. 그러나, 구조의 부류에 대한 지칭은 또한 해당 부류에 속하는 구조적 이성체 형태를 포함할 수 있다(예컨대,  $C_3$ -알킬 또는 프로필은 n-프로필 및 이소프로필을 포함하고;  $C_4$ -알킬 또는 부틸은 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸을 포함하고; 메톡시 페닐은 오르토-, 메타- 및 파라-메톡시 페닐을 포함함).

[0563] 상기 배제는 예컨대 하기 토토머 쌍에서와 같은 토토머 형태, 예컨대 케토-, 에놀- 및 에놀레이트 형태와 관련되지 않는다: 케토/에놀, 이민/에나민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, n-니트로소/히드록시 아조 및 니트로/아시-니트로.

[0564] 구체적으로 용어 "이성체"에는 하나 이상의 동위 원소 치환을 갖는 화합물이 포함됨을 주지하라. 예컨대, H는  $^1H$ ,  $^2H(D)$  및  $^3H(T)$ 를 비롯한 임의의 동위 원소 형태일 수 있으며; C는  $^{12}C$ ,  $^{13}C$  및  $^{14}C$ 를 비롯한 임의의 동위 원소 형태일 수 있고; O는  $^{16}O$  및  $^{18}O$ 를 비롯한 임의의 동위 원소 형태일 수 있고; 등이다.

[0565] 염

[0566] 본원에 기재된 화합물은 염, 예컨대 약학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견된 특정 치환기에 따라 비교적 비독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함한다. 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모화합물을 단리함으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물성에서 다양한 염 형태와 상이하지만, 그렇지 않으면 염은 본 개시의 목적을 위해 화합물의 모형태와 동등하다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 문헌(Berge et al, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19)에 논의되어 있다. 일구체예에서, 화합물은 일염 형태로 존재한다. 일구체예에서, 화합물은 이염 형태로 존재한다.

[0567] 예컨대, 화합물이 음이온성이거나 음이온성일 수 있는 작용기(예컨대,  $-COOH$ 는  $-COO^-$ 일 수 있음)를 갖는 경우, 적절한 양이온으로 염이 형성될 수 있다. 적절한 무기 양이온의 예는  $Na^+$  및  $K^+$ 와 같은 알칼리 금속 이온,  $Ca^{2+}$

및  $Mg^{2+}$  와 같은 알칼리 토금속 양이온 및 다른 양이온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉,  $NH_4^+$ ) 및 치환된 암모늄 이온(예컨대,  $NH_3R_1^+$ ,  $NH_2R_2^+$ ,  $NHR_3^+$ ,  $NR_4^+$ )을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 적절한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸헥사아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민 뿐만 아니라 리신 및 아르기닌과 같은 이염기성 아미노산으로부터 유도된 것들이다.

[0568] 화합물이 양이온성이거나 양이온성일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예컨대,  $-NH_2$ 는  $-NH_3^+$ 일 수 있음), 적절한 음이온으로 염이 형성될 수 있다. 적절한 무기 음이온의 예는 하기 무기산으로부터 유도된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 인.

[0569] 적절한 유기 음이온의 예는 하기 유기산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 2-아세톡시옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄페실론산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄디설포산, 에탄설포산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록시말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티논산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설포산, 점액산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설포산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 타르타르산, p-톨루엔설포산 및 발레르산. 적절한 중합체성 유기 음이온의 예는 하기 중합체 산으로부터 유도된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스.

[0570] 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 지칭은 또한 그의 염 형태를 포함한다.

[0571] *화학적으로 보호된 형태*

[0572] 활성 화합물을 화학적으로 보호된 형태로 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 본원에서 통상적인 화학적 의미로 사용되며, 특정 조건(예컨대, pH, 온도, 방사선, 용매 등) 하에서 바람직하지 않은 화학 반응으로부터 하나 이상의 반응성 작용기가 보호되는 화합물에 관한 것이다. 실제로, 널리 공지된 화학적 방법을 사용하여 특정 조건 하에서 반응성이 있는 작용기를 가역적으로 비반응성으로 만들 수 있다. 화학적으로 보호된 형태에서, 하나 이상의 반응성 작용기는 보호된 또는 보호하는 기(마스킹된 또는 마스킹하는 기, 또는 차단된 또는 차단하는 기라고도 함)의 형태이다. 반응성 작용기를 보호함으로써, 보호되지 않은 다른 반응성 작용기를 포함하는 반응이 보호된 기에 영향을 미치지 않고 수행될 수 있고; 보호기는 분자의 나머지 부분에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 보통 후속 단계에서 제거될 수 있다. 예컨대, 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]을 참조하라. 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 지칭은 또한 화학적으로 보호된 형태를 포함한다.

[0573] 다양한 이러한 "보호", "차단" 또는 "마스킹" 방법이 널리 사용되며, 유기 합성에 널리 공지되어 있다. 예컨대, 특정 조건 하에서 반응성을 갖는 2개의 비등가 반응성 작용기를 갖는 화합물은 특정 조건 하에서 작용기 중 하나가 "보호"되고 따라서 비반응성으로 되도록 유도될 수 있으며; 이와 같이 보호된 화합물은 효과적으로 단 하나의 반응성 작용기를 갖는 반응물로서 사용될 수 있다. 원하는 반응(다른 작용기를 포함함)이 완료된 후, 보호된 기를 "탈보호"하여 그것을 원래의 작용기로 되돌릴 수 있다.

[0574] 히드록실기는 에테르( $-OR$ ) 또는 에스테르( $-OC(O)R$ )로서, 예컨대, t-부틸에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸) 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴에테르; 또는 아세틸에스테르( $-OC(O)CH_3$ ,  $-OAc$ )로서 보호될 수 있다.

[0575] 알데히드 또는 케톤기는 각각 아세탈( $RCH(OR)_2$ ) 또는 케탈( $R_2C(OR)_2$ )로 보호될 수 있으며, 여기서 카르보닐기( $R_2C=O$ )는 예컨대 일차 알콜과의 반응에 의해 디에테르( $R_2C(OR)_2$ )로 전환된다. 알데히드 또는 케톤기는 산의 존재 하에 대과량의 물을 사용하여 가수분해함으로써 용이하게 재생된다.

[0576] 아민기는 예컨대 아미드( $-NRC(O)R$ ) 또는 우레탄( $-NRC(O)OR$ )으로서, 예컨대 메틸 아미드( $-NHC(O)CH_3$ ); 벤질옥시 아미드( $-NHC(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-NH-Cbz$ ); tert-부톡시 아미드( $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ ,  $-NH-Boc$ )로서; 2-비페닐-2-프로폭시 아미드( $-NHCO(O)C(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ ,  $-NH-Bpoc$ ), 9-플루오레닐메톡시 아미드( $-NH-Fmoc$ ), 6-니트로베라트릴옥시 아미드( $-NH-Nvoc$ ), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드( $-NH-Toc$ ), 2,2,2-트리클로로에틸옥시아미드( $-NH-Troc$ ), 알릴옥시 아미드( $-NH-Alloc$ ), 2-(페닐설포닐)에틸옥시 아미드( $-NH-Psec$ ); 또는 적절한 경우(예컨대, 환식 아민), 니트록

시드 라디칼(>N-O<<)로서 보호될 수 있다.

[0577] 카르복실산기는 에스테르, 예컨대 알킬 에스테르(예컨대, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); 할로알킬 에스테르(예컨대, 할로알킬 에스테르); 트리알킬실릴알킬 에스테르; 또는 아릴알킬 에스테르(예컨대, 벤질 에스테르; 니트로 벤질 에스테르); 또는 아마이드, 예컨대 메틸 아마이드로서 보호될 수 있다.

[0578] 티올기는 티오에테르(-SR), 예컨대 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르(-S-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>)로서 보호될 수 있다.

[0579] *프로드러그 및 기타 개질체*

[0580] 염 형태 이외에, 본 개시는 또한 프로드러그 형태인 화합물을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 쉽게 겪어 본원에 기재된 화합물을 제공하는 화합물이다. 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시의 화합물로 전환될 수 있다. 예컨대, 프로드러그는 적절한 효소 또는 화학 시약을 사용하거나 사용하지 않고 경피 패치 저장소에 배치될 때 본 개시의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0581] 본원에 기재된 화합물은 또한 선택적 생물학적 특성을 향상시키기 위해 적절한 작용기를 첨가함으로써 개질될 수 있다. 이러한 개질체는 당업계에 공지되어 있으며, 주어진 생물계(예컨대, 혈액, 림프계, 중추 신경계)로의 생물학적 침투를 증가시키는 것들, 경구 이용 가능성을 증가시키는 것들, 주사에 의한 투여를 허용하기 위해 용해도를 증가시키는 것들, 대사를 변경시키는 것들 및/또는 배설 속도를 변경시키는 것들을 포함한다. 이들 개질의 예는 폴리에틸렌 글리콜에 의한 에스테르화, 피볼레이트 또는 지방산 치환기로의 유도체화, 카바메이트로의 전환, 방향족 고리의 히드록실화 및 방향족 고리에서의 헤테로원자 치환을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0582] **합성**

[0583] 화합물은 실시예에 나타난 예시적인 합성에 따라 합성될 수 있다.

[0584] 본원의 화학식의 화합물을 합성하는 다른 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 화합물 합성에 유용한 합성 화학 변형 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 문헌[R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)] 및 이들의 후속판에 기재된 것들을 포함한다.

[0585] **사용 방법 및 활성**

[0586] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 이를 포함하는 조성물은 키나아제 억제 활성을 가지며, 따라서 키나아제의 작용을 조절하고 키나아제에 의해 영향을 받는 질병 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 데에 유용하다. 상기 화합물 및 조성물은 시험관내 세포 또는 생체내의 생체내 세포에서 키나아제의 작용을 조절(예컨대, 영향 또는 억제)하는 데에 사용될 수 있다. 구체적으로, 일구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 유효 억제량의 화합물을, 시험 배지와 같은 배지에 적용하거나, 또는 시험관내 세포 또는 생체내의 생체내 세포 중 하나의 세포와 접촉시키는 것을 포함하는 키나아제의 작용을 억제하는 방법이 제공된다. 일구체예에서, 억제된 키나아제는 rho 키나아제이다. 다른 구체예에서, 억제된 키나아제는 JAK(예컨대, JAK2) 키나아제이다.

[0587] JAK 억제제는 다양한 JAK 관련 질병 또는 질환을 치료하는 데에 유용하다. JAK 관련 질병의 예는, 예컨대 장기 이식 거부(예컨대, 동종 이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환)를 포함하는 면역계와 관련된 질병을 포함한다. JAK 관련 질병의 추가의 예는 자가 면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 소아 관절염, 건선성 관절염, 제1형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 중증 근육 염증, 면역 글로불린 신장병, 심근염, 자가면역 갑상선 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 자가면역 질환은 관절염이다.

[0588] JAK 관련 질병의 추가의 예는 천식, 음식 알레르기, 습진성 피부염, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염(아토피 습진) 및 비염과 같은 알레르기성 질환을 포함한다. JAK 관련 질병의 추가 예는 바이러스성 질환, 예컨대 엡스타인 바 바이러스(EBV), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터 바이러스(VZV) 및 인간 유두종 바이러스(HPV)를 포함한다.

[0589] JAK 관련 질병 또는 병태의 추가의 예는 고형 종양(예컨대, 전립선암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐

암, 두경부암, 갑상선암, 교모세포종, 카포시 육종, 성병, 자궁 평활근 육종, 흑색종 등), 혈액암(예컨대 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프모구 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 다발성 골수종), 및 피부암, 예컨대 피부 T-세포 림프종(CTCL) 및 피부 B-세포 림프종을 포함한다. CTCL의 예는 세자리 증후군 및 균상 식육종을 특징으로 하는 것들을 포함한다. JAK 관련 질병 또는 병태의 다른 예는 폐동맥 고혈압을 포함한다.

[0590] JAK 관련 질병 또는 병태의 다른 예는 염증 관련 암을 포함한다. 일부 구체예에서, 암은 염증성 장 질환과 관련이 있다. 일부 구체예에서, 염증성 장 질환은 궤양성 대장염이다. 일부 구체예에서, 염증성 장 질환은 크론병이다. 일부 구체예에서, 염증 관련 암은 대장암 관련 암이다. 일부 구체예에서, 염증 관련 암은 결장암 또는 결장직장암이다. 일부 구체예에서, 암은 위암, 위장 암종 종양, 위장 간질 종양(GIST), 선암종, 소장암 또는 직장암이다.

[0591] 본 개시의 화합물은 세포를 키나아제를 억제하는 데에 효과적인 양의 본 개시의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포, 조직 또는 인간과 같은 피험체에서 키나아제를 억제하는 방법에 사용된다. 일구체예에서, 화합물은 예컨대 약학적으로 허용되는 담체 중에 또는 이와 함께, 약학적으로 허용되는 조성물로 투여된다.

[0592] 다른 구체예에서, 본 개시의 화합물은 세포를 세포내 키나아제의 작용을 조절하는 데에 효과적인 양의 본 개시의 하나 이상의 화합물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 키나아제의 작용을 조절하는 방법에 사용된다. 일구체예에서, 본 개시의 화합물은 예컨대 약학적으로 허용되는 담체 중에 또는 이와 함께, 약학적으로 허용되는 조성물로 투여된다.

[0593] 본 개시의 화합물이 유용할 수 있는 질병 또는 병태의 치료 또는 예방은 키나아제 활성화와 관련된 임의의 질병 또는 병태, 또는 키나아제에 의해 영향을 받는 질병 또는 병태를 포함한다. 이러한 유형의 질병의 예는 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환; 당뇨병성 안질환, 습성 나이 관련 황반 변성 또는 건성 나이 관련 황반 변성, 염증성 안질환, 망막 분해 및 녹내장과 같은 안구 질환; 심혈관 질환; 및 암을 포함한다. 추가적인 예는 골 장애, 비만, 간 질환, 신장 질환, 췌장염, 위 장애, 고혈압, 생식 조절, 모발 성장 장애, 코 막힘, 신경성 방광 장애, 위장 장애, 피부 장애 및 호흡기 증상이 포함된다.

[0594] 일부 구체예에서, 본 개시의 화합물은 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 것이다. 추가 치료제의 적절한 부류는 베타 차단제, 알파-작용제, 탄산 탈수효소 억제제, 프로스타글란딘 유사 화합물, 축동성 또는 콜린성 작용제, 에피네프린 화합물, 또는 신경보호성 또는 항염증성 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0595] **베타 차단제.** 이들 화합물은 수성 체액의 생성을 감소시킴으로써 안압(IOP)을 낮추는 것으로 여겨진다. 예는 레보부놀롤(BETAGAN™), 티모롤(BETIMOL™, TIMOPTIC™), 베타솔롤(BETOPTIC™) 및 메티프라놀롤(OPTIPRANOLOL™)을 포함한다.

[0596] **알파 작용제.** 이들 화합물은 수성 체액의 생성을 감소시키고 배수를 증가시킴으로써 IOP를 낮추는 것으로 여겨진다. 예는 아프라클로니딘(IOPIDINE™) 및 브리모니딘(ALPHAGAN™)을 포함한다.

[0597] **탄산 탈수효소 억제제.** 이들 화합물은 또한 수성 체액의 생성을 감소시킴으로써 IOP를 낮추는 것으로 여겨진다. 예는 도르줄아미드(TRUSOPT™) 및 브린졸아미드(AZOPT™)를 포함한다.

[0598] **프로스타글란딘 유사 화합물.** 이들 화합물은 포도막 경로에 의한 수성 체액의 유출을 증가시킴으로써 IOP를 낮추는 것으로 여겨진다. 예는 AR-102, 라타노프로스트(XALATAN™), 비마토프로스트(LUMIGAN™), 타플루프로스트(ZIOPTAN™) 및 트라보프로스트(TRAVATAN™)를 포함한다.

[0599] **축동성 또는 콜린성 작용제.** 이 작용제는 눈동자를 수축시켜 눈의 배액 채널을 열어서 기능을 하는 것으로 여겨진다. 예는 필로카르핀(ISOPTO CARPINE™, PILOPINE™) 및 카바콜(ISOPTO CARBACHOL™)을 포함한다.

[0600] **에피네프린 화합물.** 디피베브린(PROPINETM)과 같은 이들 화합물은 수성 체액의 유출을 감소시키고 유체 배출을 증가시켜 기능을 하는 것으로 여겨진다.

[0601] **신경보호성 또는 항염증성 화합물.** Aflibercept(EYLEA™)와 같은 이들 화합물은 황반변성과 같은 망막의 병태에 대한 치료제이며, VEGF 치료제로서 설계되거나 유사한 유형의 항성장 또는 항염증 활성을 갖는다.

[0602] 따라서, 본원에 제공된 화합물, 조성물 또는 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 안구 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0603] 본원에 제공된 화합물, 조성물 또는 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안압의 감소를 필요로 하는 피험체에서 안압을 감소시키는 방법이 본원에 또한 제공된다.

- [0604] 일양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 안구 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0605] 일부 구체예에서, 안구 질환은 녹내장이다.
- [0606] 또 다른 양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안압의 감소를 필요로 하는 피험체에서 안압을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0607] 이들 양태의 일부 구체예에서, 화합물은 피험체의 눈에 국소 투여된다.
- [0608] 일부 구체예에서, 피험체에게 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 안구 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0609] 일부 구체예에서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 10, 표 11, 표 12, 표 13, 표 14, 표 15, 표 16, 표 17 또는 표 18에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 안구 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0610] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안압의 감소를 필요로 하는 피험체에서 안압을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0611] 일부 구체예에서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 10, 표 11, 표 12, 표 13, 표 14, 표 15, 표 16, 표 17 또는 표 18에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 안압의 감소를 필요로 하는 피험체에서 안압을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0612] 이들 방법의 일부 구체예에서, 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 베타 차단제, 알파-작용제, 탄산 탈수효소 억제제, 프로스타글란딘 또는 프로스타글란딘 유사 화합물, 축동성 또는 콜린성 작용제, 에피네프린 화합물 또는 신경보호성 또는 항염증성 화합물이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 프로스타글란딘 또는 프로스타글란딘 유사 화합물이다. 일부 구체예에서, 프로스타글란딘 유사 화합물은 AR-102, 라타노프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트 또는 트라보프로스트이다.
- [0613] 본원에 제공된 화합물, 조성물 또는 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0614] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0615] 일부 구체예에서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9, 표 10, 표 11, 표 12, 표 13, 표 14, 표 15, 표 16, 표 17 또는 표 18에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0616] 일부 구체예에서, 자가면역 질환은 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 소아 관절염, 건선성 관절염, 1형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 중증 근무력증, 면역 글로불린 신병증, 심근염, 자가면역 질환 또는 만성 폐쇄성 폐 질환이다.
- [0617] **조성물 및 투여**
- [0618] 추가의 치료제(들)는 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여는 본 개시의 화합물 전 또는 후의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 치료제(들)는 본 개시의 화합물과 동일한 조성물로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 추가의 치료제와 본 개시의 화합물의 투여 사이에는 시간 간격이 있을 수 있다.
- [0619] 일부 구체예에서, 추가의 치료제를 본 개시의 화합물과 함께 투여하면 더 적은 용량의 다른 치료제가 더 오랜 기간 동안 투여될 수 있게 할 것이다.
- [0620] 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물이 본원에 또한 제공된다. 일구체예에서, 본원에 제공된 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

- [0621] 본 개시에 따라 사용하기 위한 약학 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 따라서, 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물은, 예컨대, 고체 투약, 점안제에 의해, 국소 오일계 제제 중에, 주사(약물 용출 장치를 체내에, 전체로서 또는 눈의 특정 조직에 주사하는 것을 포함함), 흡입(입 또는 코를 통한), 임플란트, 또는 구강, 협착, 비경구 또는 직장 투여에 의해 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences"(Meade Publishing Co., 펜실베이니아주 이스턴)]에서 찾을 수 있다.
- [0622] 본 개시의 화합물(성분 A)이 투여될 경로 및 조성물의 형태는 사용될 담체(성분 B)의 유형을 지시할 것이다. 상기 조성물은 예컨대 전신 투여(예컨대, 경구, 직장, 코, 설하, 협착, 임플란트 또는 비경구, 또는 눈의 챔버 중 하나에의 안구 주사, 예컨대 유리체내 주사, 카메라내 주사 또는 수성 체액에의 주사에 의해) 또는 국소 투여(예컨대, 피부, 안구, 리포솜 전달제에의 국소 적용 또는 이온 영동)에 적절한 다양한 형태일 수 있다.
- [0623] 전신 투여용 담체는 전형적으로 a) 희석제, b) 윤활제, c) 결합제, d) 봉해제, e) 착색제, f) 향미제, g) 감미제, h) 향산화제, j) 보존제, k) 활택제, m) 용매, n) 현탁제, o) 습윤제, p) 계면 활성제, 이들의 조합 및 기타를 포함한다. 모든 담체는 전신 조성물에서 임의적이다.
- [0624] 성분 a)는 희석제이다. 고체 제형에 적절한 희석제는 당, 예컨대 글루코스, 락토오스, 텍스트로스 및 수크로스; 프로필렌 글리콜과 같은 디올; 탄산칼슘; 탄산나트륨; 글리세린과 같은 당 알콜; 만니톨; 및 소르비톨을 포함한다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 a)의 양은 전형적으로 약 50 내지 약 90%이다.
- [0625] 성분 b)는 윤활제이다. 고체 제형에 적절한 윤활제는 실리카, 탈크, 스테아르산 및 이의 마그네슘 염 및 칼슘 염, 황산 칼슘을 비롯한 고체 윤활제; 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 액체 윤활제 및 낙화생유, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마 오일과 같은 식물성 오일이다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 b)의 양은 전형적으로 약 5 내지 약 10%이다.
- [0626] 성분 c)는 결합제이다. 고체 제형에 적절한 결합제는 폴리비닐 피롤리돈; 규산마그네슘알루미늄; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 젤라틴; 트라가칸트; 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체를 포함한다. 전신 조성물에서 성분 c)의 양은 전형적으로 약 5 내지 약 50%이고, 안구 고체 제형에서는 최대 99%이다.
- [0627] 성분 d)는 봉해제이다. 고체 제형에 적절한 봉해제는 한천, 알긴산 및 이의 나트륨 염, 발포성 혼합물, 크로스 카멜로오스, 크로스포비돈, 나트륨 카르복시메틸 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토 및 이온 교환 수지를 포함한다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 d)의 양은 전형적으로 약 0.1 내지 약 10%이다.
- [0628] 고체 제형에 대한 성분 e)는 FD & C 염료와 같은 착색제이다. 사용시, 전신 또는 국소 조성물에서 성분 e)의 양은 전형적으로 약 0.005 내지 약 0.1%이다.
- [0629] 고체 제형에 대한 성분 f)는 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향과 같은 향미제이다. 전신 또는 국소 조성물에 사용시, 성분 f)의 양은 전형적으로 약 0.1 내지 약 1.0%이다.
- [0630] 고체 제형을 위한 성분 g)는 아스파탐 및 사카린과 같은 감미료이다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 g)의 양은 전형적으로 약 0.001 내지 약 1%이다.
- [0631] 성분 h)는 산화 방지제, 예컨대 부틸화 히드록시아니솔("BHA"), 부틸화 히드록시톨루엔("BHT") 및 비타민 E이다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 h)의 양은 전형적으로 약 0.1 내지 약 5%이다.
- [0632] 성분 j)는 벤잘코늄 클로라이드, 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트와 같은 보존제이다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 j)의 양은 전형적으로 약 0.01 내지 약 5%이다.
- [0633] 고체 제형에 대한 성분 k)는 이산화규소와 같은 활택제이다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 k)의 양은 전형적으로 약 1 내지 약 5%이다.
- [0634] 성분 m)은 물, 등장성 식염수, 에틸 올레에이트, 글리세린, 히드록실화 피마자유, 에탄올과 같은 알콜 및 포스페이트 완충 용액과 같은 용매이다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 m)의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 100%이다.
- [0635] 성분 n)은 현탁제이다. 적절한 현탁제는 AVICEL® RC-591(펜실베이니아주 필라델피아의 FMC Corporation) 및 나트륨 알기네이트를 포함한다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 n)의 양은 전형적으로 약 1 내지 약 8%이다.

- [0636] 성분 o)는 레시틴, 폴리소르베이트 80 및 나트륨 라우릴 설페이트 및 델라웨어주 윌밍턴의 Atlas Powder Company의 TWEENS®과 같은 계면 활성제이다. 적절한 계면 활성제는 문헌[C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; 및 McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239]에 개시된 것들을 포함한다. 전신 또는 국소 조성물에서 성분 o)의 양은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 5%이다.
- [0637] 전신 조성물에서 성분 A 및 B의 양은 제조되는 전신 조성물의 유형, 성분 A 및 성분 B의 성분에 대해 선택된 특정 유도체에 따라 달라질 것이지만, 일반적으로 계 조성물은 0.01% 내지 50%의 성분 A 및 50 내지 99.99%의 성분 B를 포함한다.
- [0638] 비경구 투여용 조성물은 전형적으로 A) 본 개시의 화합물 0.1 내지 10%, 및 B) a) 희석제 및 m) 용매를 포함하는 담체 90 내지 99.9%를 포함한다. 일구체예에서, 성분 a)는 프로필렌 글리콜을 포함하고, m)은 에탄올 또는 에틸 올레에이트를 포함한다.
- [0639] 경구 투여용 조성물은 다양한 제형을 가질 수 있다. 예컨대, 고체 형태는 정제, 캡슐제, 과립제 및 벌크 분말을 포함한다. 이들 경구 제형은 안전하고 효과적인 양, 일반적으로 약 5% 이상, 보다 특히 약 25% 내지 약 50%의 성분 A)를 포함한다. 경구 투여 조성물은 약 50 내지 약 95%의 성분 B), 더욱 특히, 약 50 내지 약 75%를 추가로 포함한다.
- [0640] 정제는 압축, 정제 분쇄, 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅 또는 다중 압축될 수 있다. 정제는 전형적으로 성분 A를 포함하고, 성분 B는 a) 희석제, b) 윤활제, c) 결합제, d) 봉해제, e) 착색제, f) 향미제, g) 감미제, k) 활택제 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 포함하는 담체를 포함한다. 특정 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토오스 및 셀룰로스를 포함한다. 특정 결합제는 전분, 젤라틴 및 수크로오스를 포함한다. 특정 봉해제는 알긴산 및 크로스카멜로오스를 포함한다. 특정 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 탈크를 포함한다. 특정 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있는 FD & C 염료이다. chewable 정제는 바람직하게는 g) 아스파탐 및 사카린과 같은 감미제, 또는 f) 멘톨, 페퍼민트, 과일 향 또는 이들의 조합과 같은 향미제를 함유한다.
- [0641] 캡슐(임플란트, 시간 방출 및 지속 방출 제제를 포함함)은 전형적으로 젤라틴을 포함하는 캡슐에 성분 A, 및 상기 개시된 하나 이상의 a) 희석제를 포함하는 담체를 포함한다. 과립은 전형적으로 성분 A를 포함하고, 바람직하게는 k) 유동 특성을 개선시키기 위한 이산화규소와 같은 활택제를 추가로 포함한다. 임플란트는 생분해성 또는 비생분해성 유형일 수 있다. 임플란트는 임의의 공지된 생체적합성 제제를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0642] 경구 조성물을 위한 담체에서 성분의 선택은 본 개시의 목적에 중요하지 않은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 2차 고려사항에 따라 달라진다. 당업자는 과도한 실험없이 적절한 성분을 선택하는 방법을 알고 있을 것이다.
- [0643] 고체 조성물은 또한 통상적인 방법, 전형적으로 pH 또는 시간 의존적 코팅으로 코팅되어, 성분 A가 원하는 적용 부근에서 또는 다양한 지점 및 시점에서 다양한 작용으로 확장될 수 있도록 위장관에서 방출된다. 코팅은 전형적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, EUDRAGIT® 코팅(독일 다름슈타트의 Rohm & Haas G.M.B.H.로부터 입수 가능), 왁스 및 셀락으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0644] 경구 투여용 조성물은 또한 액체 형태를 가질 수 있다. 예컨대, 적절한 액체 형태는 수용액, 에멀전, 현탁액, 비발포성 과립으로부터 재구성된 용액, 비발포성 과립으로부터 재구성된 현탁액, 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제, 엘릭서, 티нк, 시럽 등을 포함한다. 액체 경구 투여 조성물은 전형적으로 성분 A 및 성분 B, 즉 a) 희석제, e) 착색제, f) 향미제, g) 감미제, j) 보존제, m) 용매, n) 현탁제 및 o) 계면 활성제로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 포함하는 담체를 포함한다. 경구 액체 조성물은 바람직하게는 e) 착색제, f) 향미제 및 g) 감미제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0645] 본 발명의 화합물의 전신 전달을 달성하는 데에 유용한 다른 조성물은 주사, 설하, 흡입 및 코 제형을 포함한다. 이러한 조성물은 전형적으로 a) 수크로오스, 소르비톨 및 만니톨을 포함하는 희석제; 및 c) 결합제, 예컨대 아카시아, 미세결정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 하나 이상의 가용성 충전제 물질을 포함한다. 이러한 조성물은 b) 윤활제, e) 착색제, f) 향미제, g) 감미제, h) 산화 방지제 및 k) 활택제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0646] 본 개시의 일구체예에서, 본 개시의 화합물은 국소 투여된다. 눈에 국소적으로 적용될 수 있는 국소 조성물은

당업계에 공지된 임의의 형태일 수 있으며, 이의 비제한적인 예는 눈의 결막 cul-du-sac 또는 다른 적절한 장소에 배치된 고체, 겔성 점적제, 스프레이, 연고 또는 지속 또는 비지속 방출 유닛을 포함한다.

[0647] 피부에 국소적으로 적용될 수 있는 국소 조성물은 고체, 용액, 오일, 크림, 연고, 젤, 로션, 샴푸, 탈모 및 린스-아웃 헤어 컨디셔너, 우유, 클렌저, 보습제, 스프레이, 피부 패치 등을 비롯한 임의의 형태일 수 있다. 국소 조성물은 성분 A, 상기 기재된 화합물 및 성분 B, 담체를 포함한다. 국소 조성물의 담체는 바람직하게는 눈으로의 화합물의 침투를 돕는다. 성분 B는 하나 이상의 임의의 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0648] 본 개시에 따른 화합물의 유효량은 치료되는 특정 병태, 치료되는 환자의 연령 및 신체 상태, 병태의 중증도, 치료 기간, 동시 요법의 성질, 투여 경로, 사용되는 특정한 약학적으로 허용되는 담체, 및 주치의의 지식 및 전문 지식 내의 인자에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 전신 투여를 위한 본 개시의 화합물의 유효량은 하루에 약 0.01 내지 약 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  체중, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  체중이다. 경피 용량은, 약동학 및 경피 제제 분야의 당업자에게 공지된 기술에 기초하여, 유사한 혈청 또는 혈장 수준을 달성하도록 설계될 것이다. 전신 투여를 위한 혈장 수준은 0.01 내지 100  $\text{ng}/\text{mL}$ , 보다 바람직하게는 0.05 내지 50  $\text{ng}/\text{mL}$ , 가장 바람직하게는 0.1 내지 10  $\text{ng}/\text{mL}$ 의 범위일 것으로 예상된다. 이들 용량은 일일 투여 속도에 기초하지만, 본 개시의 화합물은 또한 다른 간격, 예컨대 하루에 2 회, 주 2 회, 주 1 회 또는 한 달에 1 회 투여될 수 있다. 당업자는 다른 투여 간격에 적절한 유효량을 계산할 수 있을 것이다.

[0649] 본 개시의 화합물은 안압을 감소 또는 저하시키는 방법에 유용하다. 본 개시의 화합물은 안압을 감소시키기에 효과적인 양으로 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다. 따라서, 이들 화합물은 녹내장의 치료에 유용하다. 녹내장 치료를 위한 바람직한 투여 경로는 국소적이다.

[0650] 국소 조성물에서 각 성분의 정확한 양은 다양한 요인에 따라 달라진다. 국소 조성물에 첨가되는 성분 A의 양은 전형적으로 나노몰(nM) 단위로 표시되는 성분 A의  $\text{IC}_{50}$ 에 따라 달라진다. 예컨대, 의약의  $\text{IC}_{50}$ 이 1 nM인 경우, 성분 A의 양은 약 0.001 내지 약 0.3%일 것이다. 약제의  $\text{IC}_{50}$ 이 10 nM인 경우, 성분 A의 양은 약 0.01 내지 약 1%일 것이다. 약제의  $\text{IC}_{50}$ 이 100 nM인 경우, 성분 A의 양은 약 0.1 내지 약 10%일 것이다. 성분 A의 양이 상기 명시된 범위를 벗어나면(즉, 더 낮으면), 치료의 효능이 감소될 수 있다. 당업자는  $\text{IC}_{50}$ 을 계산하고 이해하는 방법을 이해한다. 조성물의 나머지 100%까지는 성분 B이다.

[0651] 성분 A와 함께 사용되는 담체의 양은 약제의 단위 용량당 투여를 위한 실제량의 조성물을 제공하기에 충분하다. 본 개시의 방법에 유용한 제형을 제조하기 위한 기술 및 조성물은 하기 참고문헌에 기재되어 있다: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2<sup>nd</sup> Ed., (1976).

[0652] 성분 B는 단일 성분 또는 2 이상의 성분의 조합을 포함할 수 있다. 국소 조성물에서, 성분 B는 국소 담체를 포함한다. 적절한 국소 담체는 포스페이트 완충 식염수, 등장수, 탈이온수, 일작용성 알콜, 대칭 알콜, 알로에베라 겔, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, 프로필렌 글리콜, PPG-2 미리스틸 프로피오네이트, 디메틸 이소소르비드, 피마자유, 이들의 조합 등을 포함한다. 보다 구체적으로, 피부 적용을 위한 담체는 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드 및 물, 더더욱 특히, 포스페이트 완충 식염수, 등장수, 탈이온수, 일작용성 알콜 및 대칭 알콜을 포함한다.

[0653] 국소 조성물의 담체는 q) 연화제, r) 추진제, s) 용매, t) 습윤제, u) 증점제, v) 분말, w) 향료, x) 안료 및 y) 보존제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0654] 성분 q)는 완화제이다. 피부계 국소 조성물 중 성분 q)의 양은 전형적으로 약 5 내지 약 95%이다. 적절한 완화제는 스테아릴 알콜, 글리세릴 모노리시놀레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로판-1,2-디올, 부탄-1,3-디올, 민크 오일, 세틸 알콜, 이소프로필 이소스테아레이트, 스테아르산, 이소부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아레이트, 올레일 알콜, 이소프로필, 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레에이트, 옥타데칸-2-올, 이소세틸 알콜, 세틸 팔미테이트, 디-n-부틸 세바케이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 부틸 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 라놀린, 참기름, 코코넛 오일, 아라키스 오일, 피마자유, 아세틸화 라놀린 알콜, 석유, 미네랄 오일, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레에이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레에이트, 미리스틸 미리스테이트 및 이들의 조합을 포함한다. 피부를 위한 특정 완화제는 스테아릴 알콜 및 폴리디메틸 실록산을 포함한다.

[0655] 성분 r)은 추진제이다. 국소 조성물 중 성분 r)의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 95%이다. 적절한 추진제는 프

로판, 부탄, 이소부탄, 디메틸 에테르, 이산화탄소, 아산화질소 및 이들의 조합을 포함한다.

- [0656] 성분 s)는 용매이다. 국소 조성물 중 성분 s)의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 95%이다. 적절한 용매는 물, 에틸 알콜, 염화메틸렌, 이소프로판올, 피마자유, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸설폭시드, 디메틸 포름아미드, 테트라히드로푸란 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 용매는 에틸 알콜 및 대칭 교환자리(homotopic) 알콜을 포함한다.
- [0657] 성분 t)는 습윤제이다. 국소 조성물 중 성분 t)의 양은 전형적으로 0 내지 95%이다. 적절한 보습제는 글리세린, 소르비톨, 나트륨 2-피롤리돈-5-카복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 젤라틴 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 보습제는 글리세린을 포함한다.
- [0658] 성분 u)는 증점제이다. 국소 조성물 중 성분 u)의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 95%이다.
- [0659] 성분 v)는 분말이다. 국소 조성물 중 성분 v)의 양은 전형적으로 0 내지 95%이다. 적절한 분말은 베타-시클로텍스트린, 히드록시프로필 시클로텍스트린, 초크, 탈크, 백토, 카올린, 전분, 검, 콜로이드성 이산화규소, 나트륨 폴리아크릴레이트, 테트라알킬 암모늄 스택타이트, 트리알킬 아릴 암모늄 스택타이트, 화학적으로 개질된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 유기적으로 개질된 몬모릴로나이트 점토, 수화된 알루미늄 실리케이트, 흙드실리카, 카복시비닐 중합체, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트 및 이들의 조합을 포함한다. 안구 적용을 위해, 특정 분말은 베타-시클로텍스트린, 히드록시프로필 시클로텍스트린 및 나트륨 폴리아크릴레이트를 포함한다. 겔 투여 안구 제제의 경우, 폴리아크릴산 나트륨이 사용될 수 있다.
- [0660] 성분 w)는 향료이다. 국소 조성물 중 성분 w)의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 0.5%, 특히, 약 0.001 내지 약 0.1%이다. 안구 적용의 경우, 향료가 전형적으로 사용되지 않는다.
- [0661] 성분 x)는 안료이다. 피부 적용에 적절한 안료는 무기 안료, 유기 레이크 안료, 진주 광택 안료 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 개시에 유용한 무기 안료는 표준 CI 77,891 하의 색상 지수로 코딩된 루틸 또는 아나타제 이산화티탄; CI 77,499, 77,492 및 77,491 하에 코딩된 흑색, 황색, 적색 및 갈색 산화철; 망간 비올렛(CI 77,742); 군청색(CI 77,007); 산화크롬(CI 77,288); 크롬 수화물(CI 77,289); 및 페릭 블루(CI 77,510) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0662] 본 개시에 유용한 유기 안료 및 레이크는 D & C Red No. 19(CI 45,170), D & C Red No. 9(CI 15,585), D & C Red No. 21(CI 45,380), D & C Orange No 4(CI 15,510), D & C Orange No. 5(CI 45,370), D & C Red No. 27(CI 45,410), D & C Red No. 13(CI 15,630), D & C Red No. 7(CI 15,850), D & C Red No 6(CI 15,850), D & C Yellow No. 5(CI 19,140), D & C Red No. 36(CI 12,085), D & C Orange No. 10(CI 45,425), D & C Yellow No. 6(CI 15,985), D & C Red No 30(CI 73,360), D & C Red No. 3(CI 45,430), 코치닐 카민(CI 75,570)을 베이스로 하는 염료 또는 레이크 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0663] 본 개시에 유용한 진주 광택 안료는 백색 진주 광택 안료, 예컨대 산화티탄으로 코팅된 운모, 옥시염화비스무트, 착색 진주 광택 안료, 예컨대 철 산화물을 포함하는 티탄 운모, 페릭 블루를 포함하는 티탄 운모, 산화크롬 등, 상기 언급된 유형의 유기 안료를 포함하는 티탄 운모 뿐 아니라 옥시염화비스무트를 베이스로 하는 것들 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것들을 포함한다. 국소 조성물 중 안료의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 10%이다. 안구 적용의 경우, 안료는 일반적으로 사용되지 않는다.
- [0664] 본 개시의 특히 바람직한 구체예에서, 안구 투여용 국소 약학 조성물은 전형적으로 성분 A 및 B(담체), 예컨대 정제수, 및 y) 당 또는 당 알콜, 예컨대 텍스트란, 특히 만니톨 및 텍스트란 70, z) 셀룰로스 또는 이의 유도체, aa) 염, bb) 이나트륨 EDTA(Edetate disodium), 및 cc) pH 조정 첨가제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 포함하여 제조된다.
- [0665] z) 안구 투여용 국소 약학 조성물에 사용하기에 적절한 셀룰로스 유도체의 예는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-메틸셀룰로오스, 특히 히드록시프로필-메틸셀룰로오스를 포함한다.
- [0666] aa) 안구 투여용 국소 약학 조성물에 사용하기에 적절한 염의 예에는 일염기, 이염기 및 삼나트륨 포스페이트, 염화나트륨, 염화칼륨 및 이들의 조합이 포함된다.
- [0667] cc) pH 조절 첨가제의 예는 안구 투여용 국소 약학 조성물의 pH를 4.5 내지 7.5 pH 단위의 범위로 조절하기에 충분한 양의 HCl 또는 NaOH를 포함한다.

[0668] 성분 A는 화학식 (I)-(IX)의 화합물, 상기 기재된 전신 또는 국소 조성물, 또는 둘다; 및 키트의 사용이 포유 동물(특히 인간)의 미용 및 의학적 상태에 대한 치료를 제공할 것이라는 정보, 지시서 또는 둘다를 포함하는 키트에 포함될 수 있다. 정보 및 지시서는 단어, 그림 또는 둘다 등의 형태일 수 있다. 추가로 또는 대안으로, 키트는 약제, 조성물 또는 둘다; 및 바람직하게는 포유 동물(예컨대, 인간)에서 미용 및 의학적 상태를 치료 또는 예방하는 이점이 있는, 약제 또는 조성물의 적용 방법에 관한 정보, 지시서 또는 둘다를 포함할 수 있다.

[0669] 본 개시는 비제한적인 것으로 간주되는 하기의 예시적인 실시예에 의해 추가로 설명될 것이다.

# [0670] 실시예

[0671] 모든 온도는 섭씨 온도로 제공된다. 시약 및 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 구입하거나 또는 공개된 문헌 절차에 따라 제조하였다.

[0672] 달리 언급되지 않는 한, 적절한 경우 HPLC 정제는, 소량의 DMSO 중에 화합물을 재용해시키고 0.45 미크론(나일론 디스크) 주사기 필터를 통해 여과함으로써 수행하였다. 이어서, 예컨대, 50 mm Varian Dynamax HPLC 21.4 mm Microsorb Guard-8 C<sub>8</sub> 컬럼을 사용하여 용액을 정제하였다. 40-80% MeOH:H<sub>2</sub>O의 전형적인 초기 용리 혼합물을 표적 화합물에 적절하게 선택하였다. 이 초기 구배를 0.5 분 동안 유지한 다음, 5 분에 걸쳐 100% MeOH:0% H<sub>2</sub>O로 증가시켰다. 초기 출발 구배로 다시 재평형화하기 전에, 100% MeOH를 2 분 더 유지시켰다. 일반적인 총 실행 시간은 8 분이었다. 생성된 분획을 분석하고, 적절한 경우 조합한 다음, 증발시켜 정제된 물질을 제공하였다.

[0673] 양성자 자기 공명(<sup>1</sup>H NMR) 스펙트럼은 샘플 체인저 및 저온탐침, Varian INOVA 600 MHz(<sup>1</sup>H) NMR 분광계, Varian INOVA 500 MHz(<sup>1</sup>H) NMR 분광계, Varian Mercury 300 MHz(<sup>1</sup>H) NMR 분광계 또는 Varian Mercury 200 MHz(<sup>1</sup>H) NMR 분광계가 장착된 Bruker 600 MHz 분광계 상에서 기록하였다. 지시된 용매에서 모든 스펙트럼을 측정하였다. 화학적 이동이 테트라메틸실란의 ppm 다운필드로 보고되지만, 이들은 <sup>1</sup>H NMR에 대한 각각의 용매 피크의 잔류 양성자 피크를 지칭한다. 인터프로톤 결합 상수는 헤르츠(Hz)로 보고된다.

[0674] Alliance 2695 HPLC 및 2998 광다이오드 어레이 검출기를 갖는 Waters Acquity QDA MS ESI 기기를 사용하여, 분석 LCMS 스펙트럼을 얻었다. 254 및 230 nm에서 스펙트럼을 분석하였다. 샘플을 가드 컬럼(Atlantis T3 4.6x20 mm 5 μm)이 있는 Waters Atlantis T3 4.6x75 mm 3.5 μm 컬럼에 통과시켰다. 구배는 일반적으로 이동상 A: H<sub>2</sub>O 중 0.1% 포름산 및 이동상 B: ACN으로 0.8 mL/분의 유속으로 실시하였다. 2개의 구배는 하기를 나타낼 것이다:

| 구배 A  |     |      | 구배 B  |      |      |
|-------|-----|------|-------|------|------|
| 시간    | A%  | B%   | 시간    | A%   | B%   |
| 0.00  | 95  | 5.0  | 0.00  | 80.0 | 20.0 |
| 1.00  | 95  | 5.0  | 1.00  | 80.0 | 20.0 |
| 6.00  | 40  | 60   | 6.00  | 25.0 | 75.0 |
| 7.00  | 5.0 | 95.0 | 7.00  | 5.0  | 95.0 |
| 8.00  | 5.0 | 95.0 | 8.00  | 5.0  | 95.0 |
| 9.00  | 95  | 5.0  | 9.00  | 80.0 | 20.0 |
| 12.00 | 95  | 5.0  | 12.00 | 80.0 | 20.0 |

[0675]

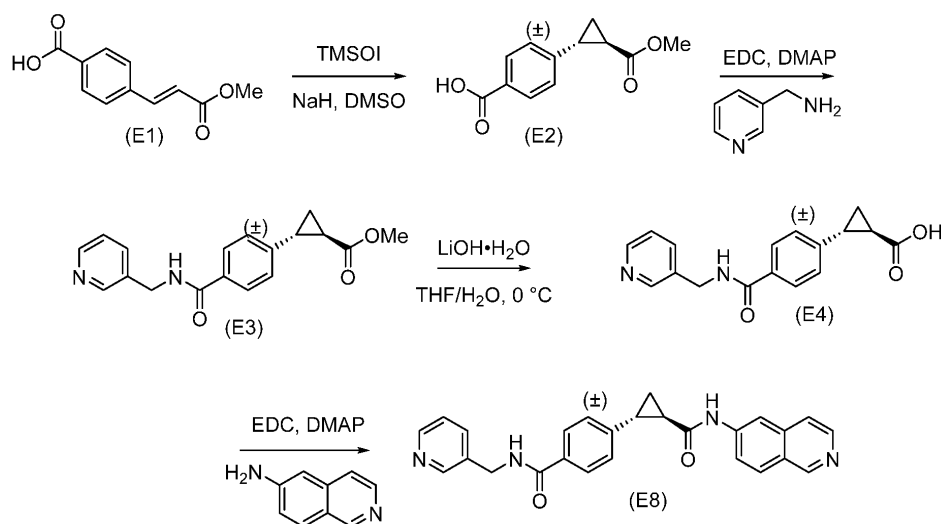
[0676] MS 프로브의 설정은 일반적으로 15 V의 원추 전압, 포지티브 모드의 경우 0.8 kV의 모세관 전압, 네거티브 모드의 경우 0.4 kV이다. 프로브 온도는 600℃이고, 소스 온도는 120℃이다. 하기 제조는 중간체의 제조 절차 및 아릴시클로프로필 아미노 이소퀴놀리닐 아미드 유도체의 제조 방법을 예시한다.

[0677] 본원에서 사용시, 하기 약어는 하기와 같은 의미를 갖는다:

- [0678] AcOH는 아세트산이고;
- [0679] Bn은 벤질이고;
- [0680] 1,2, DCE는 1,2 디클로로에탄이고;
- [0681] DCM는 디클로로메탄이며;
- [0682] DCC는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드이며;
- [0683] DME는 1,2-디메톡시에탄이며;
- [0684] DMF는 N,N-디메틸포름아미드이며;
- [0685] DMSO는 디메틸 설펍시드이며;
- [0686] DBU는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔이며;
- [0687] DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이며;
- [0688] EDC/EDAC는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드이며;
- [0689] EtOAc는 아세트산에틸이며;
- [0690] EtOH는 에탄올이며;
- [0691] HOBt는 1-히드록시벤조트리아졸이며;
- [0692] IOP는 안압이고;
- [0693] MeOH는 메탄올이며;
- [0694] rt는 실온이며;
- [0695] tBu 또는 t-Bu는 *tert*-부틸이며;
- [0696] TFA는 트리플루오로아세트산이며;
- [0697] THF는 테트라히드로푸란이며;
- [0698] TLC는 박층 크로마토그래피이고;
- [0699] TMSOI는 트리메틸설펍소늄 요오다이드이다.

[0700] **실시예 1**

[0701] **[반응식 1]**



[0702]

[0703] 4-(2-(메톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E2)의 제조. DMSO 중 트리메틸설펍소늄 요오다이드(TMSOI)에 NaH를

첨가하고, 용액을  $N_2$  분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. DMSO에 용해된 (E)-4-(3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조산(E1)을 첨가하고, 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 냉 EtOAc 및 HCl(1 N)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 건조( $Na_2SO_4$ ), 여과 및 증발시켰다. 0-4% MeOH/ $CH_2Cl_2$ 로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 4-(2-(메톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E2)을 얻었다.

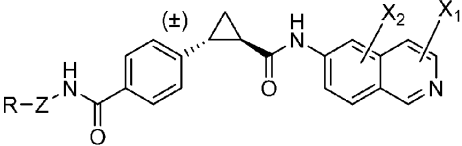
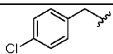
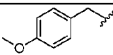
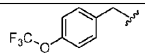
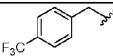
[0704] *트랜스-메틸 2-(4-((피리딘-3-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E3)의 제조.*  $CH_2Cl_2$  중 4-(2-(메톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E2)에 EDC, DMAP 및 피리딘-3-일메탄아민을 첨가하고, 용액을 7 시간 동안 실온에서  $N_2$  분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/ $NaHCO_3$ (포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조( $Na_2SO_4$ ), 여과 및 증발시켰다. 0-5% MeOH/ $CH_2Cl_2$ 로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-메틸 2-(4-((피리딘-3-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E3)를 얻었다.

[0705] *트랜스-2-(4-((피리딘-3-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E4)의 제조.* 0°C에서 THF/ $H_2O$  중 트랜스-메틸 2-(4-((피리딘-3-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E3)에 LiOH· $H_2O$ 를 첨가하고, 용액을 실온으로 승온시키고, 3 시간 동안 교반하였다. HCl(1 N)을 사용하여 pH를 5로 조정하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 건조( $Na_2SO_4$ ), 여과 및 증발시켜 트랜스-2-(4-((피리딘-3-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E4)을 얻었다.

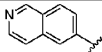
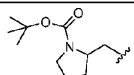
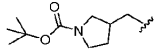
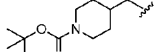
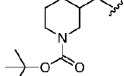
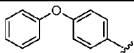
[0706] *트랜스-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드(E8)의 제조.* 피리딘 중 트랜스-2-(4-((피리딘-3-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E4)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새  $N_2$  분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을  $NaHCO_3$ 에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조( $Na_2SO_4$ ), 여과 및 증발시켰다. 0-3% MeOH/ $CH_2Cl_2$ 로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드(E8)를 얻었다.

[0707] 반응식 1에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E8-E39.1 및 E39.2-E39.38을 제조하였고, E40-E48(하기 표 2 참조)을 합성할 수 있었다.

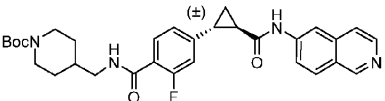
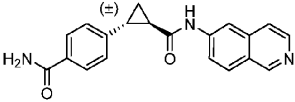
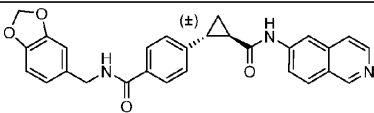
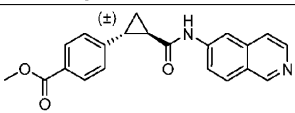
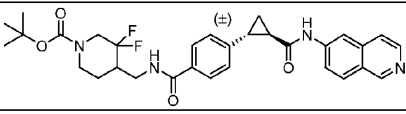
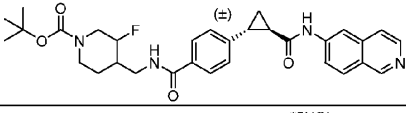
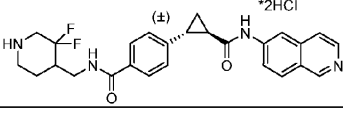
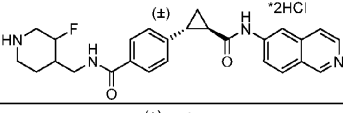
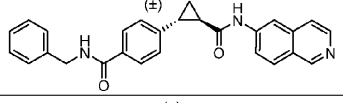
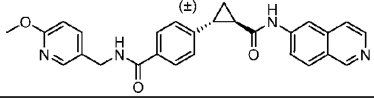
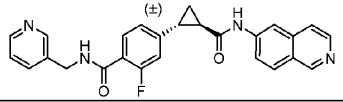
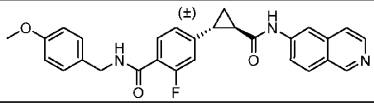
[0708] [표 2]

|  |                                                                                     |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                                | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E8                                                                                |    | H              | H              |
| E9                                                                                |    | H              | H              |
| E10                                                                               |    | H              | H              |
| E11                                                                               |    | H              | H              |
| E12                                                                               |    | H              | H              |
| E13                                                                               |    | H              | H              |
| E14                                                                               |    | H              | H              |
| E15                                                                               |    | H              | H              |
| E15.1                                                                             |  | H              | H              |
| E16                                                                               |  | H              | H              |
| E17                                                                               |  | H              | H              |

[0709]

|       |                                                                                     |                   |      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|
| E18   |    | H                 | H    |
| E19.1 |    | H                 | H    |
| E19.2 |    | H                 | H    |
| E20.1 |    | H                 | H    |
| E20.2 |    | H                 | H    |
| E29.1 |    | H                 | H    |
| E29.2 |    | H                 | H    |
| E30.1 |    | H                 | H    |
| E30.2 |    | H                 | H    |
| E31   |    | 1-OH              | H    |
| E32   |    | H                 | 7-Br |
| E33   |  | 4-F               | H    |
| E34   |  | 4-CH <sub>3</sub> | H    |
| E35   |  | H                 | 5-F  |
| E36   |  | 1-CH <sub>3</sub> | H    |
| E37   |  | H                 | H    |
| E38   |  | H                 | H    |
| E39   |  | H                 | H    |
| E39.1 |  | H                 | H    |

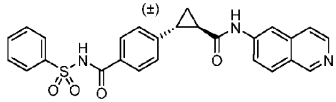
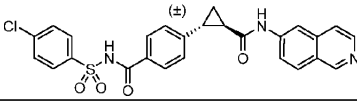
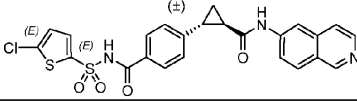
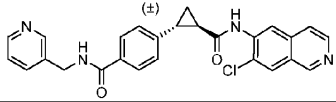
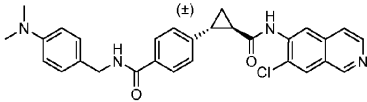
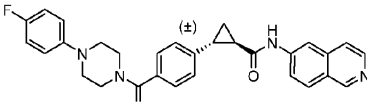
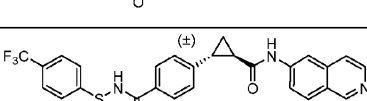
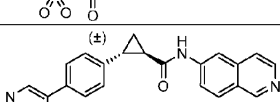
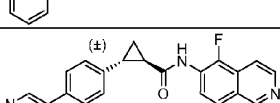
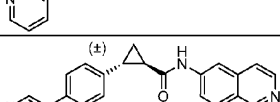
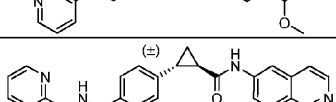
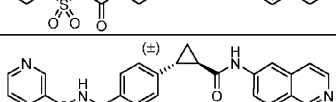
[0710]

| 실시예    | 구조: - 4-치환된 시클로프로필 유사체 (파라)                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E39.2  |    |
| E39.3  |     |
| E39.4  |    |
| E39.5  |     |
| E39.6  |    |
| E39.7  |    |
| E39.8  |     |
| E39.9  |    |
| E39.10 |   |
| E39.11 |  |
| E39.12 |   |
| E39.13 |  |

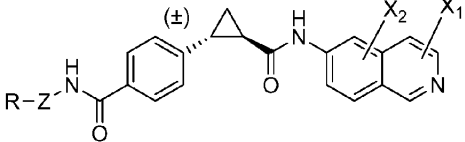
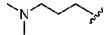
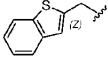
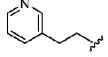
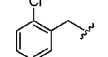
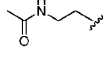
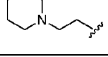
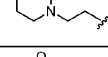
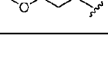
[0711]

|        |  |
|--------|--|
| E39.14 |  |
| E39.15 |  |
| E39.16 |  |
| E39.17 |  |
| E39.18 |  |
| E39.19 |  |
| E39.20 |  |
| E39.21 |  |
| E39.22 |  |
| E39.23 |  |
| E39.24 |  |
| E39.25 |  |
| E39.26 |  |

[0712]

|        |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| E39.27 |    |
| E39.28 |   |
| E39.29 |   |
| E39.30 |    |
| E39.31 |   |
| E39.32 |   |
| E39.33 |   |
| E39.34 |   |
| E39.35 |  |
| E39.36 |  |
| E39.37 |  |
| E39.38 |  |

[0713]

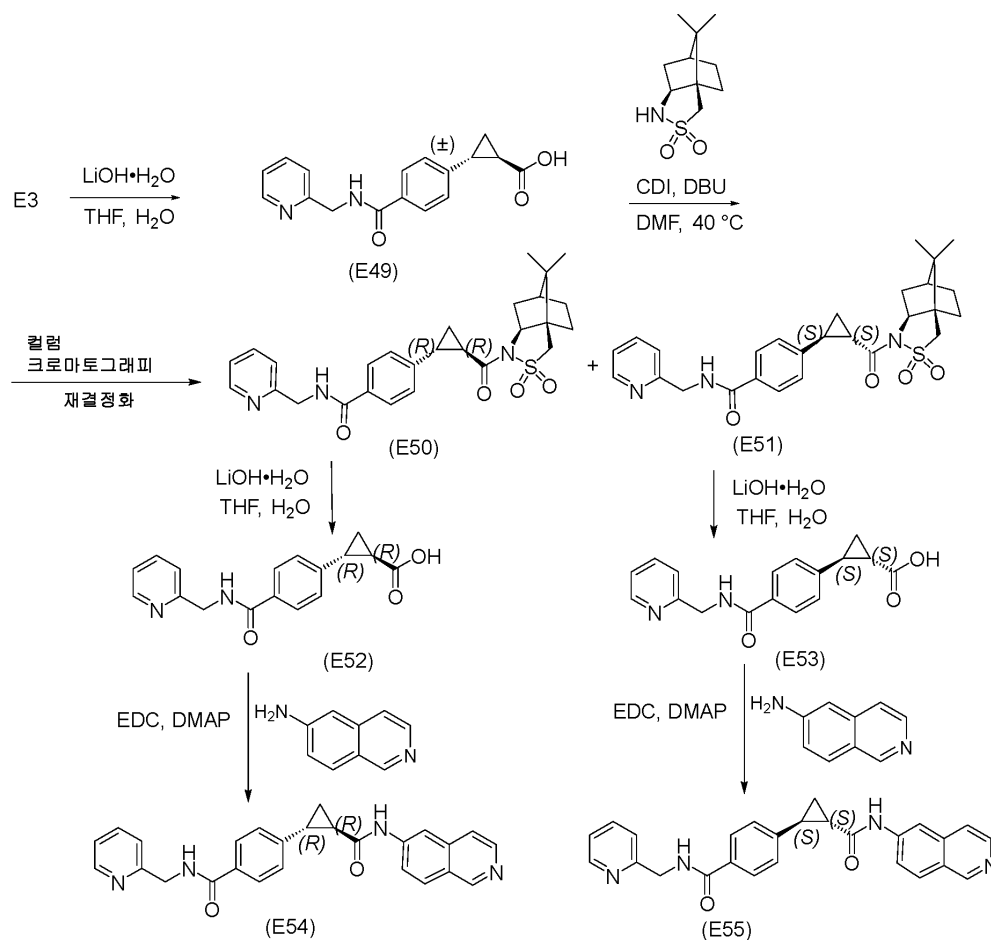
|  |                                                                                    |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                               | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E40                                                                               |   | 3-Cl           | H              |
| E41                                                                               |   | H              | 5-Cl           |
| E42                                                                               |   | H              | H              |
| E43                                                                               |   | H              | 7-Br           |
| E44                                                                               |   | 1-OH           | 7-Cl           |
| E45                                                                               |   | H              | H              |
| E46                                                                               |   | 4-F            | H              |
| E47                                                                               |   | 4-Cl           | H              |
| E48                                                                               |  | H              | H              |

[0714]

[0715]

실시예 2

[0716] [반응식 2]



[0717]

[0718] 트랜스-메틸 2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E49)의 제조. THF-H<sub>2</sub>O 중 트랜스-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E3)에 LiOH·H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. HCl(1 N)을 사용하여 용액을 pH 5로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜 트랜스-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E49)을 얻었다.

[0719]

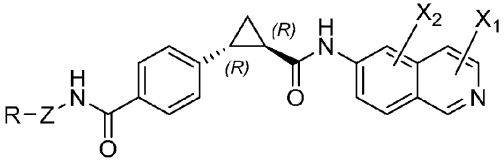
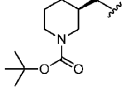
4-((1R,2R)-2-((3aR,6S,7aS)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3H-3a,6-메타노벤조[c]이소티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E50) 및 4-((1S,2S)-2-((3aR,6S,7aS)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3H-3a,6-메타노벤조[c]이소티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E51)의 제조. DMF 중 트랜스-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E49)에 카르보닐디이미다졸을 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 2 시간 동안 40°C로 가열하였다. 그 다음, (1R)-(+)-2,10-캠페실탐 키랄 보조제 및 DBU를 첨가하고, 용액을 40°C에서 5-6 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-20% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 자동 컬럼 크로마토그래피로, E50과 E51의 혼합물을 얻었다.

[0720]

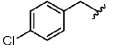
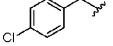
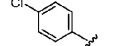
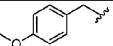
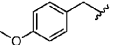
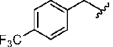
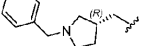
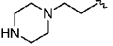
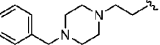
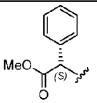
40% EtOAc-헥산과 1-2% NEt<sub>3</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 4-((1R,2R)-2-((3aR,6S,7aS)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3H-3a,6-메타노벤조[c]이소티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E50)를 더 빠르게 용리되는 이성체로서 얻었다. 4-((1S,2S)-2-((3aR,6S,7aS)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3H-3a,6-메타노벤조[c]이소티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E51)를 크로마토그래피로부터 더 느리게 용리되는 이성체로서 얻었고, 이를 MeOH로부터의 재결정에 의해 더 정제하여 순수한 4-((1S,2S)-2-((3aR,6S,7aS)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3H-3a,6-메타노벤조[c]이소티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E51)를 얻었다.

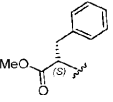
- [0721] *(1R,2R)*-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E52)의 제조. THF-H<sub>2</sub>O 중 4-((*(1R,2R)*)-2-((3a*R*,6*S*,7a*S*)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3*H*-3a,6-메타노벤조[c]오르토티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E50)에 LiOH·H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 용액을 산성화(HCl, 1*N*, pH 대략 2)시키고, EtOAc로 추출하여 (*1R*)-(+)-2,10-캠페실탐 키랄 보조제를 제거하였다. 그 다음, NaHCO<sub>3</sub>(포화)을, pH=5가 될 때까지 수층에 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜 순수한 (*1R,2R*)-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E52)을 얻었다.
- [0722] *(1S,2S)*-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E53)의 제조. THF-H<sub>2</sub>O 중 4-((*(1S,2S)*)-2-((3a*R*,6*S*,7a*S*)-8,8-디메틸-2,2-디옥시도헥사히드로-3*H*-3a,6-메타노벤조[c] 이소티아졸-1-카르보닐)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E51)에 LiOH·H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 용액을 산성화(HCl, 1*N*, pH 대략 2)시키고, EtOAc로 추출하여 (*1R*)-(+)-2,10-캠페실탐 키랄 보조제를 제거하였다. 그 다음, NaHCO<sub>3</sub>(포화)을, pH=5가 될 때까지 수층에 첨가하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜 순수한 (*1S,2S*)-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E53)을 얻었다.
- [0723] *(4-((1R,2R)*-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E54)의 제조. 피리딘 중 (*1R,2R*)-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E52)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 (4-((*1R,2R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E54, 96% *R,R*))를 얻었다.
- [0724] *(4-((1S,2S)*-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E55)의 제조. 피리딘 중 (*1S,2S*)-2-(4-((피리딘-2-일메틸)카르바모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E53)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 (4-((*1S,2S*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E55, 97% *S,S*))를 얻었다.
- [0725] 반응식 2에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E56-E57.2를 제조하였고, E58-E91(하기 표 3 및 표 4 참조)을 합성할 수 있었다.

[0726] [표 3]

|  |                                                                                     |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                                | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E54                                                                               |    | H              | H              |
| E56                                                                               |    | H              | H              |
| E57.1                                                                             |    | H              | H              |
| E57.2                                                                             |    | H              | H              |
| E58                                                                               |    | 1-OH           | H              |
| E59                                                                               |    | H              | H              |
| E60                                                                               |    | 1-Cl           | H              |
| E61                                                                               |  | H              | H              |

[0727]

|     |                                                                                     |      |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| E62 |    | H    | 5-F  |
| E63 |    | H    | H    |
| E64 |    | H    | H    |
| E65 |    | 4-F  | H    |
| E66 |    | 1-OH | 4-Cl |
| E67 |    | H    | H    |
| E68 |    | 1-OH | 7-Cl |
| E69 |    | H    | H    |
| E70 |    | H    | H    |
| E71 |    | H    | H    |
| E72 |    | H    | H    |
| E73 |    | H    | H    |
| E74 |   | H    | H    |
| E75 |  | 3-Cl | H    |
| E76 |  | H    | 7-Cl |
| E77 |  | H    | 8-F  |
| E78 |  | 1-OH | 7-Br |
| E79 |  | H    | H    |
| E80 |  | H    | 7-Br |
| E81 |  | H    | H    |

|     |                                                                                     |      |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|
| E82 |  | 1-OH | H |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|

[丑 4]

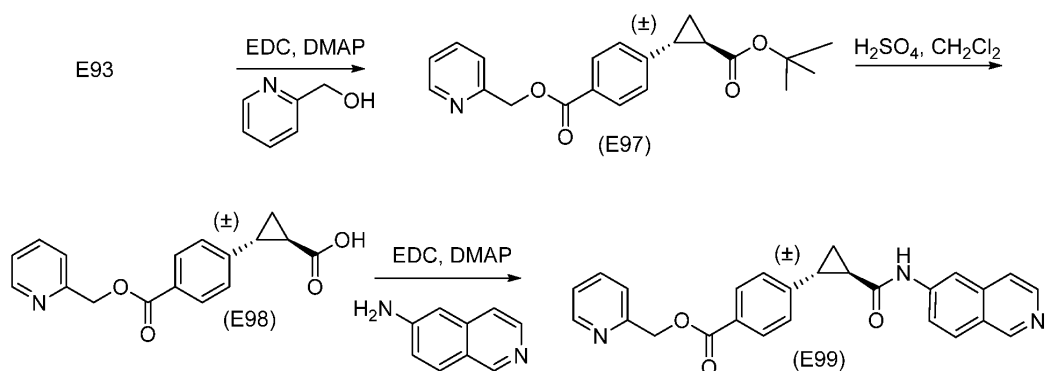
[0731]

[0732]

[0733]



[0735] [반응식 4]



[0736]

[0737] 트랜스-4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E93)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. DMSO에 용해된 (E)-4-(3-(*tert*-부톡시)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조산(E92)을 첨가하고, 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 냉 EtOAc 및 HCl(1 N)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5% MeOH- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E93)을 얻었다.

[0738]

트랜스-벤질 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E94)의 제조. 0℃로 냉각된 DMF 중 트랜스-4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E93)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 하에서 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음, 브롬화벤질을 첨가하고, 용액을 승온시키고, 2-3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/HCl(1 N)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-벤질 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E94)를 얻었다.

[0739]

트랜스-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E95)의 제조. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스-벤질 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E94)에 TFA를 첨가하고, 용액을 실온에서 3-6 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 0-5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E95)을 얻었다.

[0740]

트랜스-벤질 4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E96)의 제조. 피리딘 중 트랜스-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E95)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-벤질 4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E96)를 얻었다.

[0741]

트랜스-피리딘-2-일메틸 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E97)의 제조. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스-4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E93)에 EDC, DMAP 및 피리딘-2-일메탄올을 첨가하고, 용액을 7 시간 동안 실온에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-60%-70% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-벤질 피리딘-2-일메틸 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E97)를 얻었다.

[0742]

트랜스-2-(4-((피리딘-2-일메톡시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E98)의 제조. 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스-벤질 피리딘-2-일메틸 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E97)에 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 첨가하고, 용액을 실온으로 승온시키고, 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화) 중에 취하고, HCl(1 N)을 사용하여 pH를 5로 조정하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜 트랜스-피리딘-2-일메틸 4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E98)를 얻었다.

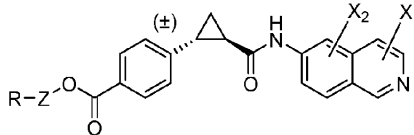
[0743]

트랜스-피리딘-2-일메틸 4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E99)의 제조. 피리딘 중 트랜스-2-(4-((피리딘-2-일메톡시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E98)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴

놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 피리딘-2-일메틸 4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E99)를 얻었다.

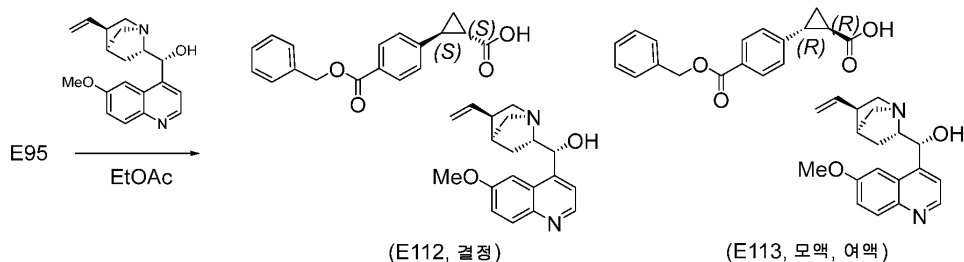
반응식 3 및 4에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E100-E111(하기 표 5 참조)을 합성할 수 있었다.

[표 5]

|  |                                                                                     |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                                | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E96                                                                               |    | H              | H              |
| E99                                                                               |    | H              | H              |
| E100                                                                              |    | 1-OH           | H              |
| E100.1                                                                            |    | 1-OH           | H              |
| E101                                                                              |   | 1-Cl           | H              |
| E102                                                                              |  | H              | 5-F            |
| E103                                                                              |  | 4-Cl           | H              |
| E104                                                                              |  | H              | 7-Cl           |
| E104.1                                                                            |  | H              | 7-Cl           |
| E105                                                                              |  | H              | H              |
| E106                                                                              |  | 3-F            | H              |
| E107                                                                              |  | 1-OH           | 4-Cl           |
| E108                                                                              |  | H              | H              |
| E109                                                                              |  | 1-OH           | H              |
| E110                                                                              |  | H              | H              |
| E111                                                                              |  | H              | 5-Cl           |

실시예 4

[0748] [반응식 5]



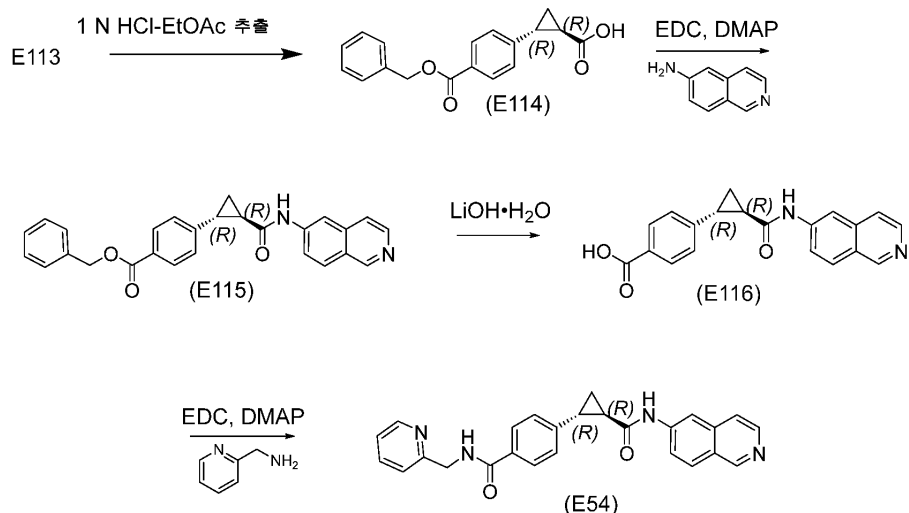
[0749]

[0750] (1*S*,2*S*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E112) 및 (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E113)의 제조. EtOAc 중 트랜스-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E95)에 (R)-(6-메톡시퀴놀린-4-일)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메탄올(퀸인)을 첨가하고, 용액을 80-85℃로 가열하였다. 용액을 담은 둥근 바닥 플라스크를 코르크 링으로 옮기고, 실온으로 냉각시켰다. 2일에 걸쳐 결정이 형성되었다. 여액을 제거하여 (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E113, 44%, 92% RR, 8% SS)을 얻었다. 결정이 (1*S*,2*S*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E112 59% SS, 41% RR)을 제공하였다.

[0751]

(1*S*,2*S*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E103)의 제조. EtOAc 중 트랜스-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산에 (R)-(6-메톡시퀴놀린-4-일)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-비닐퀴누클리딘-2-일)메탄올(퀸인)을 첨가하고, 용액을 80-85℃로 가열하였다. 용액을 담은 둥근 바닥 플라스크를 코르크 링에 옮기고, 실온으로 냉각시켰다. 결정이 1일에 걸쳐 형성되었다. 여액을 제거하여 (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E113, 60%, 64% RR, 35% SS)을 얻었고, 뒤에 남은 결정은 (1*S*,2*S*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E112, 84% SS, 16% RR)이었다. E112를 추가 2 회 EtOAc로부터 재결정화시켜 (1*S*,2*S*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E112, 98% SS, 2% RR)을 얻었다.

[0752] [반응식 6]



[0753]

[0754] (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E114)의 제조. (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 퀸인 염(E113)을 EtOAc에 용해시키고, HCl(1 N)로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜 (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E114)을 얻었다.

[0755]

벤질 4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E115)의 제조. 피리딘 중 (1*R*,2*R*)-2-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E114)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수

한 벤질 4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E115)를 얻었다.

[0756]

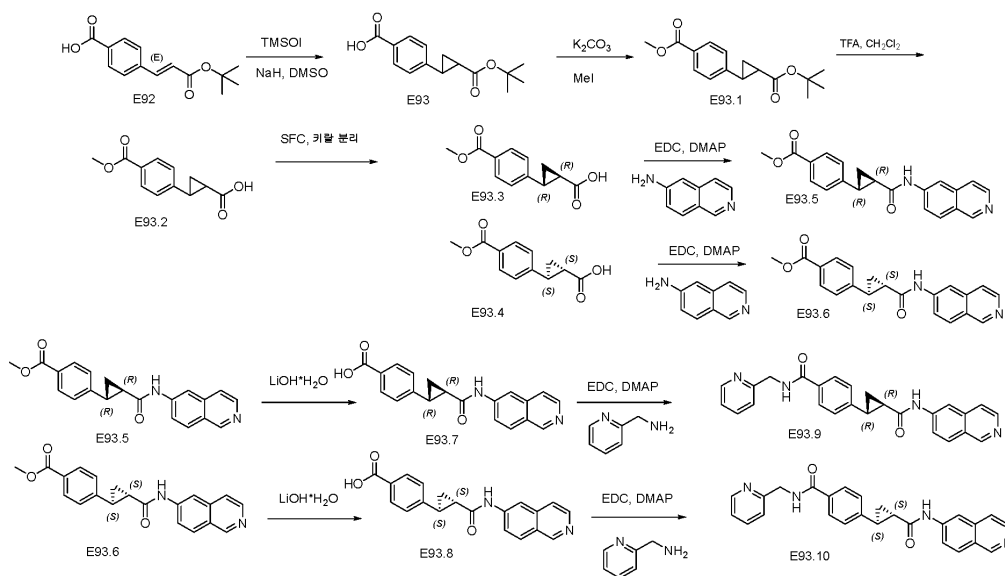
4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산(E116)의 제조. 0℃에서 THF-H<sub>2</sub>O 중 4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E115)에 LiOH·H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 용액을 24 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 HCl(1 N)을 사용하여 pH 5로 산성화시키고, 고체를 여과하여 4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산(E116)을 얻었다.

[0757]

4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E54)의 제조. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산(E116)에 EDC, DMAP 및 2-피콜릴아민을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 4-((1*R*,2*R*)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E54)를 얻었다.

[0758]

[반응식 6.1] 초임계 유체 컬럼 크로마토그래피(SFC)를 통한 R,R 및 S,S 거울상이성체의 합성

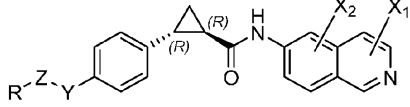
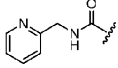
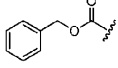
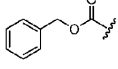


[0759]

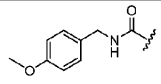
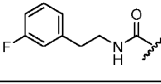
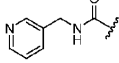
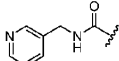
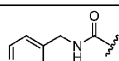
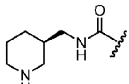
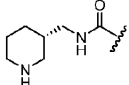
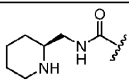
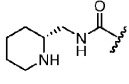
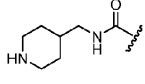
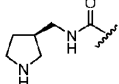
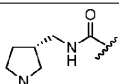
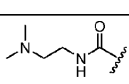
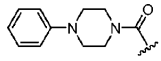
[0760]

반응식 6에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E69를 제조하였고, E56, E56.1, E90 및 E115.1 및 E117-E138(하기 표 6 참조)을 합성할 수 있었다.

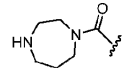
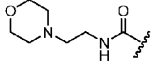
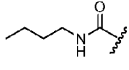
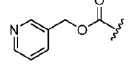
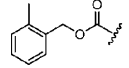
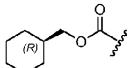
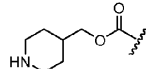
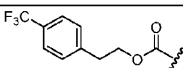
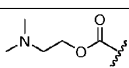
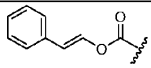
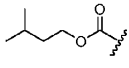
[0761] [표 6]

|  |                                                                                   |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-Y-                                                                            | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E54                                                                               |  | H              | H              |
| E115                                                                              |  | H              | H              |
| E115.1                                                                            |  | H              | 5-F            |
| E116                                                                              |  | H              | H              |

[0762]

|       |                                                                                     |      |      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| E69   |    | H    | H    |
| E117  |    | H    | H    |
| E56   |    | H    | H    |
| E56.1 |    | H    | 5-F  |
| E118  |    | 1-OH | H    |
| E119  |    | 5-Cl | H    |
| E120  |    | H    | 7-F  |
| E121  |    | H    | H    |
| E122  |   | H    | H    |
| E123  |  | 1-OH | 7-Cl |
| E124  |  | H    | 7-Br |
| E125  |  | H    | H    |
| E126  |  | H    | H    |
| E127  |  | 1-OH | 4-Cl |
| E128  |  | H    | H    |

[0763]

|      |                                                                                     |      |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|
| E90  |    | H    | H |
| E129 |    | H    | H |
| E130 |    | 1-OH | H |
| E131 |    | 3-Cl | H |
| E132 |    | 1-F  | H |
| E133 |    | H    | H |
| E134 |    | H    | H |
| E135 |    | 5-Cl | H |
| E136 |    | 4-F  | H |
| E137 |   | H    | H |
| E138 |  | H    | H |

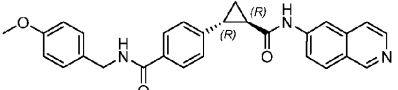
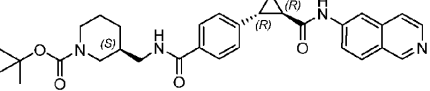
[0764]

[0765]

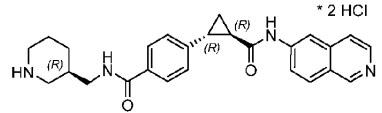
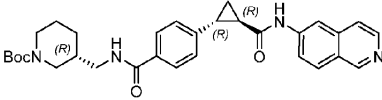
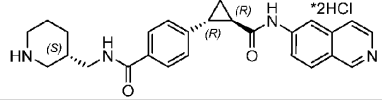
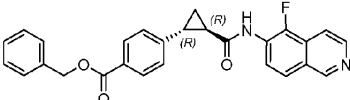
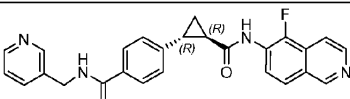
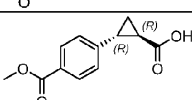
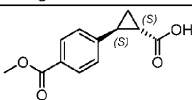
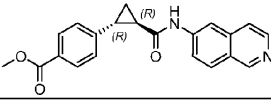
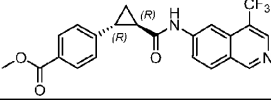
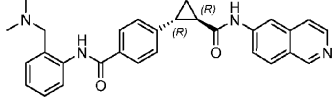
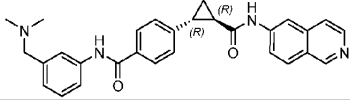
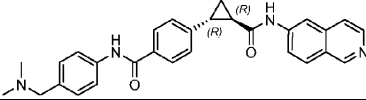
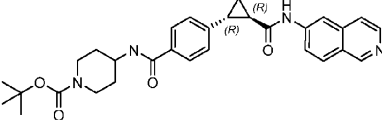
반응식 6.1에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, E138.1-E138.41(하기 표 6.1 참조)을 합성하였다.

[0766]

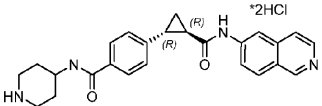
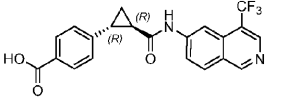
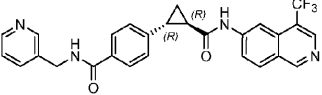
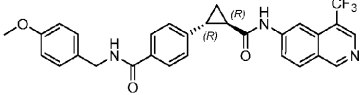
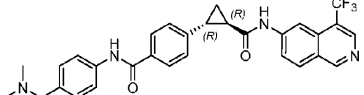
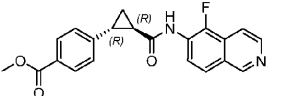
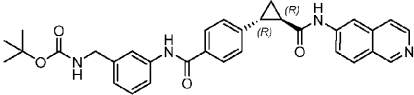
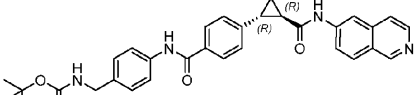
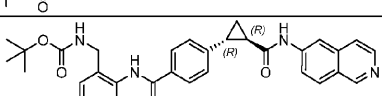
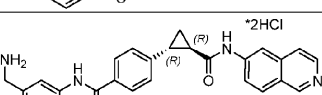
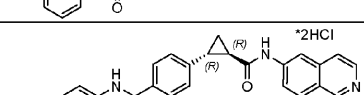
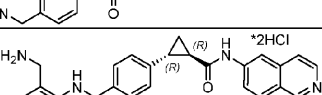
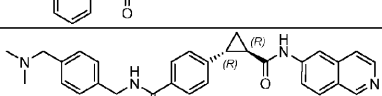
[표 6.1]

| 실시예    | 구조: - <i>R,R</i> and <i>S,S</i> -4-치환된 유사체 (이하)                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E138.1 |  |
| E138.2 |  |

[0767]

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E138.3  |    |
| E138.4  |    |
| E138.5  |    |
| E138.6  |    |
| E138.7  |    |
| E138.8  |     |
| E138.9  |     |
| E138.10 |    |
| E138.11 |   |
| E138.12 |   |
| E138.13 |  |
| E138.14 |  |
| E138.15 |  |

[0768]

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E138.16 |     |
| E138.17 |     |
| E138.18 |     |
| E138.19 |     |
| E138.20 |     |
| E138.21 |     |
| E138.22 |    |
| E138.23 |   |
| E138.24 |  |
| E138.25 |   |
| E138.26 |   |
| E138.27 |   |
| E138.28 |  |

[0769]

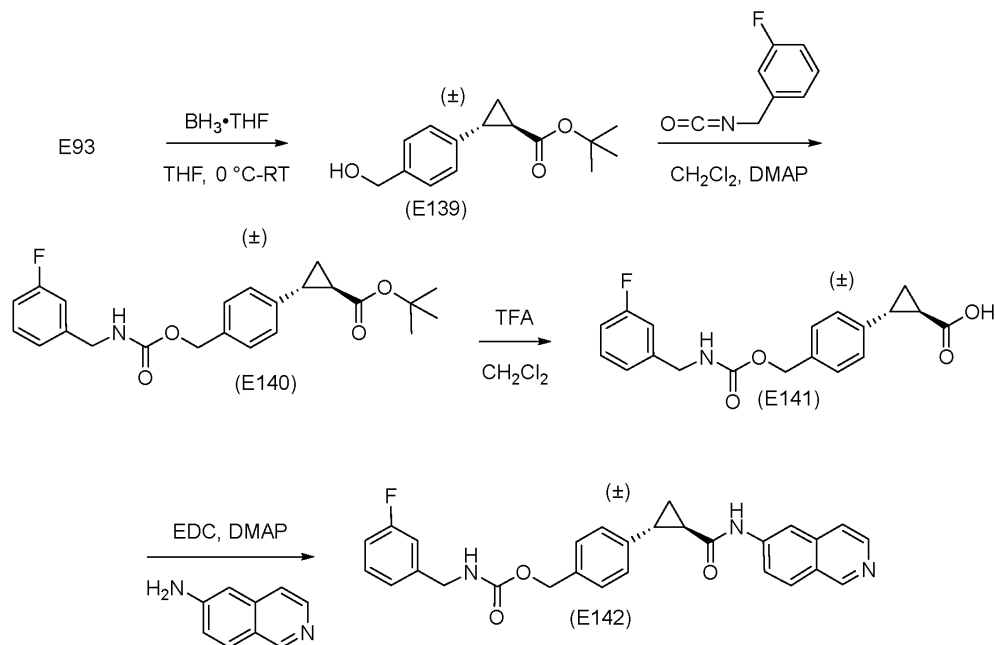
|         |  |
|---------|--|
| E138.29 |  |
| E138.30 |  |
| E138.31 |  |
| E138.32 |  |
| E138.33 |  |
| E138.34 |  |
| E138.35 |  |
| E138.36 |  |
| E138.37 |  |
| E138.38 |  |
| E138.39 |  |
| E138.40 |  |

[0770]

[0771]

실시예 5

[0772] [반응식 7]



[0773]

[0774] *트랜스-tert-부틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E139)의 제조.* N<sub>2</sub> 분위기 하에서 0 °C로 냉각된 THF 중 트랜스-4-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E93)에 BH<sub>3</sub>-THF를 첨가하고, 용액을 실온으로 승온시켰다. 5 시간 후, 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-30% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-*tert*-부틸 2-((히드록시메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E139)를 얻었다.

[0775]

*트랜스-tert-부틸 2-(4-(((3-플루오로벤질)카르바모일)옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E140)의 제조.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스-*tert*-부틸 2-((히드록시메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E139)에 DMAP 및 1-플루오로-3-(이소시아네이트메틸)벤젠을 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc-NH<sub>4</sub>Cl에 붓고, 추출, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-30% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 트랜스-*tert*-부틸 2-(4-(((3-플루오로벤질)카르바모일)옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E140)를 얻었다.

[0776]

*트랜스-2-(4-(((3-플루오로벤질)카르바모일)옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E141)의 제조.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스-*tert*-부틸 2-(4-(((3-플루오로벤질)카르바모일)옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E140)에 TFA를 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 20% EtOAc-헥산, 2% AcOH로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-(((3-플루오로벤질)카르바모일)옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E141)을 얻었다.

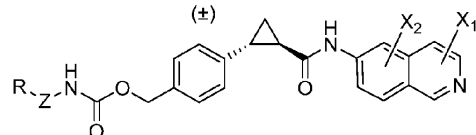
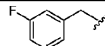
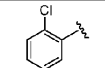
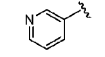
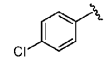
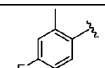
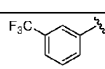
[0777]

*트랜스-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤질(3-플루오로벤질)카르바메이트(E142)의 제조.* 피리딘 중 트랜스-2-(4-(((3-플루오로벤질)카르바모일)옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E141)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤질(3-플루오로벤질)카르바메이트(E142)를 얻었다.

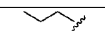
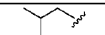
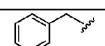
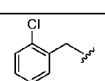
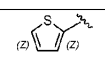
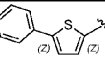
[0778]

반응식 7에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E143을 제조하였고, E144-E153(하기 표 7 참조)을 합성할 수 있었다.

[0779] [표 7]

|  |                                                                                   |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                              | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E142                                                                              |  | H              | H              |
| E143                                                                              |  | H              | H              |
| E144                                                                              |  | H              | H              |
| E145                                                                              |  | H              | H              |
| E146                                                                              |  | 1-OH           | H              |
| E147                                                                              |  | H              | 5-Cl           |

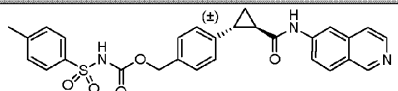
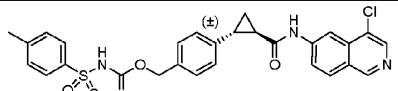
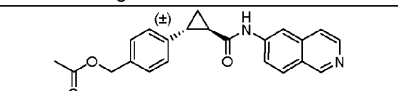
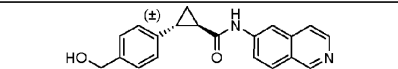
[0780]

|      |                                                                                     |      |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| E148 |    | H    | 7-F  |
| E149 |   | H    | H    |
| E150 |  | 1-OH | H    |
| E151 |  | 1-OH | 7-Cl |
| E152 |  | H    | 7-Br |
| E153 |  | H    | H    |

[0781]

[0782] 반응식 7에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E153.1-E153.4를 제조하였다(하기 표 7.1 참조).

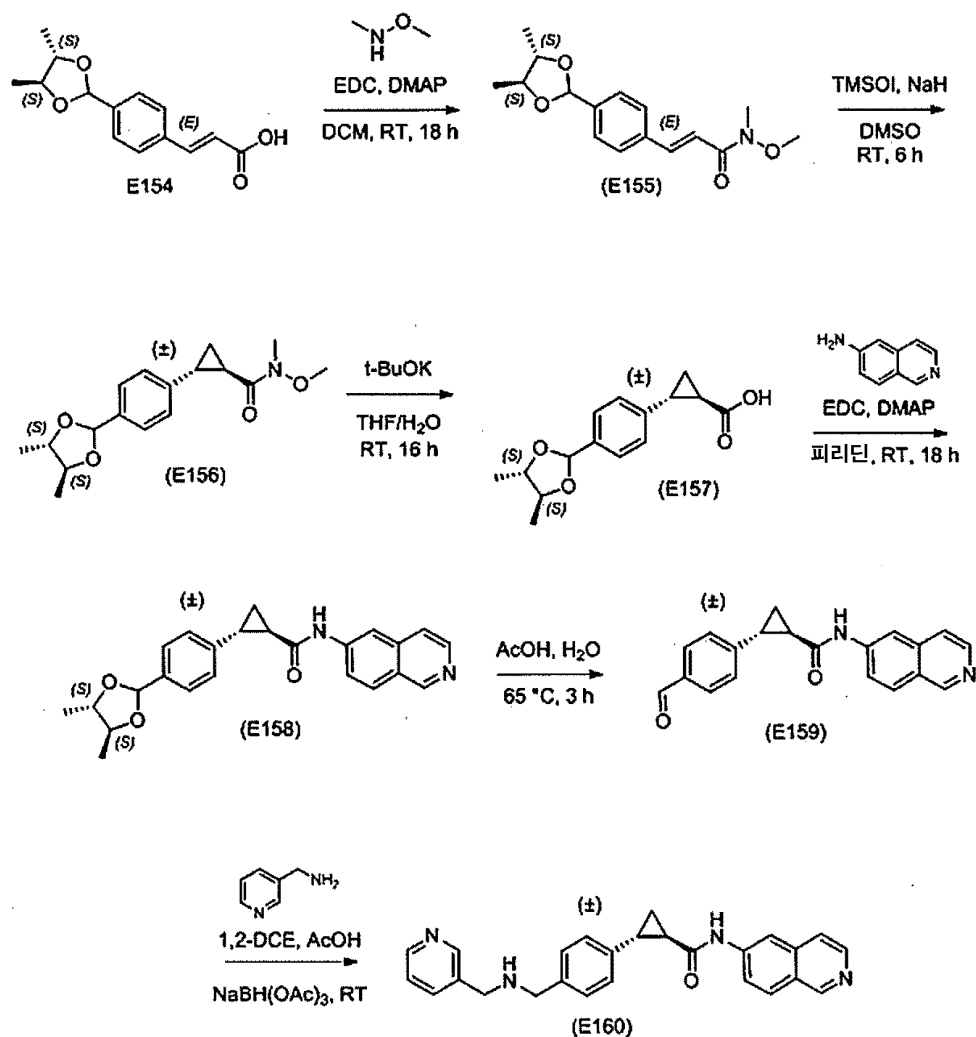
[0783] [표 7.1]

| 실시예    | 구조: -4-치환된 시클로프로필 유사체 (파라)                                                           |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E153.1 |  |
| E153.2 |  |
| E153.3 |  |
| E153.4 |  |

[0784]

[0785] 실시예 6

[0786] [반응식 8]



[0787]

[0788] (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-메톡시-N-메틸아크릴아미드(E155)의 제조. 무수 디클로로메탄 중 (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)아크릴산(E154)에 EDC, DMAP 및 N,O-디메틸히드록실아민을 첨가하고, 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 탈이온수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 0-2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-메톡시-N-메틸아크릴아미드(E155)를 얻었다.

[0789]

트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-메톡시-N-메틸시클로프로판-1-카르복사미드(E156)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. DMSO에 용해된 (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-메톡시-N-메틸아크릴아미드(E155)를 적가하고, 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 탈이온수 위에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-메톡시-N-메틸시클로프로판-1-카르복사미드(E156)를 얻었다.

[0790]

트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E157)의 제조. 디에틸 에테르 및 탈이온수 중 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-메톡시-N-메틸시클로프로판-1-카르복사미드(E156)에 칼륨 t-부톡사이드를 첨가하고, 실온에서 16 시간 교반하였다. HCl(1 N)을 사용하여 pH를 5로 조정하고, 수층을 EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시켜 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E157)을 얻었다.

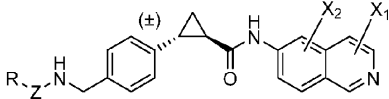
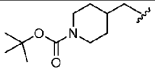
[0791] 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E158)의 제조. 무수 피리딘 중 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E157)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E158)를 얻었다.

[0792] 트랜스-2-(4-포르밀페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E159)의 제조. 탈이온수 중 트랜스-2-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E158)의 현탁액에 AcOH를 첨가하고, 용액을 3 시간 동안 65°C로 가열하였다. 반응물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시켰다. 0-5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-포르밀페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E159)를 얻었다.

[0793] 트랜스-N-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드(E160)의 제조. 무수 1,2-디클로로에탄 중 트랜스-2-(4-포르밀페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E159)에 피리딘-3-일메탄아민을 첨가하고, 용액을 30 분 동안 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-N-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드(E160)를 얻었다.

[0794] 반응식 8에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E161-E162.2를 제조하였고, E163-E165(하기 표 8 참조)를 합성할 수 있었다.

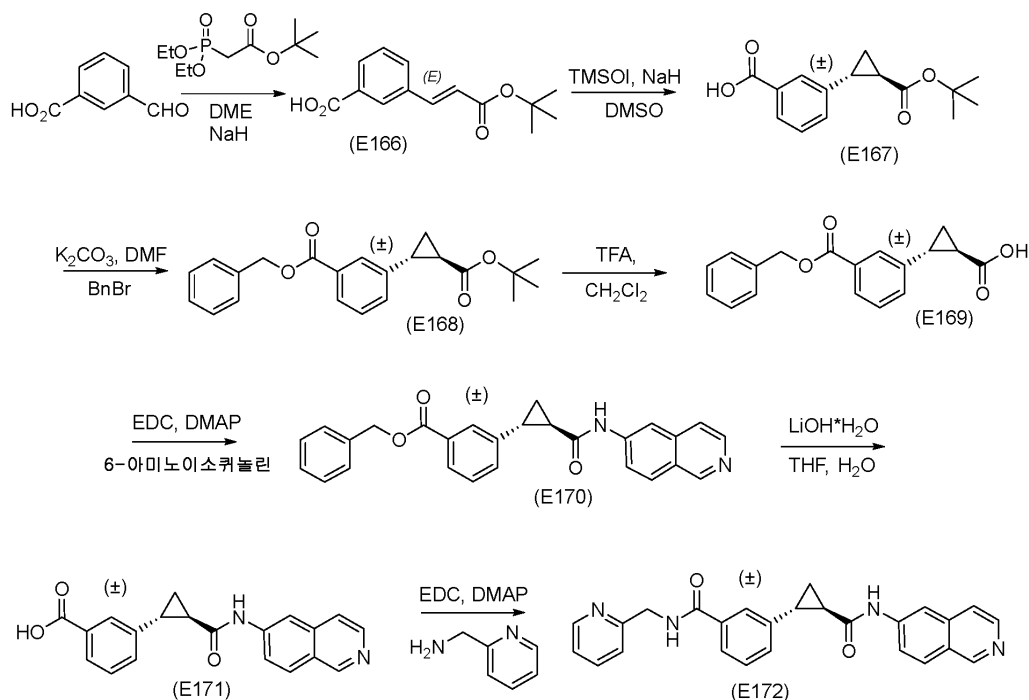
[0795] [표 8]

|  |                                                                                     |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                                 | R-Z-                                                                                | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E160                                                                                |  | H              | H              |
| E161                                                                                |  | H              | H              |
| E-162.1                                                                             |  | H              | H              |
| E162.2                                                                              |  | H              | H              |
| E163                                                                                |  | H              | H              |
| E164                                                                                |  | H              | H              |
| E165                                                                                |  | H              | H              |

[0796]

[0797] 실시예 7

[0798] [반응식 9]



[0799]

[0800]

(E)-3-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조산(E166)의 제조. 0℃로 냉각된 1,2-디메톡시에탄 중 3-포르밀 벤조산 및 tert-부틸디에틸 포스포노아세테이트에 NaH를 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 1 시간 동안 0℃에서 그리고 2.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 HCl(1 N)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 15% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 (E)-3-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조산(E166)을 얻었다.

[0801]

트랜스-3-(2-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E167)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 그 다음, DMSO 중 (E)-3-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조산(E166)을 첨가하고, 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 HCl(1 N) 및 EtOAc에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-3-(2-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E167)을 얻었다.

[0802]

트랜스-벤질 3-(2-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E168)의 제조. 0℃에서 DMF 중 트랜스-3-(2-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조산(E167)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하고, 용액을 40 분 동안 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 그 다음, 브롬화벤질을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 승온시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl(1 N)-EtOAc에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-벤질 3-(2-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E168)를 얻었다.

[0803]

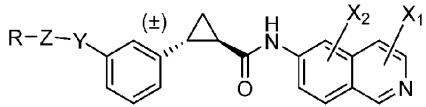
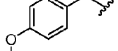
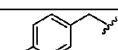
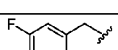
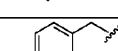
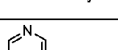
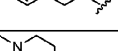
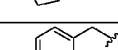
트랜스-벤질 2-(3-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E169)의 제조. 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스-벤질 3-(2-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로필)벤조에이트(E168)에 TFA를 첨가하고, 용액을 실온으로 승온시키고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-벤질 2-(3-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E169)을 얻었다.

[0804]

트랜스-벤질 3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E170)의 제조. 피리딘 중 트랜스-벤질 2-(3-((벤질옥시)카르보닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E169)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-벤질 3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E170)를 얻었다.

- [0805] *트랜스-벤질 3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산(E171)의 제조.* THF 및 H<sub>2</sub>O 중 트랜스-벤질 3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E170)에 LiOH·H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 용액을 2.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. pH=5가 될 때까지 HCl(1 N)을 첨가하고, 그 다음, EtOAc를 첨가하여 침전시켰다. 고체를 여과하고, 물 및 Et<sub>2</sub>O로 세정하고, 건조시켜 트랜스-벤질 3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산(E171)을 얻었다.
- [0806] *트랜스-3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E172)의 제조.* 피리딘 중 트랜스-벤질 3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산(E171)에 EDC, DMAP 및 2-피콜릴아민을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 그 다음, 용액을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5-9% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-3-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아미드(E172)를 얻었다.
- [0807] 반응식 9에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E173-E175를 제조하였고, E176-E186(하기 표 9 참조)을 합성할 수 있었다.

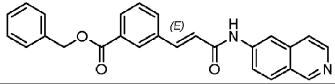
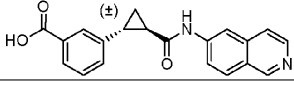
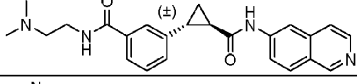
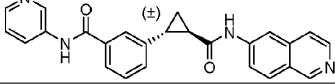
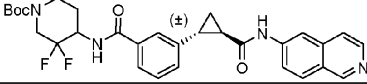
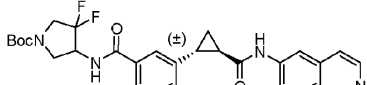
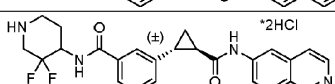
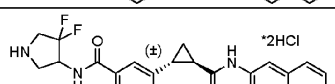
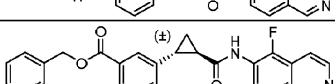
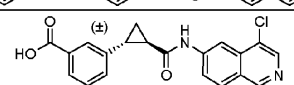
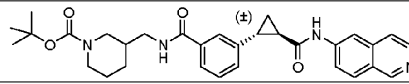
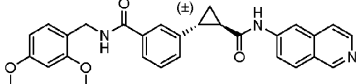
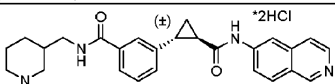
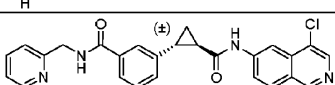
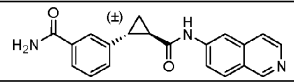
[0808] [표 9]

|  |                                                                                     |          |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                                | Y        | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> |
| E170                                                                              |    | -OC(O)-  | H              | H              |
| E172                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              |
| E173                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              |
| E174                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              |
| E175                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              |
| E176                                                                              |    | -OC(O)-  | 5-F            | H              |
| E177                                                                              |    | -OC(O)-  | H              | H              |
| E178                                                                              |    | -OC(O)-  | 4-Cl           | H              |
| E179                                                                              |   | -NHC(O)- | H              | H              |
| E180                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              |
| E181                                                                              |  | -NHC(O)- | 1-OH           | 5-Cl           |
| E182                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              |
| E183                                                                              |  | -NHC(O)- | 4-Cl           | H              |
| E184                                                                              |  | -NHC(O)- | 4-F            | H              |
| E185                                                                              |  | -NHC(O)- | 3-Me           | H              |
| E186                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              |

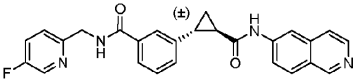
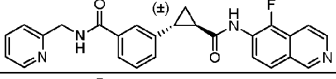
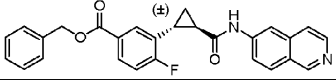
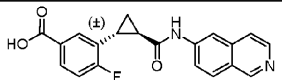
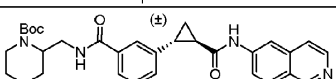
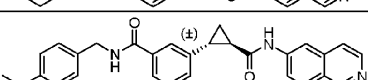
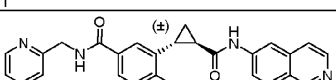
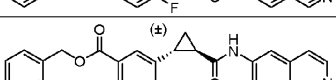
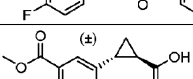
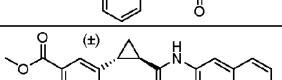
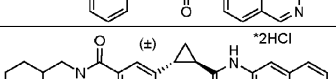
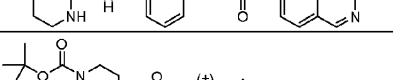
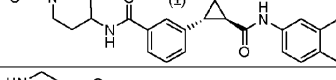
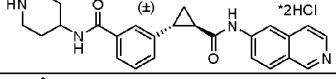
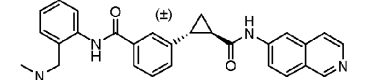
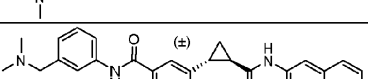
[0809]

[0810] 반응식 9에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E186.1-E186.36도 제조하였다(하기 표 9.1 참조).

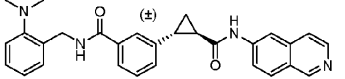
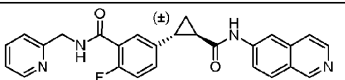
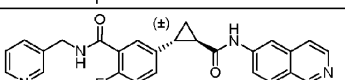
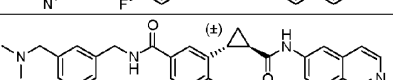
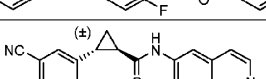
[0811] [표 9.1]

| 실시예     | 구조: -3-치환된 시클로프로필 유사체 (메타)                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E186.1  |    |
| E186.2  |     |
| E186.3  |    |
| E186.4  |    |
| E186.5  |    |
| E186.6  |    |
| E186.7  |    |
| E186.8  |    |
| E186.9  |   |
| E186.10 |   |
| E186.11 |  |
| E186.12 |  |
| E186.13 |  |
| E186.14 |  |
| E186.15 |   |

[0812]

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E186.16 |    |
| E186.17 |    |
| E186.18 |    |
| E186.19 |     |
| E186.20 |    |
| E186.21 |    |
| E186.22 |    |
| E186.23 |    |
| E186.24 |     |
| E186.25 |     |
| E186.26 |   |
| E186.27 |  |
| E186.28 |  |
| E186.29 |  |
| E186.30 |  |
| E186.31 |  |

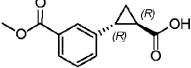
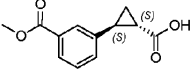
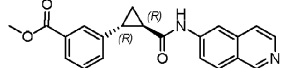
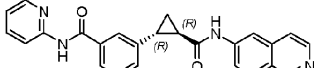
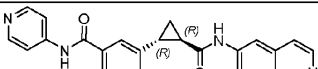
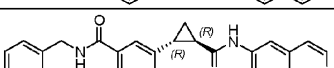
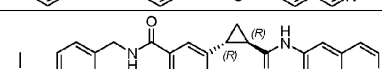
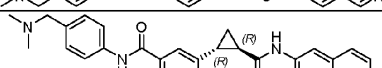
[0813]

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E186.32 |  |
| E186.33 |  |
| E186.34 |  |
| E186.35 |  |
| E186.36 |   |

[0814]

[0815] 반응식 6.1에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질(E-166)로 대체하여, 화합물 E186.37-E186.44를 제조하였다(하기 표 9.2 참조).

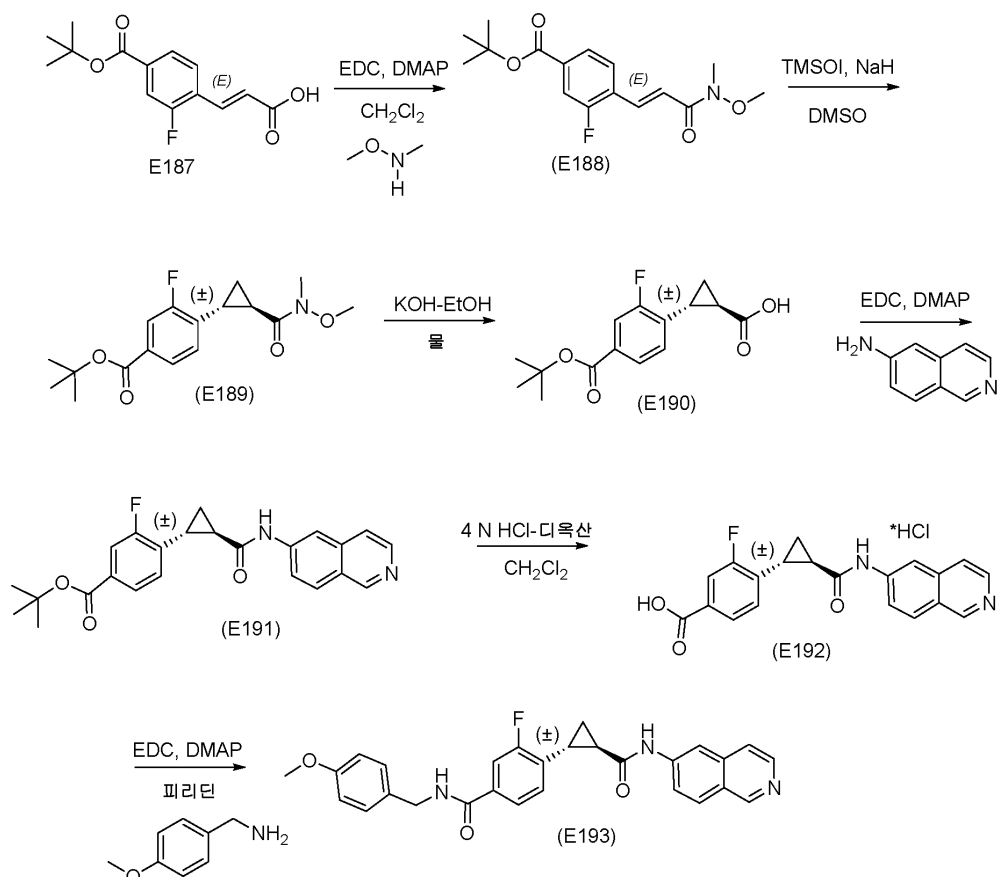
[0816] [표 9.2]

| 실시예     | 구조: - <i>R,R</i> 및 <i>S,S</i> -3-치환된 시클로프로필 유사체 ( <i>메타</i> )                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| E186.37 |    |
| E186.38 |    |
| E186.39 |   |
| E186.40 |   |
| E186.41 |   |
| E186.42 |   |
| E186.43 |   |
| E186.44 |  |

[0817]

[0818] 실시예 8

[0819] [반응식 10]



[0820]

[0821] *tert*-부틸 (E)-3-플루오로-4-(3-(메톡시(메틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(E188)의 제조. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 (E)-3-(4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-플루오로페닐)아크릴산(E187)에 EDC, DMAP 및 N,O-디메틸히드록실아민을 첨가하고, 용액을 6.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 HCl(1 N)의 냉(0℃) 용액에 붓고, EtOAc로 더 추출하였다. 유기물을 NaCl(포화)로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-50% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, *tert*-부틸 (E)-3-플루오로-4-(3-(메톡시(메틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(E188)를 얻었다.

[0822]

트랜스-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(2-(메톡시(메틸)카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E189)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, DMSO 중 *tert*-부틸 (E)-3-플루오로-4-(3-(메톡시(메틸)아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(E188)를 첨가하고, 용액을 3.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 HCl(1 N) 및 EtOAc(0℃로 냉각됨)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-50% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(2-(메톡시(메틸)카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E189)를 얻었다.

[0823]

트랜스-2-(4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E190)의 제조. EtOH 중 *tert*-부틸 3-플루오로-4-(2-(메톡시(메틸)카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E189)에 수증 KOH의 용액을 첨가하고, 용액을 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 HCl(1 N) 및 EtOAc에 붓고, EtOAc로 더 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E190)을 얻었다.

[0824]

트랜스-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E191)의 제조. 피리딘 중 트랜스-2-(4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E190)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 트랜스-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E191)를 얻었다.

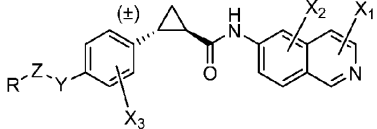
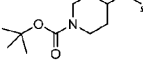
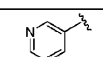
다.

[0825] 트랜스-3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산 히드로클로라이드(E192)의 제조.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 트랜스-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E191)에 HCl(디옥산 중 4 N)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되도록 두었다. 용매를 증발시키고, 화합물을 고진공 상에서 건조시켜 트랜스-3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산 히드로클로라이드(E192)를 얻었다.

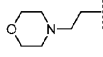
[0826] 트랜스-3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(4-메톡시벤질)벤즈아미드(E193)의 제조. 피리딘 중 트랜스-3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산 히드로클로라이드(E192)에 EDC, DMAP 및 4-메톡시벤질아민을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을  $\text{NaHCO}_3$ (포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과 및 증발시켰다. 5% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-3-플루오로-4-(2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)-*N*-(4-메톡시벤질)벤즈아미드(E193)를 얻었다.

[0827] 반응식 10에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E194-E195.2를 제조하였고, E191.1 및 E196-E206(하기 표 10 참조)을 합성할 수 있었다.

[0828] [표 10]

|  |                                                                                     |          |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                                | Y        | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> |
| E193                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              | 3-F            |
| E194                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              | 3-F            |
| E195                                                                              |    | -NHC(O)- | H              | H              | 3-F            |
| E195.1                                                                            |    | -NHC(O)- | H              | H              | 2-F            |
| E195.2                                                                            |    | -NHC(O)- | H              | H              | 2-F            |
| E196                                                                              |    | -OC(O)-  | H              | H              | 3-F            |
| E197                                                                              |   | -OC(O)-  | 1-OH           | 4-Cl           | 2-Cl           |
| E198                                                                              |  | -OC(O)-  | 4-Cl           | H              | 2-F            |
| E199                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | 5-F            | 3-Cl           |
| E200                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              | 2-F            |
| E201                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              | 3-F            |
| E202                                                                              |  | -NHC(O)- | 1-OH           | 5-Cl           | 2-OMe          |
| E203                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              | 2-F            |
| E204                                                                              |  | -NHC(O)- | H              | H              | 2-F            |

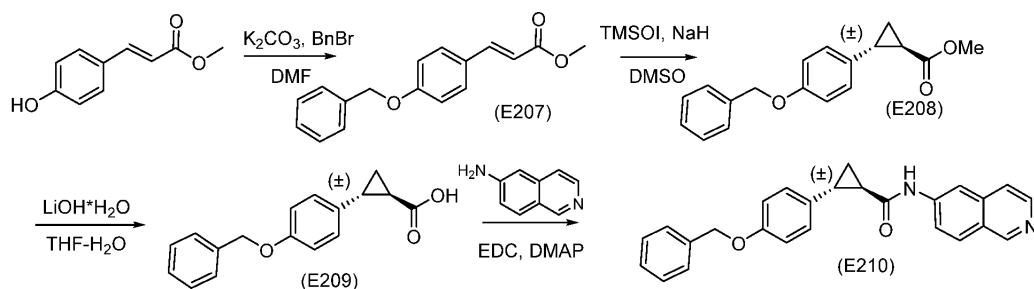
[0829]

|        |                                                                                     |          |   |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|---|------|-------------------|
| E205   |  | -NHC(O)- | H | 5-Cl | 2-CF <sub>3</sub> |
| E206   |  | -NHC(O)- | H | H    | 3-OMe             |
| E191.1 |  | -OC(O)-  | H | H    | H                 |

[0830]

[0831] 실시예 9

[0832] [반응식 11]



[0833]

[0834] 메틸 (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴레이트(E207)의 제조. 0℃에서 DMF 중 메틸 (E)-3-(4-히드록시페닐)아크릴레이트에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하고, 용액을 30 분 동안 0℃에서 교반하였다. 그 다음, 브롬화벤질을 첨가하고, 반응물을 실온으로 승온시키고, N<sub>2</sub> 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 HCl(1 N) 및 EtOAc에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-70% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴레이트(E207)를 얻었다.

[0835]

트랜스-메틸-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E208)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음, DMSO 중 (E)-3-(4-(벤질옥시)페닐)아크릴레이트(E207)의 용액을 첨가하고, 반응물을 추가 3 시간 동안 교반하고, HCl(1 N) 및 EtOAc에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-10% EtOAc-헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-메틸-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E208)를 얻었다.

[0836]

트랜스-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E209)의 제조. THF 및 물 중 트랜스-메틸-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E208)에 LiOH·H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 반응물을 4 일 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 HCl(1 N) 및 EtOAc에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 20% EtOAc-헥산 0.2% AcOH로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 트랜스-2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E209)을 얻었다.

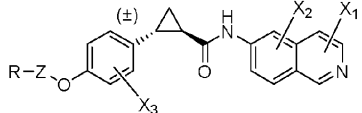
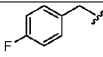
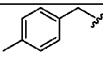
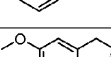
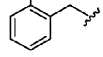
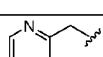
[0837]

트랜스-2-(4-(벤질옥시)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E210)의 제조. 피리딘 중 2-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E209)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜 트랜스-2-(4-(벤질옥시)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E210)를 얻었다.

[0838]

반응식 11에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E211-E221(하기 표 11 참조)을 합성할 수 있었다.

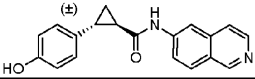
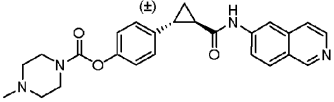
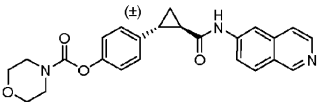
[0839] [표 11]

|  |                                                                                     |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z                                                                                 | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> |
| E210                                                                              |    | H              | H              | H              |
| E211                                                                              |    | H              | H              | H              |
| E212                                                                              |    | H              | 5-F            | H              |
| E213                                                                              |    | 4-Cl           | H              | 3-F            |
| E214                                                                              |    | H              | H              | 2-F            |
| E215                                                                              |    | 1-OH           | H              | H              |
| E216                                                                              |    | H              | 5-Cl           | 3-F            |
| E217                                                                              |    | 3-Cl           | H              | H              |
| E218                                                                              |    | H              | 7-Cl           | H              |
| E219                                                                              |   | H              | H              | H              |
| E220                                                                              |  | H              | H              | H              |
| E221                                                                              |  | H              | 5-F            | 3-F            |

[0840]

[0841] 반응식 11에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E221.1-E221.3(하기 표 11.1 참조)을 제조하였다.

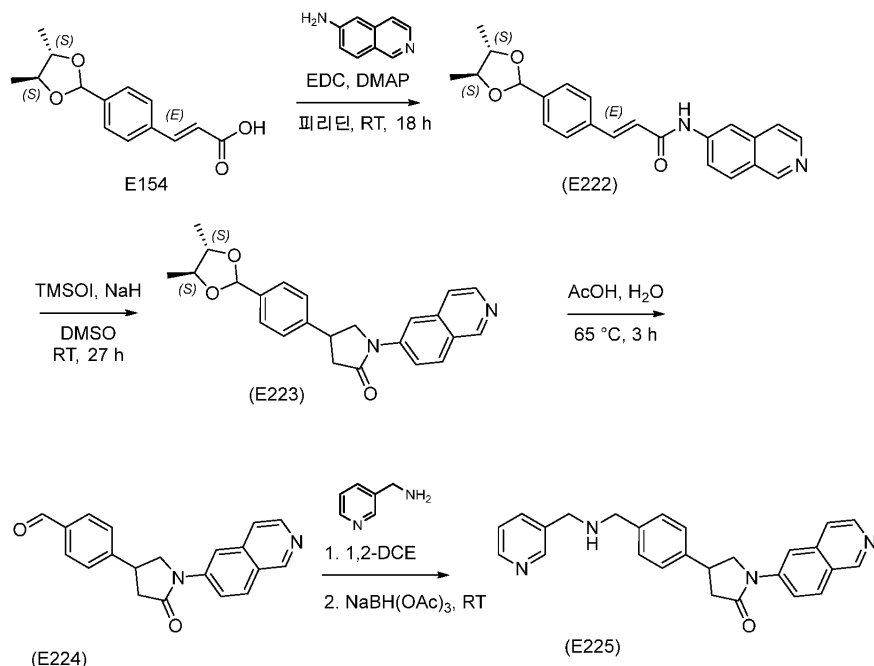
[0842] [표 11.1]

| 실시예    |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E221.1 |   |
| E221.2 |  |
| E221.3 |   |

[0843]

[0844] 실시예 10

[0845] [반응식 12]



[0846]

[0847] (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)아크릴아미드(E222)의 제조. 무수 피리딘 중 (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)아크릴산(E154)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)아크릴아미드(E222)를 얻었다.

[0848]

4-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-1-(이소퀴놀린-6-일)피롤리딘-2-온(E223)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. DMSO에 용해된 (E)-3-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)아크릴아미드(E222)를 적가하고, 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 탈이온수 위에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 4-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-1-(이소퀴놀린-6-일)피롤리딘-2-온(E223)을 얻었다.

[0849]

4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤즈알데히드(E224)의 제조. 탈이온수 중 4-(4-((4S,5S)-4,5-디메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐)-1-(이소퀴놀린-6-일)피롤리딘-2-온(E223)의 현탁액에 AcOH를 첨가하고, 3 시간 동안 65 °C에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> (포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤즈알데히드(E224)를 얻었다.

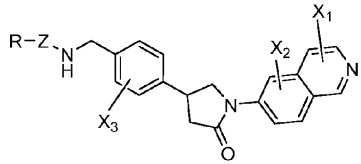
[0850]

1-(이소퀴놀린-6-일)-4-(4-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)페닐)피롤리딘-2-온(E225)의 제조. 무수 1,2-디클로로에탄 중 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤즈알데히드(E224)에 피리딘-3-일메탄아민을 첨가하고, 용액을 30 분 동안 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> (포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 1-(이소퀴놀린-6-일)-4-(4-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)페닐)피롤리딘-2-온(E225)을 얻었다.

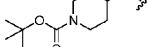
[0851]

반응식 12에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E226-E228(하기 표 12)을 제조하였다.

[0852] [표 12]

|  |                                                                                   |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                              | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> |
| E225                                                                              |  | H              | H              | H              |

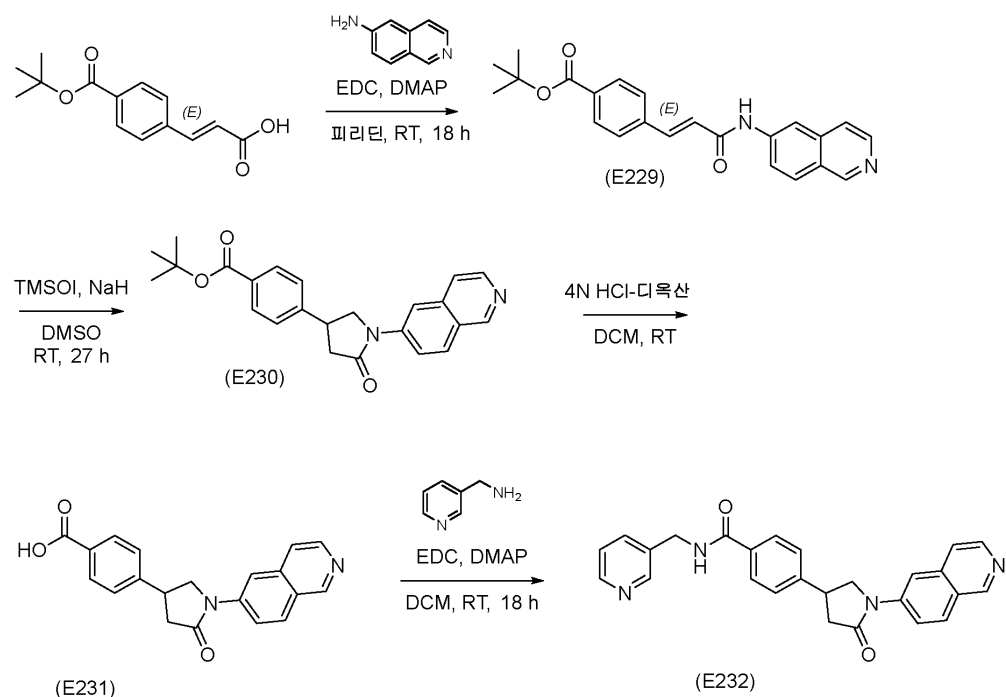
[0853]

|      |                                                                                   |   |   |   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| E226 |  | H | H | H |
| E227 |  | H | H | H |
| E228 |  | H | H | H |

[0854]

[0855] 실시예 11

[0856] [반응식 13]



[0857]

[0858] *tert*-부틸 (E)-4-(3-(이소퀴놀린-6-일아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(E229)의 제조. 무수 피리딘 중 (E)-3-(4-(*tert*-부톡시카르보닐)페닐)아크릴산에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 0-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 *tert*-부틸 (E)-4-(3-(이소퀴놀린-6-일아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(E229)를 얻었다.

[0859] *tert*-부틸 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤조에이트(E230)의 제조. DMSO 중 TMSOI에 NaH를 첨가하고, 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. DMSO에 용해된 *tert*-부틸 (E)-4-(3-(이소퀴놀린-6-일아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)벤조에이트(E229)를 적가하고, 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 탈이온수 위에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시켰다. 0-5%

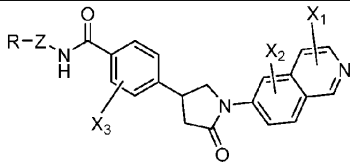
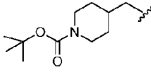
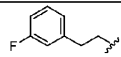
MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 *tert*-부틸 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤조에이트(E230)를 얻었다.

[0860] 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤조산(E231)의 제조. 디클로로메탄 중 *tert*-부틸 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤조에이트(E230)에 디옥산 중 4M HCl을 첨가하고, 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 순수한 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤조산(E231)을 얻었다.

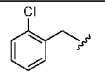
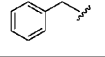
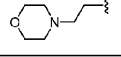
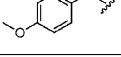
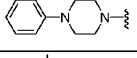
[0861] 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드(E232)의 제조. 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)벤조산(E231)에 EDC, DMAP 및 피리딘-3-일메탄아민을 첨가하고, 용액을 7 시간 동안 실온에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 4-(1-(이소퀴놀린-6-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드(E232)를 얻었다.

[0862] 반응식 13에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E233-E234.2를 제조하였고, E235-E243(하기 표 13 참조)을 합성할 수 있었다.

[0863] [표 13]

|  |                                                                                     |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 실시예                                                                               | R-Z-                                                                                | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> |
| E232                                                                              |  | H              | H              | H              |
| E233                                                                              |  | H              | H              | H              |
| E234.1                                                                            |  | H              | H              | H              |
| E234.2                                                                            |  | H              | H              | H              |
| E235                                                                              |  | H              | H              | H              |
| E236                                                                              |  | H              | H              | 3-F            |

[0864]

|      |                                                                                     |      |     |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|------|
| E237 |  | 1-OH | 5-F | H    |
| E238 |  | H    | H   | 3-Me |
| E239 |  | 4-Cl | H   | H    |
| E240 |  | 5-F  | H   | 2-Cl |
| E241 |  | H    | H   | H    |
| E242 |  | 5-F  | H   | 2-F  |
| E243 |  | H    | H   | 3-F  |

[0865]

[0866] 반응식 13에 대해 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E243.1-E243.3을 제조하였다(하기 표 13.1 참조).

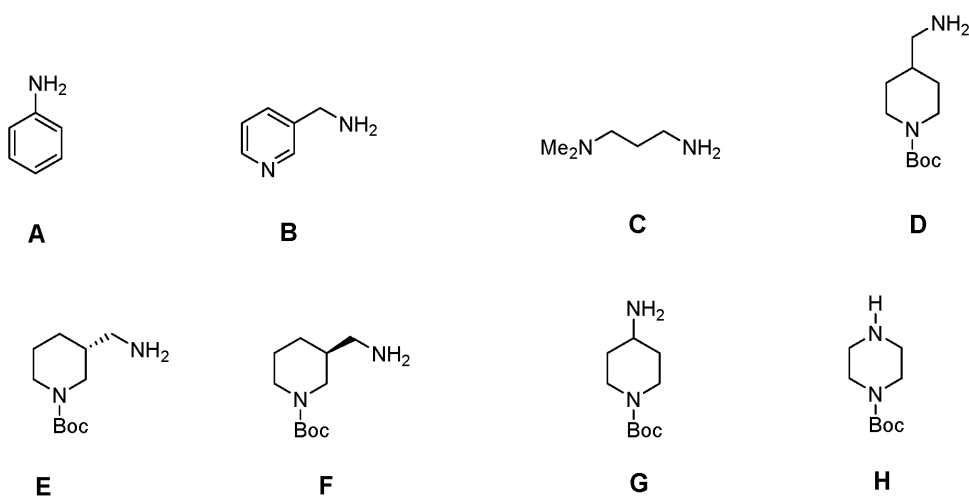
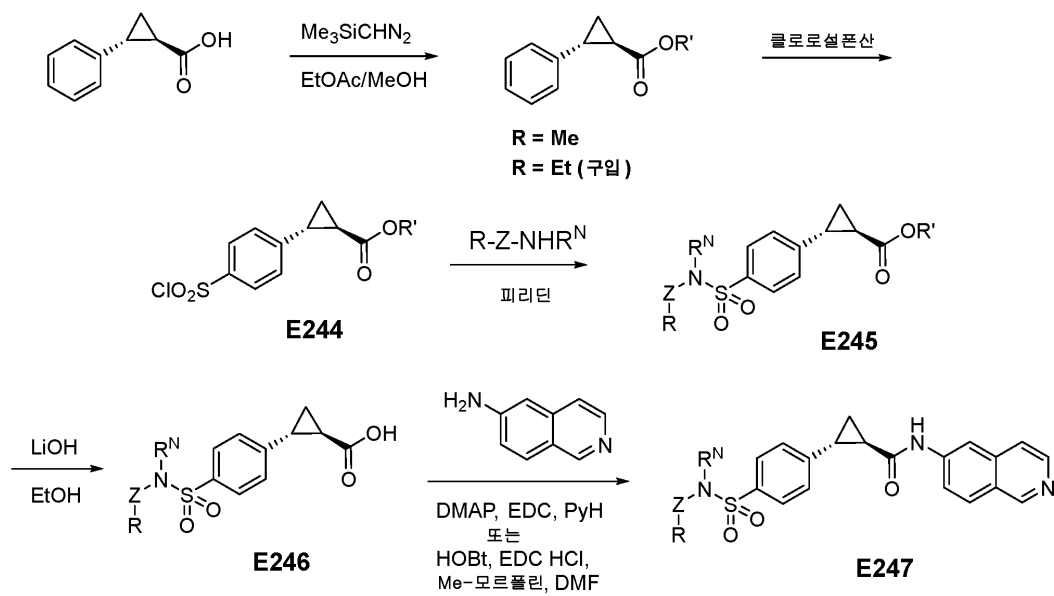
[0867] [표 13.1]

| 실시예    | 피롤리딘 유도체 |
|--------|----------|
| E243.1 |          |
| E243.2 |          |
| E243.3 |          |

[0868]

[0869] 실시예 12

[0870] [반응식 14]



[0871]

[0872] 하기는 반응식 14로부터의 생성물의 합성에 이용된 통상적인 절차이다.

[0873] 메틸(트랜스)-2-페닐시클로프로판-1-카르복실레이트. 3 mL의 아세트산에틸(EtOAc) 및 0.2 mL의 MeOH 중 시판되

는 트랜스-2-페닐시클로프로판-1-카르복실산(204 mg, 1.26 mmol)의 용액을 약 1 분에 걸쳐  $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ (헵탄 중 0.69 mL의 2.0 M 용액, 1.38 mmol)로 적가하면서 처리하고, 생성된 황색 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC(헥산-EtOAc-HOAc, 80:20:1)는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 회전증발기(220 mg의 미정제 재료) 상에서 농축시키고, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 95:5-80:20)를 이용하여 정제하였다. 메틸 트랜스-2-페닐시클로프로판-1-카르복실레이트(178 mg)를 오일로서 분리하였다. ES-API  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 에 대한 계산치 176.08,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  실측치 177.1

[0874] 에틸-(트랜스)-2-(4-(클로로설포닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E244.1). 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크 내 클로로설포닐산(15 mL)을 빙욕으로 냉각시키고, 30 분 동안  $\text{N}_2$  분위기 하에서 교반하면서 에틸 *rel*-(1*R*,2*R*)-2-페닐시클로프로판-1-카르복실레이트(3.15 g, 15.56 mmol)로 적가 처리하였다. 그 다음, 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물(연갈색 용액)을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC(헥산-EtOAc 60:40)는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 100 g의 얼음이 든 500 mL Erlenmeyer 플라스크에 천천히 그리고 조심스럽게 붓고, 5 분 동안 교반하고, 그 다음, EtOAc(200 mL, 2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물-염수(1:1, 2x50 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물(5.2 g)을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 99:1-90:10)를 이용하여 정제하였다. 클로로설포네이트 E244.1(3 g)을 오일로서 분리하였다. ES-API  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 288.02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 실측치 289.0.

[0875] 트랜스-메틸 2-(4-(클로로설포닐)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E244.2). E244.1의 절차를 이용하여 메틸 트랜스-2-페닐시클로프로판-1-카르복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. E244.2: ES-API  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 274.01,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  실측치 293.0

[0876] 트랜스-메틸 2-(4-(*N*-벤질설포모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E245A). 건조된 10 mL 둥근 바닥 플라스크 내 무수 피리딘(2 mL) 중 염화설포닐 E244.2(110 mg, 0.4 mmol)를 빙욕으로 냉각시키고,  $\text{N}_2$  분위기 하에서 교반하면서 일부분으로 아닐린(0.04 mL, 0.44 mmol)으로 처리하였다. 그 다음, 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물(진한 오렌지색 슬러리)을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC(헥산-EtOAc 60:40)는 반응의 완료를 나타냈고; 출발 물질이 남지 않았고, 추가의 극성 생성물이 형성되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 물-염수(1:1, 2x5 mL), 염수(5 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물(104 mg)을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc, 90:10-75:25)를 이용하여 정제하였다. E245A(90 mg)를 오일로서 분리하였다. ES-API  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 331.09,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  실측치 332.0

[0877] 유사한 절차를 이용하여, 하기 화합물을 합성하였다:

[0878] 트랜스-에틸 2-(4-(*N*-(피리딘-3-일메틸)설포모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E245B): ES-API  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 360.11,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  실측치 361.0

[0879] 트랜스-에틸 2-(4-(*N*-(3-(디메틸아미노)프로필)설포모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E245C): ES-API  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 354.16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  실측치 355.1

[0880] 트랜스-*tert*-부틸 4-(((4-(2-(에톡시카르보닐)시클로프로필)페닐)설포아미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(E245D): ES-API  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 466.21,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  실측치 489.1

[0881] 트랜스-*tert*-부틸 (3*S*)-3-(((4-(2-(에톡시카르보닐)시클로프로필)페닐)설포아미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 E245E): ES-API  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 466.21,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  실측치 465.2

[0882] 트랜스-*tert*-부틸(3*R*)-3-(((4-(2-(에톡시카르보닐)시클로프로필)페닐)설포아미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(E245F): ES-API  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 466.21,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  실측치 465.2

[0883] 트랜스-*tert*-부틸 4-(((4-(2-(에톡시카르보닐)시클로프로필)페닐)설포아미도)피페리딘-1-카르복실레이트(E245G):

ES-API C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 452.20, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 475.1

[0884] 트랜스-tert-부틸 4-((4-(2-(에톡시카르보닐)시클로프로필)페닐)설폰일)피페라진-1-카르복실레이트(E245H): ES-API C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 438.18, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 461.1 - 이들 각각의 에스테르로부터의 이소퀴놀린 아미드의 제조:

[0885] (트랜스)-2-(4-(N-페닐설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246A): 에탄올 중 에스테르 E245A의 용액을 1N LiOH로 처리하고, 밤새 실온에서 교반되게 두었다. 다음 날, TLC(헥산-EtOAc-HOAc, 60:40:1)는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 KHSO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc(50 mL, 2x20 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(5 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물(77 mg)을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc-HOAc, 90:10:0.1-70:30:0.1)를 이용하여 정제하였다. E246A(67 mg)를 오일로서 단리하였다. ES-API C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 계산치 317.07, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 318.0

[0886] 유사한 절차를 이용하여, 하기 화합물을 합성하였다:

[0887] 트랜스-2-(4-(N-(피리딘-3-일메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246B): 미정제 재료를 다음 단계로 옮겼다. 정제 없이 다음 반응에서 사용하였기 때문에, <sup>1</sup>H NMR은 취하지 않았고; ES-API C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 계산치 332.08, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 333.0

[0888] 트랜스-2-(4-(N-(3-(디메틸아미노)프로필)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246C): 미정제 재료는 정제 없이 다음 단계로 옮겼고; ES-API C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 계산치 326.13, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 327.1

[0889] 트랜스-2-(4-(N-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246D): 미정제 재료를 다음 단계로 옮겼다. 정제 없이 다음 반응에서 사용하였기 때문에, <sup>1</sup>H NMR은 취하지 않았고; ES-API C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 438.18, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 461.1

[0890] 트랜스-2-(4-(N-(((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246E): 미정제 재료를 다음 단계로 옮겼다. 정제 없이 다음 반응에서 사용하였기 때문에, <sup>1</sup>H NMR은 취하지 않았고; ES-API C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 438.18, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 461.1

[0891] 트랜스-2-(4-(N-(((R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246F): ES-API C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 438.18, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 461.1

[0892] 트랜스-2-(4-(N-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246G): ES-API C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 424.17, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 447.1

[0893] 트랜스-2-(4-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)설폰일)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E246H): <sup>1</sup>H NMR을 취하지 않았고; 정제 없이 다음 반응에서 사용하였고; ES-API C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 계산치 410.15, [M+Na]<sup>+</sup> 실측치 433.1

[0894] 트랜스-N-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(N-페닐설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드(E247A): 건조된 10 mL 둥근 바닥 플라스크 내 DMF(2 mL) 중 산 E246A(65 mg, 0.2 mmol)의 용액을 HOBt(36.5 mg, 0.27 mmol), 6-아미노이소퀴놀린(28.8 mg, 0.2 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.029 mL, 0.27 mmol)으로 처리하고, 병목으로 냉각시키고, 그 다음, N<sub>2</sub> 분위기 하에서 교반하면서 EDC HCl(42 mg, 0.22 mmol)을 일부분으로 첨가하였다. 그 다음, 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반되게 두었다. 그 다음, TLC(DCM-MeOH-HOAc, 93:7:1)는 반응의 완료를 나타냈다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석시키고, EtOAc(50 mL, 2x20 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(5 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물(75 mg)을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(DCM-MeOH, 99:1-95:5)를 이용하여 정제하였다. E247A(25 mg)를 오일로서 단리하였다. ES-API

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산치 443.13, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 444.1

[0895] 유사한 절차를 이용하여, 하기 화합물을 합성하였다:

[0896] *트랜스-N-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(N-(피리딘-3-일메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드(E247B):*

ES-API C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산치 458.14, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 459.1

[0897] *트랜스-2-(4-(N-(3-(디메틸아미노)프로필)설파모일)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E247C):*

[0898] *tert-부틸 4-(((4-((트랜스)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)페닐)설폰아미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(E247D):* ES-API C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 계산치 564.24, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 565.2

[0899] *tert-부틸(S)-3-(((4-((트랜스)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)페닐)설폰아미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(E247E):* ES-API C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 계산치 564.24, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 565.2

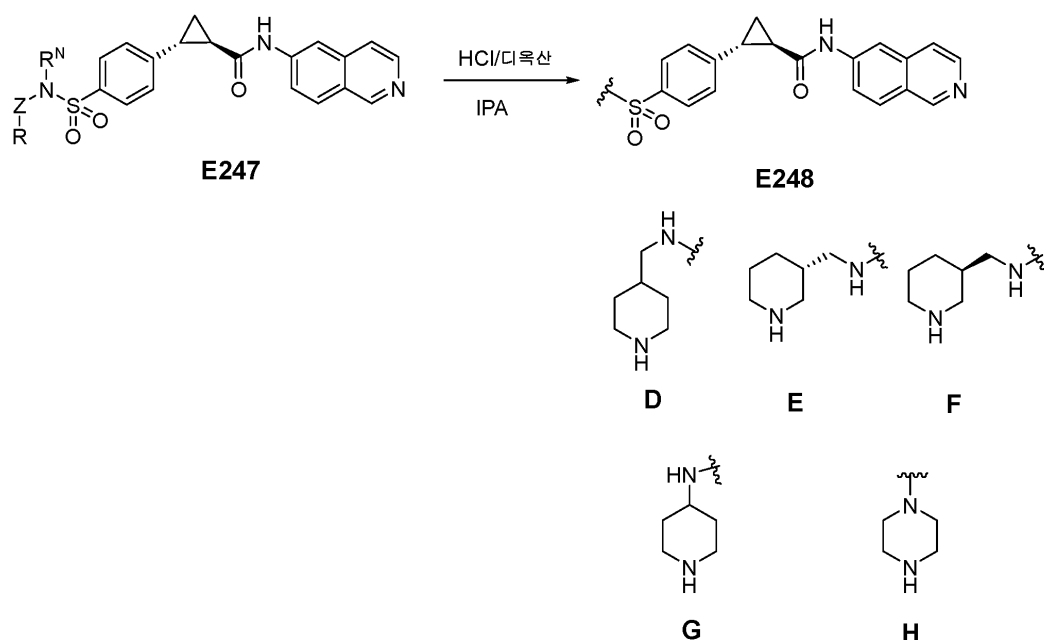
[0900] *tert-부틸(R)-3-(((4-((트랜스)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)페닐)설폰아미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(E247F):* ES-API C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 계산치: 564.24, [M+H]<sup>+</sup>, 실측치 565.24

[0901] *tert-부틸 4-(((4-((트랜스)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)페닐)설폰아미도)피페리딘-1-카르복실레이트(E247G):* ES-API C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 계산치 550.22, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 551.2

[0902] *tert-부틸 4-(((4-((트랜스)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)페닐)설폰)피페라진-1-카르복실레이트(E247H):* ES-API C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S에 대한 계산치 536.21, [M+H]<sup>+</sup> 실측치 537.2

### [0903] 실시예 13

[0904] [반응식 15] HCl 염으로서의 아미노 설폰아미드의 제조



[0905]

[0906] *트랜스-N-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(N-(((R)-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)-시클로프로판-1-카르복사미드 디히드로클로라이드(E248F HCl):* 2 mL의 이소프로필 알콜(IPA) 중 Boc 보호된 아민 E247F(17 mg, 0.03 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 디옥산(0.075 mL, 0.3 mmol) 중 4N HCl로 처리하고, 밤새 실온에서 교반되도록 두었다. TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-HOAc, 90:10:1)는 출발 재료의 소멸 및 생성물의 형성을 나타냈다. 반응 혼합물을 에테르(3x5 mL)로 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 순수한 생성물 E248F · HCl(17 mg)을 얻었다.

[0907] 트랜스-*N*-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(*N*-(피페리딘-4-일메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드 디히드로클로라이드(E248D HCl): ES-API  $C_{25}H_{28}N_4O_3S$ (유리 염기)에 대한 계산치 464.19,  $[M+H]^+$  실측치 465.1

[0908] 트랜스-*N*-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(*N*-((*S*)-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드 디히드로클로라이드(E248E HCl): ES-API  $C_{25}H_{28}N_4O_3S$ (유리 염기)에 대한 계산치 464.19,  $[M+H]^+$  실측치 465.1

[0909] 트랜스-*N*-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(*N*-(피페리딘-4-일)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드 디히드로클로라이드(E248G HCl):

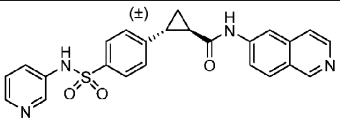
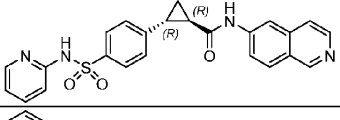
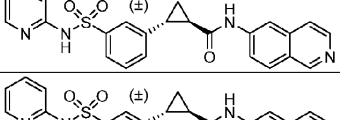
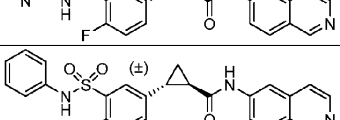
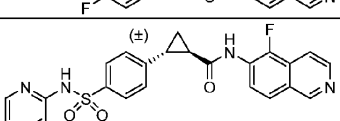
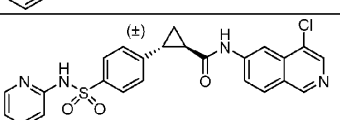
[0910] 트랜스-*N*-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(피페라진-1-일설포닐)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드 디히드로클로라이드(E248H HCl): ES-API  $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ (유리 염기)에 대한 계산치 436.16,  $[M+H]^+$  실측치 437.1

[0911] 반응식 14-15에 기재된 것과 유사한 또는 이로부터 변형된 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 화합물 E247A, E247B, E248D-H 및 E249.1-249.10을 제조하였다(하기 표 13.1 참조).

[0912] [표 13.1]

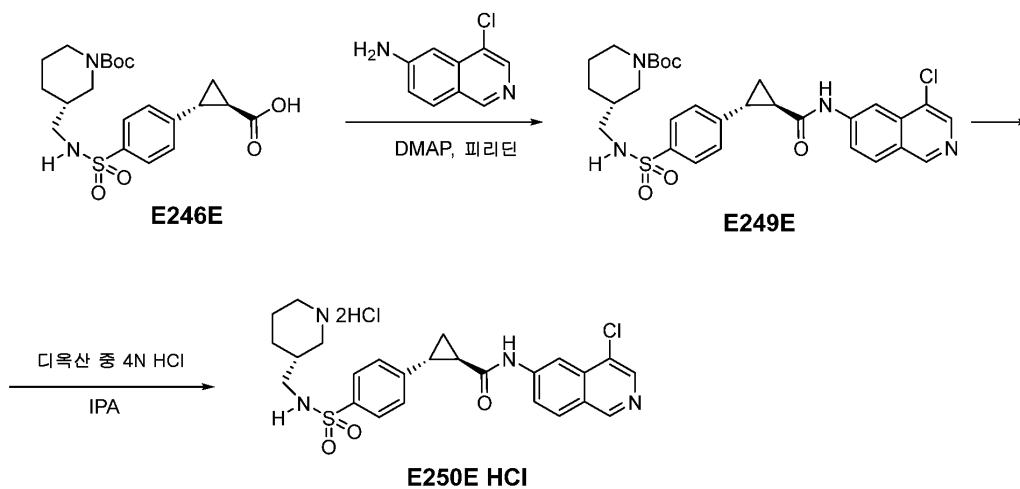
| 실시예    |  |
|--------|--|
| E247A  |  |
| E247B  |  |
| E248D  |  |
| E248E  |  |
| E248H  |  |
| E248F  |  |
| E248G  |  |
| E249.1 |  |
| E249.2 |  |

[0913]

|         |                                                                                    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|
| E249.4  |   |
| E249.5  |   |
| E249.6  |   |
| E249.7  |   |
| E249.8  |   |
| E249.9  |   |
| E249.10 |  |

#### 실시예 14

#### [반응식 16]



상기 기재된 절차를 이용하여 E250E HCl을 제조하였다.

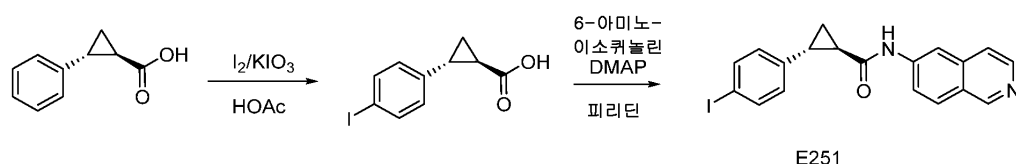
반응식 15 및 16에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, 실시예 E252-E254(하기 표 14 참조)를 합성할 수 있었다.

#### [표 14]

| 실시예    | R-Z- | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> |
|--------|------|----------------|----------------|----------------|
| E252   |      | 3-Cl           | 5-F            | 3-F            |
| E253   |      | 4-Cl           | H              | 3-F            |
| E253.1 |      | H              | H              | H              |
| E253.2 |      | 4-Me           | 5-F            | 2-F            |
| E254   |      | H              | 4-Cl           | 3-F            |
| E254.1 |      | 4-Me           | 5-F            | 2-F            |
| E254.2 |      | 4-Cl           | H              | 3-F            |
| E254.3 |      | H              | 5-F            | 3-F            |
| E254.4 |      | 4-Me           | H              | H              |
| E254.5 |      | H              | H              | H              |

#### 실시예 15

#### [반응식 17]

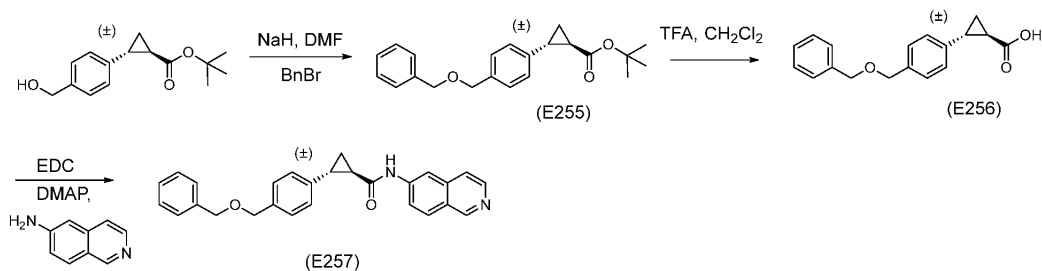


아세트산(40 mL) 중 *rel*-트랜스-2-페닐시클로프로판-1-카르복실산(2.0 g, 12.33 mmol)의 용액을 110℃로 가열하고, 요오드(1.72 g, 6.78 mmol), KIO<sub>3</sub>(580 mg, 2.71 mmol) 및 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(11 mL)로 처리하고, 1 시간 동안 잉 온도에서 교반하였다. TLC(헥산-EtOAc-HOAc, 80:20:1)는 일부 출발 재료 및 대부분의 생성물을 나타냈다. 반응 혼합물을 요오드(200 mg)로 처리하고, 110℃에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, KHSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(50 mL/50 mL)의 포화 용액의 혼합물로 처리하고, EtOAc(300 mL, 2x100 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(50 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물(4.5 g)을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(헥산-EtOAc-HOAc, 99:1:0.1-90:10:0.1)를 이용하여 정제하였다. *rel*-(1*R*,2*R*)-2-(4-요오도페닐)시클로프로판-1-카르복실산(3.2 g)을 황갈색 결정질 물질로서 분리하였다. ES-API C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub>에 대한 계산치 287.96, [M-H]<sup>+</sup> 실험치 286.9

다른 아마이드(예컨대 E247)와 동일한 방식으로 *rel*-(1*R*,2*R*)-2-(4-요오도페닐)-*N*-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E251)를 제조하였고, ES-API C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>O에 대한 계산치 414.02, [M+H]<sup>+</sup> 실험치 415.0

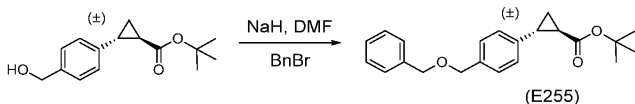
#### 실시예 16

[0928] [반응식 18]



[0929]

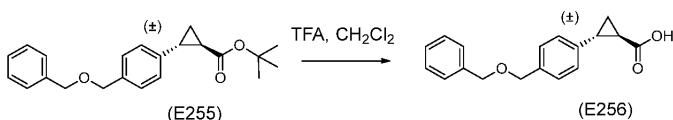
[0930] tert-부틸 2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E255)의 제조



[0931]

[0932] -40℃로 냉각된 DMF 중 트랜스-tert-부틸 2-((히드록시메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트에 NaH를 첨가하고, 용액을 -35℃ 내지 -45℃에서 교반하였다. 반응물을 -20℃로 승온시키고, 브롬화벤질을 첨가하고, 용액을 0℃로 그 다음 실온으로 승온시켰다. 2.5 시간 후, 용액을 EtOAc 및 HCl(1 N)에 붓고, EtOAc로 더 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-10% EtOAc-헥산으로의 컬럼 크로마토그래피로 순수한 트랜스 tert-부틸 2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E255)를 얻었다.

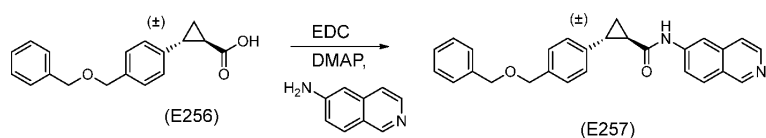
[0933] 트랜스-2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E256)의 제조



[0934]

[0935] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 트랜스 tert-부틸 2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실레이트(E255)에 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 용액을 7 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시켜 트랜스-2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E256)을 얻었다.

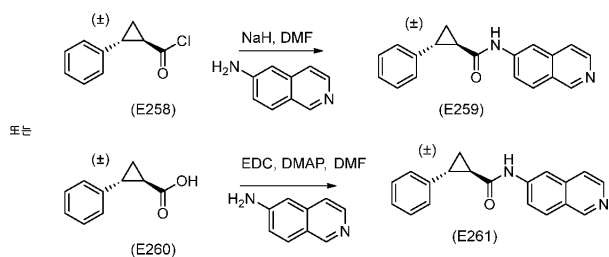
[0936] 2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E257)의 제조



[0937]

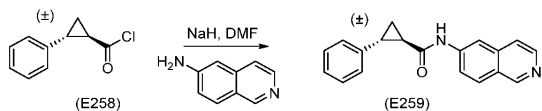
[0938] 피리딘 중 트랜스-2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산(E256)에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(포화) 및 EtOAc에 붓고, EtOAc로 더 추출하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 2-(4-((벤질옥시)메틸)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드(E257)를 얻었다.

[0939] [반응식 19]



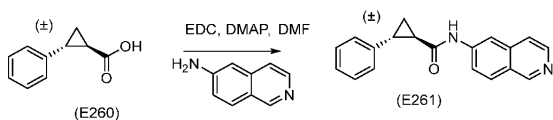
[0940]

[0941] N-(이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E259)의 제조



[0942]

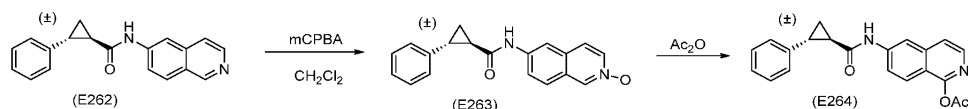
[0943] 0℃로 냉각된 DMF 중 6-아미노이소퀴놀린에 NaH를 첨가하고, 용액을 30 분 동안 교반하였다. 그 다음, 2-페닐시클로프로판-1-카르보닐 클로라이드를 첨가하고, 용액을 0℃에서 교반하고, 3 시간 동안 실온으로 승온시켰다. 용액을 EtOAc 및 NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, NaHCO<sub>3</sub>(포화)으로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 50-70% EtOAc-헥산으로의 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 N-(이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E259)를 얻었다.



[0944]

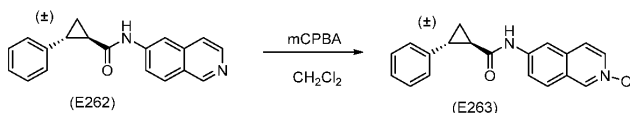
[0945] DMF 중 2-페닐시클로프로판-1-카르복실산에 EDC, DMAP 및 6-아미노이소퀴놀린을 첨가하고, 용액을 밤새 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 및 EtOAc에 붓고, 추출, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 N-(이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E261)를 얻었다.

[0946] [반응식 20]



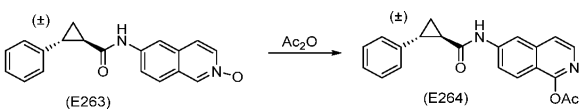
[0947]

[0948] N-(2-(1-옥시다닐)-214-이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E263)의 제조



[0949]

[0950] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 N-(이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E262)에 mCPBA를 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 묽은 NaHSO<sub>3</sub>에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 N-(2-(11-옥시다닐)-214-이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E263)를 얻었다.



[0951]

[0952] 6-(2-페닐시클로프로판-1-카르복사미도)이소퀴놀린-1-일 아세테이트(E264)의 제조. N-(2-(11-옥시다닐)-24-이소퀴놀린-6-일)-2-페닐시클로프로판-1-카르복사미드(E263)를 아세트산 무수물에 용해시키고, 3.5 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 아세트산 무수물을 증발시키고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 취하고, NaHCO<sub>3</sub>(포화) 및 NaCl(포화)로 세정하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켰다. 0-10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 컬럼 크로마토그래피로, 6-(2-페닐시클로프로판-1-카르복사미도)이소퀴놀린-1-일 아세테이트(E264)를 얻었다.

[0953] 실시예 17: ROCK 및 JAK 분석

[0954] ROCK 키나아제 억제 분석

[0955] 모든 화합물은 초기에 무수 디메틸설폭시드(DMSO) 중 10 mM 모액으로 제조하였다. 10 mM 용액의 20 μl 분취량을 96-웰 폴리프로필렌 미량역가관(Corning #3363)의 컬럼 1 내 개별 웰로 옮기고, DMSO로 희석하여 4 mM의 최종

화합물 농도를 제공하였다. 이어서, 시험 화합물을 11-포인트 농도 반응을 위해 DMSO 중에 1:5로 연속 희석하고, 분석 완충액에서 추가로 희석하여 모든 화합물 농도를 2.5% DMSO 중 100  $\mu$ M 내지 10 pM의 최종 범위로 만들었다. 20 mM HEPES(pH 7.5), 10 mM  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ , 100  $\mu$ M 나트륨 오르토파스페이트, 0.05% CHAPS 및 0.1% 소 혈청 알부민으로 이루어진 분석 완충액 중 백색 96-웰, 평평한 바닥, 1/2 면적, 비결합 분석 플레이트(Corning #3642)에서 분석을 수행하였다. 중간 희석 플레이트의 각 웰로부터의 10  $\mu$ l 분취량의 화합물 및 수용체 기질(800 nM RSK2 펩티드 KRRRLSSLRA(서열 번호 1)), ROCK2 효소(10 nM) 또는 ROCK1 효소 및 1,4-디티오테이톨(DTT, 2  $\mu$ M)을 함유하는 20  $\mu$ l의 2X 기질/효소 용액을 모든 웰에 첨가하였다. 10  $\mu$ l의 4x 모액 ATP(2  $\mu$ M)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응물을 수동으로 완전히 혼합하고, 덮고, 실온에서 75 분 동안 항온처리하였다. 단백질 키나아제 활성을 제조사의 지시에 따라 Promega의 KINASE-GLO<sup>TM</sup> 발광 키나아제 분석 키트를 사용하여 정량하였다. 효소 반응 종료 후 시험 웰에 남아 있는 ATP 농도를 억제제가 없는 동량의 DMSO를 함유하는 대조 웰(CTRL)과 비교하였다. 시험 웰 및 CTRL 웰 모두에서의 ATP 농도를, 조사 중인 단백질 키나아제를 완전히 억제하는 억제제의 농도를 함유하는 웰 모두에서의 배경(BKG) ATP 농도(즉, 항온처리 과정에서 ATP의 소비를 방해하는 농도)에 대해 정규화하였다. 제어 백분율(POC) 값을, 하기 식에 따라 시험된 화합물의 각 농도에 대해 결정하였다:

[0956]  $POC = ((\text{시험 웰 값} - BKG) / (CTRL - BKG)) * 100$

[0957]  $IC_{50}$  값은 하기 4-파라미터 로지스틱 곡선 피팅 알고리즘을 사용하여 계산하였다:

[0958]  $f(x) = (A + ((B - A) / (1 + ((x/C)^D))))$

[0959]  $IC_{50}$  값은 하기 Cheng-Prusoff 식을 이용하여  $K_i$  값으로 전환시켰다:  $K_i = IC_{50} / (1 + ([ATP] / K_m \text{ ATP}))$ .

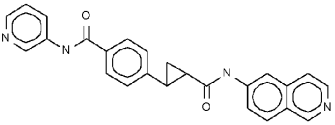
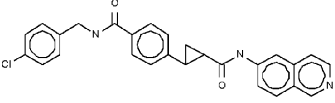
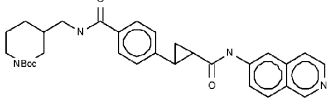
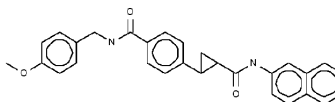
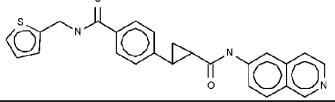
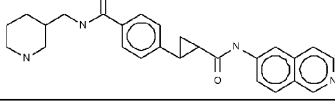
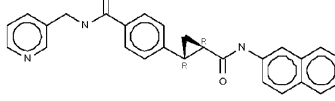
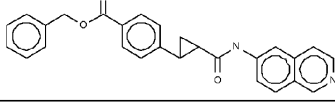
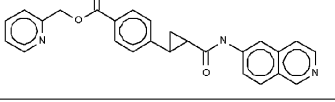
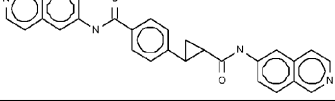
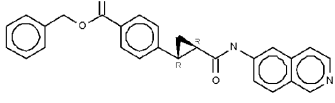
#### [0960] JAK 키나아제 분석

[0961] 기질 및 효소를 제외하고 ROCK 키나아제 분석에 기재된 것과 동일한 방식으로, 화합물을 제조하였다. JAK 2X 기질/효소 용액은 수용체 기질(800 nM Ab1 펩티드 EAIYAAPFAKKK(서열 번호 2)), JAK2 또는 JAK3 효소(10 nM) 및 DTT(2  $\mu$ M)로 이루어져 있었다. 모든 다른 단계 및 솔루션은 상기 ROCK 키나아제 분석과 동일하게 유지시켰다.

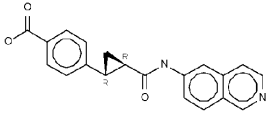
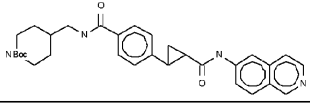
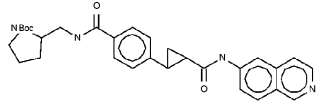
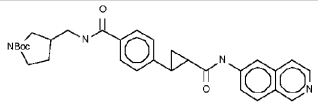
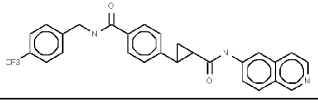
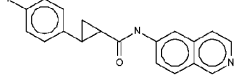
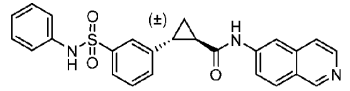
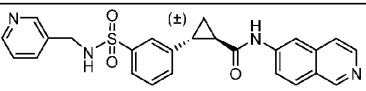
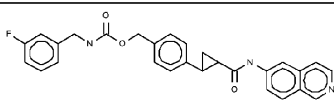
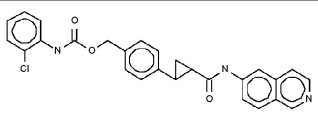
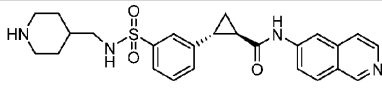
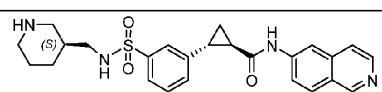
[0962] 결과를 하기 표 15, 표 16 및 표 17에 나타낸다.

[0964]

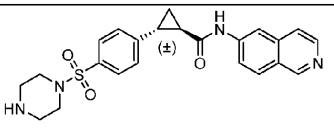
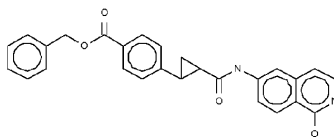
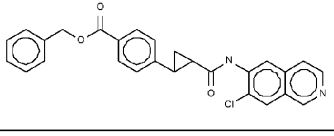
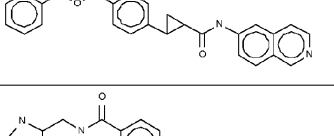
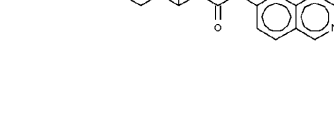
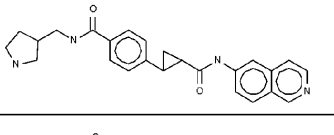
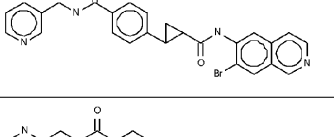
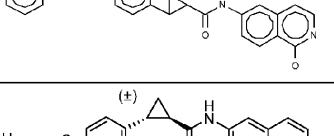
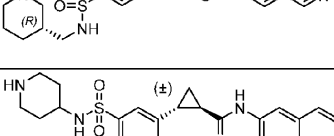
- 133 -

|         |                                                                                     |                                   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| E11/E13 |    | 1.5 – 14 nM                       |
| E14     |    | 3.0- 43 nM                        |
| E30.1   |    | 10-37 nM                          |
| E15     |    | 1-5 nM                            |
| E17     |    | 2-4 nM                            |
| E30.2   |    | 1-8 nM                            |
| E56     |   | 0.5-3.0 nM<br>(40-120 nM JAK2)    |
| E96     |  | 20-130 nM<br>(1600-5000 nM JAK2)  |
| E99     |  | 0.5-6.0 nM<br>(250-600 nM JAK2)   |
| E18     |  | 0.8-8.0 nM<br>(1000-1200 nM JAK2) |
| E115    |  | 40-75 nM<br>(3000-5000 nM JAK2)   |

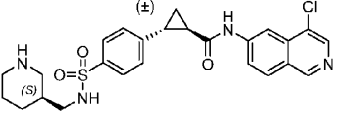
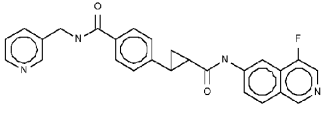
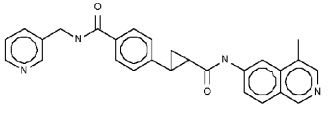
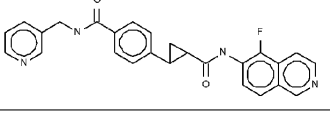
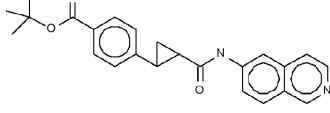
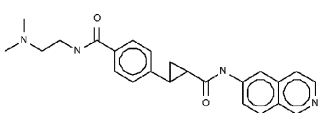
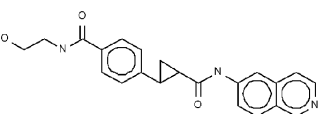
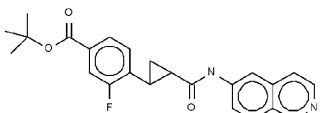
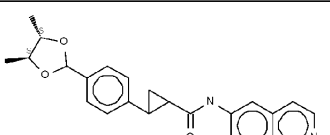
[0965]

|       |                                                                                     |                                    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| E116  |    | 100-400 nM<br>(400-700 nM JAK2)    |
| E29.1 |    | 0.5 -1.0 nM<br>(1000-6000 nM JAK2) |
| 19.1  |    | 30-60 nM<br>(1500-3500 nM JAK2)    |
| E20.1 |    | 0.5-2.0 nM<br>(700-2000 nM JAK2)   |
| E16   |    | 5.0-75 nM<br>(2500-9000 nM JAK2)   |
| E251  |    | 150-400 nM<br>(500-800 nM JAK2)    |
| E247A |    | 70-350 nM<br>(5.0-25 nM JAK2)      |
| E247B |   | 8.0-35 nM<br>(450-1450 nM JAK2)    |
| E142  |  | 30-800 nM                          |
| E143  |  | 190-250 nM<br>(JAK2, 1300-2700 nM) |
| E248D |  | 5.0-9.0 nM<br>(JAK2 70-115 nM)     |
| E248E |  | 2.0-4.5 nM<br>(JAK2 55-85 nM)      |

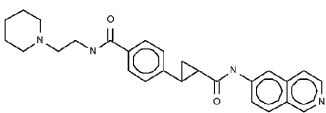
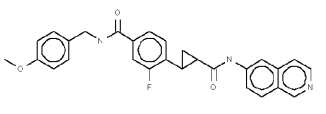
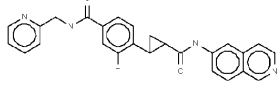
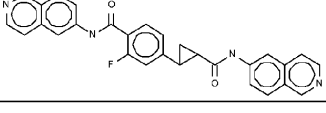
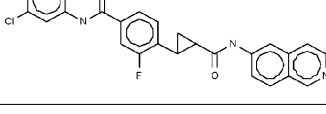
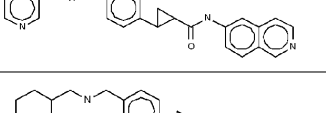
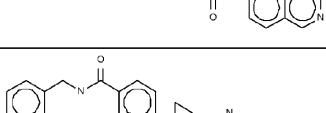
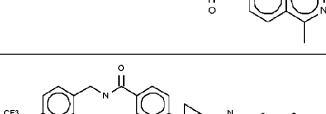
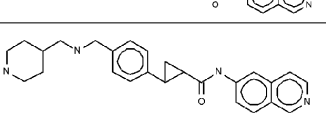
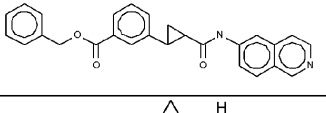
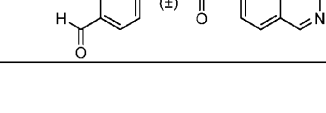
[0966]

|        |                                                                                     |                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| E248H  |    | 30-50 nM<br>(JAK2 500-650 nM)     |
| E100.1 |    | 25 nM<br>(JAK2 inactive)          |
| E104.1 |    | 15-75 nM<br>(JAK2, inactive)      |
|        |    | 350-600 nM                        |
| E19.2  |    | 6.0-12 nM<br>(JAK2, 300-350 nM)   |
| E20.2  |   | 4.0-6.0 nM<br>(JAK2, 27-150 nM)   |
| E32    |  | 2.5-4.5 nM<br>(JAK2 400-1300 nM)  |
| E31    |  | 5.0- 7.0 nM<br>(JAK2, 375-570 nM) |
| E248F  |  | 3.0-5.0 nM<br>(JAK2, 45-95 nM)    |
| E248G  |  | 5.0-9.5 nM<br>(JAK2, 50-65 nM)    |

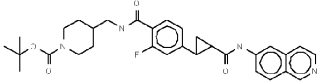
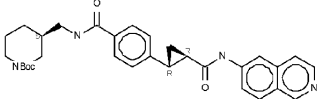
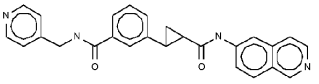
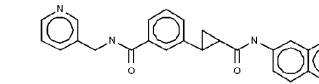
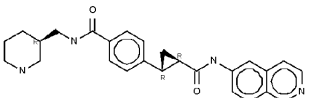
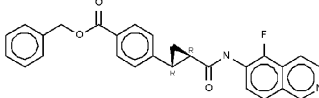
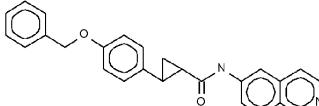
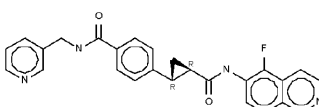
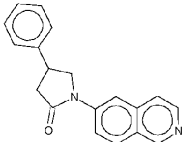
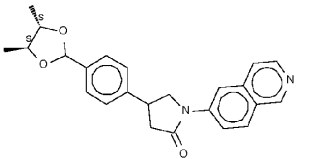
[0967]

|        |                                                                                     |                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| E250E* |    | 9.0-11 nM<br>(JAK2, 13-17 nM)    |
| E33    |    | 5.0-8.0 nM<br>(JAK2, 75-110 nM)  |
| E34    |    | 7.0-14 nM<br>(JAK2, 30-45 nM)    |
| E35    |    | 0.5-8.0 nM<br>(JAK2, 300-950 nM) |
| E191.1 |    | 105-155 nM<br>(JAK2, 5200 nM)    |
| E37    |   | 4.3-9.0 nM<br>(JAK2, 800 nM)     |
| E38    |  | 7.0-9.5 nM<br>(JAK2 136 nM)      |
| E191   |  | 125-185 nM<br>(JAK2 3000 nM)     |
| E158   |  | 165-215 nM<br>(JAK2 1000 nM)     |

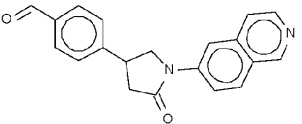
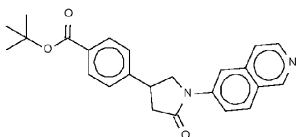
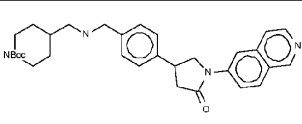
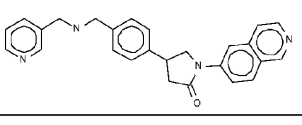
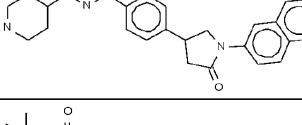
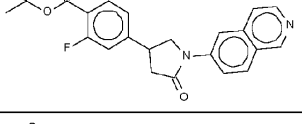
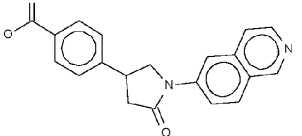
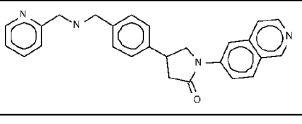
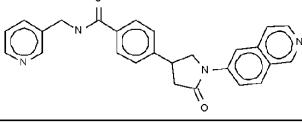
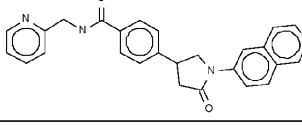
[0968]

|        |                                                                                     |                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| E39    |    | 5.0-7.0 nM<br>(JAK2 400 nM) |
| E193   |    | 6.0-8.0 nM<br>(JAK2 110 nM) |
| E194   |    | 3.5- 4.0 nM<br>(JAK2 15 nM) |
| E195.1 |    | 4.0-7.0 nM                  |
| E195   |    | 70-100 nM                   |
| E160   |    | 250-800 nM                  |
| E162.1 |   | 200-600 nM                  |
| E36    |  | 75-200 nM                   |
| E15.1  |  | 65-110 nM                   |
| E162.2 |  | 125-300 nM                  |
| E170   |  | 650-1250 nM                 |
| E159   |  | 20-50 nM<br>(JAK2 270 nM)   |

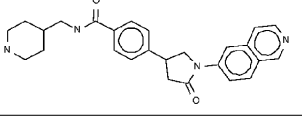
[0969]

|        |                                                                                     |                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| E195.2 |    | 0.40-1.0 nM                     |
| E57.1  |    | 0.15-1.0 nM<br>(JAK2 45-65 nM)  |
| E174   |    | 0.15-0.30 nM                    |
| E173   |    | 0.7-1.0 nM<br>(JAK2 200 nM)     |
| E57.2  |    | <0.10-1.0 nM<br>(JAK2 7.0 nM)   |
| E115.1 |    | <0.10-1.0 nM                    |
| E210   |    | 60-300 nM                       |
| E56.1  |  | <0.10-0.5 nM<br>(JAK2 40-75 nM) |
|        | 피롤리돈                                                                                |                                 |
|        |  | 650-1350 nM                     |
| E223   |  | 8000-15000 nM                   |

[0970]

|        |                                                                                     |                                                            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| E224   |    | 2600-6750 nM                                               |
| E230   |    | 14000-25000 nM                                             |
| E227.1 |    | 1300-4000 nM                                               |
| E225   |    | 1350-2200 nM                                               |
| E227.2 |    | 300-600 nM                                                 |
| E230.1 |    | 9300 nM                                                    |
| E231   |  | 34000-68000 nM                                             |
| E226   |  | 1900-9300 nM                                               |
| E232   |  | 6500-16000 nM                                              |
| E233   |  | 4350-8400 nM<br>(JAK2 5800-13500 nM;<br>JAK3 3400-3800 nM) |

[0971]

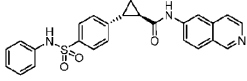
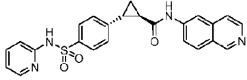
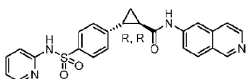
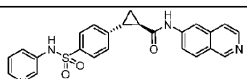
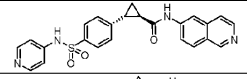
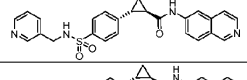
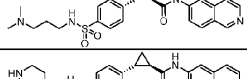
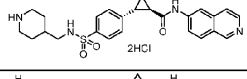
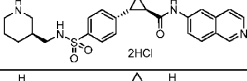
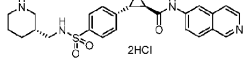
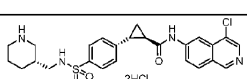
|        |                                                                                     |              |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| E234.2 |  | 1000-1250 nM |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|

[0972]

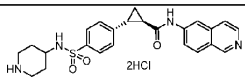
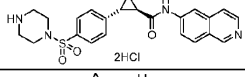
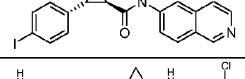
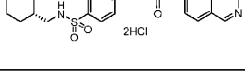
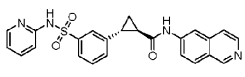
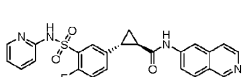
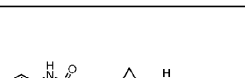
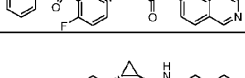
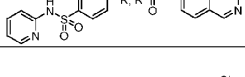
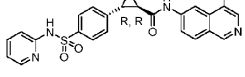
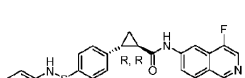
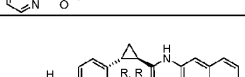
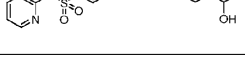
[0973]

표 16, 표 17 및 표 18의 화합물은 본원에 제공된 전형적인 절차에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

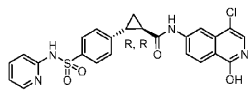
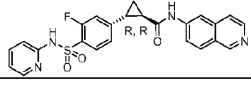
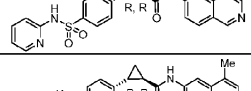
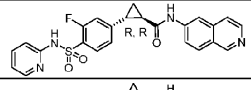
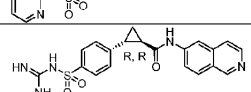
[0974] [표 16]

| 실시예<br>번호 | 구조                                                                                  | Rho 키나아제 활성의 양<br>(JAK 2/3 활성)                                            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| E265      |    | 75 nM ROCK2<br>154 nM ROCK1<br>17 nM JAK2<br>36 nM JAK3                   |
| E266      |    | 6 nM ROCK2<br>9 nM ROCK1<br>2.0 nM JAK2<br>12 nM JAK3<br>9 nM IKKb        |
| E267      |    | 2.5 nM ROCK2<br>3.4 nM ROCK1<br>1.0 nM JAK2<br>5.8 nM JAK3<br>4.5 nM IKKb |
| E268      |    | 24 nM ROCK2<br>85 nM ROCK1<br>12 nM JAK2<br>125 nM JAK3<br>650 nM IKKb    |
|           |    |                                                                           |
| E269      |    | 9 nM ROCK2<br>25 nM ROCK1                                                 |
| E270      |   |                                                                           |
| E271      |  | 8 nM ROCK2<br>9 nM ROCK1<br>116 nM JAK2                                   |
| E272      |  | 5 nM ROCK2<br>5 nM ROCK1<br>87 nM JAK2                                    |
| E273      |  | 4.0 nM ROCK2<br>4.0 nM ROCK1<br>70 nM JAK2<br>1140 nM JAK3                |
| E274      |  | 10 nM ROCK2<br>10 nM ROCK1<br>15 nM JAK2<br>160 nM JAK3                   |

[0975]

|      |                                                                                     |                                                              |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| E275 |    | 7.0 nM ROCK2<br>8.2 nM ROCK1<br>60 nM JAK2                   |
| E276 |    | 31 nM ROCK2<br>48 nM ROCK1<br>652 nM JAK2                    |
| E277 |    | 175 nM ROCK2<br>270 nM ROCK1<br>650 nM JAK2                  |
| E278 |    | 10 nM ROCK2<br>10 nM ROCK1<br>15 nM JAK2<br>160 nM JAK3      |
| E279 |    | 7.5 nM ROCK2<br>11 nM ROCK1<br>1150 nM JAK2<br>2500 nM JAK3  |
| E280 |    | 12.5 nM ROCK2<br>15 nM ROCK1<br>1400 nM JAK2<br>1060 nM JAK3 |
| E281 |    | 240 nM ROCK2<br>150 nM ROCK1<br>3000 nM JAK2<br>7500 nM JAK3 |
| E282 |    |                                                              |
| E283 |    |                                                              |
| E284 |   |                                                              |
| E285 |  |                                                              |
| E286 |  |                                                              |
| E287 |  |                                                              |

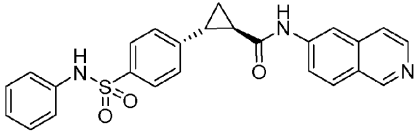
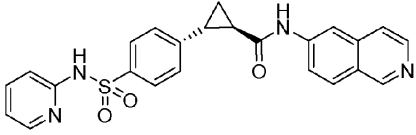
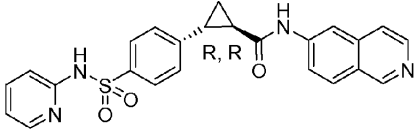
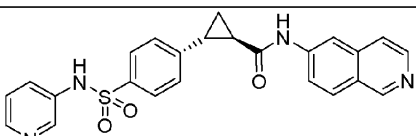
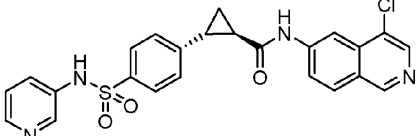
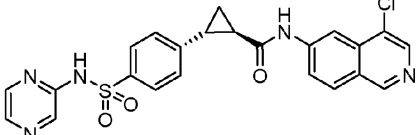
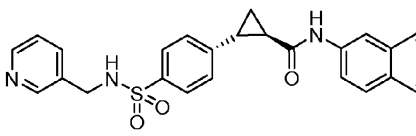
[0976]

|      |                                                                                     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| E288 |    |  |
| E289 |    |  |
| E290 |    |  |
| E291 |    |  |
| E292 |    |  |
| E293 |    |  |
| E294 |  |  |

[0977]

[0978]

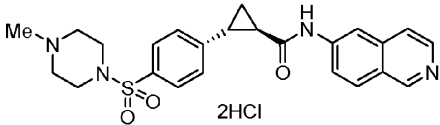
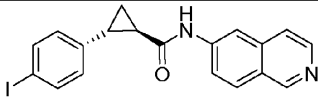
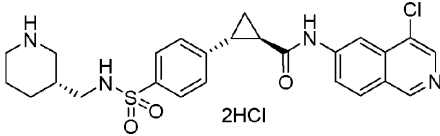
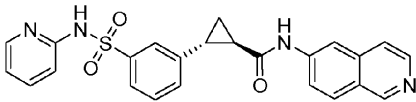
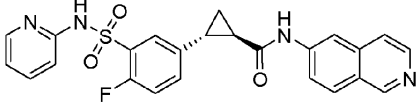
[표 17]

|                                                                                     |                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (rel)-(1R,2R)-N-(O-이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(N-페닐설파모일) 페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>75 nM ROCK2; 154 nM ROCK1<br>17 nM JAK2; 36 nM JAK3<br>라세미                           |
|    | 6 nM ROCK2; 9 nM ROCK1<br>2.0 nM JAK2; 12 nM JAK3<br>9 nM IKKb<br>라세미                                                                                    |
|    | (1R,2R)-N-(O-이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(N-(피리딘-2-일)설파모일) 페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>1.0 nM ROCK2; 3.0 nM ROCK1<br>0.6 nM JAK2; 4.3 nM JAK3<br>3.6 nM IKKb<br>PTM: 61 nM |
|   | 24 nM ROCK2; 85 nM ROCK1<br>12 nM JAK2; 125 nM JAK3<br>650 nM IKKb<br>7 배 선택적인 JAK2/ROCK1<br>3.5 배 선택적인 Rock2/1                                          |
|  |                                                                                                                                                          |
|  |                                                                                                                                                          |
|  | (rel)-(1R,2R)-N-(O-이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(N-(피리딘-3-일메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>9 nM ROCK2; 25 nM ROCK1                                                      |
|                                                                                     |                                                                                                                                                          |

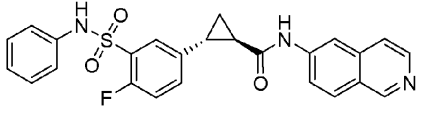
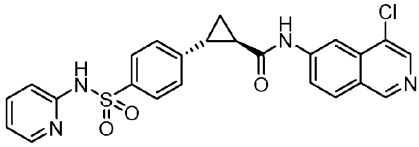
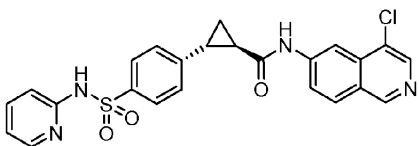
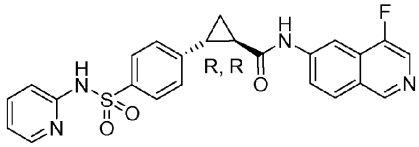
[0979]

|  |                                                                                                                                                                                                     |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | (rel)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(4-( <i>N</i> -(3-(디메틸아미노)프로필)설파모일)페닐)- <i>N</i> -(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드                                                                                      |
|  | (rel)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-( <i>N</i> -(피페리딘-4-일메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>디히드로클로라이드<br>8 nM ROCK2; 9 nM ROCK1<br>JAK2 116 nM                                   |
|  | (rel)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-( <i>N</i> -((( <i>S</i> )-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>디히드로클로라이드<br>5 nM ROCK2; 5 nM ROCK1<br>JAK2 87 nM                     |
|  | (rel)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-( <i>N</i> -((( <i>R</i> )-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>디히드로클로라이드<br>4.0 nM ROCK2; 4.0 nM ROCK1<br>JAK2- 70 nM; JAK3- 1140 nM |
|  | 10 nM ROCK2; 10 nM ROCK1<br>15 nM JAK2 160 nM JAK3                                                                                                                                                  |
|  | (rel)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-( <i>N</i> -(피페리딘-4-일)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br>디히드로클로라이드<br>7.0 nM ROCK2; 8.2 nM ROCK1<br>JAK2 60 nM                                  |
|  | (rel)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(피페라진-1-일설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드                                                                                                        |

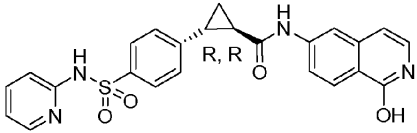
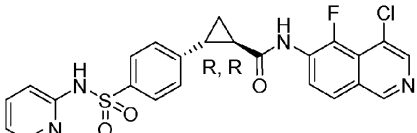
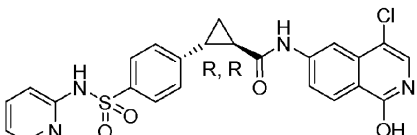
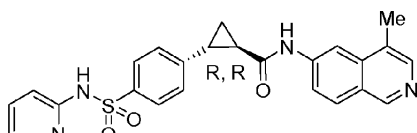
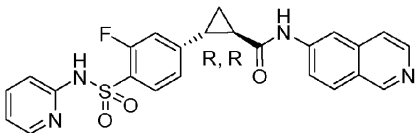
[0980]

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | <p>디히드로클로라이드<br/>31 nM ROCK2; 48 nM ROCK1<br/>JAK2 652 nM</p>                                                                                                                                              |
|    | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-((4-메틸피페라진-1-일)설폰닐)페닐)-2-(4-(이소퀴놀린-6-일)-1-시클로프로판-1-카르복사미드) 디히드로클로라이드</p>                                                                                 |
|    | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(4-요오도페닐)-<i>N</i>-(이소퀴놀린-6-일)시클로프로판-1-카르복사미드<br/>175 nM ROCK2; 270 nM ROCK1<br/>JAK2 650 nM</p>                                                                   |
|    | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-클로로이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(((<i>R</i>)-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드 디히드로클로라이드<br/><br/>10 nM ROCK2; 10 nM ROCK1<br/>15 nM JAK2 160 nM JAK3</p> |
|   | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-((4-메틸피페리딘-3-일)설파모일)페닐)-2-(3-(이소퀴놀린-6-일)-1-시클로프로판-1-카르복사미드)<br/>7.5 nM ROCK2; 11 nM ROCK1<br/>1150 nM JAK2; 2500 nM JAK3</p>                             |
|  | <p>12.5 nM ROCK2; 15 nM ROCK1<br/>1400 nM JAK2; 1060 nM JAK3</p>                                                                                                                                           |

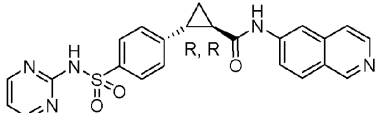
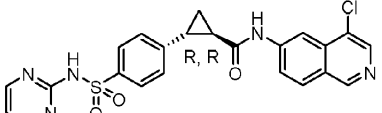
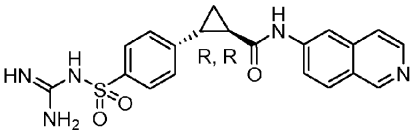
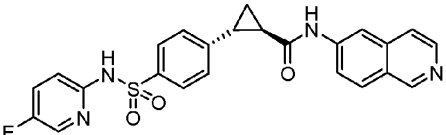
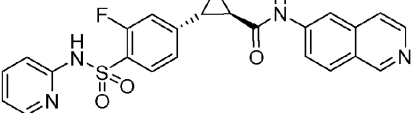
[0981]

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>240 nM ROCK2; 150 nM ROCK1<br/>3000 nM JAK2; 7500 nM JAK3</p>                                                                                                                                                                   |
|    | <p><i>rel-N</i>-(4-클로로이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(피리딘-2-일)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br/>라세미<br/>8.0 nM ROCK2; 13 nM ROCK1<br/>0.55 nM JAK2; 0.70 nM JAK3<br/>9.0 nM IKKb<br/>PTM: 227 nM<br/><br/>(PKA = 285 nM,<br/>혼란 지수 = 475)</p> |
|   | <p><i>N</i>-(4-클로로이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(피리딘-2-일)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드<br/>키랄, 비라세미</p>                                                                                                                                      |
|  |                                                                                                                                                                                                                                    |

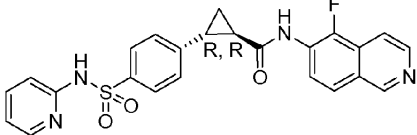
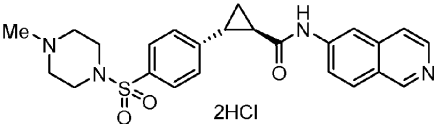
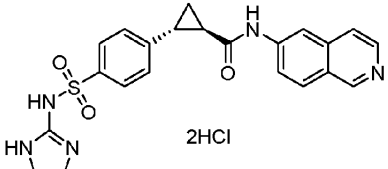
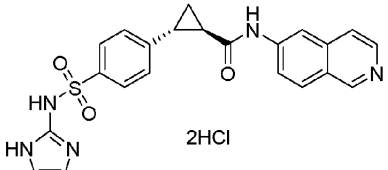
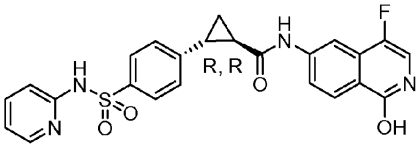
[0982]

|                                                                                     |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                |
|    |                                                                                                                |
|    |                                                                                                                |
|   | <p><i>rel-N</i>-(4-메틸이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(피리딘-2-일)설파모일)페닐)<br/>시클로프로판-1-카르복사미드<br/>라세미</p>               |
|  | <p>(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(피리딘-2-일) 설파모일) 3-플루오로페닐)<br/>시클로프로판-1-카르복사미드</p> |

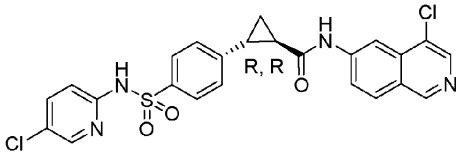
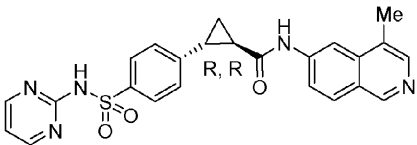
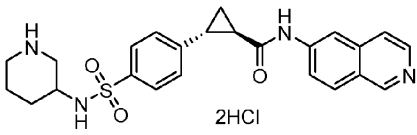
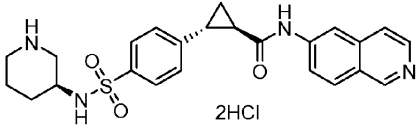
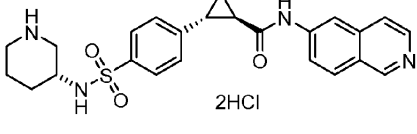
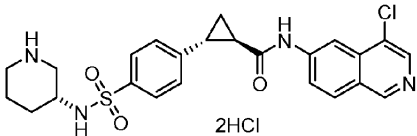
[0983]

|                                                                                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    |  |
|    |  |
|    |  |
|   |  |
|  |  |

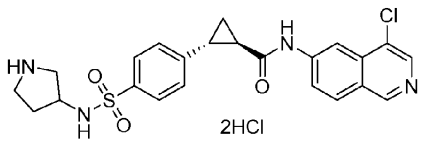
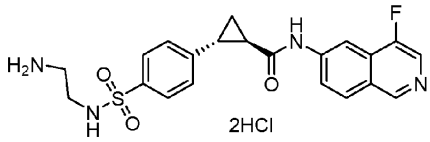
[0984]

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p><i>N</i>-(5-플루오로이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(피리딘-2-일)설파모일)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드</p> <p>라세미</p> <p>4.9 nM ROCK2; 10.3 nM ROCK1<br/>20 nM JAK2; 130 nM JAK3<br/>144 nM IKKb<br/>PTM: 290 nM</p> |
|    | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(메틸피페라진-1-일설포닐)페닐)시클로프로판-1-카르복사미드</p> <p>디히드로클로라이드</p>                                                                      |
|   |                                                                                                                                                                                             |
|  |                                                                                                                                                                                             |
|  |                                                                                                                                                                                             |

[0985]

|                                                                                     |                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                         |
|    | <p><i>rel</i>-<i>N</i>-(4-메틸이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(<i>N</i>-(피리미딘-2-일)설파모일)페닐)<br/>시클로프로판-1-카르복사미드<br/>라세미</p>                                                |
|    | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(이소퀴놀린-6-일)-<br/>2-(4-(<i>N</i>-(피페리딘-3-일)설파모일)페닐)<br/>시클로프로판-1-카르복사미드<br/>디하이드로클로라이드</p>                |
|   | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(이소퀴놀린-6-일)-2-<br/>(4-(<i>N</i>-(((<i>R</i>)-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)<br/>시클로프로판-1-카르복사미드<br/>디하이드로클로라이드</p> |
|  | <p>(<i>rel</i>)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-<i>N</i>-(이소퀴놀린-6-일)-2-<br/>(4-(<i>N</i>-(((<i>S</i>)-피페리딘-3-일)메틸)설파모일)페닐)<br/>시클로프로판-1-카르복사미드<br/>디하이드로클로라이드</p> |
|  |                                                                                                                                                         |

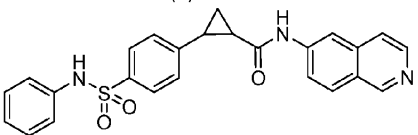
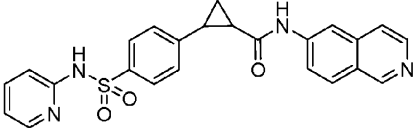
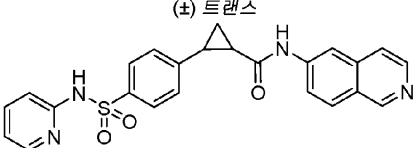
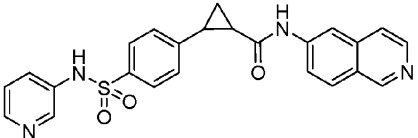
[0986]

|                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |
|  |  |

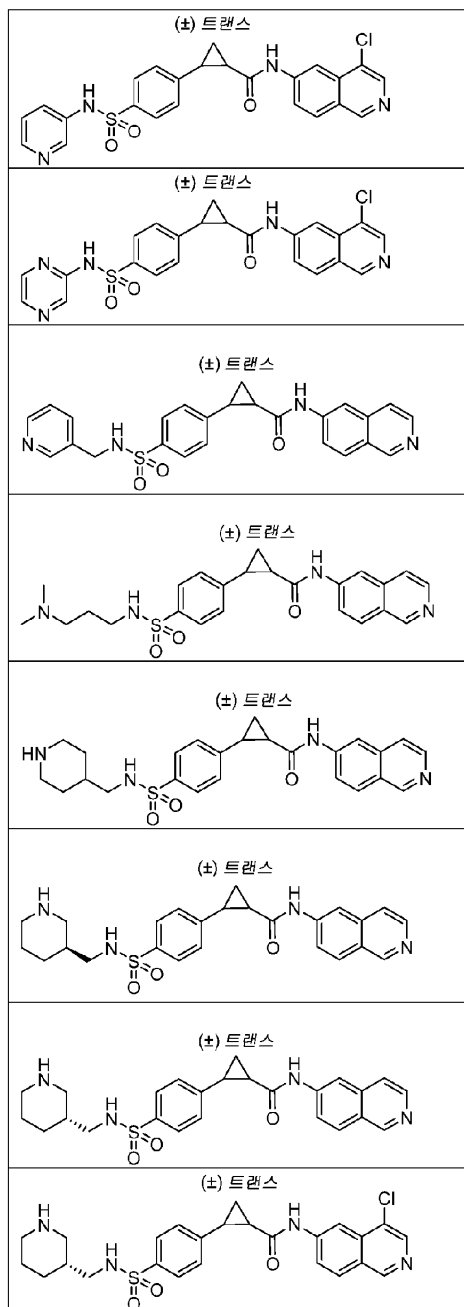
[0987]

[0988]

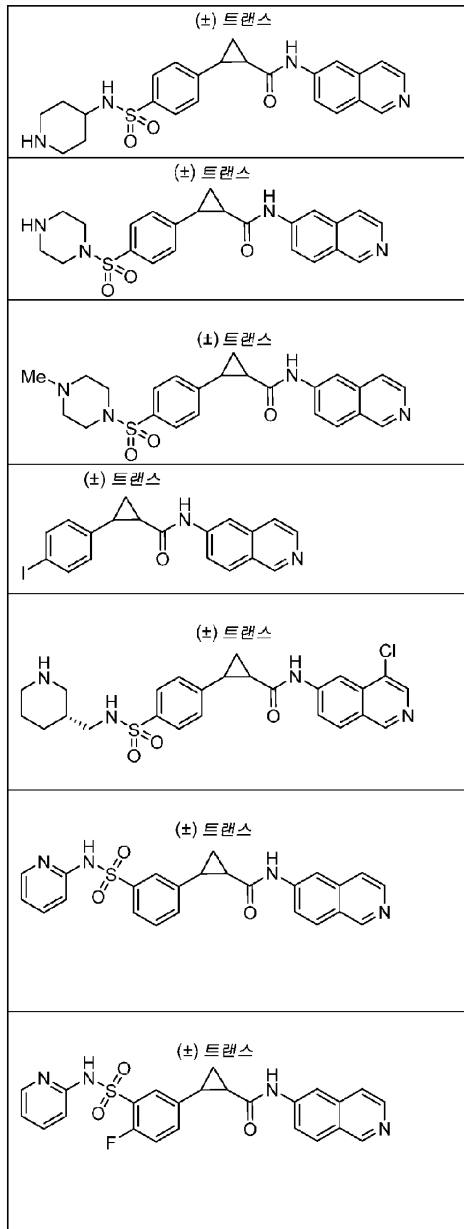
[표 18]

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(±) 트랜스</p>    |
| <p>(±) 트랜스</p>   |
| <p>(±) 트랜스</p>  |
| <p>(±) 트랜스</p>  |

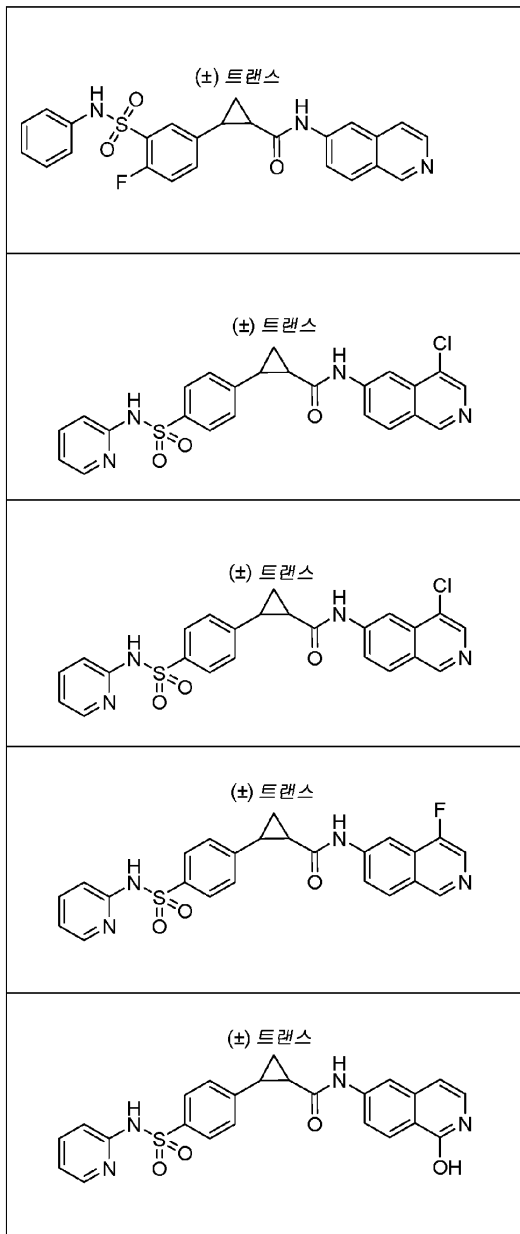
[0989]



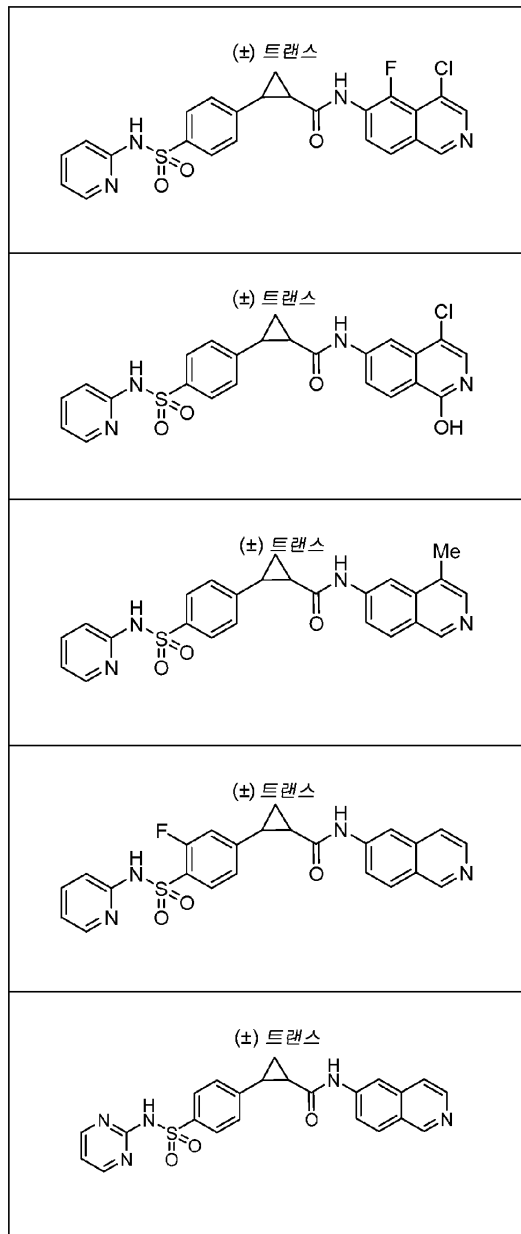
[0990]



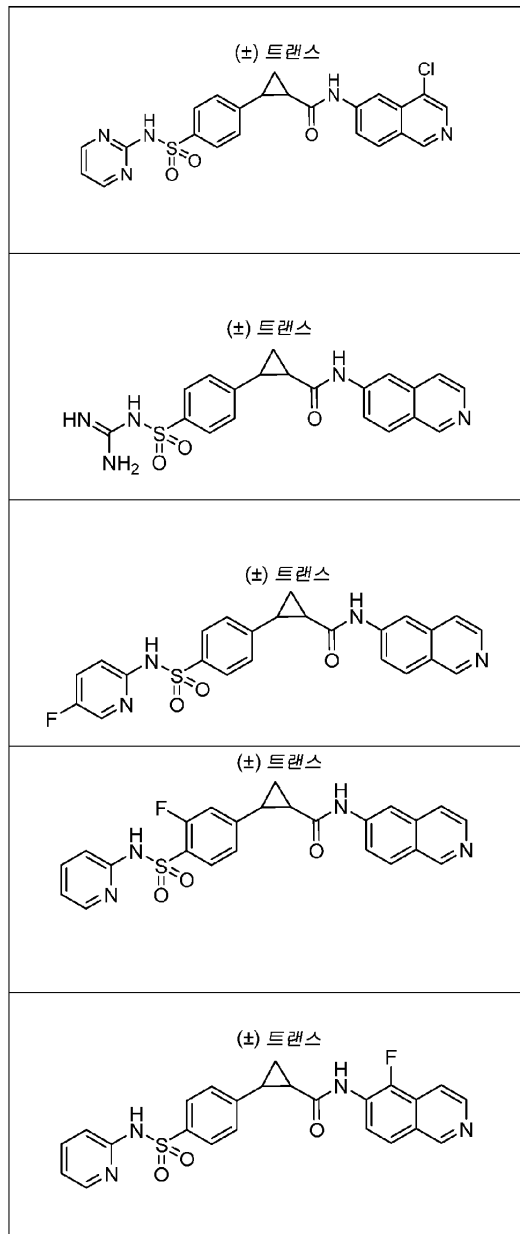
[0991]



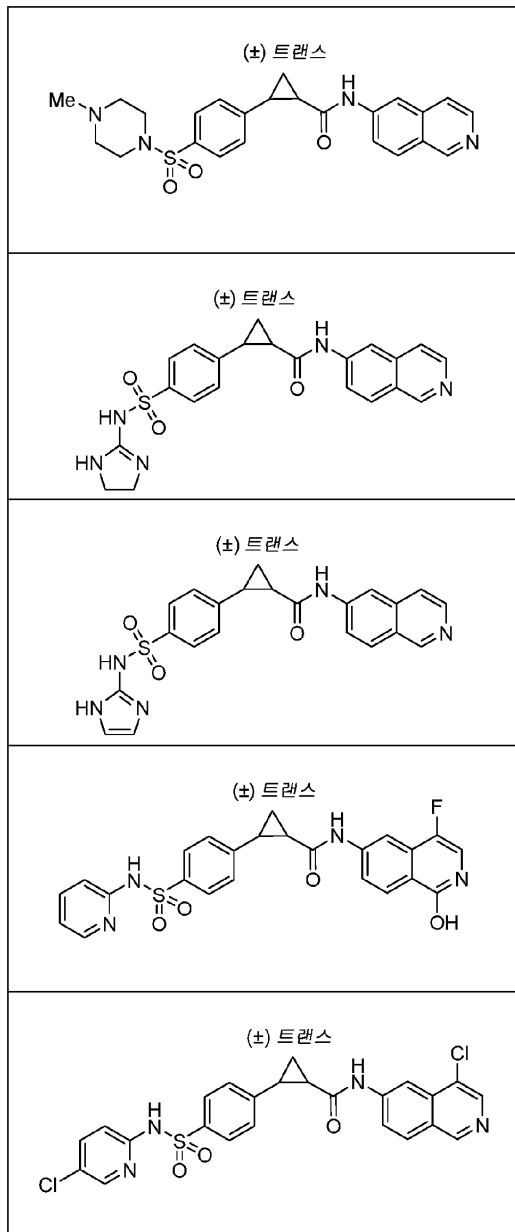
[0992]



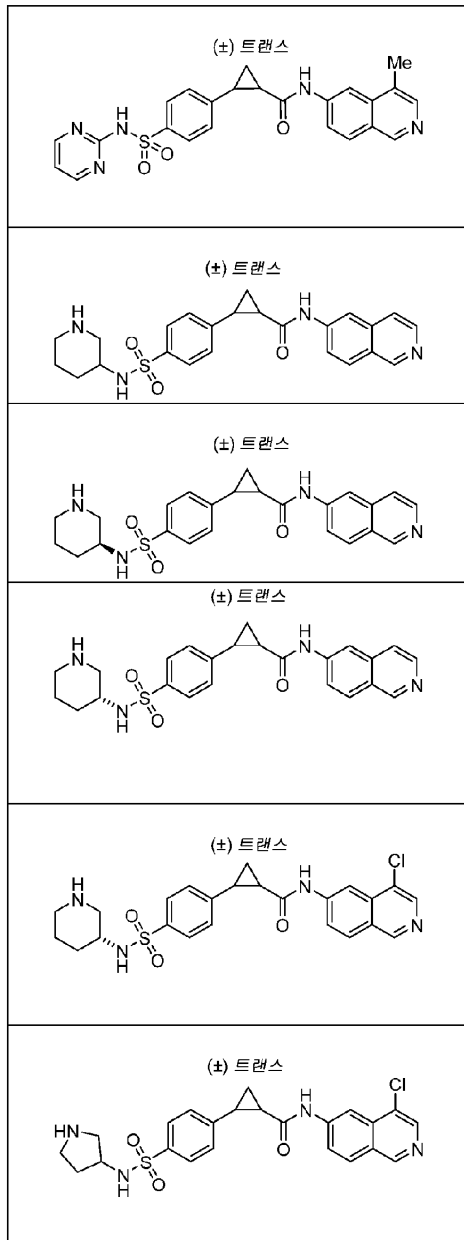
[0993]



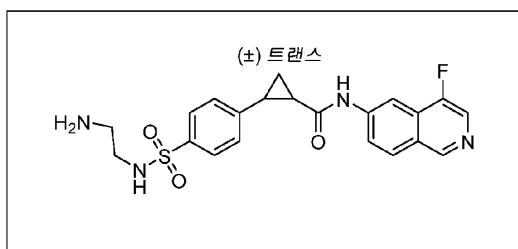
[0994]



[0995]



[0996]



[0997]

[0998]

[0999]

#### 실시예 18. PTM-HTM 분석

돼지 섬유주 세포(PTM)를 신선하게 얻은 안구적출된 돼지 눈에서 분리하였다. 불멸화된 인간 섬유주 세포(TM-1)는 위스콘신 대학교 안과 및 시각과학부의 Donna Peters의 친절한 제공을 통해 얻었다. 세포를 피브로넥틴 코팅된 유리-바닥 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하고, 밤새 부착시켰다. 배지를 제거하고, 1% 소 태아 혈청을 갖는 배지에서 시험 화합물로 대체하고, 다양한 시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 포름알데히드 고정시키고, 트리톤 가용화시키고, 염색하였다. PTM 세포를 Alexa Fluor®488 팔로이딘(F-액틴) 및 Hoechst 33342(핵)로 염색하였다. TM-1 세포를 항박실린, 이어서 Alexa Fluor® 488 염소-항마우스 IgG(병터 접착) 및 Hoechst 33342(핵)로 염색하였다. 모든 염색제는 Invitrogen을 통해 얻었다. 20배 대물 렌즈를 구비한 INCell 2200 이미저로 이미지를 수집했다. INCell Developer Toolbox, v1.9.3에서 개발된 맞춤형 알고리즘을

이용하여, 액틴 섬유 길이 및 병터 접착의 전체 면적을 분석하였다. 수집된 데이터를 대조군(비처리 세포)의 백분율로 전환시켰다. 곡선은, 구불 선량-반응(sigmoidal dose-response)을 사용하고 상한 및 하한을 각각 100% 및 0%로 제한하는 GraphPad Prism의 데이터에 적절하였다.

[1000] **실시예 19**

[1001] 안압을 낮추기 위한 국소 약학 조성물을 통상적인 방법에 의해 제조하고, 하기와 같이 제제화하였다:

[1002] 성분(중량%)

[1003] 아릴시클로프로필 아미노산 이소퀴놀린 아마이드 0.50

[1004] 텍스트란 70 0.1

[1005] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 0.3

[1006] 염화나트륨 0.77

[1007] 염화칼륨 0.12

[1008] 이나트륨 EDTA 0.05

[1009] 염화벤잘코늄 0.01

[1010] HCl 및/또는 NaOH pH 4.5-6.5

[1011] 정제수 100%까지 충분량

[1012] 본 개시에 따른 화합물은 아릴시클로프로필 아미노산 이소퀴놀린 아마이드로서 사용된다. 조성물이 1 일 1 회 눈에 국소 투여될 때, 상기 조성물은 녹내장을 앓고 있는 피험체의 안압을 감소시킨다.

[1013] **실시예 20**

[1014] **참고예 1.** 녹내장 분석을 위한 약리학적 활성

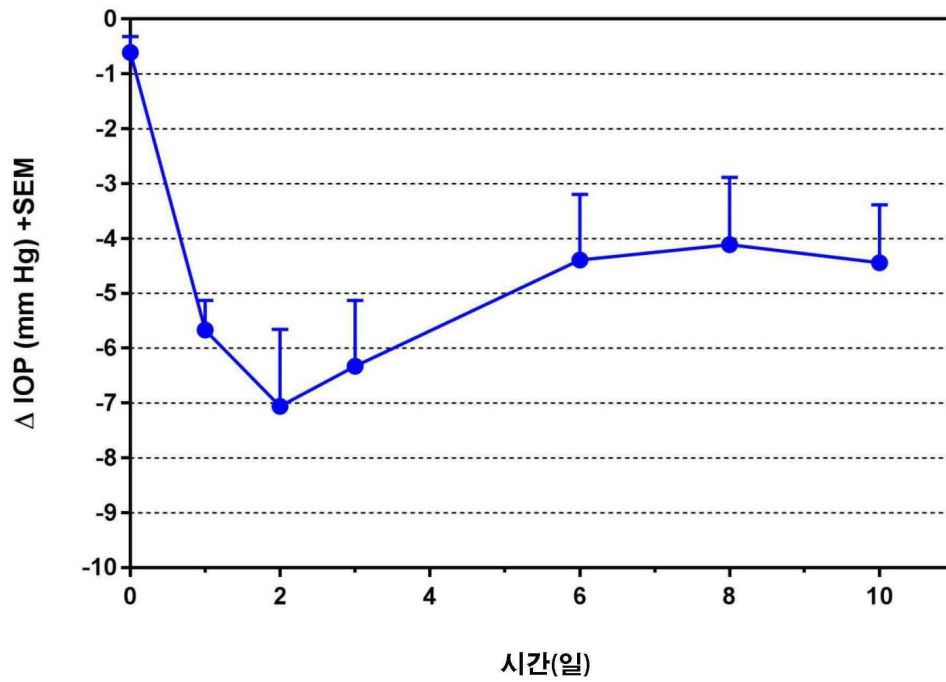
[1015] 녹내장에 대한 약리학적 활성은 또한 안압을 감소시키는 대상 화합물의 능력을 시험하도록 설계된 분석을 사용하여 입증될 수 있다. 이러한 분석의 예는 본원에 참조로 포함된 하기 참고문헌에 기재되어 있다: C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz, and U. Hacksell, "Derivatives of 17-phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandin F<sub>2α</sub> Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", *Journal of Medicinal Chemistry* 1995, 38 (2): 289-304.

[1016] 도 1은 (1R, 2R)-N-(플루오로이소퀴놀린-6-일)-2-(4-(피리디닐메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복스아미드의 제제의 카메라내 주사로 달성된 토끼 IOP의 변화(감소)를 도시한다.

[1017] 본 개시를 이의 특정 구체를 참조하여 상세하게 설명하였지만, 본 개시의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

도면

도면1



서열 목록

#### SEQUENCE LISTING

<110> Aerie Pharmaceuticals, Inc.

<120> ARYL CYCLOPROPYL-AMINO-ISOQUINOLINYL AMIDE COMPOUNDS

<130> 1959002.00112

<150> US 62/643,131

<151> 2018-03-14

<150> US 62/480,239

<151> 2017-03-31

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RSK2 peptide

<400> 1

Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala

1                      5                      10

<210> 2

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Abl peptide

<400> 2

Glu Ala Ile Tyr Ala Ala Pro Phe Ala Lys Lys Lys

1                      5                      10