



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월10일
(11) 등록번호 10-2741609
(24) 등록일자 2024년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
C07D 209/46 (2006.01) C07D 307/52 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/12 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7017287
(22) 출원일자(국제) 2016년11월17일
심사청구일자 2021년11월17일
(85) 번역문제출일자 2018년06월18일
(65) 공개번호 10-2018-0100116
(43) 공개일자 2018년09월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/062417
(87) 국제공개번호 WO 2017/087607
국제공개일자 2017년05월26일
(30) 우선권주장
62/257,389 2015년11월19일 미국(US)
62/277,711 2016년01월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140090166 A

(73) 특허권자
케모센트릭스, 인크.
미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
첸, 시
미국 94303 캘리포니아 이스트 팔로 알토 비치 스트리트 1198
드라폴리, 딘, 알.
미국 94024 캘리포니아 로스 앨토스 서머힐 애비뉴 24645
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹, 특허법인 남앤남

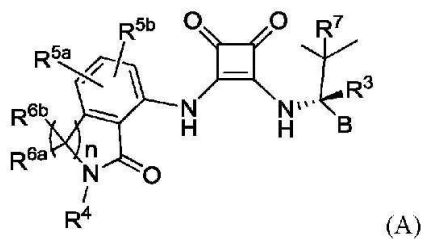
전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 이기철

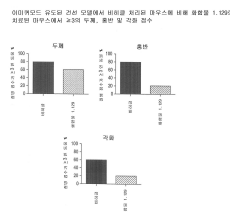
(54) 발명의 명칭 케모카인 수용체의 조절제

(57) 요약

하기 구조: 화학식 (A)를 갖는 화합물이 케모카인 억제제로서 제공된다:



대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/4035 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
C07D 209/46 (2013.01)
C07D 307/52 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

펜, 준파

미국 94306 캘리포니아 팔로 알토 윌키 웨이 2492
 #에이치

칼리시악, 자로슬로우

미국 94040 캘리포니아 마운틴 뷰 크레스티뷰 드라이브 1031 아파트먼트 104

크라신스키, 안토니

미국 94087 캘리포니아 쉐니베일 웨스트 니커보커 드라이브 746

레레티, 만모한, 레디

미국 95129 캘리포니아 새너제이 벤타나 드라이브 7269

말리, 벤카트

미국 95014 캘리포니아 쿠퍼티노 밸리 그린 드라이브 20800 #427

맥마혼, 제프리

미국 94121 캘리포니아 샌프란시스코 엘타 마 웨이 15

싱호, 라진더

미국 94002 캘리포니아 벨몬트 힐만 애비뉴 1832

타나카, 히로코

미국 94041 캘리포니아 마운틴 뷰 레인보우 드라이브 600 #148

양, 주

미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 클라라 드라이브 966

유, 차오

미국 94086 캘리포니아 쉐니베일 이스트 워싱턴 애비뉴 555 아파트먼트 1105

창, 팽리에

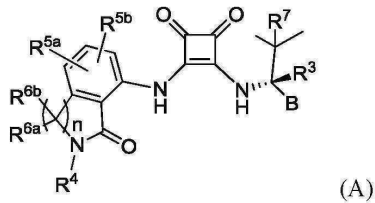
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 자메이카 스트리트 1036

명세서

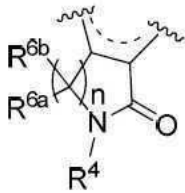
청구범위

청구항 1

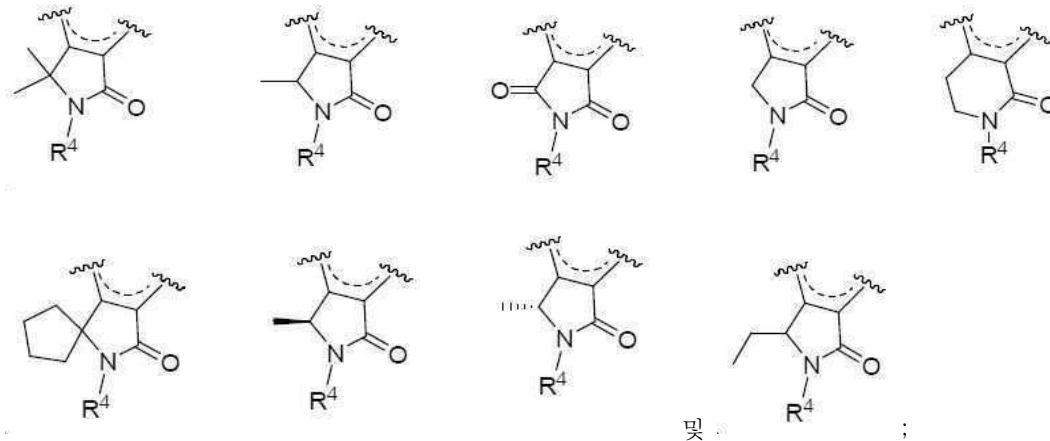
하기 화학식 (A)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,



은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



B는 푸라닐 또는 옥사졸릴이고, 이들 각각은 할로젠, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 R^{1a}, R^{1b}, 및 R²로 선택적으로 치환되고;

R³는 H 및 D로부터 선택되는 구성원이고;

R⁴는 H, C₁₋₈ 알킬, OH, -NR^aR^b, -C₁₋₄ 알콕시, 및 Y로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 C₁₋₈ 알킬은 할로젠, -CN, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b 및 Y로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환되고, Y는 4 내지 8원 사이클로헤테로알킬기 또는 3 내지 8원 사이클로알킬기 또는 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴기이고, 이들 중 임의의 기는 할로젠, 옥소, -CN, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₁₋₆ 하이드록시알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, O-C₁₋₆ 할로알킬, -C₁₋₄알킬-O-C₁₋₄ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-CO₂H, -C₁₋₆ 알킬-CO₂R^a, -C₁₋₆ 알킬-CONR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬-OC(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆ 알킬-NR^aC(O)₂R^c, -C₁₋₆ 알킬-NR^aC(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-OR^a, -C₁₋₆ 알킬-

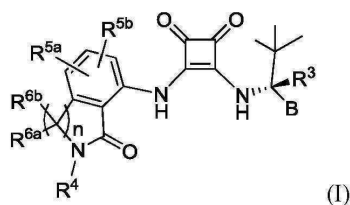
$S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aS(O)_2R^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, 및 $-CH_2CO_2R^a$ 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고, R^c 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고; 4 내지 8원 사이클로헥테로알킬기 및 3 내지 8원 사이클로알킬기는 추가로 옥소에 의해 선택적으로 치환될 수 있고;

R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, CO_2H 및 CN으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이고;

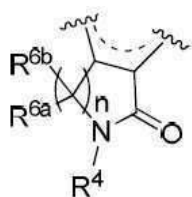
R^7 은 메틸, 에틸 및 C_{1-2} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이다.

청구항 2

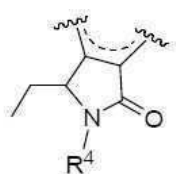
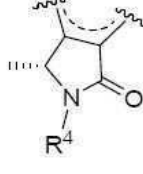
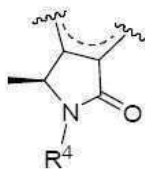
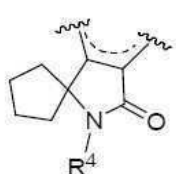
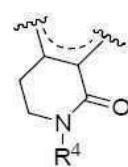
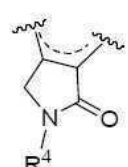
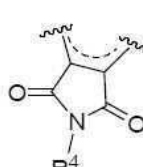
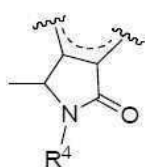
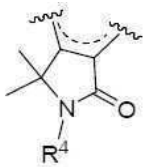
제1항에 있어서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,



은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



및 ;

B는 푸라닐 또는 옥사졸릴이고, 이들 각각은 할로젠, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 R^{1a} , R^{1b} , 및 R^2 로 선택적으로 치환되고;

R^3 는 H 및 D로부터 선택되는 구성원이고;

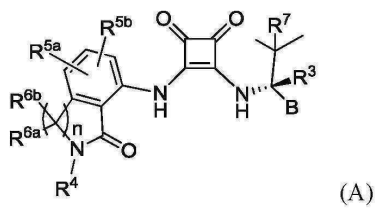
R^4 는 H, C_{1-8} 알킬, 및 Y로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 C_{1-8} 알킬은 할로젠, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$

및 Y로 선택적으로 치환되고, Y는 할로젠, -CN, -C₁₋₄ 알킬, -C₁₋₄ 알콕시, -C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C₁₋₄ 할로알킬, OCF₃, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, 및 -CH₂CO₂R^a로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기를 갖는 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴기이고; 여기서 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 선택되고, R^c는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 선택되고;

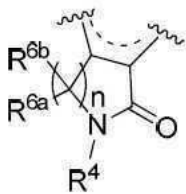
R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 H, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, CO₂H 및 CN으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

청구항 3

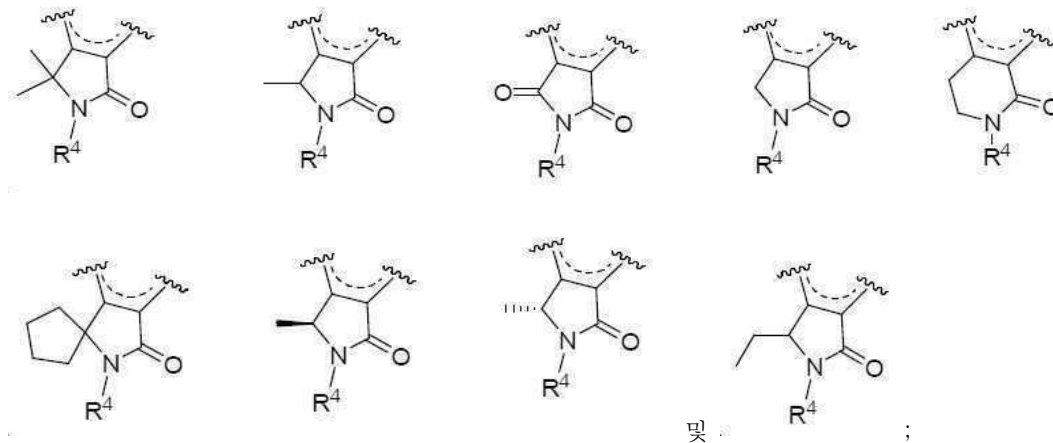
하기 화학식 (A)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



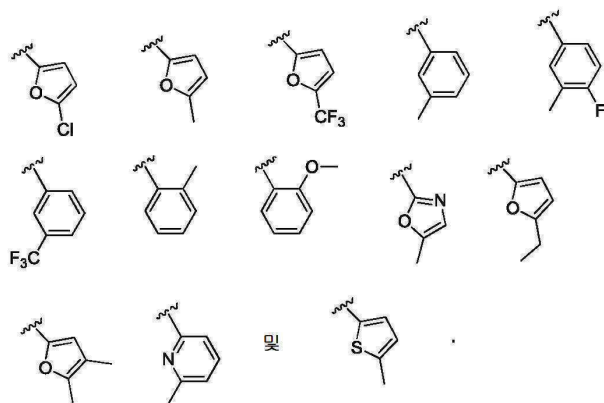
상기 식에서,



은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



B는 하기로 구성된 군으로부터 선택되고:



;

R^3 는 H 및 D로부터 선택되는 구성원이고;

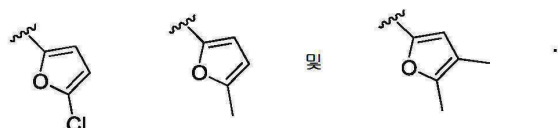
R^4 는 H, C_{1-8} 알킬, OH, $-NR^aR^b$, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 Y로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 C_{1-8} 알킬은 할로젠, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ 및 Y로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환되고, Y는 4 내지 8원 사이클로헤테로알킬기 또는 3 내지 8원 사이클로알킬기 또는 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴기이고, 이들 중 임의의 기는 할로젠, 옥소, $-CN$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2H , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^a , $-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬- $OC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aC(O)_2R^c$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- OR^a , $-C_{1-6}$ 알킬- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aS(O)_2R^b$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, 및 $-CH_2CO_2R^a$ 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고, R^c 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고; 4 내지 8원 사이클로헤테로알킬기 및 3 내지 8원 사이클로알킬기는 추가로 옥소에 의해 선택적으로 치환될 수 있고;

R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, CO_2H 및 CN 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이고;

R^7 은 메틸, 에틸 및 C_{1-2} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이다.

청구항 4

제1항에 있어서, B가 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 5

제1항에 있어서, B가 CH_3 또는 Cl인 R^{1a} 로 치환되고 CH_3 인 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 푸라닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

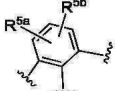
청구항 6

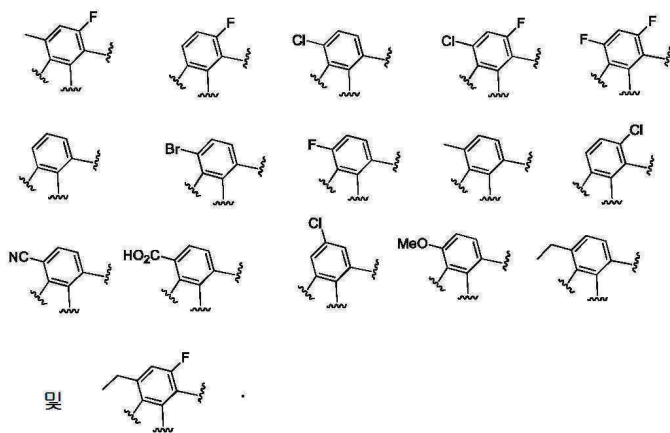
제1항에 있어서, R^3 가 H인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

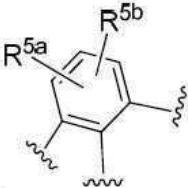
제1항에 있어서, 각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 가 H, CH_3 , Cl 및 F로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

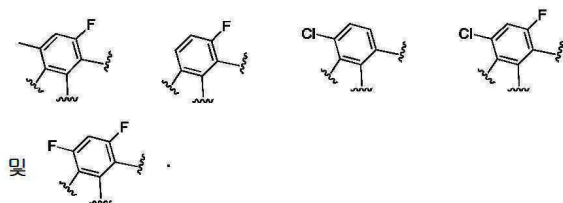
청구항 8

제1항에 있어서, 가 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

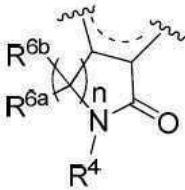


청구항 9

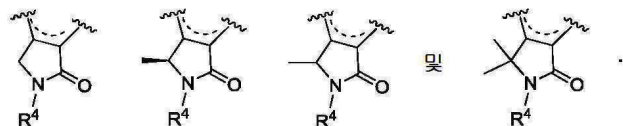
제1항에 있어서, 가 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 10

제1항에 있어서, 가 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용

되는 염:

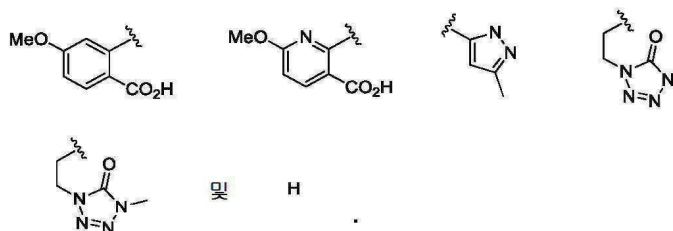


청구항 11

제1항에 있어서, R^4 가 H, C_{1-3} 알킬 또는 Y이고, 여기서 C_{1-3} 알킬이 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐로 치환되고, 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐이 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 또는 C_{1-4} 알킬- O - C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환되고, Y가 피리디닐, 피라졸릴, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 피리디닐, 피라졸릴, 및 페닐이 각각 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^4 가 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

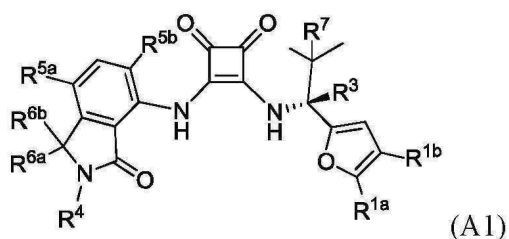


청구항 13

제1항에 있어서, R^7 이 메틸, 에틸 및 CF_3 로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식 (A1)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, R^{1a} 는 CH_3 및 Cl로부터 선택되고; R^{1b} 는 부재하거나 CH_3 이고; R^3 은 H 또는 D이고; R^4 는 H 또는 Y이고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 및 CH_3 로부터 선택되고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로 H 및 CH_3 로부터 선택되고; R^7 은 메틸 또는 에틸이다.

청구항 15

제14항에 있어서, R^{1a} 가 CH_3 이고; R^{1b} 가 부재하거나 CH_3 이고; R^3 가 H 또는 D이고; R^4 가 H이고; R^{5a} 가 H, F, Me, Cl 또는 Br이고; R^{5b} 가 H 또는 F이고; R^{6a} 및 R^{6b} 가 각각 H이고; R^7 이 메틸 또는 에틸인 화합물 또는 이의 약학적으로

로 허용되는 염.

청구항 16

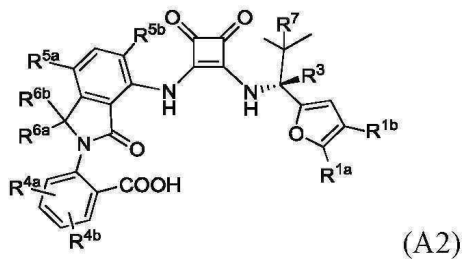
제14항에 있어서, 화합물이 R^3 를 갖는 탄소 원자에서 다른 이성질체가 실질적으로 없는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제14항에 있어서, R^4 가 Y인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

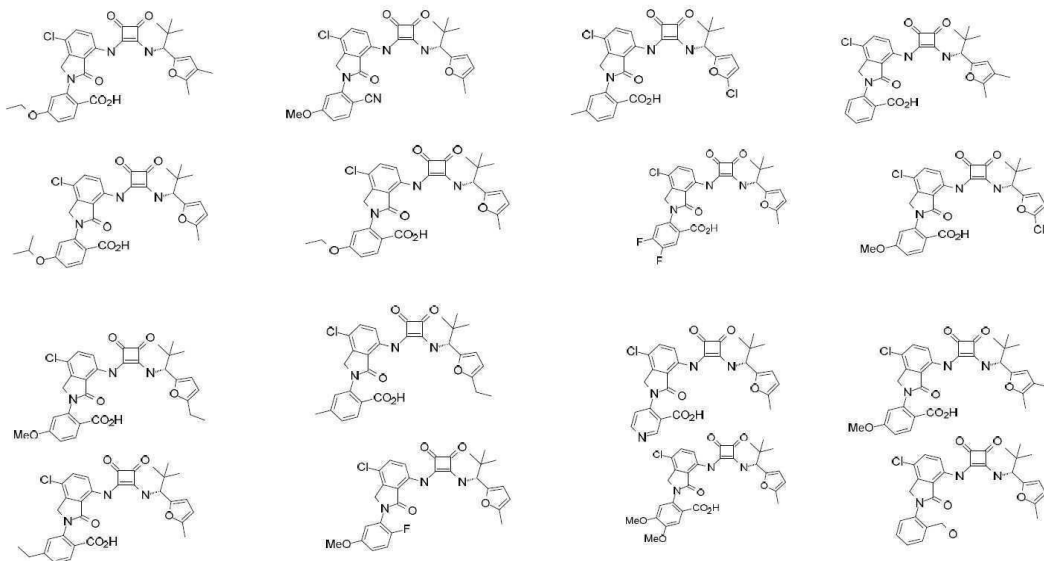
제1항에 있어서, 하기 화학식 (A2)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

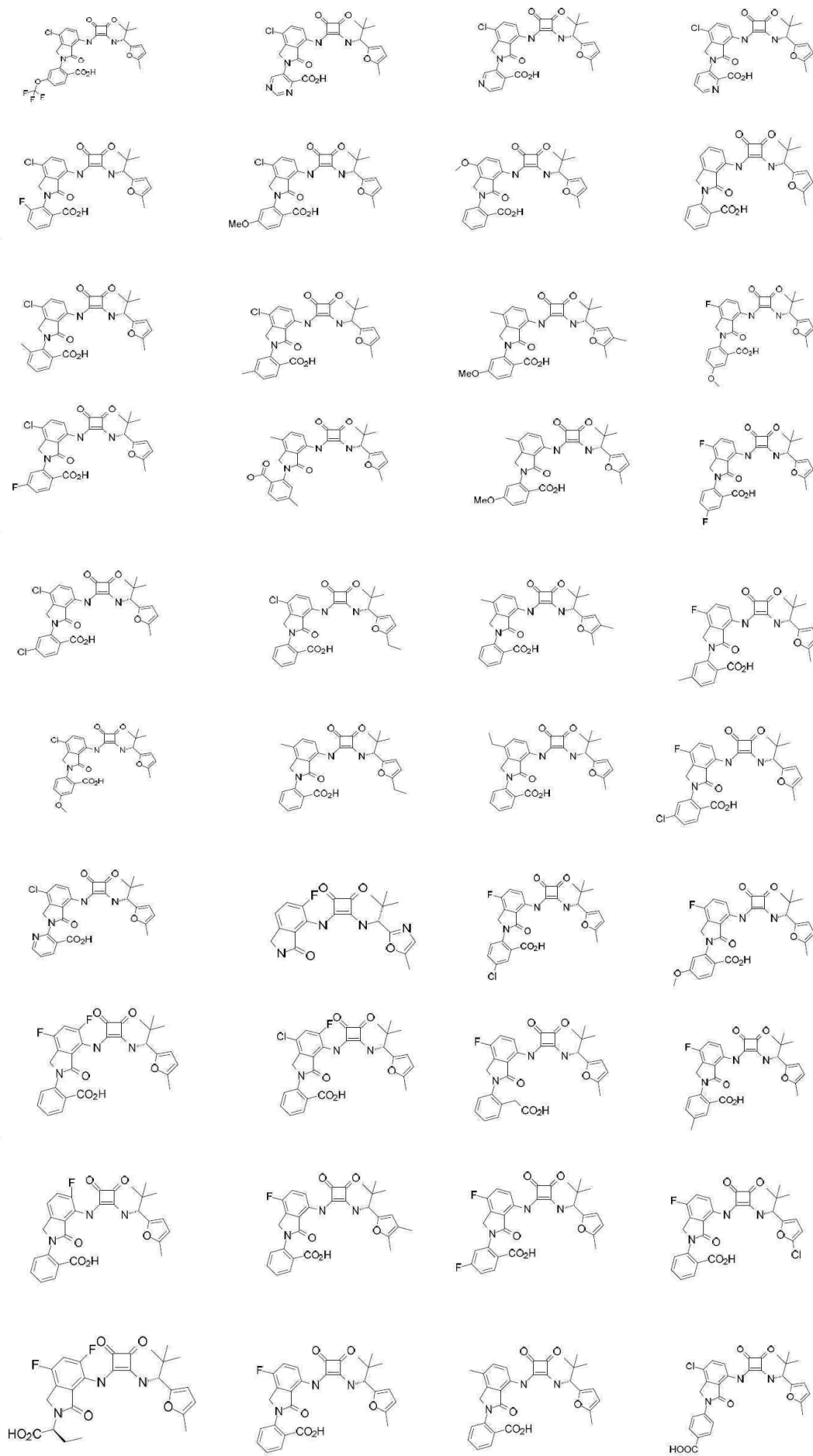


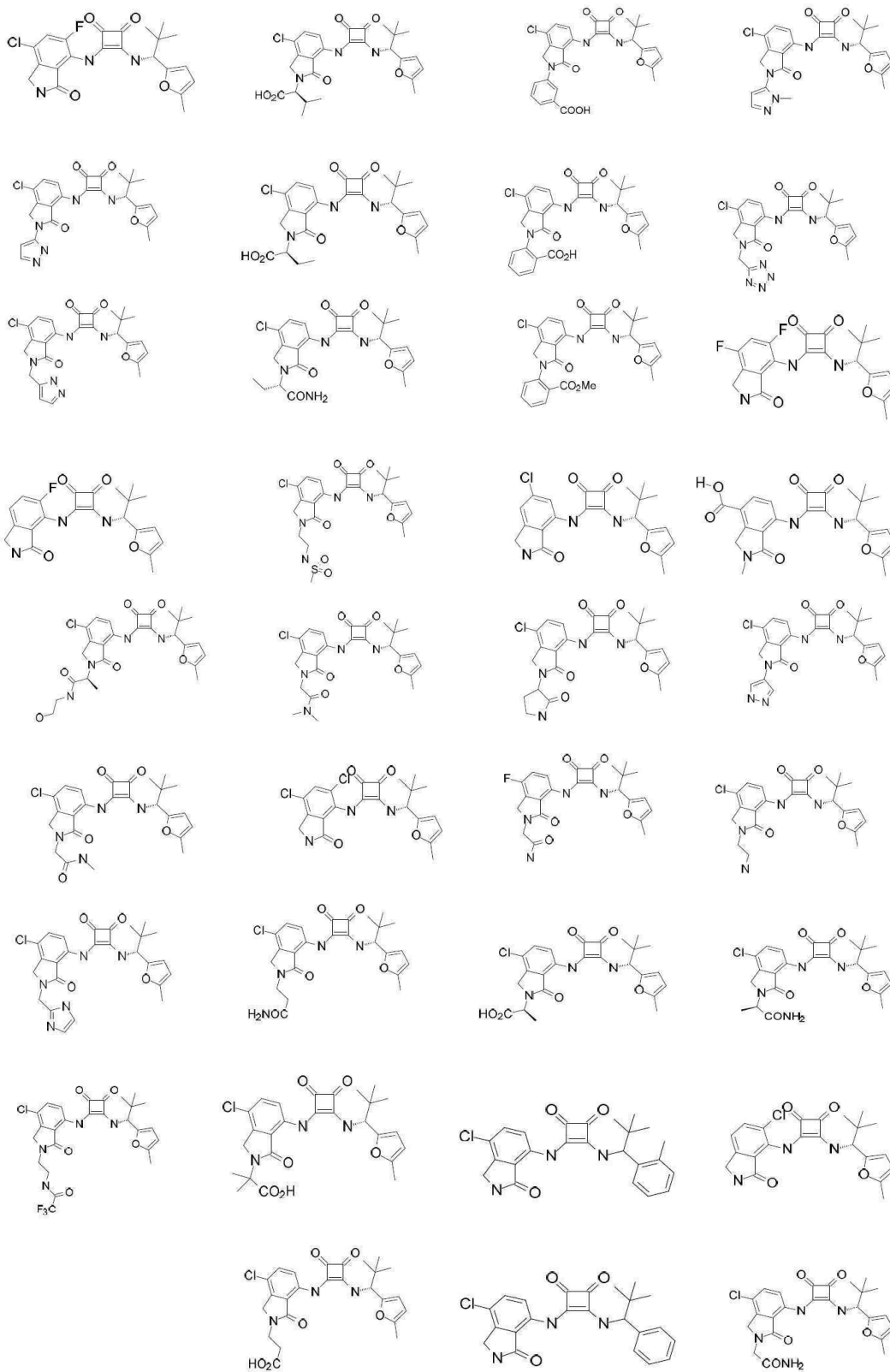
상기 식에서, R^{1a} 는 CH_3 및 Cl로부터 선택되고; R^{1b} 는 H 또는 CH_3 이고; R^3 은 H 또는 D이고; R^{4a} 및 R^{4b} 는 할로젠, $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, OCF_3 , $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, 및 $-CH_2CO_2R^a$ 로부터 독립적으로 선택되고, R^a 및 R^b 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 H, F, Cl, Br 및 CH_3 로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 H 및 CH_3 로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^7 은 메틸, 에틸 및 C_{1-2} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

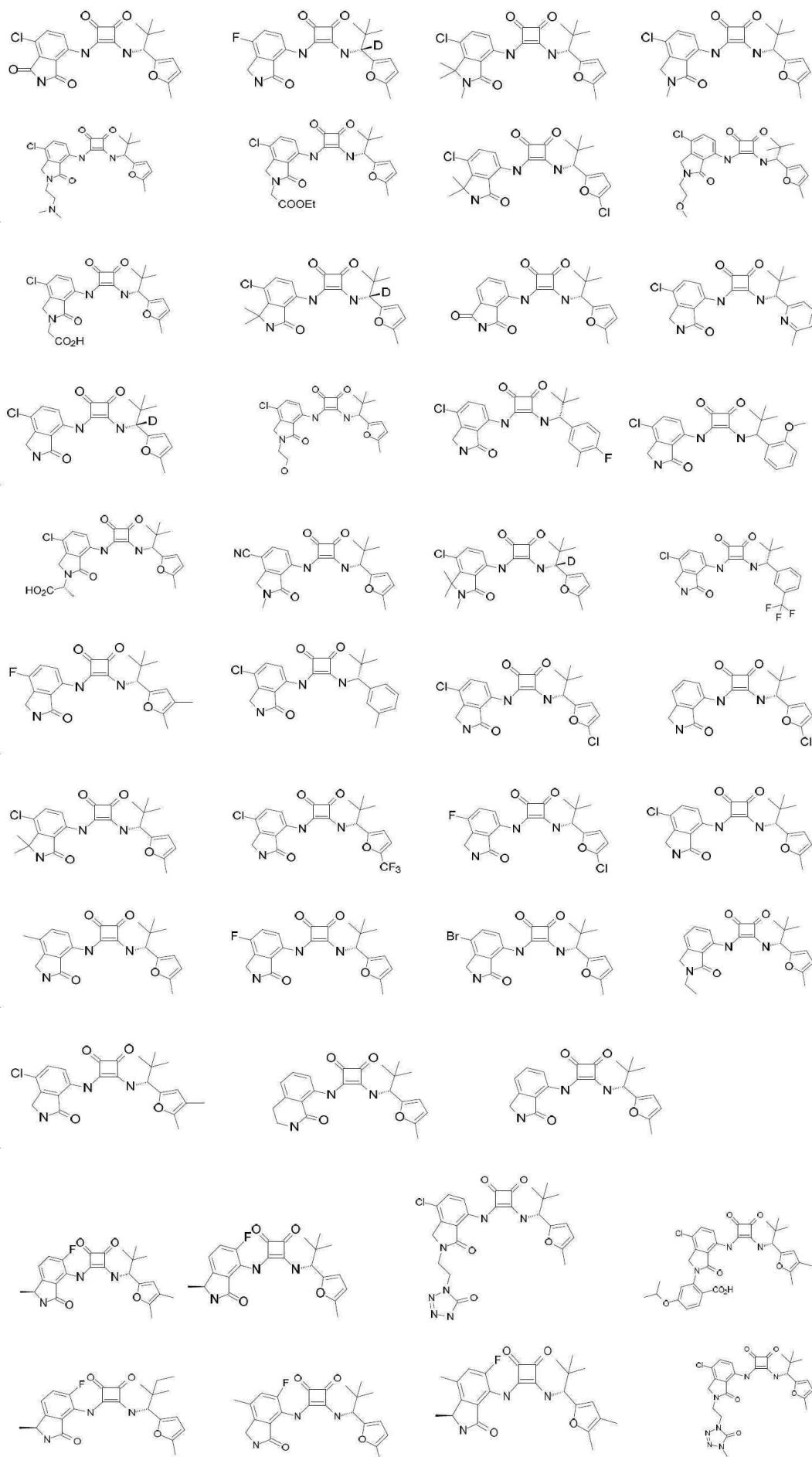
청구항 19

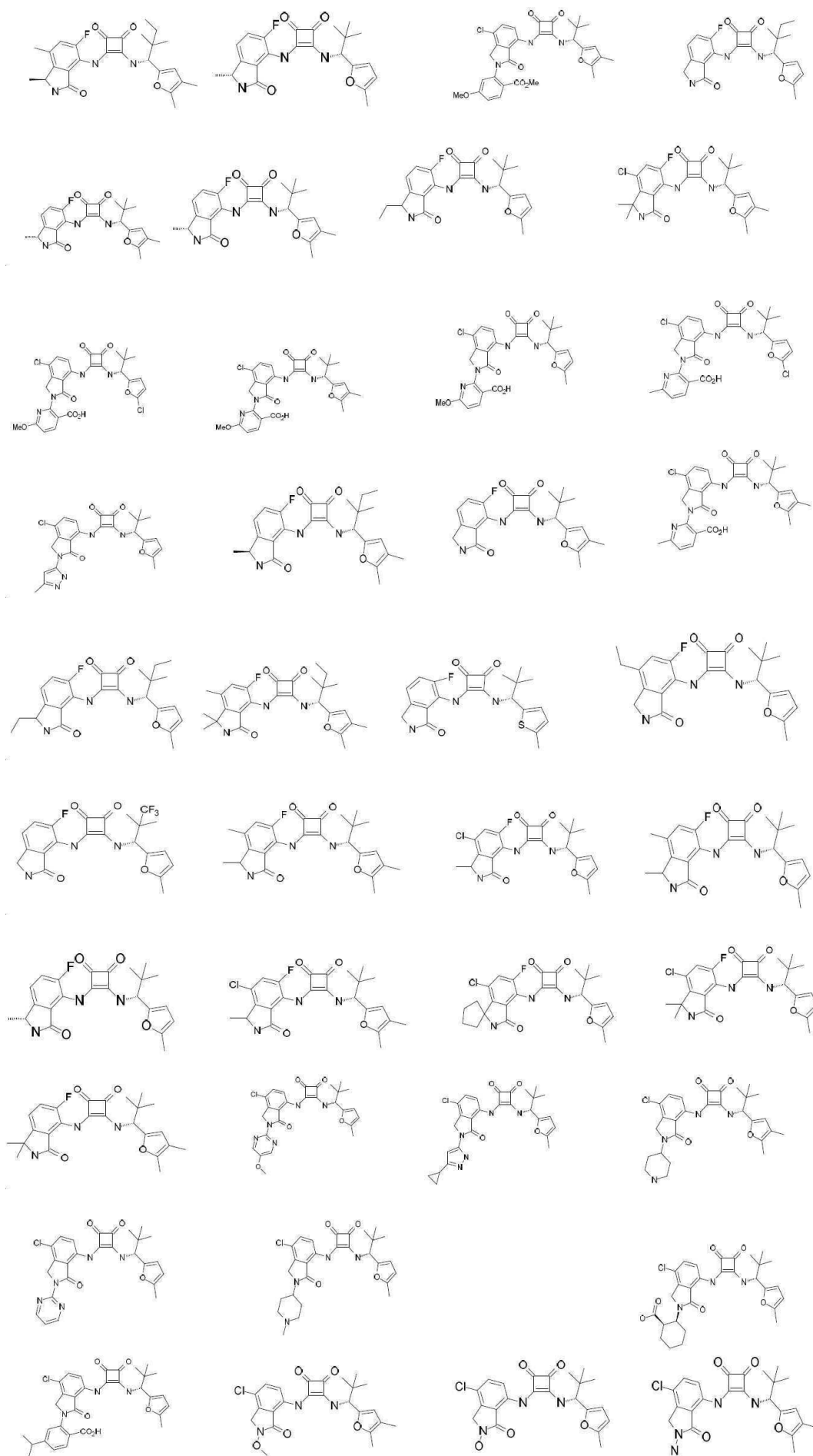
하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

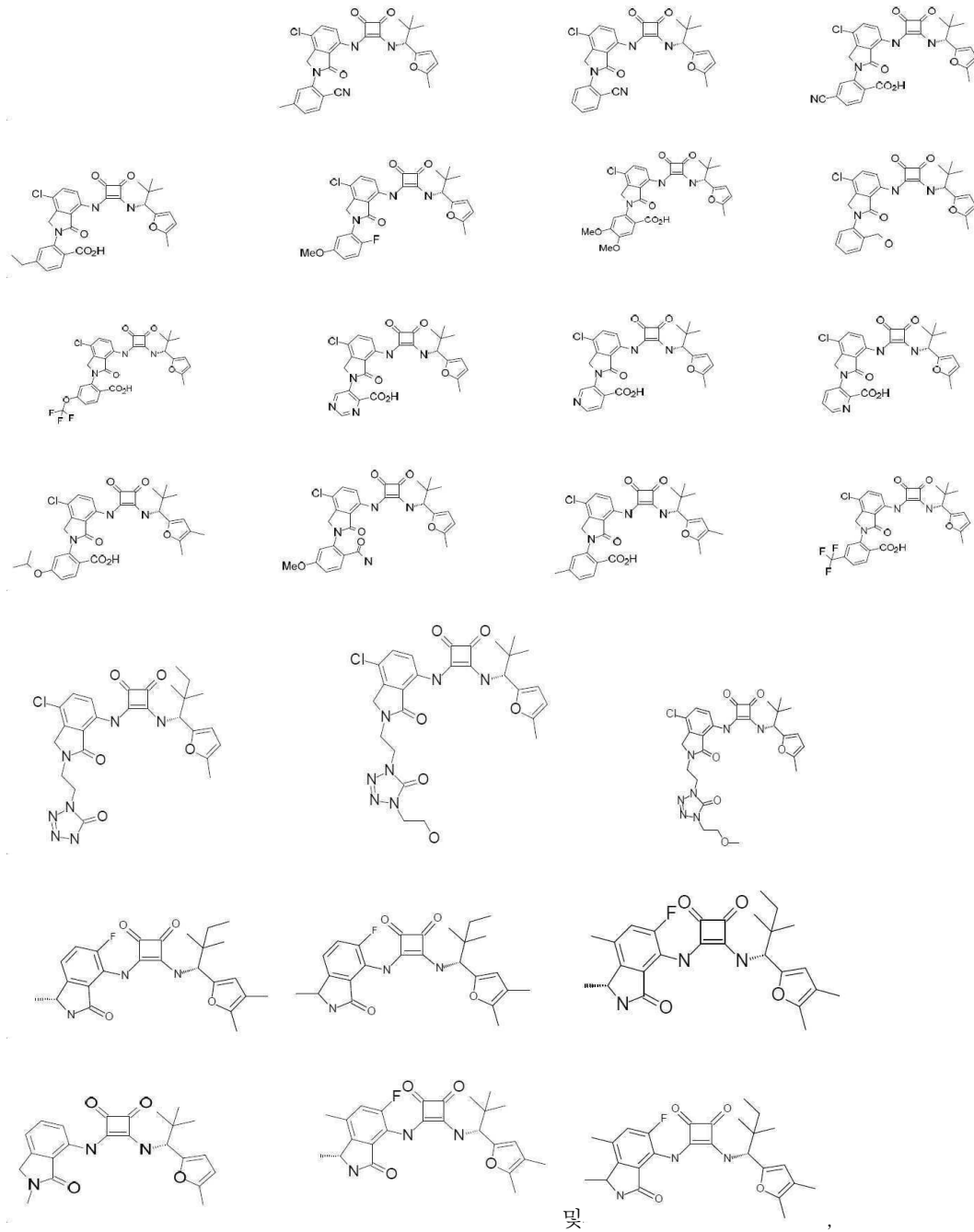








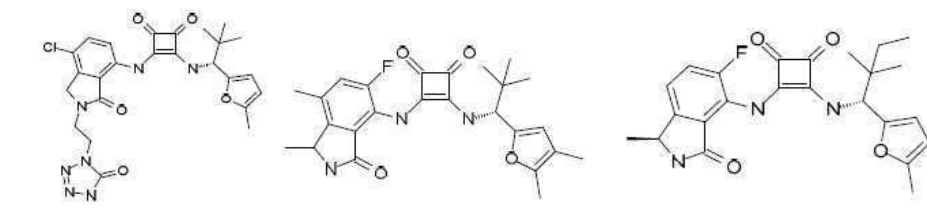


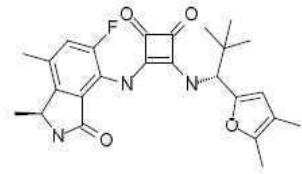


또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

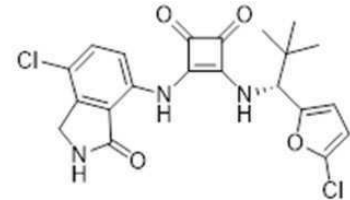
제1항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:





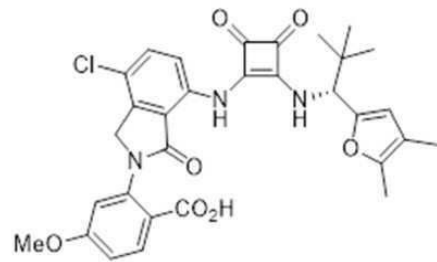
청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



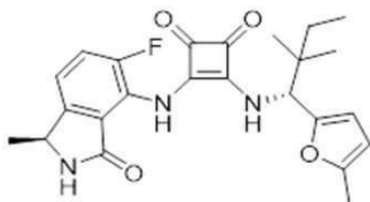
청구항 22

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



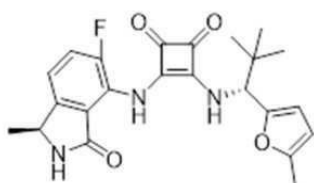
청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 24

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR2- 및/또는 CCR6-매개된 질환 또는 상태를 치료할 필요가 있는 대상체에서 CXCR2- 및/또는 CCR6-매개된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 건선, 안구 건조병, 죽상동맥경화증, 원반모양 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 루푸스, 방사선 유도된 섬유성 폐 질환, 자가면역 물질 집 피부병(AIBD), 만성폐쇄폐질환, 또는 오존-유도된 기도 염증을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 피부 T-세포 림프종, 비호지킨 림프종, 균상 식육종, 파제트병모양 그물증, Sezary 증후군, 욕아종 이완 피부, 림프종모양 구진증, 만성 태선양 비강진, 급성 두창상 태선양 비강진, CD30+ 피부 T-세포 림프종, 이차 피부 CD30+ 대세포 림프종, 비-균상 식육종 CD30 피부 큰 T-세포 림프종, 다형성 T-세포 림프종, Lennert 림프종, 이하 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 모구성 NK-세포 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종(HL), 두경부 종양; 편평 세포 암종, 횡문근암종, 루이스 폐 암종(LLC), 비소세포폐암, 식도 편평 세포 암종, 식도 선암종, 신장 세포 암종(RCC), 결장직장암(CRC), 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암, 위암, 전립선 소세포 신경내분비 암종(SCNC), 간암, 아교모세포종, 구강 편평 세포 암종, 췌장암, 감상샘 유두암, 간내 담관세포 암종, 간세포 암종, 뼈암, 전이, 및 비인두 암종으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 전후 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2015년 11월 19일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/257,389호, 및

2016년 1월 12일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/277,711호의 이익을 주장하는 출원이며, 이들 각각은 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] 연방 후원의 연구 및 개발 하에서 이루어진 발명의 권리에 대한 언급

[0004] 해당사항 없음

[0005] 컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006] 해당사항 없음

배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 케모카인은 광범하게 다양한 세포에 의해 방출되어 대식세포, 림프구, 호산구, 호염구 및 호중구를 염증 부위로 끌어 당기는 화학주성 사이토카인이다(문헌[Schall, *Cytokine*, **3**:165-183 (1991), Schall, et al., *Curr Opin. Immunol.*, **6**:865-873 (1994) and Murphy, *Rev. Immunol.*, **12**:593-633 (1994)]에서 검토됨). 화학주성을 자극하는 것 외에, 케모카인은 세포 모양의 변화, 세포내 유리 칼슘 이온($[Ca^{2+}]$) 농도의 일시적인 상승, 과립 세포외배출, 인테그린 상향조절, 생물활성 지질(예를 들어, 류코트리엔)의 형성 및 백혈구 활성화와 관련된 호흡 터짐을 포함하는 다른 변화를 반응성 세포에서 선택적으로 유도할 수 있다. 따라서, 케모카인은 초기에 염증 반응을 촉발시켜, 염증 매개체 방출, 화학주성 및 감염 또는 염증 부위로의 혈관박출을 초래한다.

[0009] 처음 2개의 시스테인이 단일 아미노산(C-X-C)에 의해 분리되는지 또는 인접(C-C)하는 지에 따라, 두 주요 부류의 케모카인 CXC(알파) 및 CC(베타)가 존재한다. 알파-케모카인, 예를 들어, CXCL1(GRO α) 및 CXCL8(인터루킨-8, IL-8)은 주로 호중구에 화학주성이 있는 반면, 베타-케모카인, 예를 들어, CCL5(RANTES) 및 CCL20(LARC, MIP-3 α)은 T 세포, B 세포, 대식세포, 호산구 및 호염구에 화학주성이 있다(Deng, et al., *Nature*, **381**:661-666 (1996)). 케모카인은 "케모카인 수용체"라고 불리는 G-단백질-커플링된 7개-막횡단 도메인 단백질의 패밀리에 속하는 특정 세포-표면 수용체에 결합한다(문헌[Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, **15**:159-165 (1994)]에서 검토됨).

[0010] 이들의 인지체 리간드에 결합시, 케모카인 수용체는 관련된 삼량체 G 단백질을 통해 세포내 신호를 전달하여, 세포내 칼슘 농도를 급속히 증가시킨다. 베타-케모카인에 결합하거나 반응하는 적어도 11개의 인간 케모카인 수용체 및 알파 케모카인에 결합하는 적어도 7개의 인간 케모카인 수용체가 존재한다. 또한 CX3CR1(프랙탈킨 수용체)은 프랙탈킨 케모카인에 결합할 수 있는데, 이는 처음 2개의 시스테인 사이에 있는 일련의 3개 아미노산에 의해 구별된다. 케모카인 수용체는 천식 및 알레르기 질환을 포함하는 염증성 및 면역조절 장애 및 질병, 뿐만 아니라 류마티스 관절염 및 죽상동맥경화증과 같은자가면역 병리학의 중요한 매개체인 것으로 관련되어 왔다.

[0011] 케모카인 수용체 CCR6은 기억(나이브는 아님) CD4 T 세포, IL17-분비 $\alpha\beta$ T 세포, IL17-분비 $\gamma\delta$ T 세포, 조절 T 세포, B 세포 및 수지상 세포에 의해 발현되는 것으로 알려져 있다. 이의 유일하게 공지된 리간드는 CCL20(MIP-3 α , LARC)이며, 이는 강한 결합을 나타낸다. 이것은 성인 말초혈 이펙터/기억 CD4+ T 세포의 약 30-60%에서 발현된다. CCR6은 염증성 조직, 특히 피부, 폐 및 창자로의 백혈구 귀소에 관여하고; 피부 귀소 표현형(즉, 피부 림프구 항원(CLA) 및 CCR4를 발현하는 T 세포)을 갖는 T 세포의 서브세트 상에 공동-발현된다. 따라서, CCR6은 백혈구가 참여하는 피부 병리학에서 중요한 역할을 할 수 있다.

[0012] CCR6 발현은 건선과 관련되어 왔다. 인간에서, 말초혈에서 IL17-발현성 피부-귀소 CD4 T 세포의 대부분은 CCR6을 발현시킨다(Homey, et. al., *Jl*, 2000). IL17 분비성 세포는 여러 염증성 질환의 주요 작용제이다. T 세포, 예를 들어, $\gamma\delta$ T 세포 및 TH17 T 세포는 활성화 후 IL17을 생산한다. IL17의 병원성 효과는 류마티스 관절염(Patel DD et. Al., *Ann Rheum Dis* 2013), 다발경화증(Zepp J, Wu L, and X Li *Trends Immunol* 2011), 및 건선(Martin DA et. al., *J Invest Dermatol* 2012)과 같은 인간 질병과 관련되어 왔다. IL17을 건선과 강력하게 연결시키는 증거는 건선과 IL17 신호전달 경로의 업스트림 유전자(IL-23) 또는 다운스트림 유전자(NF κ b) 사이의 강한 연관성을 보여주는 전장 유전자 연관성(gene wide association) 및 임상 환경에서 IL17을 표적화함에 있어서 효능을 포함한다(Martin DA et. al., *J. Invest Dermat.* 2012; Papp et. al., *NEJM*, 2012; Papp et. al., *NEJM*, 2012). 향상된 CCL20-매개된 화학주성 이외에, 건선 환자로부터 분리된 CCR6+ T 세포는 건강한 대조군에 비해 IL-17A, IL22, 및 TNF α 를 우선적으로 분비한다(Kagami, et. al., *J. Invest. Dermatol.*, 2010). 마지막으로, cc120 mRNA는 병변성 건선 피부 샘플에서 상향조절되었다(Homey, et. al., *Jl*, 2000; Dieu-Nosjean,

et. al., *JEM*, 2000). 마우스에서, CCR6 녹아웃 마우스는 IL-23 유도된 건선으로부터 보호되었다(Hedrick M.N. et. al. *JCI*, 2009). 따라서, 마우스와 사람 둘 모두에서 다수의 증거가 건선 및 건선-유사 모델에서 CCR6 봉쇄에 대한 보호적인 역할을 제안한다.

- [0013] CCR6은 또한 수지상 세포의 발달 중 중요한 단계에서 이들에 의해 발현되며, 조직을 통한 이들의 이동에 중요하다(Sozzani et al., *J Leuk Biol*, 66:1, 1999). 수지상 세포는 림프절 내에서 T 세포에 항원을 제시하는 역할을 하므로, 수지상 세포 트래피킹(trafficking)의 억제제는 T 세포 매개된 염증 반응에 억제 효과(dampening effect)를 가질 수 있다(Banchereau and Steinman, *Nature*, 392:245, 1998).
- [0014] CCR6은 B 세포에 의해 발현되며, 최근 B 세포가 가용성 항원에 대한 기억 반응을 일으키는데 CCR6-매개된 B 세포 이동이 필요하다는 것이 입증되었다(Elgueta et al., *J Immunol*, 194:505, 2015). 따라서 CCR6 봉쇄를 통한 그러한 B 세포 이동의 억제는 루푸스, 류마티스 관절염 및 천포창(pemphigus)과 같은 장애에서 B 세포 매개된 (및 따라서 항체-매개된) 염증 반응을 잠재적으로 억제할 수 있다.
- [0015] CCR6은 종종 결장직장암(CRC) 세포에 의해 발현된다. 이러한 수용체의 높은 발현은 CRC 환자의 불충분한 결과와 관련이 있고, CCR6 자체는 전이를 발생시키는 CRC 세포의 이동에 기여하는 것으로 제안되어 왔다(Liu J. et. al. *PLoSone* 20149 (6):e101137).
- [0016] 분리된 수용체인 CXCR2에 결합하는 케모카인은 호중구의 축적 및 활성화를 촉진한다. 이러한 케모카인은 건선, 류마티스 관절염, 방사선-유도된 섬유증 폐 질환, 자가면역 물집 피부병(AIBD), 만성폐쇄폐질환(COPD) 및 오존-유도된 기도 염증과 같은 광범위한 범위의 급성 및 만성 염증 장애와 관련이 있다[Baggiolini et al., *FEBS Lett.* **307**:97 (1992); Miller et al., *Crit. Rev. Immunol.* **12**:17 (1992); Oppenheim et al., *Annu. Rev. Immunol.* **9**:617 (1991); Seitz et al., *J. Clin. Invest.* **87**:463 (1991); Miller et al., *Ann. Rev. Respir. Dis.* **146**:427 (1992); and Donnely et al., *Lancet* **341**:643 (1993), Fox & Haston, *Radiation Oncology*, **85**:215 (2013), Hirose et al., *J. Genet. Syndr. Genet. Ther.* **S3**:005 (2013), Miller et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **39**:173 (2014), Lazaar et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **72**:282 (2011) 참조].
- [0017] 염증성 질환 이외에, CXCL1, CXCL2, CXCL3 및 CXCL5를 포함하는 CXCR2 리간드 케모카인 중 일부는 종양 혈관신생의 유도와 관련되어 왔다(Strieter et al. *JBC* **270**:27348-27357 (1995)). 일부 CXCR2 리간드 케모카인은 허혈성 뇌졸중 동안의 악화 작용제이다(Connell et al., *Neurosci. Lett.*, 15:30111 (2015)). 이들의 혈관신생 활성은 아마도 케모카인에 의해 주변 혈관의 혈관 내피 세포(EC)의 표면 위에 발현되는 CXCR2의 활성화 때문일 수 있다.
- [0018] 많은 유형의 종양은 CXCR2 리간드 케모카인을 생산하는 것으로 알려져 있다. 이러한 케모카인의 생산은 보다 공격적인 표현형(Inoue et al. *Clin Cancer Res* **6**:2104-2119 (2000)) 및 불량한 예후(Yoneda et. al. *J Nat Cancer Inst* **90**:447-454 (1998))와 관련이 있다. 케모카인은 EC 화학주성에 대한 유력한 화학주성 인자이기 때문에, 이들은 아마도 종양에서의 이들의 생산 부위로 내피 세포의 화학주성을 유도한다. 이는 종양 혈관신생의 유도에서 중요한 단계일 수 있다. CXCR2의 억제제는 ELR-CXC 케모카인의 혈관신생 활성을 억제하여, 종양 성장을 차단할 것이다. 이러한 항-종양 활성은 CXCL8(Arenberg et al. *J Clin Invest* **97**:2792-2802 (1996)), ENA-78(Arenberg et al. *J Clin Invest* **102**:465-72 (1998)), 및 CXCL1(Haghnegahdar et al. *J. Leukoc Biology* **67**:53-62 (2000))에 대한 항체에 대해 입증되었다.
- [0019] 많은 종양 세포는 CXCR2를 발현하며, 종양 세포는 ELR-CXC 케모카인을 분비함에 의해 자신의 성장을 자극할 수 있다. 따라서, 종양 내에서 혈관신생을 감소시키는 것 이외에, CXCR2 억제제는 종양 세포의 성장을 직접 억제할 수 있다.
- [0020] CXCR2는 종종 종양의 미세환경 내에서 골수-유래된 억제 세포(MDSC)에 의해 발현된다. MDSC는 종양 면역 반응의 억제에 관여하며, CXCR2 리간드 케모카인에 반응하는 MDSC의 이동은 필시 이들 세포를 종양으로 유인하는 역할을 할 것이다(Marvel and Gabrilovich, *J. Clin. Invest.* **13**:1 (2015) and Mackall et al., *Sci. Trans. Med.* **6**:237 (2014)). 따라서, CXCR2 억제제는 억제 과정을 역전시켜, 면역 세포가 종양을 보다 효과적으로 거부하도록 할 수 있다. 실제로, CXC-케모카인 수용체의 활성화를 차단하는 것은 종양 성장을 억제함에 있어 체크포인트 억제제와의 조합 요법으로서 유용함이 입증되었는데, 이는 또한 CXCR2 봉쇄가 백신 또는 전통적인 세포독성 화학요법을 비제한적으로 포함하는 다른 항-종양 요법과 함께 종양 거부를 향상시킬 수 있음을 시사한다(Highfill et al., *Science Translational Medicine*, **6**:237 (2014) 참조).
- [0021] CCR6 및 CXCR2의 활성은, 비록 각각이 상이하고, 잠재적으로 보완적인 메커니즘을 통해 작용할 수 있지만, CRC

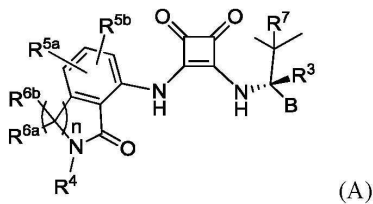
를 포함하는 특정 암 유형의 불충분한 결과와 각각 관련되어 왔다(Nandi et al., *PLoS One*, 9:e97566, 2014; Liu et al, *PLoS One*, 9:e101137, 2014; Cheluvappa, *Int J Colorectal Dis*, 29:1181, 2014; Zhang, *Biomed Pharmacother.* 69:242, 2014; Lee et al, *Int J Cancer*, 135:232, 2014; Wang and DuBois, *Oncoimmunology*, 29:e28581, 2014; Wu et al, *Int J Clin Exp Med*, 8:5883, 2015).

[0022] CCR6 및 CXCR2의 임상적 중요성의 관점에서, 이들 2개의 수용체 중 하나 또는 둘 모두의 기능을 조절하는 화합물의 확인은 새로운 치료제의 개발에 대한 매력적인 수단을 나타낸다. 그러한 화합물 및 이들의 사용 방법이 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0023] 발명의 간단한 개요

[0024] 하기 화학식 (A)를 갖는 화합물이 본원에 기재된다:



[0025]

[0026] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , B 및 아래첨자 n은 하기 상세한 설명에서 제공된 의미를 갖는다. 상기 화합물은 적어도 부분적으로 CCR6에 의해 조절되는 질병 또는 상태의 치료에 유용성을 가지며, 적어도 부분적으로 CXCR2에 의해 조절되는 질병 또는 상태의 치료에도 사용될 수 있다.

[0027] 화학식 (A)의 화합물의 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0028] 화학식 (A)의 화합물, 뿐만 아니라 제조에 유용한 선택된 중간체의 합성을 위한 제조 방법이 본 개시내용에 추가로 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도면의 간단한 설명

도 1a-1aj는 본원에 기재된 화합물의 구조 및 생물학적 활성을 제공한다.

도 2는 IL-23 유도된 귀 종창 모델에서 화합물 1.023을 제공한다.

도 3은 이미퀴모드 유도된 건선 모델에서 화합물 1.129로 치료된 마우스의 PASI 점수를 제공한다.


도 4는 이미퀴모드 유도된 건선 모델에서 비히클 처리된 마우스에 비해 화합물 1.129로 치료된 마우스에서 ≥ 3 의 두께, 홍반 및 각화 점수를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 발명의 상세한 설명

[0031] 본 발명을 추가로 설명하기 전에, 본 발명은 본원에 설명된 특정 구체예에 한정되지 않음이 이해되어야 하고, 또한 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님이 이해되어야 한다.

[0032] 값의 범위가 제공되는 경우, 각각의 개재된 값은, 문맥에서 달리 명확하게 언급하지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 및 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값 사이에 있는 하한 단위의 10분의 1까지 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며, 명시된 범위에서 특별히 배제된 임의의 한계를 조건으로 하여, 본 발명 내에 또한 포함된다. 언급된 범위가 하나 또는 둘 모두의 한계를 포함하는 경우, 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제한 범위도 본 발명에 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

- [0033] 본원 및 첨부된 청구 범위에서 사용된 단수 형태는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함하는 것임에 주목해야 한다. 청구항은 임의의 선택적인 요소를 배제하도록 작성될 수 있음이 추가로 주목된다. 이와 같이, 이러한 진술은 청구항 요소의 인용, 또는 "부정적인" 제한의 사용과 관련하여 "단독", "유일한" 등과 같은 배타적인 용어의 사용을 위한 선행 기준으로서의 역할을 하기 위해 의도된다.
- [0034] 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 추가로, 제공되는 간행물의 날짜는 실제 공개 날짜와 다를 수 있으며, 이는 독립적으로 확인되어야 할 필요가 있을 수 있다.
- [0035] **개괄**
- [0036] 본 발명은 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 및 (Ia1)의 화합물이 CCR6 수용체 및/또는 CXCR2 수용체의 강력한 길항제로서 작용한다는 발견으로부터 도출된다. 상기 화합물은 생체내 항-염증 활성을 갖고 우수한 약동학적 성질을 갖는다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 약학적 조성물, CCR6-매개된 질환 및/또는 CXCR2-매개된 질환의 치료 방법, 및 CCR6 및/또는 CXCR2 길항제의 확인을 위한 검정에서 대조군으로서 유용하다.
- [0037] **약어 및 정의**
- [0038] 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어는 아래에 설명된 의미를 갖도록 의도된다. 다른 용어들은 명세서 전체에 걸쳐 다른 곳에서 정의된다.
- [0039] 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한 표시된 탄소 원자의 수(즉, C₁₋₈은 1 내지 8개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다.
- [0040] 용어 "사이클로알킬"은 표시된 수의 고리 원자(예를 들어, C₃₋₆사이클로알킬)를 갖고, 완전히 포화되거나, 고리 정점 사이에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 나타낸다. "사이클로알킬"은 또한 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 나타내는 것을 의미한다.
- [0041] 용어 "사이클로헥테로알킬"은 지시된 수의 고리 정점(또는 구성원)을 갖고 탄소 정점 중 1 내지 5개를 대신하는 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헥테로원자를 갖는 사이클로알킬 고리를 나타내고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 사차화된다. 사이클로헥테로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 사이클로헥테로알킬기의 비제한적인 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘, 하이드란토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘 등을 포함한다. 사이클로헥테로알킬기는 고리 탄소 또는 헥테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에 묘사된 임의의 화학 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합과 교차하는 물결선 ""은 단일, 이중, 또는 삼중 결합이 분자의 나머지 부분에 부착하는 지점을 나타낸다. 추가로, 고리(예를 들어, 페닐 고리)의 중심으로 연장되는 결합은 이용 가능한 고리 정점들 중 어느 하나에서의 부착을 나타내는 것을 의미한다. 당업자는 고리에 부착된 것으로 도시된 다수의 치환기가 안정한 화합물을 제공하고 달리 입체적으로 양립될 수 있는 고리 정점을 차지할 것임을 이해할 것이다. 이가 구성요소의 경우, 표시는 배향(정방향 또는 역방향)을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 기 "-C(O)NH-"는 연결을 어느 배향으로도 포함한다는 의미이다: -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-, 및 유사하게, "-OCH₂CH₂-"는 -O-CH₂CH₂- 및 -CH₂CH₂-O- 둘 모두를 포함하는 것을 의미한다.
- [0043] 용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬기를 나타낸다. 또한, 디알킬아미노기의 경우, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고, 또한 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 3-7원 고리를 형성할 수 있다. 따라서, 디알킬아미노 또는 -NR^aR^b로 표시되는 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 등을 포함하는 것을 의미한다.
- [0044] 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 달리 언급되지 않는 한 플루오르, 염

소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 " C_{1-4} 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0045] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한 함께 융합되거나 공유적으로 연결되는 단일 고리 또는 다수의 고리(3개 이하의 고리)일 수 있는 다중불포화된 통상적으로 방향족의 탄화수소기를 의미한다. 아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸 또는 바이페닐을 포함한다.

[0046] 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 나타내며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 사차화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴(benzothiazolyl), 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 헤테로아릴 고리에 대한 치환기는 하기에 기재되는 허용 가능한 치환기 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0047] 상기 용어(예를 들어, "알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴")는, 일부 구체예에서, 임의로 치환될 것이다. 각 유형의 라디칼에 대해 선택된 치환기는 하기에 제공된다.

[0048] 알킬 라디칼(알킬렌, 알케닐, 알키닐 및 사이클로알킬로서 종종 지칭되는 것들 포함)에 대한 임의의 치환기는 -할로젠, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN 및 -NO₂로부터 선택되는 0 내지 (2m'+1)개 범위의 수의 다양한 기일 수 있고, 여기서 m'은 그러한 라디칼에 있는 탄소 원자의 총 수이다. R', R'' 및 R'''은 각각 독립적으로 수소, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 비치환된 아릴, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시 또는 C₁₋₈ 티오알콕시기, 또는 비치환된 아릴-C₁₋₄ 알킬기를 나타낸다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이들은 질소 원자와 조합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0049] 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 임의의 치환기는 다양하며 일반적으로 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자의 총 개수 범위의 수로, -할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)₂R', -NR'-C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, 퍼플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 퍼플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택되며; 여기서 R', R'' 및 R'''은 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₂₋₈ 알케닐 및 C₂₋₈ 알키닐로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1-4개의 탄소 원자의 알킬렌 에테르(tether)에 의해 고리 원자에 부착된 상기 아릴 치환기 각각을 포함한다.

[0050] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CH₂)_q-U-의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 -NH-, -O-, -CH₂- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -A-(CH₂)_r-B-의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합 중 1개는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, 또는 -S(O)₂NR'-이다. -NR'- 및 -S(O)₂NR'-의 치환기 R'은 수소 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다.

- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 실리콘(Si)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0052] 임의의 화합물 또는 치환기에서 변수(예를 들어, R^1 또는 R^a)가 1회를 초과하여 발생할 때, 각 경우에 대한 이의 정의는 모든 다른 경우에서의 이의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0053] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성의 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 염기를 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래되는 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 이가망간, 포타슘, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예를 들어, 치환된 아민, 고리형 아민, 자연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성의 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 산을 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로겐탄산, 인산, 모노하이드로겐인산, 디하이드로겐인산, 황산, 모노하이드로겐황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 산부가염, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19] 참조). 본 발명의 특정한 화합물은 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유하며 이는 이러한 화합물이 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환되는 것을 가능하게 한다.
- [0054] 화합물의 중성 형태는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정한 물리적 특성, 예를 들어, 극성 용매에서의 용해도에 있어서 다양한 염 형태와 상이하나, 다른 점에서 염은 본 발명의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0055] 염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 겪는 화합물이다. 또한, 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학 시약을 갖는 경피 패치 저장소에 배치되는 경우 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 특정 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다수의 결정 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며, 본 발명의 범위 내인 것으로 의도된다.
- [0057] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 위치 이성질체 및 개별적 이성질체(예를 들어, 분리된 거울상이성질체)가 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 입체화학적 묘사가 도시되는 경우, 이성질체 중 하나가 존재하고 다른 이성질체가 실질적으로 없는 화합물을 지칭하는 것을 의미한다. 다른 이성질체가 '실질적으로 없다'는 것은 2개의 이성질체가 적어도 80/20 비율, 보다 바람직하게는 90/10, 또는 95/5 이상임을 나타낸다. 일부 구체예에서, 이성질체 중 하나는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다.
- [0058] 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 자연적이지 않은 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 동위원소의 자연적이지 않은 비율은 자연에서 발견되는 양으로부터 당해 원자 100%로 구성되는 양의 범위로 규정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C), 또는 비방사성 동위원소, 예를 들어, 중수소(^2H) 또는 탄소-13(^{13}C)을 포함할 수 있

다. 상기 동위원소 변이체는 본 출원 내의 다른 곳에 기재된 유용성에 추가의 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 진단 및/또는 영상화 시약, 또는 세포독성/방사선독성 치료제로서 포함하나 이에 제한되지는 않는 추가의 유용성을 가질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 향상된 안전성, 용인성 또는 치료 동안의 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학 및 약역학 특징을 가질 수 있다. 방사성이든 아니든 간에 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0059] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비인간 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0060] 용어 "투여", "투여하다" 등은, 이들이, 예를 들어, 대상체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체에 적용되는 경우, 예를 들어, CCR6 및/또는 CXCR2의 길항제, 이를 포함하는 약학적 조성물, 또는 진단 체제를 대상체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체와 접촉시키는 것을 지칭한다. 세포와 관련하여, 투여는 세포에 대한 시약의 접촉(예를 들어, 시험관내 또는 생체외), 뿐만 아니라 유체에 대한 시약의 접촉을 포함하고, 이 때 유체는 세포와 접촉한다.

[0061] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 대상체를 괴롭히는 질환, 장애, 또는 상태의 근본적인 원인 중 적어도 하나, 또는 대상체를 괴롭히는 질환, 장애, 또는 상태와 관련된 증상 중 적어도 하나를 일시적으로 또는 영구적으로 제거, 감소, 억제, 완화, 또는 개선하기 위해, 질환, 장애 또는 상태, 또는 이의 증상이 진단되거나, 관찰된(기타 등등) 후 시작되는 행동 과정(예를 들어, CCR6 및/또는 CXCR2의 길항제, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여)을 지칭한다. 따라서, 치료는 활성 질병을 억제(예를 들어, 질병, 장애 또는 상태의 발달 또는 추가 발달 또는 이와 관련된 임상 증상 억제)하는 것을 포함한다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "치료를 필요로 하는"이란 용어는 대상체가 치료를 필요로 하거나 치료에서 이익을 얻을 것이라고 의사 또는 다른 의료인이 내린 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 의료인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 요소를 기반으로 이루어진다.

[0063] 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 등은 일반적으로 특정 질환, 장애 또는 상태에 있기 쉬운 대상체와 관련하여, 대상체의 질환, 장애, 상태 등(예를 들어, 임상 증상의 부재에 의해 결정됨)의 발병 위험을 일시적으로 또는 영구적으로 예방, 억제, 제어 또는 감소시키거나 그 발병을 지연시키는 방식으로 시작되는(예를 들어, 질환, 장애, 또는 상태 또는 이의 증상의 발병 전에) 행동 과정(예를 들어, CCR6 및/또는 CXCR2의 길항제, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여)을 지칭한다. 특정 경우에, 상기 용어는 또한 질환, 장애 또는 상태의 진행을 늦추거나 또는 유해하거나 달리 바람직하지 않은 상태로의 이의 진행을 억제하는 것을 지칭한다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "예방을 필요로 하는"이란 용어는 대상체가 예방적 치유를 필요로 하거나 예방적 치유에서 이익을 얻을 것이라고 의사 또는 다른 의료인이 내린 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 의료인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 요소를 기반으로 이루어진다.

[0065] 어구 "치료적 유효량"은 단독으로 또는 약학적 조성물의 일부로서 및 단일 용량으로 또는 일련의 용량의 일부로서, 대상체에 투여될 때 질병, 장애 또는 상태의 임의의 증상, 양상, 또는 특징에 대해 임의의 검출 가능하고 긍정적인 효과를 가질 수 있는 양으로, 대상체로의 제제의 투여를 지칭한다. 치료적 유효량은 관련 생리학적 효과를 측정함에 의해 확인될 수 있고, 투여 요법 및 대상체의 상태의 진단 분석 등과 관련하여 조정될 수 있다. 예시로서, 투여 후 특정 시간에서의 CCR6 및/또는 CXCR2의 길항제(또는, 예를 들어, 이의 대사산물)의 혈청 수준의 측정은 치료적 유효량이 사용되었는 지를 나타낼 수 있다.

[0066] 어구 "변화에 영향을 미치기에 충분한 양"이란 특정 요법의 투여 전(예를 들어, 기준선 수준) 및 투여 후에 측정된 지표의 수준 사이에 검출 가능한 차이가 있음을 의미한다. 지표는 임의의 객관적 파라미터(예를 들어, 혈청 농도) 또는 주관적 파라미터(예를 들어, 대상체의 행복감)를 포함한다.

[0067] 용어 "소분자"는 약 10kDa 미만, 약 2kDa 미만, 또는 약 1kDa 미만의 분자량을 갖는 화학적 화합물을 지칭한다. 소분자는 무기 분자, 유기 분자, 무기 성분을 함유하는 유기 분자, 방사성 원자를 포함하는 분자, 및 합성 분자를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 치료적으로, 소분자는 세포에 보다 잘 침투할 수 있고, 분해에 덜 민감할 수 있으며, 큰 분자보다 면역 반응을 덜 일으킬 수 있다.

[0068] 용어 "억제제" 및 "길항제", 또는 "활성제" 및 "효능제"는, 예를 들어, 리간드, 수용체, 보조인자, 유전자, 세포, 조직, 또는 기관의 활성화를 위한 억제성 또는 활성화 분자를 각각 지칭한다. 억제제는, 예를 들어, 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 감소, 차단, 방지, 활성화 지연, 불활성화, 탈감작, 또는 하향조

절하는 분자이다. 활성제는, 예를 들어, 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 또는 세포를 증가, 활성화, 촉진, 활성화 향상, 감각, 또는 상향조절하는 분자이다. 억제제는 또한 구성적 활성을 감소, 차단, 또는 불활성화시키는 분자로서 정의될 수 있다. "효능제"는 표적과 상호작용하여 표적 활성화의 증가를 유발하거나 촉진시키는 분자이다. "길항제"는 효능제의 작용(들)에 반대하는 분자이다. 길항제는 효능제의 활성을 방지, 감소, 억제, 또는 중화시키고, 길항제는 또한, 심지어 확인된 효능제가 없는 곳에서도, 표적 수용체와 같은 표적의 구성적 활성을 방지, 억제, 또는 감소시킬 수 있다.

[0069] 용어 "조절하다", "조절" 등은 직접 또는 간접적으로 CCR6 및/또는 CXCR2의 기능 또는 활성을 증가시키거나 감소시키는 분자(예를 들어, 활성제 또는 억제제)의 능력을 지칭한다. 조절제는 단독으로 작용할 수 있거나, 단백질, 금속 이온, 또는 소분자와 같은 보조인자를 사용할 수 있다.

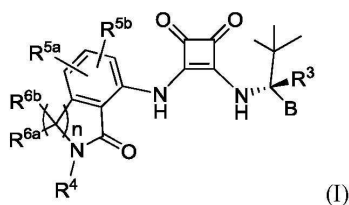
[0070] 분자의 "활성"은 수용체에 대한 분자의 결합; 촉매 활성; 유전자 발현 또는 세포 신호전달, 분화, 또는 성숙화를 자극하는 능력; 항원성 활성; 다른 분자의 활성 조절; 등을 기술하거나 언급할 수 있다.

[0071] 본원에서 사용되는 "유사한", "유사한 활성", "에 유사한 활성", "유사한 효과", "에 유사한 효과" 등은 정량적 및/또는 정성적으로 검토될 수 있는 상대적인 용어이다. 상기 용어의 의미는 종종 이들이 사용되는 문맥에 의존한다. 예시로서, 둘 모두가 수용체를 활성화시키는 2개의 제제는 정성적 관점에서 유사한 효과를 갖는 것으로 볼 수 있지만, 한 제제가 당업계-허용되는 검정(예를 들어, 용량-반응 검정) 또는 당업계-허용되는 동물 모델에서 측정시 다른 제제의 활성의 20%만을 달성할 수 있는 경우, 2개의 제제는 정량적 관점에서 유사한 효과가 결여된 것으로 볼 수 있다. 한 결과를 다른 결과(예를 들어, 참조 표준에 대한 하나의 결과)와 비교할 때, "유사한"이란 종종(항상 그런 것은 아님) 한 결과가 참조 표준으로부터 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 7% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만 만큼 벗어난 것을 의미한다. 특정 구체예에서, 한 결과가 참조 표준으로부터 15% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만 만큼 벗어난 경우 이 결과는 참조 표준과 유사하다. 예시로서, 제한적인 것은 아니지만, 활성 또는 효과는 효능, 안정성, 용해도, 또는 면역원성을 나타낼 수 있다.

[0072] "실질적으로 순수한"이란 성분이 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 및 전형적으로 조성물의 총 함량의 약 60% 초과를 구성하는 것을 나타낸다. 보다 전형적으로, "실질적으로 순수한"이란 총 조성물의 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90% 이상이 관심 성분인 조성물을 지칭한다. 일부 경우에, 관심 성분은 조성물의 총 함량의 약 90% 초과, 또는 약 95% 초과를 구성할 것이다.

[0073] 화합물

[0074] 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 임의의 염, 용매화물, 수화물, N-옥사이드, 호변이성질체 또는 회전 이성질체가 본원에 제공된다:



[0075] 상기 식에서,

[0076]

[0077] B는 푸라닐, 옥사졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딜 및 피라지닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 R^{1a}, R^{1b}, 및 R²로 임의로 치환되고;

[0078] R³는 H 및 D로부터 선택되는 구성원이고;

[0079] R⁴는 H, C₁₋₈ 알킬, 및 Y로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 C₁₋₈ 알킬은 할로젠, -CN, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b 및 Y로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부

터 선택되고, R^c 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고, Y는 할로젠, $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, OCF_3 , $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-CH_2CO_2R^a$ 로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기이고;

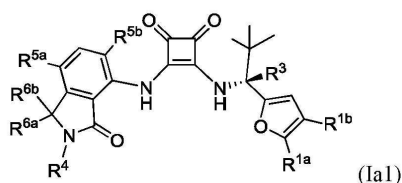
[0080] R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CO_2H 및 CN 으로부터 독립적으로 선택된 구성원이고;

[0081] R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이거나; 임의로 R^{6a} 및 R^{6b} 는 함께 취해져 옥소(=O)를 형성하고;

[0082] 아래첨자 n은 1 또는 2이다.

[0083] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 B가 푸라닐 또는 옥사졸릴인 화합물이고, 푸라닐 또는 옥사졸릴은 R^{1a} 및 R^{1b} 에 의해 임의로 치환되며, R^{1a} 및 R^{1b} 는 할로젠, CN , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 구체예의 그룹 내에서, 특정 선택된 구체예는 R^{1a} 가 CH_3 인 것들이다. 다른 선택된 구체예에서, R^3 는 H이다. 또한 다른 선택된 구체예에서, 각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 H, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택된다. 또한 다른 선택된 구체예에서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b} 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 다른 선택된 구체예에서, R^4 는 Y이다. 또한 다른 선택된 구체예에서, R^4 는 H 및 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^{1a} 는 CH_3 및 Cl로부터 선택되고; R^{1b} 는 부재하거나 CH_3 이다.

[0084] 선택된 구체예의 한 그룹에서, 하기 화학식 (Ia1)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:



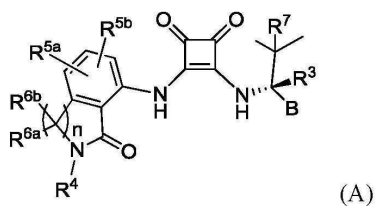
[0085]

[0086] 상기 식에서, R^{1a} 는 CH_3 및 Cl로부터 선택되고; R^{1b} 는 부재하거나(H로 대체됨) CH_3 이고; R^3 은 H 또는 D이고; R^4 는 H 또는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 및 CH_3 로부터 선택되고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로 H 및 CH_3 로부터 선택된다.

[0087] 특정 구체예에서, R^{1a} 가 CH_3 이고; R^{1b} 가 부재하거나(H로 대체됨) CH_3 이고; R^3 가 H 또는 D이고; R^4 가 H 또는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고; R^{5a} 가 H 또는 Cl 또는 Br이고; R^{5b} 가 H 또는 F이고; R^{6a} 및 R^{6b} 가 각각 H인 화학식 (Ia1)의 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다.

[0088] 일부 선택된 구체예에서, 도 1의 화합물들로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0089] 또한 하기 화학식 (A)를 갖는 화합물 또는 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, N-옥사이드, 호변이성질체 또는 회전이성질체가 본원에 제공된다:



[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

[0098]

[0099]

상기 식에서,

B는 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐 및 피라지닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 R^{1a}, R^{1b}, 및 R²로 임의로 치환되고;

R³는 H 및 D로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이고;

R⁴는 H, C₁₋₈ 알킬, OH, -NR^aR^b, -C₁₋₄ 알콕시, 및 Y로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이고; 여기서 C₁₋₈ 알킬은 할로젠, -CN, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b 및 Y로 임의로 치환되고, Y는 4 내지 8원 사이클로헥테로알킬기 또는 3 내지 8원 사이클로알킬기 또는 5- 또는 6-원 아틸 또는 헥테로아틸기이고, 이들 중 임의의 기는 할로젠, 옥소, -CN, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₁₋₆ 하이드록시알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, O-C₁₋₆ 할로알킬, -C₁₋₄알킬-O-C₁₋₄ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-CO₂H, -C₁₋₆ 알킬-CO₂R^a, -C₁₋₆ 알킬-CONR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬-OC(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆ 알킬-NR^aC(O)₂R^c, -C₁₋₆ 알킬-NR^aC(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-OR^a, -C₁₋₆ 알킬-S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬-NR^aS(O)₂R^b, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -CH₂CO₂R^a로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고; 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 선택되고, R^c는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로부터 선택되고; 4 내지 8원 사이클로헥테로알킬기 및 3 내지 8원 사이클로알킬기는 추가로 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있고;

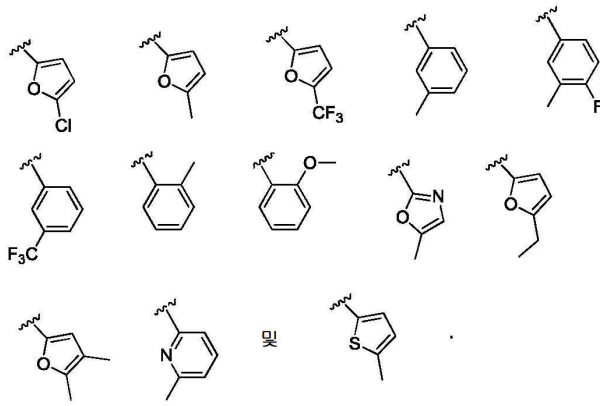
R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 H, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, -C₁₋₄ 할로알킬, O-C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, CO₂H 및 CN으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이고;

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 H, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 구성원이거나; 임의로 R^{6a} 및 R^{6b}는 함께 취해져 옥소(=O) 또는 4 내지 6원 사이클로헥테로알킬기 또는 3 내지 6원 사이클로알킬기를 형성하고;

R⁷은 메틸, 에틸 및 C₁₋₂ 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고;

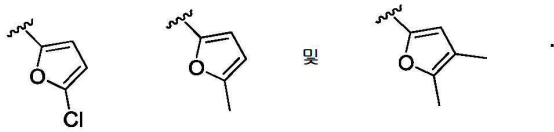
아래첨자 n은 1 또는 2이다.

일부 구체예에서, B는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0100]

[0101] 일부 구체예에서, B는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



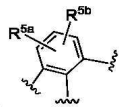
[0102]

[0103] 일부 구체예에서, B는 푸라닐 또는 옥사졸릴이고, 이들 각각은 할로젠, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 R^{1a} 및 R^{1b}로 임의로 치환된다.

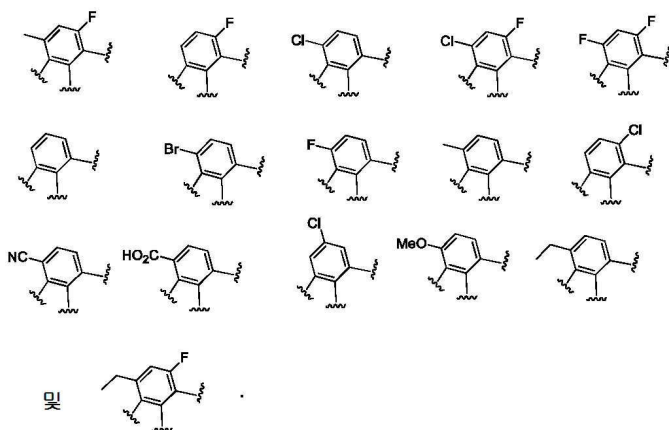
[0104] 일부 구체예에서, B는 CH₃ 또는 Cl인 R^{1a}로 치환되고 CH₃인 R^{1b}로 임의로 치환된 푸라닐이다.

[0105] 일부 구체예에서, R³는 H이다.

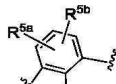
[0106] 일부 구체예에서, 각각의 R^{5a} 및 R^{5b}는 H, CH₃, Cl 및 F로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

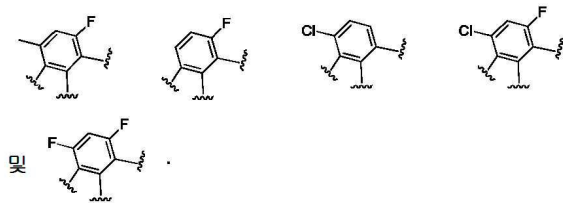


[0107] 일부 구체예에서, 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



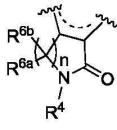
[0108]

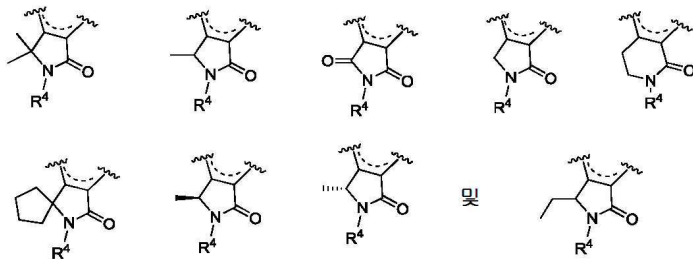
[0109] 일부 구체예에서,  은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



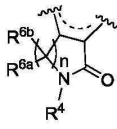
[0110]

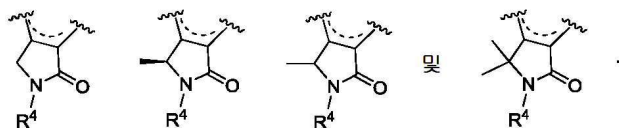
[0111] 일부 구체예에서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b} 는 H 및 C_{1-2} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0112] 일부 구체예에서,  은 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0113]

[0114] 일부 구체예에서,  은 독립적으로 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0115]

[0116] 일부 구체예에서, R^4 는 H, C_{1-3} 알킬 또는 Y이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐로 치환되고, 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 또는 C_{1-4} 알킬- O - C_{1-4} 알킬로 임의로 치환되고, Y 는 피리디닐, 피라졸릴, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 피리디닐, 피라졸릴, 및 페닐은 각각이 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 갖는다.

[0117] 일부 구체예에서, R^4 는 H이다.

[0118] 일부 구체예에서, R^4 는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐로 치환되고, 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, O - C_{1-6} 할로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬 $-O$ - C_{1-4} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2H , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^a , $-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬- $OC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aC(O)_2R^c$, $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aC(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬- OR^a , $-C_{1-6}$ 알킬- $S(O)_2NR^aR^b$, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^aS(O)_2R^b$ 로 임의로 치환된다.

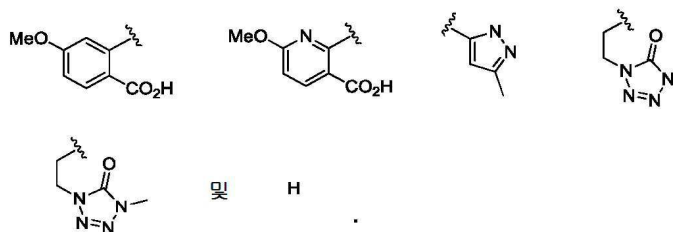
[0119] 일부 구체예에서, R^4 는 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐로 치환되고, 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-O- C_{1-4} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NR^aR^b, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-CO₂H로 임의로 치환된다.

[0120] 일부 구체예에서, R^4 는 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐로 치환되고, 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, 또는 C_{1-3} 알킬-O- C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된다.

[0121] 일부 구체예에서, R^4 는 피리디닐, 피라졸릴, 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 피리디닐, 피라졸릴, 및 페닐은 각각 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시 및 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 갖는다.

[0122] 일부 구체예에서, R^4 는 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 테트라졸릴 또는 테트라졸로닐은 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된다.

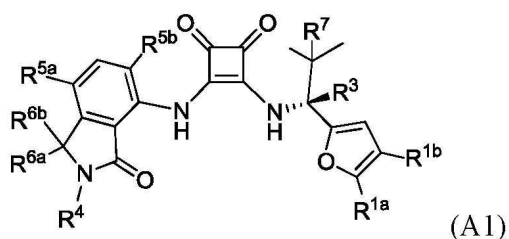
[0123] 일부 구체예에서, R^4 는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0124]

[0125] 일부 구체예에서, R^7 은 메틸, 에틸 및 CF₃로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^7 은 메틸이다.

[0126] 일부 구체예에서, 하기 화학식 (A1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:



[0127]

[0128] 상기 식에서, R^{1a} 는 CH₃ 및 Cl로부터 선택되고; R^{1b} 는 부재하거나 CH₃이고; R^3 은 H 또는 D이고; R^4 는 H 또는 Y이고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 및 CH₃로부터 선택되고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로 H 및 CH₃로부터 선택되고; R^7 은 메틸 또는 에틸이다.

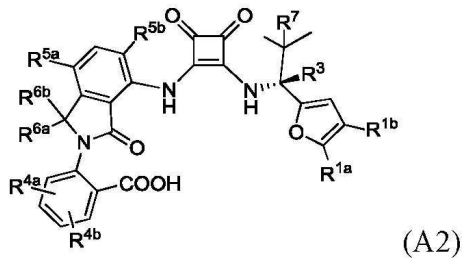
[0129] 일부 구체예에서, R^{1a} 는 CH₃이고; R^{1b} 는 부재하거나 CH₃이고; R^3 은 H 또는 D이고; R^4 는 H이고; R^{5a} 는 H, F, Me 또는 Cl 또는 Br이고; R^{5b} 는 H 또는 F이고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 H이고; R^7 은 메틸 또는 에틸이며; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

[0130] 일부 구체예에서, 화합물은 R^3 를 갖는 탄소 원자에서 다른 이성질체가 실질적으로 없다.

[0131] 일부 구체예에서, R^4 는 Y이다.

[0132] 일부 구체예에서, 하기 화학식 (A2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 제공

된다:



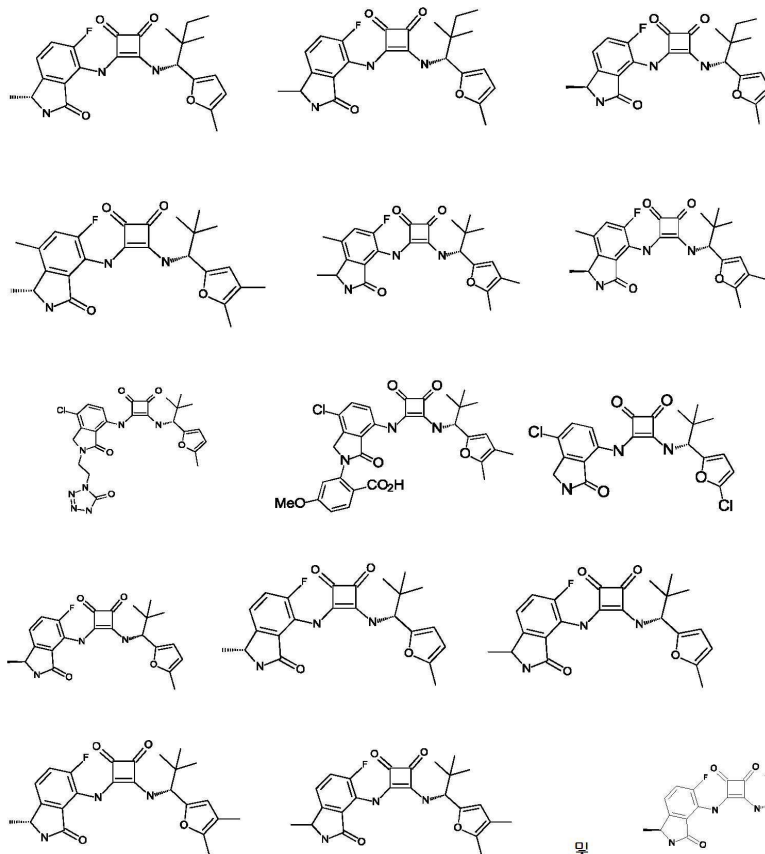
[0133]

[0134]

상기 식에서, R^{1a} 는 CH_3 및 Cl 로부터 선택되고; R^{1b} 는 H 또는 CH_3 이고; R^3 은 H 또는 D 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 는 할로젠, $-CN$, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, OCF_3 , $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-CH_2CO_2R^a$ 로부터 독립적으로 선택되고, R^a 및 R^b 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 H , F , Cl , Br 및 CH_3 로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 H 및 CH_3 로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^7 은 메틸, 에틸 및 C_{1-2} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0135]

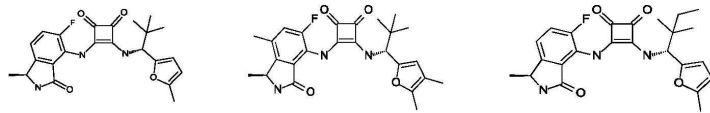
일부 구체예에서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



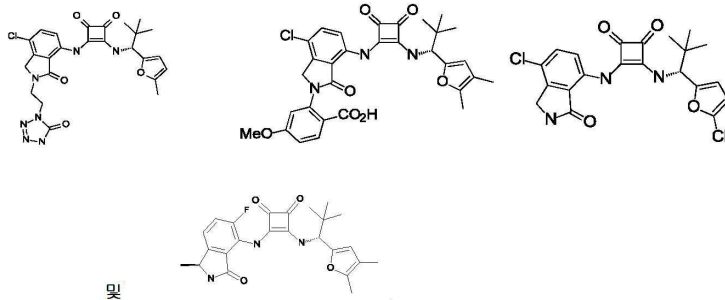
[0136]

[0137]

일부 구체예에서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

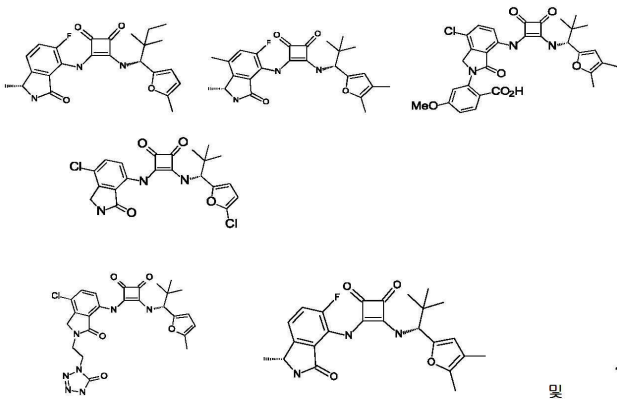


[0138]



[0139]

[0140] 일부 구체예에서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0141]

[0142] **화합물의 제조**

[0143] 하기 실시예의 반응식은 본 발명의 특정 화합물에 접근하기 위해 수행될 수 있는 특정 합성 경로를 제공한다. 하기에 제시된 다른 경로 또는 경로의 수정은 당업자에게 용이하게 명백할 것이며 본 발명의 범위 내에 있다.

[0144] **약학적 조성물**

[0145] 상기 제공된 화합물에 더하여, 인간 및 동물에서 CCR6 및/또는 CXCR2 활성을 조절하기 위한 조성물은 통상적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유할 것이다.

[0146] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 명시된 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 양립되어야 하며, 이의 수용자에게 해롭지 않아야 하는 것을 의미한다.

[0147] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 및 약물 전달 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분과 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요시 생성물을 요망되는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성의 목표 화합물은 질병의 과정 또는 상태에 대해 요망되는 효과를 발생시키기 위해 충분한 양으로 포함된다.

[0148] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전 및 미국 특허 6,451,339호에 기재된 바와 같은 자가 에멀전화, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭서, 용액, 흡착 패치, 경구 젤, 씹는 검, 씹는 정제, 기포 분말 및 기포 정제의 형태일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 조성물은 약학적으로 세련되고 품질이 좋은 제조물을 제공하기 위해

감미제, 착향제, 착색제, 항산화제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 장용으로 또는 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 달리 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0149] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 또한, 에멀전은 비-수 혼화성 성분, 예를 들어, 오일로 제조될 수 있고, 계면활성제, 예를 들어, 모노-디글리세라이드, PEG 에스테르 등으로 안정화될 수 있다.

[0150] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트래거캔스 및 검 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 자연-발생 포스포티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0151] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 낙화생유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 상기 기재된 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0152] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0153] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 자연-발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트래거캔스, 자연-발생 포스포티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

[0154] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 완화제, 보존제, 착향제 및/또는 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로텍스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.

[0155] 약학적 조성물은 멸균 주사용 용액 또는 유지성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균의 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중 용액으로 존재할 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균의 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 상기 목

적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사용 물질의 제조에서 이용된다.

[0156] 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 보통의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의해 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 발명의 화합물의 경피 전달은 이온삼투 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 국소 적용은 또한 마우스위시 및 양치액의 사용을 포함하는 것을 의미한다.

[0157] 본 발명의 화합물은 임의의 다양한 통상적인 이식물, 스텐트 이식물을 포함하는 스텐트, 카테터, 벌룬, 바스켓 또는 신체 루멘 내에 배치되거나 영구적으로 이식될 수 있는 다른 장치를 포함할 수 있는 의료 장치에 침착되도록 제형화될 수 있다. 특정 예로서, 중재 기술에 의해 치료된 신체 부위에 본 발명의 화합물을 전달할 수 있는 장치 및 방법을 갖는 것이 바람직할 것이다.

[0158] 예시적인 구체예에서, 본 발명의 억제성 제제는 스텐트와 같은 의료 장치 내에 침착될 수 있고, 신체 일부분의 치료를 위해 치료 부위로 전달될 수 있다.

[0159] 스텐트는 치료제(즉, 약물)의 전달 비히클로서 사용되어 왔다. 혈관내 스텐트는 일반적으로 관상동맥 또는 말초 혈관에 영구적으로 이식된다. 스텐트 설계는 미국 특허 4,733,655호(Palmaz), 4,800,882호(Gianturco), 또는 4,886,062호(Wiktor)의 것들을 포함한다. 그러한 설계는 금속 및 폴리머 스텐트 둘 모두, 뿐만 아니라 자체-확장 및 벌룬-확장성 스텐트를 포함한다. 또한 스텐트는, 예를 들어, 미국 특허 5,102,417호(Palmaz) 및 국제 특허 출원 WO 91/12779호(Medtronic, Inc.) 및 WO 90/13332호(Cedars-Sinai Medical Center), 미국 특허 5,419,760호(Narciso, Jr.) 및 미국 특허 5,429,634호(Narciso, Jr.)에 기재된 대로, 혈관구조와의 접촉 부위에서 약물을 전달하는데 사용될 수 있다. 스텐트는 또한 미국 특허 5,833,651호(Donovan et al.)에 개시된 바와 같이 유전자 전달을 위해 루멘 벽에 바이러스를 전달하는데 사용되어 왔다.

[0160] 한 구체예에서, 억제성 제제는 스텐트와 같은 의료 장치용 생체적합성 코팅의 형성 중에 폴리머 조성물과 혼합될 수 있다. 이러한 성분으로부터 생산된 코팅은 전형적으로 균질하며, 이식을 위해 설계된 다수의 장치를 코팅하는데 유용하다.

[0161] 폴리머는 요망되는 방출 속도 또는 요망되는 폴리머 안정성 정도에 따라 생체안정성 또는 생체흡수성 폴리머일 수 있지만, 생체흡수성 폴리머는 생체안정성 폴리머와 달리 임의의 부작용, 만성 국소 반응을 일으킬 정도로 이식 후에 길게 존재하지 않을 것이므로 이러한 구체예에 바람직하다. 사용될 수 있었던 생체흡수성 폴리머는 비제한적으로 폴리(L-락트산), 폴리카프로락톤, 폴리글리콜리드(PGA), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLLA/PGA), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(하이드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리(글리콜산), 폴리(D-락트산), 폴리(L-락트산), 폴리(D,L-락트산), 폴리(D,L-락티드)(PLA), 폴리(L-락티드)(PLLA), 폴리(글리콜산-코-트리메틸렌 카르보네이트)(PGA/PTMC), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리디옥사논(PDS), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카르보네이트), 폴리(이미노카르보네이트), 코폴리(에테르-에스테르)(예를 들어, PEO/PLA), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠 및 생체분자, 예를 들어, 피브린, 피브리노겐, 셀룰로스, 전분, 콜라겐 및 히알루로산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 하이드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 코폴리머, 및 당 분야에 공지된 다른 적합한 생체흡수성 폴리머를 포함한다. 또한, 폴리우레탄, 실리콘, 및 폴리에스테르와 같이 비교적 낮은 만성 조직 반응을 갖는 생체안정성 폴리머가 이용될 수 있었고, 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌 및 에틸렌-알파올레핀 코폴리머; 아크릴산 폴리머 및 코폴리머, 비닐 할라이드 폴리머 및 코폴리머, 예를 들어, 폴리비닐 클로라이드; 폴리비닐피롤리돈; 폴리비닐 에테르, 예를 들어, 폴리비닐 메틸 에테르; 폴리비닐리덴 할라이드, 예를 들어, 폴리비닐리덴 플루오라이드 및 폴리비닐리덴 클로라이드; 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤; 폴리비닐 방향족, 예를 들어, 폴리스티렌, 폴리비닐 에스테르, 예를 들어, 폴리비닐 아세테이트; 비닐 모노머들 서로 및 올레핀과의 코폴리머, 예를 들어, 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 아크릴로니트릴-스티렌 코폴리머, ABS 수지, 및 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머; 피란 코폴리머; 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀; 폴리하이드록시에틸-아스파르타미드-페놀; 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신; 폴리아미드, 예를 들어, Nylon 66 및 폴리카프로락탐; 알키드(alkyd) 수지, 폴리카르보네이트; 폴리옥시메틸렌;

폴리이미드; 폴리에테르; 에폭시 수지, 폴리우레탄; 레이온(rayon); 레이온-트리아세테이트; 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 부티레이트; 셀룰로스 아세테이트 부티레이트; 셀로판; 셀룰로스 니트레이트; 셀룰로스 프로피오네이트; 셀룰로스 에테르; 및 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 다른 폴리머도, 이들이 용해되고 경화되거나 의료 장치에 중합될 수 있는 경우에 사용될 수 있었다.

[0162] 폴리머 및 반투과성 폴리머 매트릭스는 성형품, 예를 들어, 밸브, 스텐트, 관류, 보철물 등으로 형성될 수 있다.

[0163] 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 억제성 제제는 스텐트 또는 스텐트-이식 장치로 형성되는 폴리머 또는 반투과성 폴리머 매트릭스에 커플링된다.

[0164] 전형적으로, 폴리머는 스핀 코팅, 침지 또는 분무에 의해 이식 가능한 장치의 표면에 도포된다. 당 분야에 공지된 추가적인 방법이 또한 이 목적을 위해 활용될 수 있다. 분무 방법은 전통적인 방법 뿐만 아니라 잉크젯 유형의 디스펜서를 사용한 미세증착 기술을 포함한다. 추가로, 폴리머는 장치의 특정 부분에만 폴리머를 배치하기 위해 포토-패터닝(photo-patterning)을 사용하여 이식 가능한 장치 상에 증착될 수 있다. 이러한 장치 코팅은 장치 코팅을 통해 다양한 분석물의 개선된 확산을 허용하는 균일 층을 장치 주위에 제공한다.

[0165] 본 발명의 바람직한 한 구체예에서, 억제성 제제는 폴리머 코팅으로부터 의료 장치가 배치되는 환경 내로의 방출을 위해 제형화된다. 바람직하게는, 억제성 제제는 용출 제어용 폴리머 담체 또는 층을 포함하는 여러 잘 알려진 기술 중 적어도 하나를 사용하여 연장된 시간 프레임(예를 들어, 개월)에 걸쳐 제어된 방식으로 방출된다. 이러한 기술 중 일부는 종래에 미국 특허 출원 20040243225A1호에 기재되었다.

[0166] 더욱이, 미국 특허 6,770,729호에 기재된 바와 같이, 폴리머 조성물의 시약 및 반응 조건은 폴리머 코팅으로부터 억제성 제제의 방출이 제어될 수 있도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 폴리머 코팅의 확산 계수는 폴리머 코팅으로부터 억제성 제제의 방출을 제어하기 위해 조절될 수 있다. 이러한 주제에 대한 변형에서, 하나 이상의 폴리머 코팅의 확산 계수는 의료 장치가 배치되는 환경에 존재하는 분석물(예를 들어, 폴리머의 일부분의 분해 또는 가수분해를 촉진하는 분석물)의 능력을 조절하여 폴리머 조성물 내의 하나 이상의 성분에 접근하도록 제어될 수 있다(그리고, 예를 들어, 이에 의해 폴리머 코팅으로부터 억제성 제제의 방출을 조절함). 본 발명의 또 다른 구체예는 각각의 복수의 확산 계수를 갖는 복수의 폴리머 코팅을 갖는 장치를 포함한다. 본 발명의 그러한 구체예에서, 중합체 코팅으로부터 억제성 제제의 방출은 복수의 중합체 코팅에 의해 조절될 수 있다.

[0167] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 폴리머 코팅으로부터 억제성 제제의 방출은 하나 이상의 내인성 또는 외인성 화합물의 존재, 또는 대안적으로 폴리머 조성물의 pH와 같은 폴리머 조성물의 특성 중 하나 이상을 조절함으로써 제어된다. 예를 들어, 특정 폴리머 조성물은 폴리머 조성물의 pH 감소에 반응하여 억제성 제제를 방출하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 특정 폴리머 조성물은 수소 퍼옥사이드의 존재에 반응하여 억제성 제제를 방출하도록 설계될 수 있다.

[0168] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 세포독성 화학요법, 항암 또는 항-종양 백신, 항-면역사이토카인 요법, 면역사이토카인 요법, 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 수용체, 유전자 전달 요법, 체크포인트 억제제, 코르티코스테로이드, 레티노이드-유사 제제, 항신생물제, 및 인터페론 유사체로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 TNF 알파 리간드 억제제, TNF 결합제, IL-1 리간드 억제제; IL-6 리간드 억제제, IL-8 리간드 억제제; IL-17 길항제, 칼시뉴린 억제제, TNF 길항제, 레티노산 수용체 감마 길항제, IL-17A 리간드 억제제; IL-17F 리간드 억제제, RIP-1 키나제 억제제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1 길항제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1 조절제, Rho 관련 단백질 키나제 2 억제제, IL-12 길항제; IL-23 길항제, 타입 II TNF 수용체 조절제, IL-23A 억제제, PDE 4 억제제, JAK 티로신 키나제 억제제, Jak1 티로신 키나제 억제제; Jak3 티로신 키나제 억제제, 히스타민 H1 수용체 길항제, 레티노산 수용체 효능제, 막 구리 아민 옥시다제 억제제, PI3K 조절제, 포스포이노시티드-3 키나제 델타 억제제, 미토콘드리아 10 kDa 열 쇼크 단백질 자극제, 아데노신 A3 수용체 효능제, 갈락틴-3 억제제, FIF0 ATP 신타제 조절제, GM-CSF 리간드 억제제, 비타민 D3 수용체 효능제, 글루코코르티코이드 효능제, 히스타민 H4 수용체 길항제, CCR3 케모카인 길항제, 에오타신 리간드 억제제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1 조절제, 포스포리파제 A2 억제제, PDE 4 억제제, 알부민 조절제, TLR-7 길항제, TLR-8 길항제, TLR-9 길항제, CD40 리간드 수용체 길항제, Src 티로신 키나제 억제제, 튜불린 결합제, 인터루킨-1 알파 리간드 억제제, 히스톤 데아세틸라제-1 억제제, 히스톤 데아세틸라제-2 억제제, 히스톤 데아세틸라제-3 억제제, 히스톤 데아세틸라제

제-6 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 핵 인자 카파 B 억제제, STAT-3 억제제, 부갑상샘 호르몬 리간드 억제제; 비타민 D3 수용체 효능제, T 세포 표면 당단백질 CD28 자극제, 히스타민 H4 수용체 길항제, TGF 베타 효능제, P-셀렉틴 당단백질 리간드-1 자극제, DHFR 억제제, 레티노산 수용체 감마 조절제, 세포질 포스포리파제 A2 억제제, 레티노이드 X 수용체 조절제, 베타-카테닌 억제제, CREB 결합 단백질 억제제, TrkA 수용체 길항제, T-세포 분화 항원 CD6 억제제, ADP 리보실 사이클라제-1 억제제, 인터루킨-1 베타 리간드 조절제; 인슐린 수용체 기질-1 억제제, DHFR 억제제, IL-8 길항제, CTLA-4(CD152), PD-1(CD279), PDL-1(CD274), TIM-3, LAG-3(CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB(CD137), 4-1BBL(CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, 트립토판 2,3-디옥시게나제(TDO) 또는 인돌아민 2,3 디옥시게나제(IDO)의 활성을 차단하는 약물, 및 OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING 또는 CD40의 효능제로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0169] **CCR6 및/또는 CXCR2에 의해 조절되는 질병을 치료하는 방법**

[0170] 한 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 임의의 화합물을 CCR6-매개된 질환 또는 질병 및/또는 CXCR2-매개된 질환 또는 질병을 갖는 대상체에게 투여함에 의해 그러한 질환 또는 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 방법에서 사용하기에 바람직한 화합물은 바람직한 구체예로서 상기 제공된 화합물, 뿐만 아니라 하기 실시예에서 구체적으로 예시되고, 본원에서 특정 구조로 제공된 화합물이다. "대상체"는 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 비제한적으로 포함하는 포유동물과 같은 동물을 포함하는 것으로 본원에 정의된다. 바람직한 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0171] 본원에서 사용되는 어구 "CCR6-매개된 상태 또는 질병" 및 관련 어구 및 용어는 부적절한, 예를 들어, 정상보다 작거나 큰 CCR6 기능적 활성을 특징으로 하는 상태 또는 질병을 지칭한다. 부적절한 CCR6 기능적 활성은 정상적으로 CCR6을 발현하지 않거나, CCR6 발현이 증가되었거나(예를 들어, 염증성 및 면역조절 장애 및 질병 발생) 또는 CCR6 발현이 감소된 세포에서 CCR6 발현의 결과로서 발생할 수 있다. 부적절한 CCR6 기능적 활성은 또한 정상적으로 CCL20을 분비하지 않거나, CCL20 발현이 증가되었거나(예를 들어, 염증 및 면역조절 장애 및 질병 발생) 또는 CCL20 발현이 감소된 세포에 의해 CCL20 분비의 결과로서 발생할 수 있다. CCR6-매개된 상태 또는 질병은 부적절한 CCR6 기능적 활성에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 그러나, CCR6-매개된 상태 또는 질병은 CCR6의 조절이 근본적인 상태 또는 질병에 약간의 효과를 발생시키는 것이다(예를 들어, CCR6 길항제는 적어도 일부 환자에서 환자 행복을 약간 개선시킨다).

[0172] 유사하게, 어구 "CXCR2-매개된 상태 또는 질병" 및 관련 어구 및 용어는 부적절한, 예를 들어, 정상보다 작거나 큰 CXCR2 기능적 활성을 특징으로 하는 상태 또는 질병을 지칭한다. 부적절한 CXCR2 기능적 활성은 정상적으로 CXCR2를 발현하지 않거나, CXCR2 발현이 증가되었거나(예를 들어, 염증성 및 면역조절 장애 및 질병 발생) 또는 CXCR2 발현이 감소된 세포에서 CXCR2 발현의 결과로서 발생할 수 있다. CXCR2-매개된 상태 또는 질병은 부적절한 CXCR2 기능적 활성에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 그러나, CXCR2-매개된 상태 또는 질병은 CXCR2의 조절이 근본적인 상태 또는 질병에 약간의 효과를 발생시키는 것이다(예를 들어, CXCR2 길항제는 적어도 일부 환자에서 환자 행복을 약간 개선시킨다).

[0173] 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 다른 임상가가 추구하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 대상 화합물의 양을 의미한다.

[0174] 염증, 감염 및 암과 관련된 질환 및 상태는 본 화합물 및 조성물로 치료 또는 예방될 수 있다. 구체예의 한 그룹에서, 인간 또는 다른 종의 만성 질환을 포함하는 질병 또는 상태는 CCR6 기능의 억제제로 치료될 수 있다. 이러한 질환 또는 상태는 다음을 포함한다: (1) 전신성 아나필락시스 또는 과민 반응, 약물 알레르기, 곤충 침 알레르기 및 음식 알레르기와 같은 알레르기 질환, (2) 크론병, 궤양 대장염, 회장염 및 장염과 같은 염증성 장 질환, (3) 질염, (4) 건선 및 염증성 피부병, 예를 들어, 피부염, 습진, 아토피 피부염, 알레르기 접촉 피부염, 두드러기 및 가려움증, 백반증 (5) 혈관염, (6) 척추관절염, (7) 공피증, (8) 천식 및 호흡기 알레르기 질환, 예를 들어, 알레르기 천식, 알레르기 비염, 과민성 폐 질환 등, (9) 자가면역 질환, 예를 들어, 관절염(류마티스 및 건선 포함) 뿐만 아니라 예를 들어 하시모토 갑상선염 및 그레이브스병, 다발경화증, 전신 홍반 루푸스, 타입 I 당뇨병, 사구체신염 등, (10) 이식 거부(동종이식 거부 및 이식편-대-숙주병 포함), 및 (11) 원하지 않는 염증성 반응이 억제되어야 하는 다른 질환, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 근염, 신경변성 질환(예를 들어, 알츠하이머병), 뇌염, 수막염, 간염, 신염, 패혈증, 사르코이드증, 알레르기 결막염, 이염, 만성폐쇄폐질환, 동염, 베체트 증후군 및 통풍.

[0175] 바람직하게는, 본 방법은 알레르기 질환, 건선, 피부 질환, 예를 들어, 아토피 피부염 및 천식 및 공피증으로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료에 관한 것이다.

- [0176] 구체예의 또 다른 그룹에서, CCR6 의존성 조절 T 세포 트래피킹의 조절은 암, 감염성 질환(바이러스 감염, 예를 들어, HIV 감염, 및 박테리아 감염) 및 면역억제 질환, 예를 들어, 장기 이식 상태 및 피부 이식 상태를 포함하는 질환 또는 상태를 치료하기 위해 조절될 수 있다. 용어 "장기 이식 상태"는 골수 이식 상태 및 고형 장기(예를 들어, 신장, 간, 폐, 심장, 췌장 또는 이들의 조합) 이식 상태를 포함하는 것을 의미한다.
- [0177] CXCR2의 결합 억제와 관련하여, 본 발명의 화합물은 CXCR2에 의해 매개되는 상태 또는 질환, 예를 들어, 염증성 또는 알레르기 상태 또는 질환, 특히 만성폐쇄 폐 기도 또는 폐 질환(COPD, COAD 또는 COLD), 예를 들어, 이와 관련된 만성 기관지염 또는 호흡곤란, 폐기종, 폐쇄세기관지염 증후군 및 중증 천식의 치료에 유용하다.
- [0178] 본 발명의 화합물은 암, 예를 들어, 결장직장암, 난소암, 전립선암, 전이성 흑색종을 포함하는 흑색종, 폐암, 예를 들어, 비소세포 폐암, 신장 세포 암종; 중앙 혈관신생, 허혈/재관류 손상, 지연된 이식편 기능, 골관절염, 골수 섬유증과 함께 골수 화생, 선근증, 접착 과민증(피부)과 같은 다양한 질병의 치료 및 상처 치유에 더욱 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대증적 또는 예방적 치료일 수 있다.
- [0179] 만성 기관지염 또는 COPD의 치료에서의 예방 효능은 빈도 또는 증정도 감소에 의해 입증되고, 증상 완화를 제공하고, 질병 진행을 감소시키며, 폐 기능을 개선시킬 것이다. 이것은 또한 다른 대증적 요법, 즉, 상기 질병이 발생할 때 증상관련 공격을 제한하거나 중단하기 위한 요법이나 이를 위해 의도된 요법, 예를 들어, 항-염증제(예를 들어, 코르티코스테로이드) 또는 기관지확장제에 대한 필요성이 감소됨에 따라 입증될 수 있다.
- [0180] 본 발명이 적용될 수 있는 다른 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 및 상태는 급성 폐 손상(ALI), 급성/성인 호흡곤란증후군(ARDS), 특발성 폐 섬유증, 섬유모양 폐, 기도 과민성, 호흡곤란, 폐 섬유증, 알레르기 기도 염증, 소 기도 질환, 폐 암종, 낮적혈구 질환 및 폐 고혈압을 지닌 환자에서의 급성 흉부 증후군, 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법의 결과로 일어나는 기도 과다반응의 악화를 포함한다. 본 발명은 또한, 예를 들어, 급성, 식물성(arachidic), 카타르성(catarrhal), 크롭성(croupus), 만성 또는 프티노이드(phthinoide) 기관지염을 포함하는 모든 유형 또는 기원의 기관지염의 치료에 적용될 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 추가의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환은 모든 유형 또는 기원의 진폐증(만성 또는 급성 여부에 관계없이, 기도 폐쇄를 빈번하게 수반하고, 본진의 반복적 흡입에 의해 발생하는 염증성, 일반적으로 직업성 폐 질환), 예를 들어, 알루미늄증, 석탄가루증, 석면증, 석분증, 속눈썹빠짐, 철침착증, 규폐증, 연초 중독증 및 면폐증을 포함한다.
- [0181] 본 발명의 화합물은 또한 천식, 만성 기관지염, COPD, 중이염, 및 동염과 같은 근본적인 만성 상태를 악화시키는 호흡기 바이러스 감염을 치료하는데 유용하다. 치료되는 호흡기 바이러스 감염은 중이염, 동염 또는 폐렴과 같은 이차 박테리아 감염과 관련될 수 있다.
- [0182] 본 발명의 화합물은 또한 피부의 염증성 상태, 예를 들어, 건선, 아토피 피부염, 홍반 루프스, 및 피부의 다른 염증성 또는 알레르기 상태의 치료에 유용하다.
- [0183] 본 발명의 화합물은 또한 다른 질병 또는 상태, 특히 염증 구성요소를 갖는 질병 또는 상태, 예를 들어, 알레르기 비염, 예를 들어, 위축성, 만성, 또는 계절성 비염을 포함하는 코에 영향을 주는 질병, 위장관의 염증성 상태, 예를 들어, 염증성 장 질환, 예를 들어, 궤양 대장염 및 크론병, 뼈와 관절의 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 및 죽상동맥경화증, 다발경화증, 및 예를 들어, 심장, 신장, 간, 폐 또는 골수의 이식술 후, 급성 및 만성 동종이식 거부와 같은 다른 질환의 치료에 이용될 수 있다.
- [0184] 본 발명의 화합물은 또한 내독소 쇼크, 사구체신염, 뇌 및 심장 허혈, 알츠하이머병, 남성 섬유증, 바이러스 감염 및 이들과 관련된 악화, 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS), 다발경화증(MS), 헬리코박터 파일로리 관련 위염, 및 암, 특히 난소암의 성장의 치료에 유용하다.
- [0185] 본 발명의 화합물은 또한 인간 리노바이러스, 다른 엔테로바이러스, 코로나바이러스, 헤르페스 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스 또는 아데노바이러스에 의해 야기되는 인간의 바이러스 감염에 의해 유발된 증상을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 췌장염을 치료하는데 유용하다.
- [0186] 염증성 상태, 예를 들어, 염증성 기도 질환을 억제함에 있어 본 발명의 화합물의 효과는, 예를 들어, 문헌[Wada et al, *J. Exp. Med.* **180**:1135-40 (1994); Sekido et al, *Nature* **365**:654-57 (1993); Modelska et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **160**:1450-56 (1999); and Laffon et al *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**:1443-49 (1999)]에 기재된 대로, 기도 염증 또는 다른 염증 상태의 동물 모델, 예를 들어, 마우스, 래트 또는 토끼 모델에서 입증될 수 있다.

- [0187] 일부 구체예에서, CXCR2에 의해 매개되는 상태 또는 질병, 예를 들어, 염증성 또는 알레르기 상태, 특히 염증성 또는 폐쇄 기도 질환의 치료를 위한 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 유효량의 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 또는 (Ia1)의 화합물을 상기 설명한 대로 유리 또는 약학적으로 허용되는 염 형태로 이를 필요로 하는 대상체, 특히 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 CXCR2에 의해 매개되는 상태 또는 질병, 예를 들어, 염증성 또는 알레르기 상태 또는 질병, 특히 염증성 또는 폐쇄 기도 질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위해 상기 설명한 바와 같은 유리 또는 약학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 또는 (Ia1)의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0188] 본원에 기재된 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 및 (Ia1)의 화합물은 또한 항-염증, 기관지확장, 항히스타민 또는 기침완화 약물 물질과 함께 사용하기 위한 공동-치료 화합물로서, 특히 상기 언급된 것들과 같은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료에, 예를 들어, 그러한 약물의 치료 활성의 증강제로서 또는 그러한 약물의 요구되는 투여량 또는 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정된 약학적 조성물 내에서 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나 다른 약물 물질보다 전에, 동시에 또는 후에, 별도로 투여될 수 있다.
- [0189] 치료되는 질병 및 대상체의 상태에 따라, 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 근내, 복막내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식), 흡입, 비내, 질내, 직장, 설하, 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있고, 단독으로 또는 함께 각각의 투여 경로에 적절한 통상적인 비독성의 약학적으로 허용되는 담체, 애췌번트 및 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로 제형화될 수 있다. 본 발명은 또한 데포(depot) 제형의 본 발명의 화합물의 투여를 고려한다.
- [0190] 당업자는 CCR6 활성을 조절하는 제제가 다른 치료제 및/또는 화학요법제 또는 방사선에 의한 치료 요법에서 조합될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 경우에, 화학요법제 또는 방사선의 양은 본 발명의 조성물과 조합하지 않고 제공되는 경우의 양 이하로 처방되는 양이다. 당업자는 "조합물"이 치료의 조합을 포함할 수 있음을 인지할 것이다(즉, 2개 이상의 약물이 혼합물로서 투여될 수 있거나, 적어도 동시적으로 또는 적어도 상이한 시간에 대상체에게 도입되지만 그러한 둘 모두는 동시에 대상체의 혈류에 존재한다). 추가로, 본 발명의 조성물은 제2 치료 요법의 전 또는 후에, 예를 들어, 소정 용량의 화학요법제 또는 방사선조사의 전 또는 후에 투여될 수 있다.
- [0191] 따라서, 본 발명의 화합물은 광범하게 다양한 염증성 및 면역조절 장애 및 질병의 예방 및 치료에 유용하다.
- [0192] 일부 구체예에서, 케모카인 수용체 조절을 필요로 하는 질환의 치료 또는 예방에서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 하루 당 환자 체중 kg 당 약 0.001 내지 100 mg일 것이며, 이는 단일 용량 또는 다수 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여량 수준은 하루 당 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 더욱 바람직하게는 하루 당 약 0.05 내지 약 10 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 하루 당 약 0.01 내지 25 mg/kg, 하루 당 약 0.05 내지 10 mg/kg, 또는 하루 당 약 0.1 내지 5 mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서, 투여량은 하루 당 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5, 또는 0.5 내지 5.0 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게는 치료되는 환자로의 투여량의 대중적 조정을 위해 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 화합물은 하루 당 1 내지 4회, 바람직하게는 하루 당 1 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다.
- [0193] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있으며, 이용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 대상체의 연령, 체중, 유전적 특징, 전반적 건강, 성별 및 식이, 뿐만 아니라 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 및 치료를 받는 대상체에 대한 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의해 좌우될 것임이 이해될 것이다.
- [0194] 염증, 면역 장애, 감염 및 암과 관련된 질환 및 상태는 본 화합물, 조성물, 및 방법으로 치료 또는 예방될 수 있다.
- [0195] 본 발명의 화합물 및 조성물은 염증성 또는 자가면역 장애, 상태 및 질환, 예를 들어, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 건선 관절염, 다관절 관절염, 다발경화증, 알레르기 질환, 건선, 아토피 피부염 및 천식, 및 상기 언급된 병리학과 같은 관심 상태 또는 질환을 예방하고 치료하기 위해 관련 유용성을 갖는 다른 화합물 및 조성물과 조합될 수 있다.
- [0196] 예를 들어, 염증 또는 자가면역 또는 예를 들어, 관절염 관련 뼈 손실의 치료 또는 예방에서, 본 화합물 및 조성물은 항-염증제 또는 진통제, 예를 들어, 아편계 효능제, 리폭시게나제 억제제, 예를 들어, 5-리폭시게나제의 억제제, 사이클로옥시게나제 억제제, 예를 들어, 사이클로옥시게나제-2 억제제, 인터루킨 억제제, 예를 들어,

인터루킨-1 억제제, NMDA 길항제, 산화질소의 억제제 또는 산화질소의 합성 억제제, 비스테로이드 항-염증제, 또는 사이토카인-억제성 항-염증제, 예를 들어, 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 스테로이드 진통제, 셀레타닐, 선린단, 테니담 등과 같은 화합물과 함께 사용될 수 있다. 유사하게, 본 화합물 및 조성물은 상기 열거된 진통제; 증강제, 예를 들어, 카페인, H₂ 길항제(예를 들어, 라니티딘), 시메티콘, 알루미늄 또는 마그네슘 하이드록사이드; 충혈제거제, 예를 들어, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 자일로메타졸린, 프로필헥세드린, 또는 레보 데스옥시 에페드린; 기침완화제, 예를 들어, 코데인, 하이드로코돈, 카라미펜, 카르베타펜탄, 또는 텍스트로메토르판; 이뇨제; 및 진정 또는 비-진정성 항히스타민제와 함께 투여될 수 있다.

[0197]

마찬가지로, 본 발명의 화합물 및 조성물은 본 발명의 화합물 및 조성물이 유용한 질병 또는 상태의 치료, 예방, 억제 또는 개선에 사용되는 다른 약물과 함께 사용될 수 있다. 그러한 다른 약물은 본 발명의 화합물 또는 조성물과 동시에 또는 순차적으로, 이를 위해 일반적으로 사용되는 경로 및 양으로, 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 조성물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 또는 조성물 이외에 그러한 다른 약물을 함유하는 약학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 조성물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 것들을 포함한다. 별도로 투여되거나 동일한 약학적 조성물로 투여되는, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 다른 치료제의 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: (a) VLA 4 길항제, (b) 코르티코스테로이드, 예를 들어, 베클로메타손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니손, 프레니솔론, 텍사메타손, 플루티카손, 하이드로코르티손, 부데소나이드, 트리암시놀론, 살메테롤, 살메테롤, 살부타몰, 포르메테롤; (c) 면역억제제, 예를 들어, 사이클로스포린(사이클로스포린 A, Sandimmune®, Neoral®), 타크롤리무스(FK 506, Prograf®), 라파마이신(시롤리무스, Rapamune®), 토파시타닙(Xeljanz®) 및 다른 FK 506 타입 면역억제제, 및 마이코페놀레이트(mycophenolate), 예를 들어, 마이코페놀레이트 모페틸(CellCept®); (d) 항히스타민제(H1-히스타민 길항제), 예를 들어, 브로모페니라민, 클로르페니라민, 텍스클로이페니라민, 트리프롤리딘, 클레마스틴, 디펜하이드라민, 디페닐피랄린, 트리펠렌아민, 하이드록시진, 메트딜라진, 프로메타진, 트리메프라진, 아자타딘, 사이프로헵타딘, 안타졸린, 페니라민, 피릴라민, 아스테미졸, 테르페나딘, 로라타딘, 세티리진, 펙소페나딘, 데스카르보에톡실로라타딘 등; (e) 비스테로이드 항염제(예를 들어, 테르부탈린, 메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테롤, 비톨테롤 및 피르부테롤), 테오필린, 크로몰린 소듐, 아트로핀, 이프라트로프 브로마이드, 류코트리엔 길항제(예를 들어, 자프를루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 이라루카스트, 포비루카스트 및 SKB 106,203), 류코트리엔 생합성 억제제(zileuton, BAY 1005); (f) 비스테로이드 항-염증성 제제(NSAID), 예를 들어, 프로피온산 유도체(예를 들어, 알미노프로펜, 베낙사프로펜, 부클로식산, 카르프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 니로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체(예를 들어, 인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로직산, 펜티아작, 푸로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 솔린단, 티오피낙, 톨메틴, 지도메타신 및 조메피락), 페남산 유도체(예를 들어, 플루페남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플롬산 및 톨페남산), 바이페닐카르복실산 유도체(예를 들어, 디플루니살 및 플루페니살), 옥시캄(예를 들어, 이속시캄, 피록시캄, 수독시캄 및 테녹시캄), 살리실레이트(예를 들어, 아세틸 살리실산 및 설과살라진) 및 피라졸론(예를 들어, 아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존 및 페닐부타존); (g) 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제, 예를 들어, 셀레코시브(Celebrex®) 및 로페코시브(Vioxx®); (h) 포스포다이에스테라제 타입 IV(PDE IV)의 억제제; (i) 금 화합물, 예를 들어, 오라노핀 및 오로티오글루코스, (j) 에타너셉트(Enbrel®), (k) 항체 요법, 예를 들어, 오르토클론(OKT3), 다클리주맵(Zenapax®), 바실릭시맵(Simulect®) 및 인플릭시맵(Remicade®), 아달리우맵(Humira®), 골리우맵(Simponi®), 리툭시맵(Rituxan®), 토클리주맵(Actemra®), (l) 케모카인 수용체, 특히 CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX3CR1 및 CXCR6의 다른 길항제; (m) 윤활제 또는 연화제, 예를 들어, 펩티콜라툼 및 라놀린, (n) 각질용해제(예를 들어, 타자로텐), (o) 비타민 D₃ 유도체, 예를 들어, 칼시포트리엔 또는 칼시포트리올(Dovonex®), (p) PUVA, (q) 안트랄린(Drithrocreme®), (r) 에트레티네이트(Tegison®) 및 이소트레티노인 및 (s) 다발경화증 치료제, 예를 들어, 인터페론 β-1β(Betaseron®), 인터페론 β-1α(Avonex®), 아자티오프린(Imurek®, Imuran®), 글라티라머 아세테이트(Capoxone®), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니솔론) 및 사이클로포스파미드, (t) DMARDS, 예를 들어, 메토크세이트 및 레플루노미드, (u) 다른 화합물, 예를 들어, 5-아미노살리실산 및 이의 프로드러그; 하이드록시클로로퀸; D-페니실라민; 항대사산물, 예를 들어, 아자티오프린, 6-메르캅토프린 및 메토크세이트; DNA 합성 억제제, 예를 들어 하이드록시우레아 및 미세관 파괴제, 예를 들어, 콜히친 및 프로테아솜 억제

제, 예를 들어, 보르테조미(Velcade®), (v) CTLA-4, PD1, 또는 PD-L1에 대한 항체. 본 발명의 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 다양할 수 있으며, 각각의 성분의 유효 용량에 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 이용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 NSAID와 조합되는 경우, 본 발명의 화합물 대 NSAID의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 조합물은 또한 일반적으로 상기 언급된 범위 내일 것이나, 각각의 경우에서, 각각의 활성 성분의 유효 용량이 이용되어야 한다.

[0198] 일부 구체예에서, CXCR2- 및/또는 CCR6-매개된 질환 또는 상태의 치료가 필요한 대상체에서 CXCR2- 및/또는 CCR6-매개된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 질병 또는 상태는 급성 또는 만성 염증성 질환이다. 일부 구체예에서, 급성 또는 만성 염증성 질환은 건선, 안구 건조병, 죽상동맥경화증, 원반모양 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 루푸스, 방사선 유도된 섬유성 폐 질환, 자가면역 물질 피부병(AIBD), 만성폐쇄폐질환, 또는 오존-유도된 기도염증이다. 일부 구체예에서, 급성 또는 만성 염증성 질환은 건선이다.

[0199] 일부 구체예에서, 상기 질환은 암이다. 일부 구체예에서, 암은 피부 T-세포 림프종, 비호지킨 림프종, 균상 식육종, 파제트병모양 그물증, Sezary 증후군, 육아종 이완 피부, 림프종모양 구진증, 만성 태선양 비강진, 급성 두창상 태선양 비강진, CD30+ 피부 T-세포 림프종, 이차 피부 CD30+ 대세포 림프종, 비-균상 식육종 CD30 피부 큰 T-세포 림프종, 다형성 T-세포 림프종, Lennert 림프종, 피하 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 모구성 NK-세포 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종(HL), 두경부 종양; 편평 세포 암종, 횡문근암종(rhabdomyosarcoma), 루이스 폐 암종(LLC), 비소세포폐암, 식도 편평 세포 암종, 식도 선암종, 신장 세포 암종(RCC), 결장직장암(CRC), 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암, 위암, 전립선 소세포 신경내분비 암종(SCNC), 간암, 아교모세포종, 간암, 구강 편평 세포 암종, 췌장암, 갑상샘 유두암, 간내 담관세포 암종, 간세포 암종, 뼈암, 전이, 및 비인두 암종으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 상기 질환은 결장직장암이다. 일부 구체예에서, 상기 질환은 피부 T-세포 림프종이다.

[0200] 일부 구체예에서, 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 항암 요법과 함께 사용된다. 일부 구체예에서, 화합물은 세포독성 화학요법, 항암 백신, 항-종양 백신, 항-면역사이토카인 요법, 면역사이토카인 요법, 체크포인트 억제제, 및 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 수용체, 유전자 전달 요법 중 하나 이상과 함께 사용된다. 일부 구체예에서, 화합물은 적어도 체크포인트 억제제와 함께 사용된다. 일부 구체예에서, 화합물은 CTLA-4(CD152), PD-1(CD279), PDL-1(CD274), TIM-3, LAG-3(CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB(CD137), 4-1BBL(CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, 트립토판 2,3-디옥시게나제(TDO) 또는 인돌아민 2,3 디옥시게나제(IDO)의 활성을 차단하는 화합물 중 하나 이상과 함께 사용된다. 일부 구체예에서, 화합물은 OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING 또는 CD40의 효능제 중 하나 이상과 함께 사용된다.

[0201] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드러그, 또는 본 개시내용의 조성물은 결장직장암, 전이, 진행된 피부 T-세포 림프종, 췌장암, 비호지킨 림프종, 균상 식육종, 파제트병모양 그물증, Sezary 증후군, 육아종 이완 피부, 림프종모양 구진증, 만성 태선양 비강진, 급성 두창상 태선양 비강진, CD30+ 피부 T-세포 림프종, 이차 피부 CD30+ 대세포 림프종, 비-균상 식육종 CD30+ 피부 큰 T-세포 림프종, 다형성 T-세포 림프종, Lennert 림프종, 피하 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 모구성 NK-세포 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종(HL), 안구 건조병, 죽상동맥경화증, 또는 원반모양 홍반 루푸스를 치료하기 위해 투여된다.

[0202] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드러그, 또는 본 개시내용의 조성물은 인슐린 의존성 당뇨병, 방광염, 섬세포 이식 거부; 신장 이식 거부; 간 이식 거부; 폐 이식 거부, COPD, 또는 인플루엔자를 치료하기 위해 투여된다.

[0203] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드러그, 또는 본 개시내용의 조성물은 흑색종, 아교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 림프구 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 원발성 중격 큰 B-세포 림프종, 전립선암, 난치성(castration-resistant) 전립선암, 만성 골수세포 백혈병, 카포시 육종, 섬유육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 혈관육종, 림프관육종, 윤활막종, 수막종, 평활근육종, 횡문근육종, 연조직의 육종, 육종, 패혈증, 담관 종양, 기저 세포 암종, 가슴샘 신생물, 갑상샘의 암, 부갑상샘의 암, 자궁암, 부신의 암, 간 감염, 메르켈 세포 암종, 신경 종양, 난포 중심 림프종, 결장암, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 백혈병, 만성 또는 급성 백혈병, 예

를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포폐암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 비소세포폐암(SCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 췌장암, 췌관 선암종, 두경부의 편평 세포 암종, 두경부의 암, 위장관, 위암, 뼈암, 피부암, 직장암, 항문부의 암, 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 식도의 암, 소장의 암, 내분비계의 암, 요도의 암, 음경의 암, 방광의 암, 신장의 암, 요관의 암, 신우의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간교종, 뇌하수체 샘종, 표피모양 암, 석면축적증, 암종, 선암종, 유두 암종, 낭선암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 이행 세포 암종, 융모막암종, 고환종, 배아 암종, 윌름스 종양, 다형성 샘종, 간 세포 유두종, 신세뇨관 샘종, 낭선종, 유두종, 선종, 편활근종, 횡문근종, 혈관종, 림프관종, 골종, 연골종, 지방종 및/또는 섬유종을 치료하기 위해 투여된다.

[0204] 조합 요법

[0205] 본 개시내용의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 약물과 함께 제공될 수 있다. 가능한 조합 파트너는 추가의 항혈관신생 인자 및/또는 화학요법제(예를 들어, 세포독성제) 또는 방사선, 암 백신, 면역 조절제, 체크포인트 억제제, 항혈관계, 신호 전달 억제제, 항증식제, 아포토시스 유도제, 알킬화제, 니트로소우레아제, 항대사산물, 항암 항생제, 식물-유래 알칼로이드, 토포아이소머라제 억제제, 호르몬 약물, 호르몬 길항제, 아로마타제 억제제, P-당단백질 억제제, 백금 복합 유도제, 항-섬유화제, 방사선요법, 방사선치료제 및 유전자 발현 조절제를 포함할 수 있다.

[0206] 별도로 투여되거나 동일한 약학적 조성물로 투여되는, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 다른 치료제의 예는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, ChemR23, C5aR, C5a, 및 C5의 조절제, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 조절제는 길항제이다.

[0207] 별도로 투여되거나 동일한 약학적 조성물로 투여되는, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 그 밖의 치료제의 예는 치료용 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료용 단백질(예를 들어, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도제), 항체-약물 컨주게이트(ADC), 바이러스, 항암 바이러스(oncolytic virus), 유전자 변형제(gene modifier) 또는 에디터(editor), 예를 들어, CRISPR(CRISPR Cas9 포함), 징크 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제(TALEN), CAR(키메라 항원 수용체) T-세포 면역치료제, 사이토카인, 백신, 백신 애주번트, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 인터페론- α , 베타, 또는 감마, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, 폴리(I:C), CPG, 사이클로포스파미드, 사이클로포스파미드의 유사체, 항-TGF 및 이마티닙(글리백), 유사분열 억제제, 아키나스(akinas) 억제제, 파클리탁셀, 수니티닙(수텐트), 항혈관형성제, 아로마타제 억제제, 레트로졸, A2a 아데노신 수용체(A2AR) 길항제, 아데노신 수용체 조절제, A3 아데노신 수용체 조절제, 혈관신생 억제제, 안트라사이클린, 옥살리플라틴, 독소루비신, TLR4 길항제, IL-18 길항제, Btk 티로신 키나제 억제제, Erbb2 티로신 키나제 수용체 억제제; Erbb4 티로신 키나제 수용체 억제제, mTOR 억제제, 티미딜레이트 신타제 억제제, EGFR 티로신 키나제 수용체 억제제, 상피 성장 인자 길항제, Fyn 티로신 키나제 억제제, Kit 티로신 키나제 억제제, Lyn 티로신 키나제 억제제, NK 세포 수용체 조절제, PDGF 수용체 길항제, PARP 억제제, 폴리 ADP 리보스 중합효소 억제제, 폴리 ADP 리보스 중합효소 1 억제제, 폴리 ADP 리보스 중합효소 2 억제제, 폴리 ADP 리보스 중합효소 3 억제제, 갈락토실트랜스퍼라제 조절제, 디하이드로피리미딘 데하이드로게나제 억제제, 오르테이트 포스포리보실트랜스퍼라제 억제제, 텔로머라제 조절제, 뮤신 1 억제제, 뮤신 억제제, 세크레틴 효능제, TNF 관련 아포토시스 유도성 리간드 조절제, IL17 유전자 자극제, 인터루킨 17E 리간드, 뉴로키닌 수용체 효능제, 사이클린 G1 억제제, 체크포인트 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA4 억제제, 토포아이소머라제 I 억제제, Alk-5 단백질 키나제 억제제, 결합 조직 성장 인자 리간드 억제제, Notch-2 수용체 길항제, Notch-3 수용체 길항제, 히알루로니다제 자극제, MEK-1 단백질 키나제 억제제, 포스포이노시티드-3 키나제 억제제, MEK-2 단백질 키나제 억제제, GM-CSF 수용체 조절제; TNF 알파 리간드 조절제, 메소텔린 조절제, 아스파라기나제 자극제, CSF2 유전자 자극제, 카스파제-3 자극제; 카스파제-9 자극제, PKN3 유전자 억제제, 고슴도치 단백질 억제제; 평활화 수용체 길항제, AKT1 유전자 억제제, DHFR 억제제, 티미딘 키나제 자극제, CD29 조절제, 피브로넥틴 조절제, 인터루킨-2 리간드, 세린 프로테아제 억제제, D40LG 유전자 자극제; TNFSF9 유전자 자극제, 2 옥소글루타레이트 데하이드로게나제 억제제, TGF-베타 타입 II 수용체 길항제, Erbb3 티로신 키나제 수용체 억제제, 콜레스티스토키닌 CCK2 수용체 길항제, 윌름스 종양 단백질 조절제, Ras GTPase 조절제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, Raf B 단백질 키나제 억제제, 사이클린-의존성 키나제 4 억제제 A 조절제, 에스트로겐 수용체 베타 조절제, 4-1BB 억제제, 4-1BBL 억제제, PD-L2 억제제, B7-H3 억제제, B7-H4 억제제, BTLA 억제제, HVEM 억제제, TIM3 억

제제, TIGIT 억제제, NKG2A 억제제, GAL9 억제제, LAG3 억제제, PD-1H 억제제, PD96 억제제, VISTA 억제제, KIR 억제제, 2B4 억제제, CD160 억제제, CD66e 조절제, 엔지오펜신 II 수용체 길항제, 결합 조직 성장 인자 리간드 억제제, Jak1 티로신 키나제 억제제, Jak2 티로신 키나제 억제제, 이중 Jak1/Jak2 티로신 키나제 억제제, 엔지오펜신 전환 효소 2 자극제, 성장 호르몬 수용체 길항제, 갈락틴-3 억제제, 체크포인트 키나제 2 조절제, 소듐 글루코스 수송체-2 억제제, 엔도텔린 ET-A 길항제, 무기질코르티코이드 수용체 길항제, 엔도텔린 ET-B 길항제, 고급 당화 생성물 수용체 길항제, 부신피질자극 호르몬 리간드, 파르네소이드 X 수용체 효능제, G-단백질 커플링된 담즙산 수용체 1 효능제, 알도스 환원효소 억제제, 크산틴 옥시다제 억제제, PPAR 감마 효능제, 프로스타노이드 수용체 길항제, FGF 수용체 길항제, PDGF 수용체 길항제, TGF 베타 길항제, P3 단백질 조절제, p38 MAP 키나제 억제제, VEGF-1 수용체 길항제, 단백질 티로신 포스파타제 베타 억제제, Tek 티로신 키나제 수용체 자극제, PDE 5 억제제, 무기질코르티코이드 수용체 길항제, ACE 억제제, I-카파 B 키나제 억제제, NFE2L2 유전자 자극제, 핵 인자 카파 B 억제제, STAT3 유전자 억제제, NADPH 옥시다제 1 억제제, NADPH 옥시다제 4 억제제, PDE 4 억제제, 레닌 억제제, FURIN 유전자 억제제, MEKK-5 단백질 키나제 억제제, 막 구리 아민 옥시다제 억제제, 인테그린 알파-V/베타-3 길항제, 인슐린 반응개신제, 칼리크레인 1 조절제, 사이클로옥시게나제 억제제, 보체 C3 조절제, 튜블린 결합제, 대식세포 만노스 수용체 1 조절제, 페닐알라닌 하이드록실라제 자극제, 데니류킨 디프티톡스, 백사로텐, 보리노스타트, 로미데프신, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, 프레드니솔론, CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, 바비투시맙, IMM-101, CAP1-6D, c, 게니스테인, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, 모세티노스타트, LOAd-703, CPI-613, 우파모스타트, CRS-207, NovaCaps, 트라메티닙, Atu-027, 소니데깅, GRASPA, 트라메테르센, 나스토라제피드, 박셀, 오레고보맙, 이스티라투맙, 레파메티닙, 레고라페닙, 라파티닙, 셀루메티닙, 루카파립, 펠라레오렙, 타렉스투맙, 폐경화된 히알루로니다제, 바를리티닙, 아글라티마젠 베사데노백, GBS-01, GI-4000, WF-10, 갈루니세르티닙, 아파티닙, RX-0201, FG-3019, 페르투주맙, DCVax-Direct, 셀리넥소르, 글루포스포미드, 비롤리진, 이트롭(90Y) 클리바투주맙 테트라세탄, 브리부딘, 니모투주맙, 알젠판투셀-L, 테가푸르 + 지메라실 + 오테라실 포타슘 + 칼슘 폴리네이트, 올라파립, 이브루티닙, 피라루비신, Rh-Apo2L, 테르토모티드, 테가푸르 + 지메라실 + 오테라실 포타슘, 테가푸르 + 지메라실 + 오테라실 포타슘, 마시티닙, 렉신-G, 미토마이신, 에블로티닙, 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스포미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론, 백금 유도제, 탁산, 파클리탁셀, 빈카알칼로이드, 빈블라스틴, 안트라사이클린, 독소루비신, 에피도필로톡신, 에토포시드, 시스플라틴, 라파마이신, 메토크세이트, 악티노마이신 D, 둘라스타틴 10, 콜히친, 에메틴, 트리메트렉세이트, 메토프린, 사이클로스포린, 다우노루비신, 테니포시드, 암포테리신, 알킬화제, 클로르암부실, 5-플루오로우라실, 캄프토테신, 시스플라틴, 메트로니다졸, 글리백, 아바스틴, 벡티빅스, 아바렐릭스, 알테스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, AZD9291, BCG Live, 베바쿠지맙, 플루오로우라실, 백사로텐, 블레오마이신, 보르테조미, 부솔판, 칼루스테론, 카페시타빈, 캄프토테신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 셀레코시브, 세특시맙, 클로르암부실, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스포미드, 시타라빈, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다우노루비신, 데니류킨, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신(중성), 독소루비신 하이드로클로라이드, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펠그라스티뎀, 플록수리딘 플루다라빈, 플베스트린트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 하이드록시우레아, 이브리투모맙, 이다루비신, 이포스포미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 이리노테칸, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토프린, 6-MP, 메스나, 메토크세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론, 벨라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 옥살리플라틴, nab-파클리탁셀, 팔리페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 페그필그라스티뎀, 페메트렉시드 디소듐, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 포르피머 소듐, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맙, 로실레티닙, 사르그라마스티뎀, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙 말레이트, 탈크, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, VM-26, 테스토라톤, 티오구아닌, 6-TG, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, ATRA, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 졸레드로네이트, 졸레드론산, 켐브롤리주맙, 니볼루맙, IBI-308, mDX-400, BGB-108, MEDI-0680, SHR-1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, 두르발루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033, CA-170, STI-1014, FOLFIRINOX, KY-1003, 올메사르탄 메독소밀, 칸테사르탄, PBI-4050, 바리시티닙, GSK-2586881, 로사르탄, 다파글리플로진 프로판디올, 페그비소맙, GR-MD-02, 카나글리플로진, 이르베사르탄, FG-3019, 아트라센탄, 피네레논, 스파르센탄, 보센탄, 데피브로티드, 피마사르탄, 아젤리라곤, 피리독사민, 코르티코스테로인, INT-767, 에팔레스타트, 토피록소스타트,

SER-150-DN, 피르페니돈, VEGFR-1 mAb, AKB-9778, PF-489791, SHP-627, CS-3150, 이미다프릴, 페린도프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 조페노프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 베나제프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴, 포시노프릴, 라미프릴, 바르독솔론 메틸, 이르베사르탄 + 프로파게르마늄, GKT-831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M, ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, 레인, PHN-033, GLY-230, 및 사프로프테린, 술로텍시드, 리틸루맙, IPH-4102, IPH-2101, IMP-321, BMS-986016, MGD-013, LAG-525, 두르발루맙, 모날리주맙, MCLA-134, MBG-453, CA-170, AUPM-170, AUPM-327, 레스미노스타트, 이필리루맙, BGB-A317, 트레멜리루맙, REGN-2810, AZD-5069, 마시티닙, 비니메티닙, 트라메티닙, 루솔리티닙, 다브라페닙, 리나클로티드, 이필리루맙, 아파티닙, 닌테다닙, 카보잔티닙, 파조파닙, 벨리노스타트, 파니투무맙, 구아데시타빈, 비스모테김, 베무라페닙, 다사티닙, 트레멜리루맙, 베바시주맙, 옥살리플라틴, 아플리베르셉트, 반데타닙, 에베롤리무스, 탈리도마이드, 벨리파립, 에코라페닙, 나파부카신, 알펠리십, 악시티닙, 세디라닙, 네시투무맙, 라무시루맙, 이로폴벤, 트리플루리딘 + 티피라실, 도나페닙, 파크리티닙, 펙사스티모젠 데바시레프백, 티반티닙, GNR-011, 탈라포르핀, 피클리데노손, 데시타빈, 가니투맙, 파노비노스타트, 린타톨리모드, 폴마콕십, 레보폴리네이트, 파미티닙, 보투무맙, 티보자닙, 엔티노스타트, 플리타렙신, 레피톨리모드, OSE-2101, 비테스펜, TroVax, 브로모크립틴, 미도스타우린, 포스브레타불린, 프루쿠인티닙, 가네테스웍, 브리바닙, 안로티닙, L19-TNF-알파, 라코투모맙, 노바페론, 탈티트렉세드, 엔자스타우린, GM-CT-01, 아르시투모맙, 데니류킨 디프티톡스, 벡사로텐, 보리노스타트, 로미데프신, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0208] 별도로 투여되거나 동일한 약학적 조성물로 투여되는, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 다른 치료제의 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: MP-1032, 세쿠키누맙, 베타메타손, 시클로스포린, 세르톨리주맙, 세르톨리주맙 페글, VTP-43742, 비메키주맙, GSK-2982772, 아미셀리모드, KD-025, 유스테키누맙, 에타너셉트, 구셀쿠맙, 아프레밀라스트, 디메틸 푸마레이트 + 에틸 하이드로젠 푸마레이트 칼슘 + 에틸 하이드로젠 푸마레이트 마그네슘 + 에틸 하이드로젠 푸마레이트 징크, 이폴릭시맙, 리산키주맙, 이세키주맙, 모메타손, 브로달루맙, 아달리루맙, 토파시티닙, 올로파타딘, 타자로텐, 디메틸 푸마레이트, 돼지편충알(Trichuris suis ova), BTT-1023, 보클로스포린, 셀레탈리십, INV-103, 피클리데노손, GR-MD-02, PRX-167700, LYC-30937 EC, 나틸루맙, LY-3074828, LEO-32731, 아시트레틴, 칼시포트리올, WBI-1001, 클로베타솔 프로피오네이트, 베타메타손, ZPL-389, 베르틸리루맙, AKP-11, ZPL-521, 크리스보롤, CLS-008, IMO-8400, 블레셀루맙, 칼시포트리올, 텔드라키주맙, KX-01, 18C3, DSXS-1411, DLX-105, 레메티노스타트, 프루리솔, S-414114, GLG-801, 이네칼시톨, 막사칼시톨 + 베타메타손, TAB-08, 알레파셉트, 올로베타솔, 토레포란트, 칼시포트리올, 베타메타손 디프로피오네이트, 트레갈리주맙, CJM-112, 네이홀리주맙, 베타메타손 발레레이트, P-3072, P-3073, 메토티렉세이트, GSK2981278A, 칼시포트리올 + 베타메타손 디프로피오네이트, LEO-124249, AVX-001, 칼시포트리올 + 베타메타손 디프로피오네이트, 디메틸 푸마레이트, 할로베타솔 프로피오네이트 + 타자로텐, 칼시포트리올, 칼시포트리올 + 베타메타손, 알리트레티노인, DFD-06, 로즈 벵갈 소듐, C-82, TU-2100, CT-327, 페프칼시톨, 플루오시노니드, 클로베타솔 프로피오네이트 + 트레티노인, GK-664-S, 타자로텐 + 베타메타손, 이톨리주맙, 베타메타손 발레레이트, IMO-3100, PUR-0110, LEO-29102, 오렐로티모드, 막사칼시톨, IR-502, 미리스틸 니코티네이트, 아가니르센, 메토티렉세이트, 모메타손 푸로에이트, BCG 다당류 + 핵산 주입, 리툼 석시네이트, 오렐로티모드, LAS-41004, 칼시트리올, GMDP, 모메타손 푸로에이트, MOL-4249, 아미노프테린, 타칼시톨, 디트라놀, 할로메타손, 아나프소스, 오시메르티닙, 및 AGEN-1884.

[0209] *키트 및 패키지*

[0210] 용어 "키트" 및 "약학적 키트"는 하나 이상의 적합한 용기에 하나 이상의 약학적 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 상업적 키트 또는 패키지를 나타낸다. 한 구체예에서, 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 또는 (Ia1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트 및 이의 투여 설명서가 제공된다. 한 구체예에서, 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 1개 또는 2개, 또는 1개 내지 3개)의 추가의 치료제 및 이들의 투여 설명서와 함께, 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 및 (Ia1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.

[0211] 한 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 단일 포장으로 포장된 투여 단위로 제형화된다. 단일 포장은 병, 어린이 안전 병, 앰플 및 튜브를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 본 개시내용의 화합물 및 임의로 추가의 치료제는 투여 단위로 제형화되고 모든 단일 투여 단위는 단일 포장으로 개별 포장된다. 이러한 개별 포장된 단위는 액체 형태, 고체 형태, 분말 형태, 과립 형태, 발포성 분말 또는 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 에멀전, 현탁액, 시럽, 좌제, 구내정, 로젠지, 용액, 협착 패치, 박막, 경구 젤, 씹는 정제, 씹는 검 및 일

회용 주사기를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌, 임의의 형태로 약학적 조성물을 함유할 수 있다. 이러한 개별적으로 포장된 단위는 종이, 판지, 보드지, 금속 호일 및 플라스틱 호일, 예를 들어, 블리스터 팩 중 하나 이상으로 제조된 패키지에 조합될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 일일 1회 또는 수 회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 일일 3회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 일일 2회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투여 단위는 첫날에 투여될 수 있고, 하나 이상의 투여 단위는 익일에 투여될 수 있다.

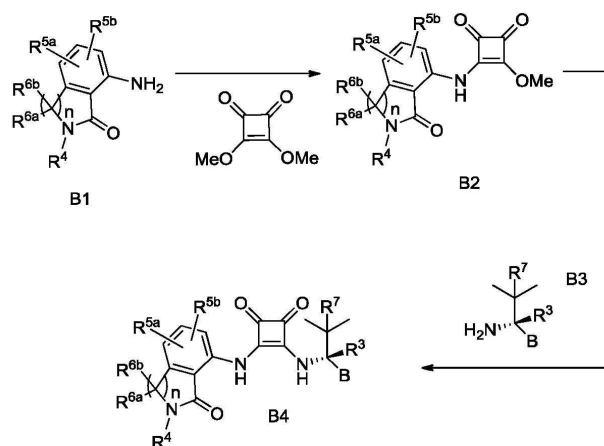
[0212] 일반적인 합성 절차

[0213] 또한, 구체예는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

[0214] 구체예의 방법에서 유용한 예시적인 화학 물질은 이제 본원의 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 반응식 및 하기 특정 실시예를 참조하여 기술될 것이다. 당업자들은 본원의 다양한 화합물을 얻기 위해, 궁극적으로 요망되는 치환기가 경우에 따라 보호되거나 보호되지 않고 반응 도식을 통해 전달되어 요망되는 생성물을 수득하도록 출발 물질이 적합하게 선택될 수 있음을 인식할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 요망되는 치환기 대신에, 반응 도식을 통해 전달되고, 경우에 따라 요망되는 치환기로 치환될 수 있는 적합한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 당업자는 하기 반응식에서 보여지는 변환이 특정 펜던트 기의 작용성과 호환 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0215] 본 발명의 화합물의 대표적인 합성이 하기 반응식, 및 다음의 특정 실시예에서 기술된다. 반응식 1 및 2는 본 발명의 추가의 구체예로서 제공되며, 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 또는 (Ia1)의 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되었고, 화학식 (A), (A1), (A2), (I) 또는 (Ia1)을 갖는 추가의 화합물의 제조하는데 사용될 수 있는 일반적인 방법을 예시한다. 방법은 다양한 작용성과 호환 가능하다.

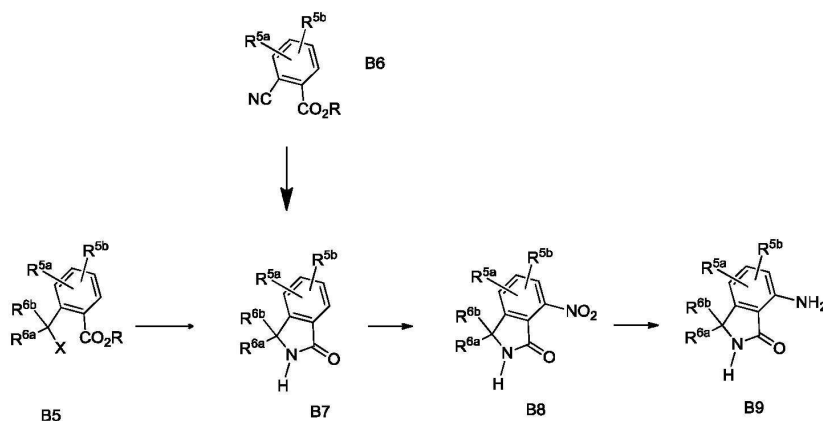
[0216] 반응식 1



[0217]

[0218] B1의 아미노기는 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온과 반응하여 B2를 제공할 수 있다. 이후 B2는 B3의 아미노기와 반응하여 B4를 제공할 수 있다.

[0219] 반응식 2



[0220]

[0221]

B7은 예를 들어 수소첨가에 이어 고리화에 의해 B6의 시아노기를 환원시킴으로써 얻어질 수 있다. 대안적으로, B5(여기서, X는 이탈기, 예를 들어, 할로젠 또는 토실레이트를 나타내고, R은 알킬기임)는 NH_3 와 반응하여 고리화된 생성물 B7을 형성할 수 있다. B7는 황산과 같은 산의 존재 하에서 니트로기를 도입하기 위해 HNO_3 와 반응하여 B8를 형성할 수 있다. 예를 들어, 수소첨가에 의한 B8의 니트로기의 후속 환원으로 B9를 제공할 수 있다.

[0222]

실시예

[0223]

하기 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 위해 제공되며, 제한하는 것이 아니다.

[0224]

하기 이용되는 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)와 같은 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 Varian Mercury 400 MHz NMR 분광계에서 기록되었다. 유의한 피크는 TMS에 비해 제공되며, 다중성(s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 콰르텟(quartet); m, 멀티플렛(multiplet)) 및 양성자의 수의 순서로 표로 작성된다. 질량분석법 결과는 전하에 비한 질량의 비에 이은 각각의 이온의 상대 존재비(relative abundance)(괄호 내)로 보고된다. 표에서, 단일 m/e 값은 가장 흔한 원자 동위원소를 함유하는 M+H(또는, 기재된 바와 같이 M-H) 이온에 대해 보고된다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 예상 식에 해당한다. 전기분무 이온화(ESI) 질량 분광법 분석은 샘플 전달을 위해 Agilent Zorbax SB-C18, 2.1X50 mm, 5 μ 컬럼이 장착된 HP1100 HPLC를 이용한 Hewlett-Packard MSD 전기분무 질량 분광계에서 수행되었다. 일반적으로, 분석물은 0.1 mg/mL으로 메탄올에 용해되었고, 1 마이크로리터가 전달 용매와 함께 100 내지 1500 달톤을 스캐닝하는 질량 분광계로 주입되었다. 모든 화합물은 전달 용매로서 1% 포름산을 갖는 아세트니트릴/물을 이용하여 양성 ESI 모드에서 분석될 수 있었다. 하기에 제공되는 화합물은 또한 전달 시스템으로서 아세트니트릴/물 중 2 mM NH_4OAc 를 이용하여 음성 ESI 모드에서 분석될 수 있었다.

[0225]

하기 약어가 실시예 및 본 발명의 설명 전체에 걸쳐 이용된다:

[0226]

HPLC, 고압 액체 크로마토그래피; DMF, 디메틸 포름아미드; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라하이드로퓨란; EtOAc, 에틸 아세테이트; BOC_2O , 디-3차부틸 디카르보네이트 또는 BOC 무수물; HPLC, 고압 액체 크로마토그래피; DIPEA, 디이소프로필 에틸아민; HBTU, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; dppf, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); DIPEA, 디이소프로필에틸아민; DMP, 디메틸프탈레이트; Me, 메틸; Et, 에틸; DCM, 디클로로메탄.

[0227]

본 발명의 범위 내의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 반응을 이용하여 하기 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 당업자는 또한 본 발명의 표적 화합물을 합성하기 위해 대안적 방법이 이용될 수 있고, 본 문헌의 본문 내에 기재된 접근법은 총망라된 것이 아니라, 관심 화합물에 대한 널리 적용 가능하고 실시 가능한 경로를 제공하는 것임을 인지할 것이다.

[0228]

본 특허에서 청구된 특정 분자는 다양한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들 화합물의 모든 그러한 변이체가 청구된다.

[0229]

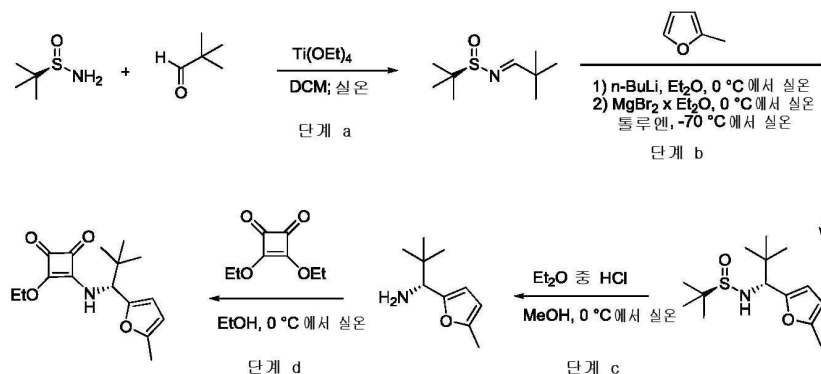
본문에서 주요 화합물을 합성하기 위해 이용되는 실험 절차의 상세한 설명은 이들을 확인하는 물리적 데이터 뿐만 아니라 이와 관련된 구조적 도면에 의해 기재되는 분자를 발생시킨다.

[0230]

당업자는 또한 유기 화학의 표준 작업 절차 동안 산 및 염기가 종종 이용되는 것을 인지할 것이다. 모 화합물의 염은 본 특허 내에 기재된 실험 절차 동안 이들이 필요한 고유의 산도 또는 염기도를 갖는 경우에 종종 생성된다.

[0231]

실시예 1: 3-[[$(1R)$ -2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-4-에톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0232]

단계 a: 기계적 교반기가 장착된 3목 5 L 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(1.5 L) 중 (R) -2-메틸프로판-2-설피나미드(100 g, 0.825 mol), 2,2-디메틸프로판알(78.2 g, 0.907 mol), 및 티타늄 테트라에톡사이드(414.1 g, 1.815 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시킨 다음, 소듐 설페이트 데카하이드레이트(260 g)를 첨가하고, 이어서 셀라이트(500 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 디클로로메탄(1 L)으로 세정하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 $[N(E),S(R)]$ -N-(2,2-디메틸프로필렌)-2-메틸-프로판-2-설피나미드(150 g, 96%)를 갈색 오일로서 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1 H), 1.10 (s, 9H), 1.08 (s, 9 H); MS: (ES) m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}$ $[M + H]^+$ 에 대한 계산치 190.1, 실측치 190.1.

[0234]

단계 b: 첨가 깔때기가 장착된 1-L, 3목 플라스크에 2-메틸푸란(31.1 mL, 345.1 mmol, 1.5 당량) 및 무수 Et_2O (300 mL)을 채운 다음 얼음조에서 냉각시켰다. 핵산 중 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 120 mL, 299 mmol, 1.3 당량)를 약 35분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 0°C, 이후 40분 동안 실온에서 교반한 후, 이를 0°C로 다시 냉각하였다. 고형 $\text{MgBr}_2 \cdot x \text{Et}_2\text{O}$ (77.2 g, 299.1 mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 0°C, 이후 20분 동안 실온에서 교반하였다.

[0235]

기계적 교반기 및 내부 온도계가 장착된 5-L 3목 플라스크에서, 단계 a로부터의 이민(43.5 g, 230.1 mmol)을 무수 톨루엔(1.2 L)에 용해시키고, 이를 -70°C의 내부 온도로 냉각시켰다. 상기 단락으로부터의 리튬 염 용액을 56분에 걸쳐 첨가하고, 내부 온도를 -70 내지 -67.8°C로 유지시켰다. 첨가 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 -70°C, 이후 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl (400 mL) 및 물(400 mL)로 천천히 퀀칭시킨 후, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 염수(200 mL)로 세척하였다. 조합된 수성층을 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜, 오렌지색 오일을 제공하였다. 미정제 생성물을 핵산(500 mL)에 용해시키고, 밤새 -20°C에서 결정화시켜, 황색 고체를 제공하였다. 고체를 여과시키고, 모액을 증발시키고, 핵산(50 mL)으로부터 다시 결정화시켜, 순수한 부분입체 이성질체로서 생성물(51.9 g, 83%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ $[M + H]^+$ 에 대한 계산치 272.2, 실측치 272.2.

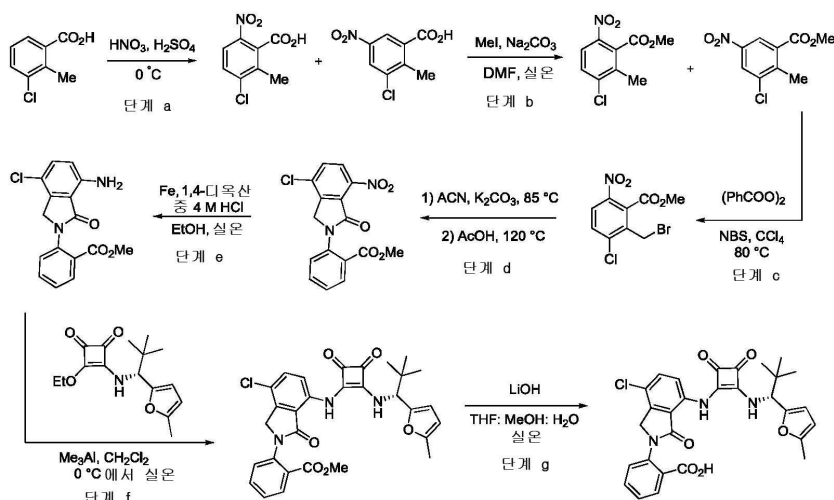
[0236]

단계 c: 이전 단계로부터의 N-[[$(1R)$ -2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-2-메틸-프로판-2-설피나미드(51.9 g, 191.5 mmol)를 메탄올(100 mL)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시킨 후, 에테르 중 2M HCl (191.5 mL, 383.0 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 무수 에테르(300 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과시켰다. 고체에 물(100 mL) 및 1M 수성 NaOH (200 mL)를 첨가하였다. 생성물을 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜, 황색 오일(27.2 g, 85%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z

$C_{10}H_{15}O [(M - NH_3) + H]^+$ 에 대한 계산치 151.1, 실측치 151.1.

[0237] **단계 d:** 3,4-디에톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(15.9 g, 93.5 mmol, 1.05 당량)을 무수 에탄올(150 mL)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시켰다. 이후, 무수 에탄올(50 mL) 중 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민(14.9 g, 89.0 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 과량의 용매를 증발시키고, 잔류물을 고체가 침전될 때까지 헥산(500 mL)과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜, 표제 화합물(24.4 g, 94%)을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_{16}H_{22}NO_4 [M + H]^+$ 에 대한 계산치 292.1, 실측치 292.1.

[0238] **실시예 2:** 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]벤조산의 합성



[0239]

[0240] **단계 a:** 농축된 H_2SO_4 (500 mL) 중 3-클로로-2-메틸-벤조산(100.0 g, 0.586 몰)을 함유하는 4-L 에rlenmeyer 플라스크를 얼음조에서 냉각시켰다. 70% HNO_3 (45.2 mL, 0.703 몰, 1.2 당량)를 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 $0^\circ C$ 에서 교반한 후, 얼음으로 조심스럽게 켄칭시키고, 저온수로 4 L로 희석시켰다. 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜(127 g, quant), 3:1 비율의 3-클로로-2-메틸-6-니트로-벤조산 및 3-클로로-2-메틸-5-니트로-벤조산의 혼합물을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_8H_5ClNO_4 [M-H]^-$ 에 대한 계산치 214.0, 실측치 214.0.

[0241]

단계 b: 이전 단계로부터의 이성질체 산의 혼합물(50 g, 232.0 mmol)을 무수 DMF(200 mL)에 용해시키고, 무수 Na_2CO_3 (27.0 g, 255.2 mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 메틸 요오다이드(15.9 mL, 255.2 mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 교반을 3시간 동안 실온에서 지속시켰다. 반응 혼합물을 물(1.2 L)로 희석시키고, 생성물을 Et_2O (3 x 250 mL)를 이용하여 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(4 x 100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜, 황색 오일(49.7 g, 93%)을 제공하였다.

[0242]

단계 c: 이전 단계로부터의 이성질체 에스테르의 혼합물(49.7 g, 216.5 mmol)을 CCl_4 (400 mL)에 용해시키고, N-브로모석신이미드(57.8 g, 324.7 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 후, 벤조일 퍼옥사이드(10.4 g, 43.2 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 하에서 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(100:0 내지 9:1 Hex:EtOAc)로 정제하여, 단일 이성질체로서 황색 고체(44.1 g, 66%)를 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

[0243]

단계 d: 무수 아세트니트릴 중 이전 단계로부터의 생성물(616 mg, 2 mmol), 메틸 안트라닐레이트(302 mg, 2 mmol) 및 K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol)의 현탁액을 밤새 밀폐된 40 mL 반응 바이알에서 $85^\circ C$ 로 가열하였다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜, 고리화되지 않은

미정제 생성물(800 mg)을 생성시켰다. 이러한 미정제 생성물을 아세트산(5 mL)에 용해시키고, 밤새 120℃로 가열하여, 고리화된 생성물을 생성시켰다. 이를 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 포화된 수성 NaHCO_3 로 세척한 후, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에 흡착시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 요망되는 생성물(350 mg, 50%)을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 347.0, 실측치 347.0.

[0244]

단계 e: 실온에서 에탄올 중 메틸 2-(4-클로로-7-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)벤조에이트(347 mg, 1 mmol)의 교반된 혼합물에 철 분말(224 mg, 4 mmol), 이후 디옥산 중 4 M HCl(2 mL, 8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2×5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 분말로서 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)벤조에이트(200 mg, 0.63 mmol, 63%)를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 317.0, 실측치 317.0.

[0245]

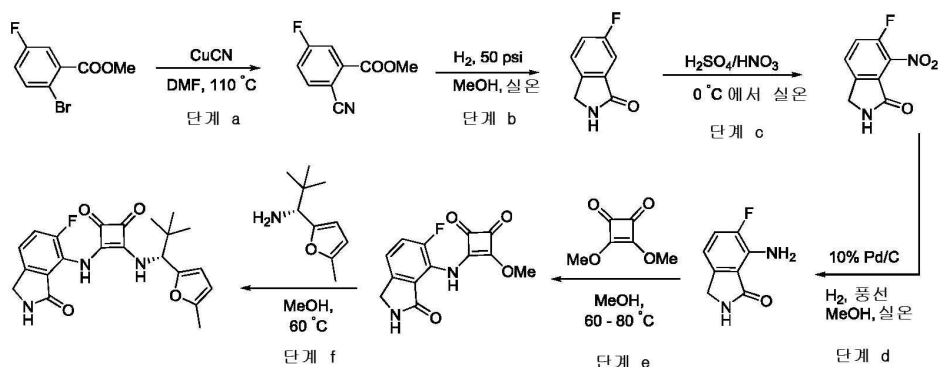
단계 f: 디클로로메탄 중 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)벤조에이트(109 mg, 0.34 mmol) 및 3-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-4-에톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온(100 mg, 0.34 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하고, 톨루엔 중 트리메틸알루미늄의 2M 용액(0.68 mL, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 0℃에서 교반한 후, 실온으로 가온시키고, 또 다른 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 5% 염산 용액으로 켄칭시키고, 물로 희석시킨 후, 에틸 아세테이트(2×5 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 메틸 2-[4-클로로-7-[[2-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]벤조에이트(65 mg, 0.12 mmol, 34%)를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 560.0, 실측치 560.0.

[0246]

단계 g: 테트라하이드로푸란(1 mL) 및 메탄올(0.1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 메틸 2-[4-클로로-7-[[2-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]벤조에이트(56 mg, 0.1 mmol)의 용액에 과량의 리튬 하이드록사이드를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 5% 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 2-[4-클로로-7-[[2-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]벤조산(30 mg, 0.05 mmol, 50%)을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1 H), 9.06 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.65-7.41 (m, 5 H), 6.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 5.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 5.03 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 20, 10$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 546.0, 실측치 546.0.

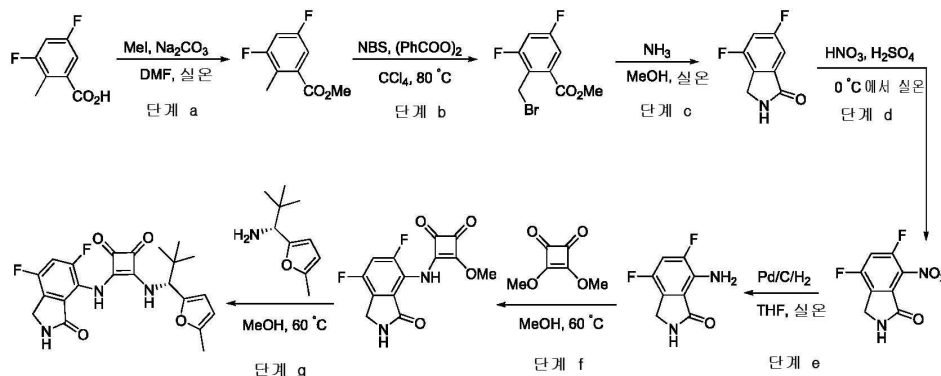
[0247]

실시예 3: 3-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-4-[(5-플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온



[0248]

- [0249] **단계 a:** 500 mL 둥근-바닥 플라스크에 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트(48 g, 206 mmol), 구리 시아니드(37 g, 412 mmol) 및 DMF(200 mL)를 충전시켰다. 혼합물을 밤새 110°C에서 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 에테르(1.5 L) 및 셀라이트(100 g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과시키고, 여과액을 염수(3 x 200 mL)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜, 무색 고체로서 요망되는 생성물(31 g, 84%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₉H₇FO₂[M+H]⁺에 대한 계산치 180.1, 실측치 180.1.
- [0250] **단계 b:** 실온에서 메탄올(200 mL) 중 메틸 2-시아노-5-플루오로벤조에이트(10 g, 56 mmol)의 용액에 10% Pd-C(1.0 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 수소(50 psi) 대기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 무색 고체로서 요망되는 생성물(8.0 g, 90%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₈H₇FNO[M+H]⁺에 대한 계산치 152, 실측치 152.
- [0251] **단계 c:** 반응 혼합물을 5°C 아래로 유지시키면서 농축된 H₂SO₄ 중 6-플루오로이소인돌린-1-온(8.0 g, 5.3 mmol)의 0°C 현탁액에 농축된 H₂SO₄(26 mL) 및 질산(6 mL)의 미리 냉각된 혼합물을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 동안 실온으로 천천히 가온시켰다. 얼음(50 g)을 혼합물에 첨가하고, 고체를 수거하고, 건조시킨 후, MTBE(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하여, 담황색 고체로서 요망되는 생성물(5.1 g, 50%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₈H₆FN₂O₃[M+H]⁺에 대한 계산치 197.2, 실측치 197.2.
- [0252] **단계 d:** THF(300 mL) 중 6-플루오로-7-니트로이소인돌린-1-온(11.3 g, 57 mmol) 및 10% Pd/C(50% 습윤, 6.2 g, 2.9 mmol, 0.05 당량)의 용액을 밤새 수소 대기(풍선) 하에서 교반하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 무색 고체를 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 백색 고체로서 요망되는 생성물(6.4g, 67%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₈H₉FN₂O[M+H]⁺에 대한 계산치 168.1, 실측치 168.1.
- [0253] **단계 e:** 무수 메탄올(30 mL) 중 7-아미노-6-디플루오로-이소인돌린-1-온(4.4 g, 26 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(7.4 g, 52 mmol)의 혼합물을 밤새 동안 60°C, 이후 5시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 30분 동안 50°C에서 에틸 아세테이트(200 mL)에서 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과시키고, 건조시켜, 연한 황색 고체(5.0 g, 70%)를 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₃H₁₀FN₂O₄[M+H]⁺에 대한 계산치 277.2, 실측치 277.2.
- [0254] **단계 f:** 무수 에탄올(10 mL)을 3-[(7-플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-메톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온(1.5 g, 5.4 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민(1.1 g, 6.5 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이러한 혼합물을 밤새 60°C에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 최소 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 상에 흡착시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 백색 고체(800 mg, 45%)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 4.10 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₂H₂₂FN₃O₄ [M-H]⁻에 대한 계산치 410.0, 실측치 410.0.
- [0255] **실시예 4:**
3-[(5,7-디플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-[[1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



단계 a: 3,5-디플루오로-2-메틸-벤조산(5.2 g, 30.2 mmol)을 무수 DMF(30 mL)에 용해시켰다. 무수 Na_2CO_3 (3.5 g, 33.2 mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 메틸 요오다이드(2.1 mL, 33.2 mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 물(200 mL)로 희석시키고, 생성물을 Et_2O (3 x 50 mL)를 이용하여 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(4 x 30 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜, 황색 오일(5.4 g, 96%)을 제공하였다.

단계 b: 단계 a로부터의 생성물(5.4 g, 29.0 mmol)을 카본 테트라클로라이드(60 mL)에 용해시키고, N-브로모석신이미드(7.7 g, 43.5 mmol, 1.5 당량)를 첨가한 후, 벤조일 퍼옥사이드(1.4 g, 5.8 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 하에서 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 100% 헥산 내지 9:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색 오일로서 생성물(7.4 g, 96%)을 제공하였다.

단계 c: 메탄올 중 NH_3 (7 M, 45 mL, 6.4 mmol)를 0°C로 냉각시키고, 단계 b로부터의 생성물(6 g, 22.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0°C, 이후 밤새 실온에서 교반하였다. 과량의 용매를 증발시키고, 잔류물을 물(50 mL)로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 물(2 x 20 mL), 이후 헥산(20 mL)으로 세척하여, 생성물(3.4 g, 89%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 170.0, 실측치 170.3.

단계 d: 단계 c로부터의 4,6-디플루오로이소인돌린-1-온(3.4 g, 20.1 mmol)을 농축된 H_2SO_4 (40 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 70% HNO_3 (1.5 mL, 24.1 mmol, 1.2 당량)를 적가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 0°C에서 교반한 후, 1시간의 기간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 얼음을 첨가한 후, 혼합물을 저온수(100 mL)로 희석시켰다. 생성된 황색 고체를 여과하고, 물(2 x 50 mL), 이후 헥산(50 mL)으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다(3.4 g, 79%). MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 215.0, 실측치 215.2.

단계 e: 단계 d로부터의 4,6-디플루오로-7-니트로-이소인돌린-1-온(3.4 g, 15.9 mmol)을 THF(50 mL)로 희석시키고, 10% Pd/C, 50% 습윤(1.7 g, 0.8 mmol, 5% mmol)를 질소 대기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1일 동안 H_2 (풍선) 하에서 강하게 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 증발시켜, 고체 생성물(2.7 g, 92%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 185.1, 실측치 185.3.

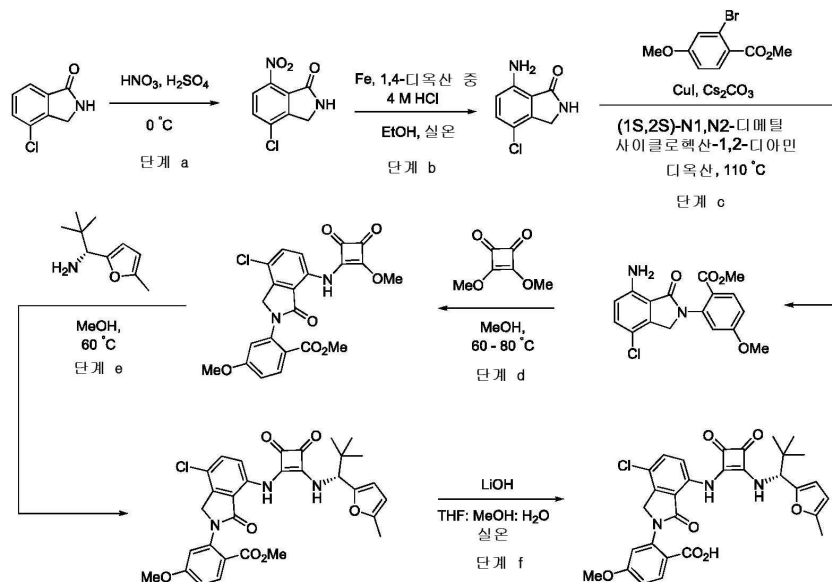
단계 f: 무수 MeOH(15 mL) 중 단계 e로부터의 7-아미노-4,6-디플루오로-이소인돌린-1-온(2.3 g, 12.5 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(3.5 g, 25.0 mmol, 2.0 당량)의 혼합물을 밤새 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 MTBE: EtOAc (1:1, 200 mL)로 희석시키고, 30분 동안 50°C에서 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과하고, MTBE로 세척한 후, MeOH: DCM (1:1, 200 mL)에 용해시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시켜, 희색 고체(2.0 g, 54%)를 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 295.1, 실측치 295.2.

단계 g: 무수 메탄올(30 mL)을 단계 f로부터의 3-[(5,7-디플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-메톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온(1.5 g, 5.1 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민(852 mg, 5.1 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이러한 혼합물을 1일 동안 60°C에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 최소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 상에 흡착시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(100:0

내지 50:50 디클로로메탄:에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체(1.4 g, 64%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 10.9, 8.6 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 428.1, 실측치 428.1.

[0264]

실시예 5: 2-[4-클로로-7-[[2-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조산



[0265]

[0266]

단계 a: 농축된 H_2SO_4 (50 mL) 중 4-클로로이소인돌린-1-온 (25.0 g, 0.149 몰)을 함유하는 1-L 둥근 바닥 플라스크를 얼음조에서 냉각시켰다. 70% HNO_3 (10 mL, 0.16 몰, 1.05 당량)를 갖는 농축된 H_2SO_4 (50 mL)의 혼합물을 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 0°C에서 교반한 후, 얼음으로 조심스럽게 켄칭시키고, 저온수로 1 L로 희석시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜, 4-클로로-7-니트로-이소인돌린-1-온 (23 g, 73%)을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 212.0, 실측치 212.0.

[0267]

단계 b: 실온에서 에탄올 중 4-클로로-7-니트로-이소인돌린-1-온 (23 g, 108 mmol)의 교반된 혼합물에 철 분말 (18.2 g, 324 mmol), 이후 디옥산 중 4 M HCl (162 mL, 648 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜, 7-아미노-4-클로로-이소인돌린-1-온 (16.5 g, 72%)을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 183.2, 실측치 183.2.

[0268]

단계 c: 디옥산 (10 mL) 중 7-아미노-4-클로로-이소인돌린-1-온 (250 mg, 1.37 mmol)을 함유하는 반응 바이알에 메틸 2-브로모-5-메톡시-벤조에이트 (502 mg, 2.05 mmol), 세슘 카르보네이트 (893 mg, 2.74 mmol), 아이오딘화 구리 (104 mg, 0.55 mmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (156 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징시킨 후, 110°C로 가온하였다. 반응물을 1시간 동안 110°C에서 교반하고, 반응물을 LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 냉각시킨 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구었다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-메톡시-벤조에이트 (284 mg, 60%)를 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 347.1, 실측치 347.1.

[0269]

단계 d: 무수 메탄올 (5 mL) 중 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-메톡시-벤조에이트 (160 mg, 0.46 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부텐-1,2-디온 (131 mg, 0.92 mmol)의 혼합물을 밤새 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 30분 동안 50°C에서 에틸 아세테이트 (5 mL)에서 교반한 후, 실온으

로 냉각시켰다. 혼합물을 여과시키고, 건조시켜, 담황색 고체로서 생성물 메틸 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부틸)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-메톡시-벤조에이트(170 mg, 81%)를 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{22}H_{17}ClN_2O_7$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 457.1, 실측치 457.1.

[0270]

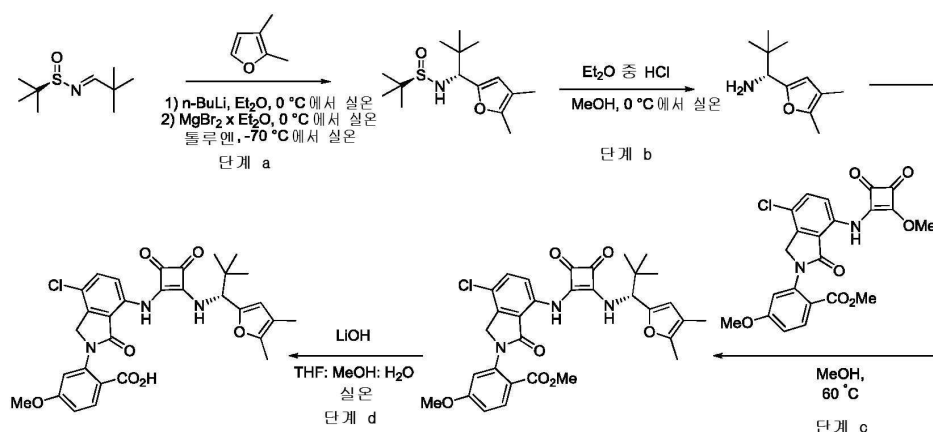
단계 e: 무수 메탄올(10 mL)을 메틸 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부틸)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-메톡시-벤조에이트(170 mg, 0.37 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민(62 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이러한 혼합물을 밤새 60°C에서 교반하였다. 이후, 반응물을 농축시키고, 미정제 메틸 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조에이트(218 mg, 0.37 mmol)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0271]

단계 f: 테트라하이드로푸란(4.0 mL), 메탄올(0.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 메틸 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조에이트(218 mg, 0.37 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(78 mg, 1.85 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 60°C에서 교반하였다. 반응물을 5% 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조산(37 mg, 17%)을 생성시켰다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.94 (s, 1 H), 9.12 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 9.2, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2, 1 H), 7.19 (d, J = 2.4, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.4, 1 H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.09 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.78 (dd, J = 23, 5.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $C_{30}H_{28}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 576.0, 실측치 576.0.

[0272]

실시예 6: 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조산



[0273]

[0274]

단계 a: 첨가 깔때기가 장착된 1-L, 3목 플라스크에 2,3-디메틸푸란(30.0 g, 312.5 mmol, 1.3 당량) 및 무수 Et₂O(300 mL)를 충전시킨 후, 얼음조에서 냉각시켰다. 헥산 중 n-BuLi(2.5 M, 125 mL, 312.5 mmol, 1.3 당량)를 약 35분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 0°C, 이후 40분 동안 실온에서 교반한 후, 이를 다시 0°C로 냉각시켰다. 고형 MgBr₂ x Et₂O(80.6 g, 312.5 mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 0°C, 이후 20분 동안 실온에서 교반하였다.

[0275]

기계적 교반기 및 내부 온도계가 장착된 5-L 3 목 플라스크에서, 이민(45.4 g, 240.4 mmol)을 무수 톨루엔(1.2 L)에 용해시키고, 이를 -70°C의 내부 온도로 냉각시켰다. -70 내지 -67.8°C로 내부 온도를 유지시키면서 상기 단락으로부터의 리튬 염 용액을 56분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 -70°C, 이후 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(400 mL) 및 물(400 mL)로 천천히 켄칭시킨 후, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 유기층을 분리시키고, 염수(200 mL)로 세척하였다. 조합된 수성층을 에틸 아세

테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 황색 오일을 제공하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(0-10% MTBE/DCM)로 정제하여, 단일한 부분입체이성질체로서 생성물(18.0 g, 26%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{15}H_{28}NO_2S$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 286.1, 실측치 286.1.

[0276]

단계 b: 이전 단계로부터의 N-[(1R)-2,2-디메틸-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)프로필]-2-메틸-프로판-2-설파아미드(18 g, 63.1 mmol)를 메탄올(200 mL)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시킨 후, 에테르 중 2M HCl(31.5 mL, 126.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 무수 에테르(100 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과시켰다. 고체에 물(100 mL) 및 1M 수성 NaOH(100 mL)를 첨가하였다. 생성물을 디클로로메탄(3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜, 황색 오일로서 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민(9.7 g, 85%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{11}H_{17}O$ $[(M-NH_3)+H]^+$ 에 대한 계산치 165.1, 실측치 165.1.

[0277]

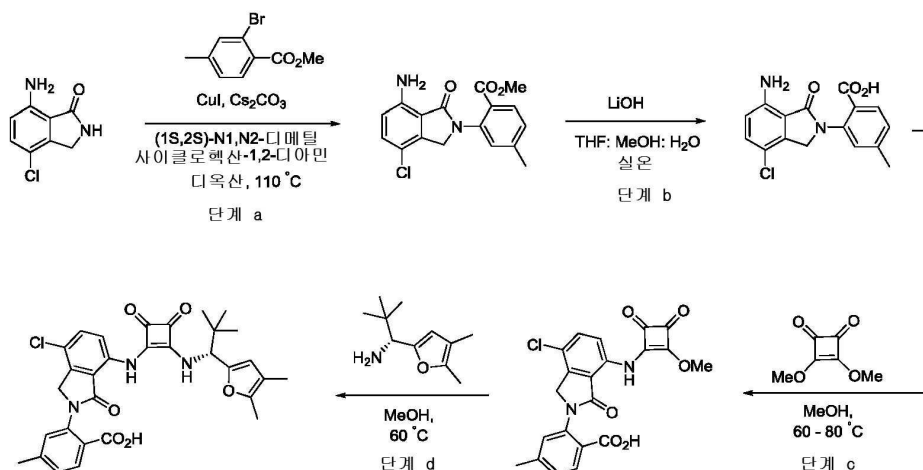
단계 c: 무수 메탄올(1 mL)을 메틸 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부틸)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-메톡시-벤조에이트(60 mg, 0.13 mmol) 및 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민(24 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이러한 혼합물을 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 미정제 메틸 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조에이트(78 mg, 0.13 mmol)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0278]

단계 d: 테트라하이드로푸란(1.0 mL), 메탄올(0.1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 메틸 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조에이트(78 mg, 0.13 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(27 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 5% 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메톡시-벤조산(12 mg, 15%)을 생성시켰다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.93 (s, 1 H), 9.09 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 9.2$, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.8$, 1 H), 7.49 (d, $J = 9.2$, 1 H), 7.19 (d, $J = 2.4$, 1 H), 7.04 (dd, $J = 8.8$, 2.4, 1 H), 6.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.04 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.83 (dd, $J = 23$, 5.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $C_{31}H_{30}ClN_3O_7$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 590.2, 실측치 590.2.

[0279]

실시예 7: 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메틸-벤조산



[0280]

[0281]

단계 a: 디옥산(10 mL) 중 7-아미노-4-클로로-이소인돌린-1-온(305 mg, 1.67 mmol)을 함유하는 반응 바이알에

메틸 2-브로모-5-메틸-벤조에이트(575 mg, 2.51 mmol), 세슘 카르보네이트(1.63 g, 5 mmol), 아이오딘화 구리(190 mg, 1.0 mmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(285 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징시킨 후, 110℃로 가온시켰다. 반응물을 1시간 동안 110℃에서 교반하고, LC-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 냉각시킨 후, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 행구었다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-메틸-벤조에이트(345 mg, 62%)를 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{17}H_{15}ClN_2O_3[M+H]^+$ 에 대한 계산치 331.1, 실측치 331.1.

[0282]

단계 b: 테트라하이드로푸란(10 mL), 메탄올(1 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-메틸-벤조에이트(689 mg, 2.08 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(874 mg, 20.83 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이후, 반응물을 냉각시킨 후, 1N 염산 용액으로 pH = 5로 산성화시키고, 에틸 아세테이트/MeOH(10:1)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 헥산을 미정제 생성물에 첨가하고, 생성된 고체를 여과시키고, 헥산으로 행구어서, 황색 고체로서 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-4-메틸-벤조산(572 mg, 87%)을 생성시켰다.

[0283]

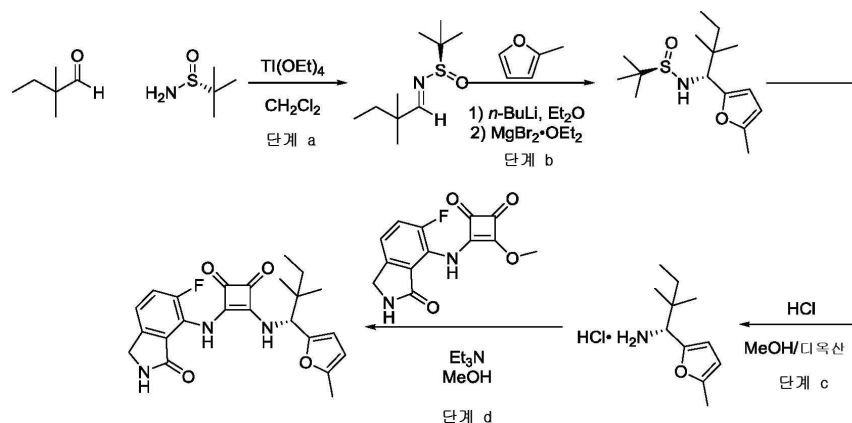
단계 c: 무수 메탄올(5 mL) 중 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-4-메틸-벤조산(570 mg, 1.80 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부탄-1,2-디온(307 mg, 2.16 mmol)의 용액을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 이후, 고체를 EtOAc로 세척하고, 건조시켜, 황색 고체로서 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메틸-벤조산(565 mg, 71%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{21}H_{15}ClN_2O_6[M+H]^+$ 에 대한 계산치 427.1, 실측치 427.1.

[0284]

단계 d: 무수 메탄올(2 mL)을 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메틸-벤조산(60 mg, 0.14 mmol) 및 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민(27 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이러한 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이후, 반응물을 농축시키고, 미정제물을 역상 크로마토그래피로 정제하여, 2-[4-클로로-7-[[2-[[[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-4-메틸-벤조산(30 mg, 37%)을 생성시켰다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1 H), 9.09 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 9.2, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.4, 1 H), 6.07 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.83 (dd, J = 23, 5.6 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $C_{31}H_{33}ClN_3O_6[M-H]^-$ 에 대한 계산치 574.0, 실측치 574.0.

[0285]

실시예 8:
3-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)부틸]아미노]-4-[(5-플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0286]

[0287]

단계 a: 2,2-디메틸부타날(5.0 g, 50 mmol) 및 (R)-3차-부탄설피아미드(6.36 g, 52.5 mmol)를 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시키고, $Ti(OEt)_4$ (85-95%, 22.81 g, ~90 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이후,

반응물을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 희석시킨 후, 강하게 교반하면서 셀라이트 및 H_2O (90 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 5 시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 CH_2Cl_2 로 행구었다. 여과액을 농축시키고, 실리카(헥산 중 1% 내지 30% EtOAc) 상에서 정제하여, 생성물을 제공하였다.

[0288]

단계 b: Et_2O (52 mL) 중 2-메틸푸란 (5.06 mL, 56.2 mmol)을 얼음 상에서 냉각시켰다. N-BuLi (2.5 M, 22.5 mL, 56.3 mmol)를 적가하고, 반응물을 15분 동안 얼음 상에서 교반한 후, 수조를 제거하고, 교반을 1시간 동안 실온에서 지속시켰다. 이후, 반응물을 얼음 상에서 다시 냉각시키고, MgBr_2 (14.5 g, 56.2 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 얼음 상에서 교반한 후, 수조를 제거하고, 교반을 50분 동안 실온에서 지속시켰다. 이후, 반응물을 -78°C 수조에서 냉각시키고, Et_2O (52 mL) 중 (R,E)-N-(2,2-디메틸부틸리덴)-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (7.6 g, 37.4 mmol)를 적가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 천천히 가온시켰다. 포화된 수성 NH_4Cl 을 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 강하게 교반한 후, H_2O 로 희석시키고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 미정제물을 제공하였다. 이후, 이를 실리카(헥산 중 5% 내지 40% EtOAc) 상에서 정제하여, 이성질체적으로 순수한 생성물을 제공하였다.

[0289]

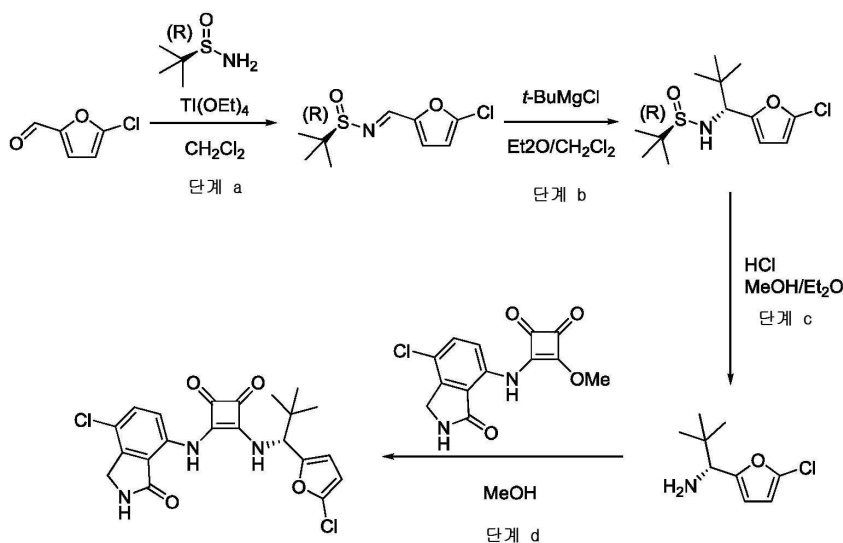
단계 c: N-[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)부틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (6.0 g, 21 mmol)에 MeOH (60 mL) 및 디옥산 중 HCl (4M, 21 mL, 84 mmol)을 첨가하였다. 이를 45분 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜, 생성물을 제공하였다.

[0290]

단계 d: Et_3N (0.072 mL, 0.52 mmol)을 MeOH (1.3 mL) 중 스쿠아레이트 (72 mg, 0.26 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)부탄-1-아민 하이드로클로라이드 (57 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 60°C , 이후 밤새 실온에서 교반하였다. 실리카겔을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 농축시키고, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 1% 내지 10% MeOH)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 11.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.06-6.02 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 426.2, 실측치 426.0.

[0291]

실시예 9: 3-[[[(1R)-1-(5-클로로-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-4-[(7-클로로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0292]

[0293]

단계 a: 5-클로로푸란-2-카르보알데하이드 (5.0 g, 38 mmol) 및 (R)-3차-부탄설피아미드 (4.2 g, 35 mmol)를 CH_2Cl_2 (75 mL)에 용해시키고, $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (85-95%, 17.6 g, 77 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 CH_2Cl_2 (150 mL)로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (100 g)를 첨가하고, 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 이후, 이를 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 CH_2Cl_2 (200 mL)로 행구었다. 여과액을 농축시

켜, 생성물을 제공하였다.

[0294]

단계 b: (R,E)-N-[(5-클로로-2-푸릴)메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설피아미드(7.65 g, 32.7 mmol)를 CH_2Cl_2 (131 mL)에 용해시키고, 질소 대기 하에서 -78°C 수조에서 냉각시켰다. $t\text{-BuMgCl}(\text{Et}_2\text{O}$ 중 2M, 33 mL, 66 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 첨가한 후, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 포화된 수성 NH_4Cl 을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 이후, H_2O (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 $\text{C H}_2\text{Cl}_2(2x)$ 로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하였다. 미정제물을 실리카 상에서 흡착시키고, 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 10% 메틸 3차-부틸 에테르)로 정제하였다. 초기 용리된 부분입체이성질체를 수거하고, 농축시켜, 생성물을 제공하였다.

[0295]

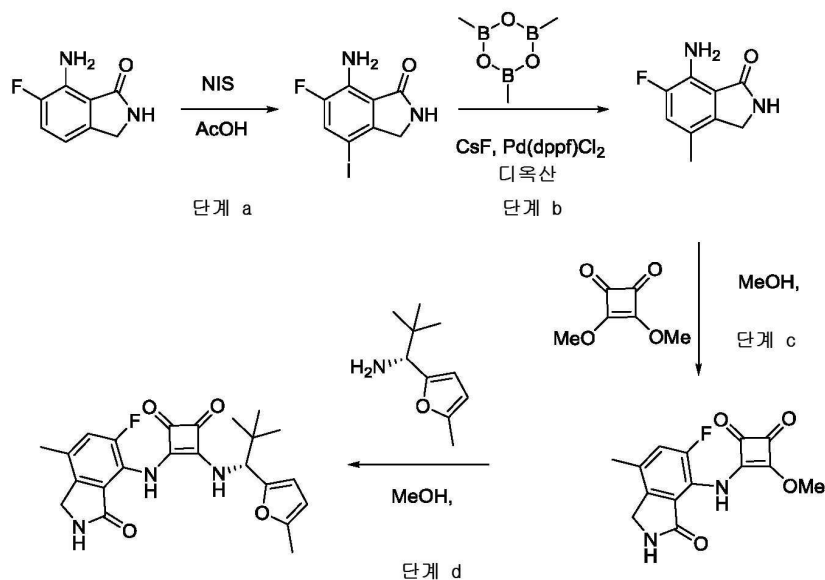
단계 c: N-[(1R)-1-(5-클로로-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]-2-메틸-프로판-2-설피아미드(0.98 g, 3.4 mmol)를 MeOH (3.4 mL)에 용해시키고, $\text{HCl}(\text{Et}_2\text{O}$ 중 2M, 3.4 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후, 농축시켰다. Et_2O (25 mL)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 여과시켰다. 고체를 $\text{Et}_2\text{O}(2x)$ 로 세척한 후, 수성 KOH (3M, 5 mL)를 첨가하고, 생성물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2(3x)$ 로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 KOH (1.5 M)로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 생성물을 제공하였다.

[0296]

단계 d: 3-[(7-클로로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-메톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온(59 mg, 0.2 mmol) 및 (1R)-1-(5-클로로-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민(38 mg, 0.2 mmol)을 MeOH (0.2 mL)에서 조합하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축시킨 후, 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.53-6.43 (m, 2H), 5.17 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 0.99 (s, 9H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 에 대한 계산치 448.1, 실측치 448.1.

[0297]

실시예 10: (R)-3-((2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)-4-((5-플루오로-7-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온



[0298]

[0299]

단계 a: 실온에서 수조에서 AcOH (30 mL) 중 7-아미노-6-플루오로이소인돌린-1-온(2.4 g, 14.4 mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(4.55 g, 20.2 mmol)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수조에서 30분 동안 교반하고, 물(20 mL)로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척한 후, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜, 갈색 고체를 생성시키고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_6\text{FIN}_2\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치

293.0, 실측치 293.0.

[0300]

단계 b: 디옥산(44 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-4-요오도이소인돌린-1-온(2.2 g, 7.53 mmol)의 용액에 CsF(4.57 g, 30.1 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(1.35 g, 22.6 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(551 mg, 0.753 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 80℃에서 교반하였다. 이후, 반응물을 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배시키고, 유기층을 염수(80 mL)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜, 갈색 고체를 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₉H₉FN₂O[M+H]⁺에 대한 계산치 181.1, 실측치 181.1

[0301]

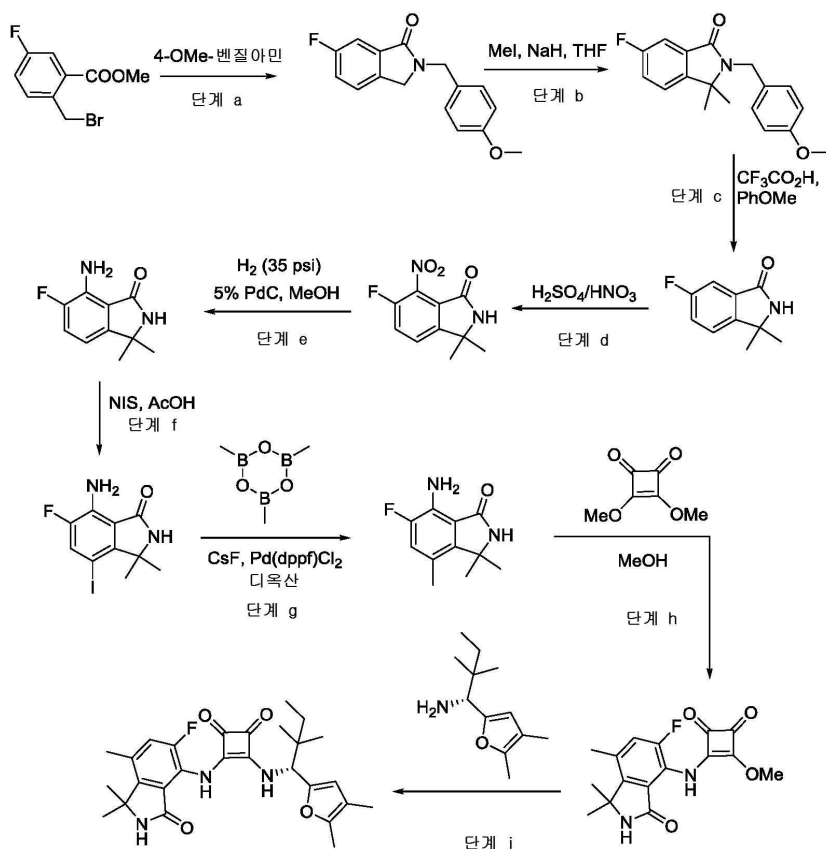
단계 c: 무수 메탄올(3 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-4-메틸이소인돌린-1-온(200 mg, 1.11 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(189.3 mg, 1.33 mmol)의 혼합물을 밤새 동안 60℃, 이후 5시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₄H₁₁FN₂O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치 291.1, 실측치 291.1

[0302]

단계 d: 무수 메탄올(2 mL)을 3-((5-플루오로-7-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(95 mg, 0.327 mmol) 및 (R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로판-1-아민(55 mg, 0.329 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이러한 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 최소의 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 상에 흡착시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₃H₂₄FN₃O₄ [M-H]⁻에 대한 계산치 426.2, 실측치 426.2.

[0303]

실시예 11: (R)-3-((1-(4,5-디메틸푸란-2-일-2,2-디메틸부틸)아미노)-4-((5-플루오로-1,1,7-트리메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온



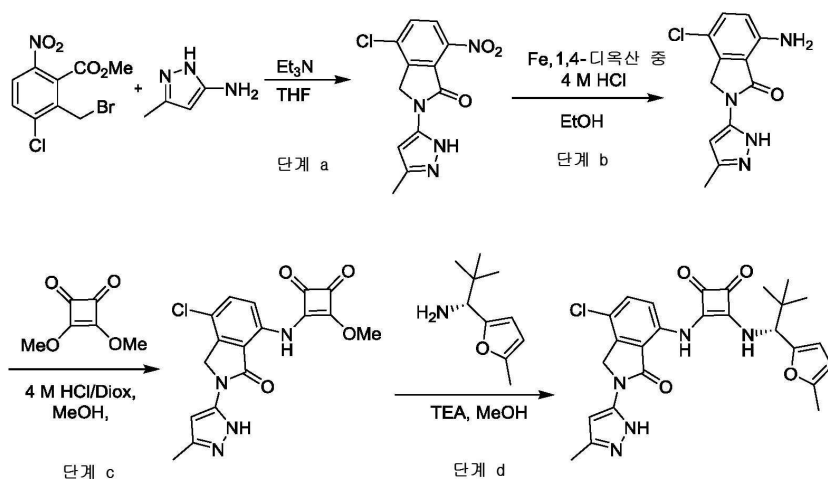
[0304]

- [0305] **단계 a:** 0℃에서 메틸 2-(브로모메틸)-5-플루오로벤조에이트(25 g, 101 mmol) 및 THF(300 mL)로 충전된 500 mL 둥근-바닥 플라스크에 4-메톡시벤질아민(34.7 g, 253 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트(300 mL) 및 HCl(1 N 수성, 200 mL)을 갖는 2L 분액 깔대기에 부었다. 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 6-플루오로-2-(4-메톡시벤질)이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₆H₁₄FN₂ [M+H]⁺에 대한 계산치 272.1, 실측치 272.1.
- [0306] **단계 b:** 0℃에서 THF(50 mL) 중 6-플루오로-2-(4-메톡시벤질)이소인돌린-1-온(10 g, 36.9 mmol)의 용액에 NaH(7.4 g, 184.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 질소 하에서 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 메틸 요오다이드(31.4 g, 221.2 mmol)를 첨가한 후, 이를 밤새 70℃에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(40 mL)로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 농축시켜, 미정제물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 6-플루오로-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₈H₁₈FN₂ [M+H]⁺에 대한 계산치 300.1, 실측치 300.1.
- [0307] **단계 c:** TFA(25 mL) 및 아니솔(5 mL) 중 6-플루오로-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(5 g, 16.7 mmol)의 용액을 밤새 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음(20 g) 상에 붓고, 포화된 수성 NaHCO₃(50 mL)로 중화시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜, 미정제물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₀H₁₀FN₂ [M+H]⁺에 대한 계산치 180.1, 실측치 180.1.
- [0308] **단계 d:** 반응 혼합물을 5℃ 아래로 유지시키면서 농축된 H₂SO₄(12 mL) 중 6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(3.1 g, 17.3 mmol)의 0℃ 현탁액에 질산(1.34 mL)을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 실온으로 천천히 가온시켰다. 얼음(20 g)을 혼합물에 첨가하고, 고체를 여과한 후, MTBE(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하여, 6-플루오로-3,3-디메틸-7-니트로이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₀H₉FN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치 225.1, 실측치 225.1.
- [0309] **단계 e:** MeOH(50 mL) 중 6-플루오로-3,3-디메틸-7-니트로이소인돌린-1-온(2.0 g, 8.93 mmol) 및 10% Pd/C(50% 습윤, 0.89 g, 0.45 mmol, 0.05 당량)의 용액을 2시간 동안 수소 대기(35 psi) 하에서 진탕시켰다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 미정제물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 7-아미노-6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₀H₁₁FN₂O [M+H]⁺에 대한 계산치 195.1, 실측치 195.1.
- [0310] **단계 f:** 실온에서 실온 수조에서 AcOH(2 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(150 mg, 0.77 mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(244 mg, 1.08 mmol)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 수조에서 교반하고, 물(1 mL)로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜, 미정제물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 7-아미노-6-플루오로-4-요오도-3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₀H₁₀FIN₂O [M+H]⁺에 대한 계산치 321.0, 실측치 321.0.
- [0311] **단계 g:** 디옥산(12 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-4-요오도-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(370 mg, 1.16 mmol)의 용액에 CsF(705 mg, 4.64 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(435 mg, 3.47 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(95 mg, 0.116 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 80℃에서 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 물(20 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 미정제물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 7-아미노-6-플루오로-3,3,4-트리메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₁H₁₃FN₂O [M+H]⁺에 대한 계산치 209.1, 실측치 209.1.

[0312] **단계 h:** 무수 메탄올(2.5 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-3,3,4-트리메틸이소인돌린-1-온(129 mg, 0.62 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(176.3 mg, 1.24 mmol)의 혼합물을 밤새 60℃, 이후 5시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 3-((5-플루오로-1,1,7-트리메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{16}H_{15}FN_2O_4$ [M+H]⁺에 대한 계산치 319.1, 실측치 319.1.

[0313] **단계 i:** 무수 메탄올(2 mL)을 3-((5-플루오로-1,1,7-트리메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(22 mg, 0.07 mmol) 및 (R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸부탄-1-아민(15 mg, 0.077 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이러한 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 최소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 상에 흡착시켰다. 이를 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 표제 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, Cd₃OD) δ 7.21 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 5.16 (d, J = 4.10 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H), 1.40 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). MS: (ES) m/z $C_{27}H_{32}FN_3O_4$ [M-H]⁻에 대한 계산치 482.2, 실측치 482.2.

[0314] **실시예 12:** (R)-3-((7-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-((2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0315] **단계 a:** 무수 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-6-니트로벤조에이트(500 mg, 1.62 mmol) 및 3-메틸-1H-피라졸-5-아민(158 mg, 1.62 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.5 mL, 3.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 1시간 동안 밀폐된 40 mL 반응 바이알에서 60℃로 가열하였다. 고체가 반응 동안 침전되었다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 고체를 디클로로메탄으로 헹구어, 생성물을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_{12}H_9ClN_4O_3$ [M+H]⁺에 대한 계산치 293.0, 실측치 293.0.

[0317] **단계 b:** 실온에서 에탄올 중 4-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-7-니트로이소인돌린-1-온(266 mg, 0.91 mmol)의 교반된 혼합물에 철 분말(203 mg, 3.60 mmol), 이후 디옥산 중 4 M HCl(0.91 mL, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_{12}H_{11}ClN_4O$ [M+H]⁺에 대한 계산치 263.0, 실측치 263.0.

[0318] **단계 c:** 메탄올(1 mL) 중 7-아미노-4-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)이소인돌린-1-온(200 mg, 0.76 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(130 mg, 0.91 mmol)의 슬러리에 디옥산 중 4 M HCl(0.19 mL, 0.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 메탄올로 헹구어서, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{17}H_{13}ClN_4O_4$ [M+H]⁺에 대한 계산치

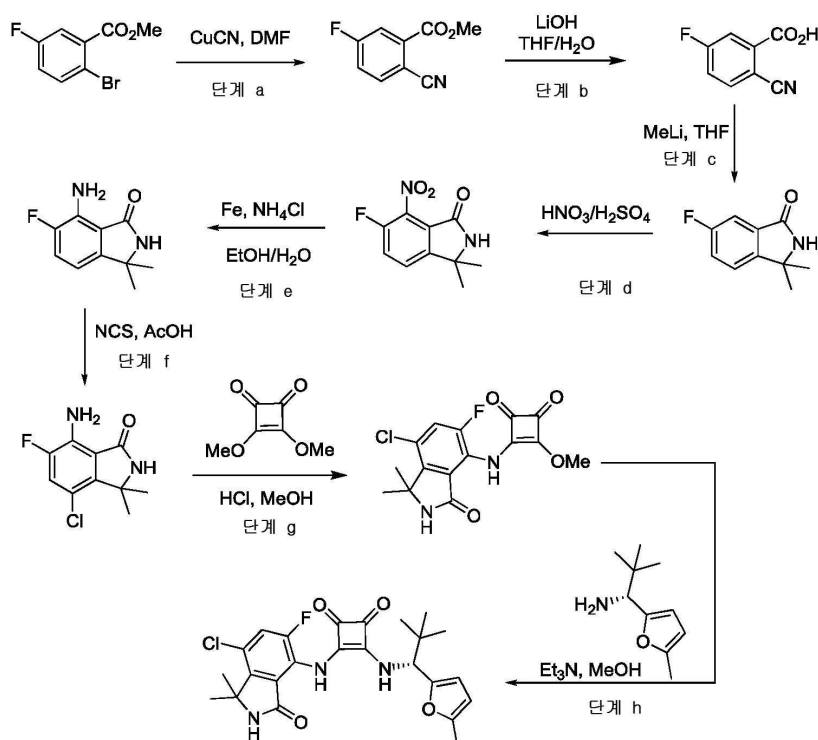
373.0, 실측치 373.0.

[0319]

단계 d: 메탄올(1 ml) 중 3-((7-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(100 mg, 0.27 mmol)의 슬러리에 (R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로판-1-아민(45 mg, 0.27 mmol) 및 트리에틸아민(0.04 ml, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 디클로로메탄으로 희석시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 이를 역상 크로마토그래피로 정제하여, 생성물을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.13 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 506.1, 실측치 506.1.

[0320]

실시예 13: (R)-3-((7-클로로-5-플루오로-1,1-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-((2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0321]

[0322]

단계 a: DMF 중 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트(5.00 g, 21.5 mmol) 및 구리 시아니드(2.12 g, 23.6 mmol)의 혼합물을 1일 동안 90°C에서 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 염수(5x50 mL), 이후 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 이러한 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 180.0, 실측치 180.0.

[0323]

단계 b: 0°C에서 테트라하이드로푸란(30 mL) 및 물(3 mL) 중 메틸 2-시아노-5-플루오로벤조에이트(3.85 g, 21.5 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.11 g, 26.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 물(100 mL) 및 2 M 수성 HCl (20 mL)로 희석시켰다. 고체를 여과에 의해 수거하고, 감압 하에서 건조시켜, 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_4\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 166.0, 실측치 166.0.

[0324]

단계 c: -78°C에서 무수 테트라하이드로푸란(105 mL) 중 2-시아노-5-플루오로벤조산(1.70 g, 10.3 mmol)의 교반된 용액에 에테르 중 메틸 리튬의 1.6 M 용액(25.74 mL, 41.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78°C에서 교반한 후, 실온으로 천천히 가온시키고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 실리카겔 크로마토그래피(핵산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 6-플루오로-

3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{10}H_{10}FNO$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 180.0, 실측치 180.0.

[0325] **단계 d:** 농축된 H_2SO_4 (1 mL) 중 6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(620 mg, 3.46 mmol)을 함유하는 반응 바이알을 얼음조에서 냉각시켰다. 70% HNO_3 (0.25 mL, 3.8 mmol)를 갖는 농축된 H_2SO_4 (1 mL)의 혼합물을 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 0°C에서 교반한 후, 얼음으로 조심스럽게 켄칭시키고, 저온수로 10 mL로 희석시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 6-플루오로-3,3-디메틸-7-니트로이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{10}H_9FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 225.0, 실측치 225.0.

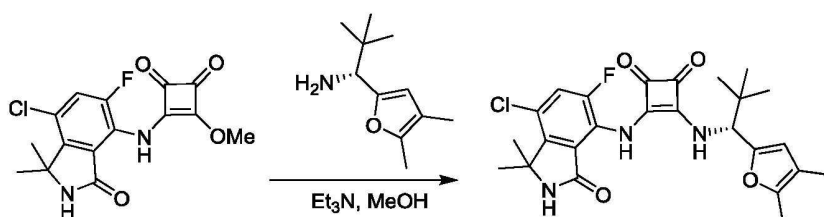
[0326] **단계 e:** 실온에서 에탄올(10 mL) 및 물(1 mL) 중 6-플루오로-3,3-디메틸-7-니트로이소인돌린-1-온(0.56 g, 2.50 mmol)의 용액에 철 분말(0.58 g, 10.38 mmol) 및 암모늄 클로라이드(1.90 g, 34.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올(20 mL)로 행구었다. 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시킨 후, 물 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 7-아미노-6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 195.0, 실측치 195.0.

[0327] **단계 f:** 실온에서 아세트산(1 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(116 mg, 0.59 mmol)의 용액에 N-클로로석신이미드(80 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 7-아미노-4-클로로-6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{10}H_{10}ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 229.0, 실측치 229.0.

[0328] **단계 g:** 메탄올(3 mL) 중 7-아미노-4-클로로-6-플루오로-3,3-디메틸이소인돌린-1-온(73 mg, 0.32 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(54 mg, 0.38 mmol)의 슬러리에 디옥산 중 4 M HCl(0.08 mL, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(2 mL)으로 희석시켜, 투명한 용액을 생성시켰다. 이러한 용액을 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여, 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{15}H_{12}ClFN_2O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 338.0, 실측치 338.0.

[0329] **단계 h:** 메탄올(2 mL) 중 3-((7-클로로-5-플루오로-1,1-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(71 mg, 0.21 mmol)의 슬러리에 (R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로판-1-아민(35 mg, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민(0.03 mL, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 디클로로메탄으로 희석시켰다. 이후, 이를 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여, 표제 화합물을 생성시켰다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.95 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 10 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.46 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $C_{24}H_{25}ClFN_3O_4$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 472.0, 실측치 472.0.

[0330] **실시예 14:** 3-[(7-클로로-5-플루오로-1,1-디메틸-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-[[[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온]의 합성



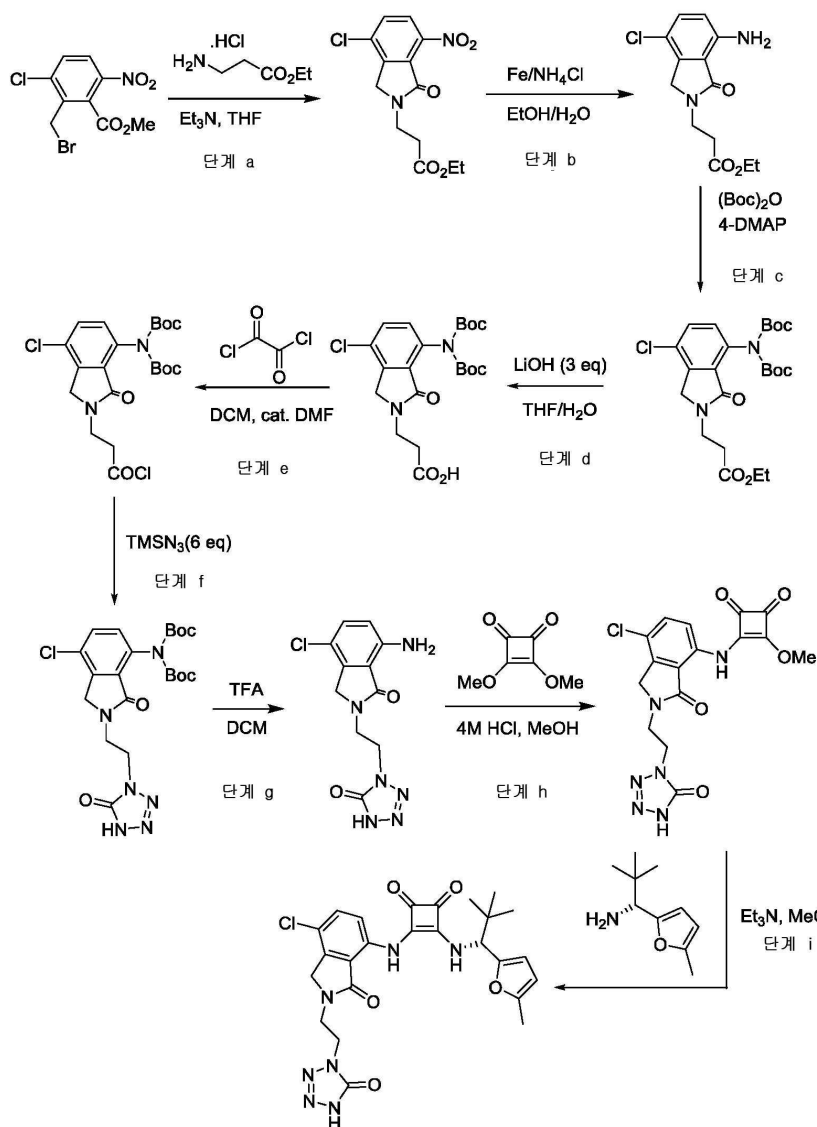
[0331]

[0332]

메탄올(2 ml) 중 3-((7-클로로-5-플루오로-1,1-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(15 mg, 0.04 mmol)의 슬러리에 (R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸프로판-1-아민(11 mg, 0.05 mmol) 및 트리에틸아민(0.01 ml, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 농축 건조시켰다. 미정제물을 역상 크로마토그래피로 정제하여, 생성물을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 4.94 (d, J = 10 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 486.0, 실측치 486.0.

[0333]

실시예 15: 3-[[7-클로로-3-옥소-2-[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸]이소인돌린-4-일]아미노]-4-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0334]

[0335]

단계 a: 테트라하이드로푸란(120 ml) 중 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-6-니트로벤조에이트(10.0 g, 32.4 mmol) 및 에틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 염(5.5 g, 35.6 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(10 ml, 71.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜, 생성물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5$ [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 313.0, 실측치 313.0.

[0336]

단계 b: 실온에서 에탄올(90 ml) 및 물(10 ml) 중 에틸 3-(4-클로로-7-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노

에이트(10.1 g, 32.4 mmol)의 용액에 철 분말(6.0 g, 97.2 mmol) 및 암모늄 클로라이드(9.0 g, 162 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올(120 ml)로 행구었다. 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척한 후, 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜, 생성물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 283.0, 실측치 283.0.

[0337]

단계 c: 실온에서 테트라하이드로푸란(40 ml) 중 에틸 3-(7-아미노-4-클로로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트(6.60 g, 23.2 mmol)의 용액에 디 3차-부틸 디카르보네이트(12.67 g, 58.0 mmol) 및 4-디(메틸아미노)피리딘(142 mg, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 (100 ml)로 희석시키고, 20분 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 이후 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 에 대한 계산치 505.0, 실측치 505.0.

[0338]

단계 d: 실온에서 테트라하이드로푸란(40 ml), 메탄올(4 ml) 및 물(4 ml) 중 에틸 3-[7-[비스(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일]프로파노에이트(7.43 g, 15.4 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.9 g, 46.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 농축 건조시키고, 잔류물을 1 M HCl을 이용하여 pH = 4로 산성화시켰다. 이후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜, 생성물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 455.0, 실측치 455.0.

[0339]

단계 e: 0℃에서 디클로로메탄(40 ml) 중 3-[7-[비스(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일]프로판산(4.66g, 10.2mmol)의 슬러리에 옥살릴 클로라이드(1.3 ml, 15.4 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 2 방울의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0℃에서 교반한 후, 3시간 동안 실온으로 가온하였다. 생성된 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(40 ml)에 용해시키고, 1회 더 농축 건조시켜, 과량의 옥살릴 클로라이드를 제거하였다. 미정제물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0340]

단계 f: 아지도트리메틸실란을 질소 대기 하에서 실온에서 상기 산 클로라이드에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 이후, 혼합물을 농축 건조시켜, 과량의 아지도트리메틸실란을 제거하였다. 미정제물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1 M 수성 HCl로 pH = 3로 산성화시켰다. 유기층을 물, 이후 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 에 대한 계산치 517.0, 실측치 517.0.

[0341]

단계 g: 실온에서 디클로로메탄(1 ml) 중 3차-부틸 N-3차-부톡시카르보닐-N-[7-클로로-3-옥소-2-[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸]이소인돌린-4-일]카르바메이트(135 mg, 0.27 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.25 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화된 수성 NaHCO_3 로 중화시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한 후, 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 295.0, 실측치 295.0.

[0342]

단계 h: 메탄올(1 ml) 중 7-아미노-4-클로로-2-(2-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-테트라졸-1-일)에틸)이소인돌린-1-온(60 mg, 0.21 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(44 mg, 0.31 mmol)의 슬러리에 디옥산 중 4 M HCl(0.05 ml, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 60℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, 이 시간 동안 고체가 침전되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과시키고, 에틸 아세테이트(2 ml)로 행구어, 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 403.0, 실측치 403.0.

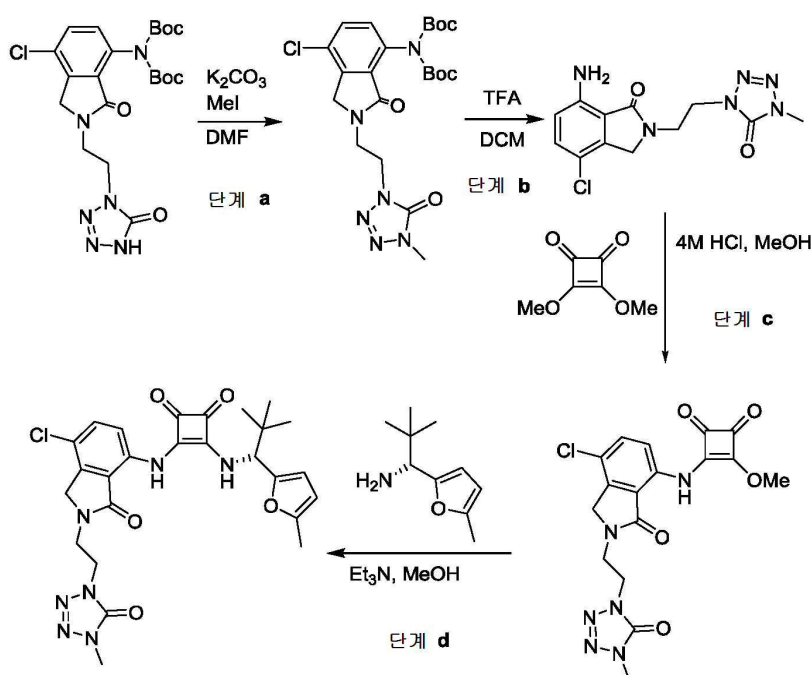
[0343]

단계 i: 메탄올(2 ml) 중 3-((7-클로로-3-옥소-2-(2-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-테트라졸-1-일)에틸)이소인돌린

-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(40 mg, 0.10 mmol)의 슬러리에 (R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로판-1-아민(20 mg, 0.12 mmol) 및 1 방울의 트리에틸아민을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 농축 건조시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1 H), 9.11 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 3.85 (t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 538.0, 실측치 538.0.

[0344]

실시예 16: (R)-3-((7-클로로-2-(2-(4-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-테트라졸-1-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-((2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0345]

[0346]

단계 a: DMF(1 ml) 중 3차-부틸 N-3차-부톡시카르보닐-N-[7-클로로-3-옥소-2-[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸]이소인돌린-4-일](100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(70 mg, 0.51 mmol) 및 아이오도메탄을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 물로 켄칭시켰다. 고체를 침전시키고, 여과한 다음, 물과 헥산으로 세정하였다. 수집된 고체를 진공 하에서 건조시켜 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 509.0, 실측치 509.0.

[0347]

단계 b: 디클로로메탄(1 ml) 중 3차-부틸 N-3차-부톡시카르보닐-N-[7-클로로-2-[2-(4-메틸-5-옥소-테트라졸-1-일)에틸]-3-옥소-이소인돌린-4-일]카르바메이트(80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.25 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 포화된 수성 NaHCO₃로 중화시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 물에 이어 염수로 세척하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 309.0, 실측치 309.0.

[0348]

단계 c: 메탄올(1 ml) 중 7-아미노-4-클로로-2-(2-(4-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-테트라졸-1-일)에틸)이소인돌린-1-온(31 mg, 0.10 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(21 mg, 0.15 mmol)의 슬러리에 디옥산 중 4 M HCl(0.025 ml, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 60℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되게 하고, 고체 침전물을 여과시킨 다음 에틸 아세테이트(2 ml)로 세정

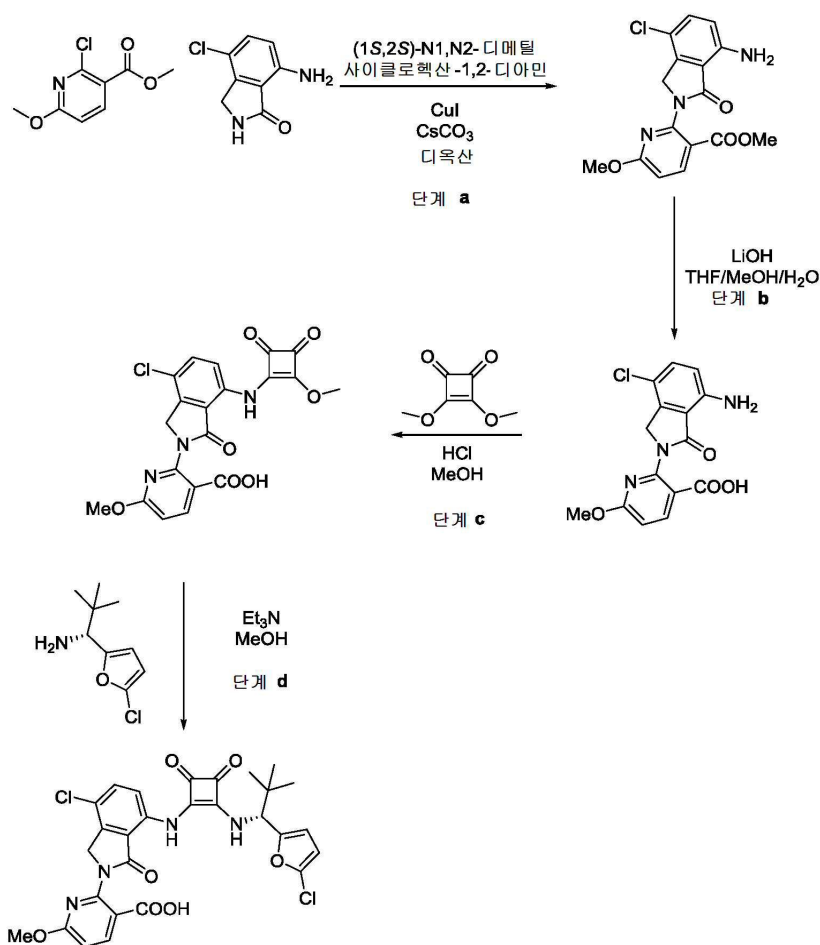
하여 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{17}H_{15}ClN_6O_5$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 417.0, 실측치 417.0.

[0349]

단계 d: 메탄올(2 ml) 중 3-((7-클로로-2-(2-(4-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-테트라졸-1-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(32 mg, 0.076 mmol)의 슬러리에 (R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로판-1-아민(15 mg, 0.09 mmol) 및 한 방울의 트리에틸아민을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 농축 건조시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 생성물을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 3.86 (t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $C_{26}H_{28}ClN_7O_5$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 552.0, 실측치 552.0.

[0350]

실시예 17: 2-[4-클로로-7-[[2-[[[(1R)-1-(5-클로로-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산의 합성



[0351]

[0352]

단계 a: 디옥산(2.0 mL) 중 7-아미노-4-클로로-이소인돌린-1-온(365 mg, 2.0 mmol)을 함유하는 반응 바이알에 메틸 2-클로로-6-메톡시니코티네이트(603 mg, 3.0 mmol), 세슘 카르보네이트(1.3 g, 4.0 mmol), 아이오딘화 구리(152 mg, 80 mmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(227 mg, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징시킨 다음, 110°C로 가온시켰다. 반응물을 110°C에서 교반하고, LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물이 냉각되게 한 다음 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다.

[0353]

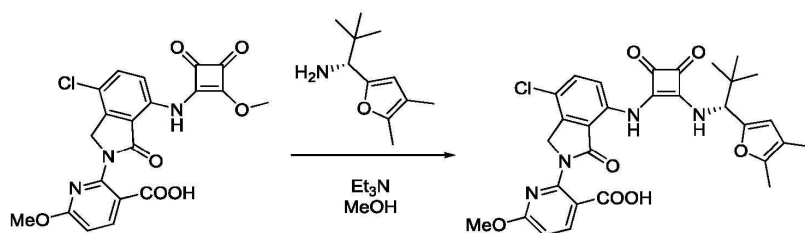
단계 b: 테트라하이드로푸란(5.0 mL), 메탄올(0.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 메틸 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실레이트(440 mg, 1.27 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(533mg, 12.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 완료 후, 반응물을 1N 수성 HCl을 이용하여

pH 5-7로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜 생성물을 제공하였다.

[0354] **단계 c:** 무수 메탄올 (5 mL) 중 2-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산 (334 mg, 1.00 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(156 mg, 1.10 mmol)의 혼합물을 60°C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 이후 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척한 다음, 건조시켜 생성물을 제공하였다.

[0355] **단계 d:** Et_3N (0.08 mL, 0.6 mmol)을 MeOH (3.0 mL) 중 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산(97 mg, 0.22 mmol) 및 (1R)-1-(5-클로로-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민(45 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 4시간 동안 교반시킨 다음 농축시켰다. 생성된 미정제물을 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA와 함께 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 597.1, 실측치 597.1.

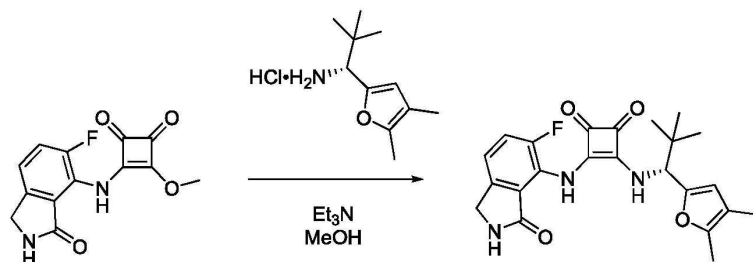
[0356] **실시예 18:** 2-[4-클로로-7-[[2-[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일]아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산의 합성



[0357]

[0358] Et_3N (0.08 mL, 0.6 mmol)을 MeOH (3.0 mL) 중 2-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-6-메톡시-피리딘-3-카르복실산(90 mg, 0.15 mmol) 및 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(45 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 4시간 동안 교반시킨 다음, 농축시켰다. 생성된 미정제물을 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA와 함께 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.24 - 5.09 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 591.2, 실측치 591.1.

[0359] **실시예 19:** 3-[[[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]-4-[(5-플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



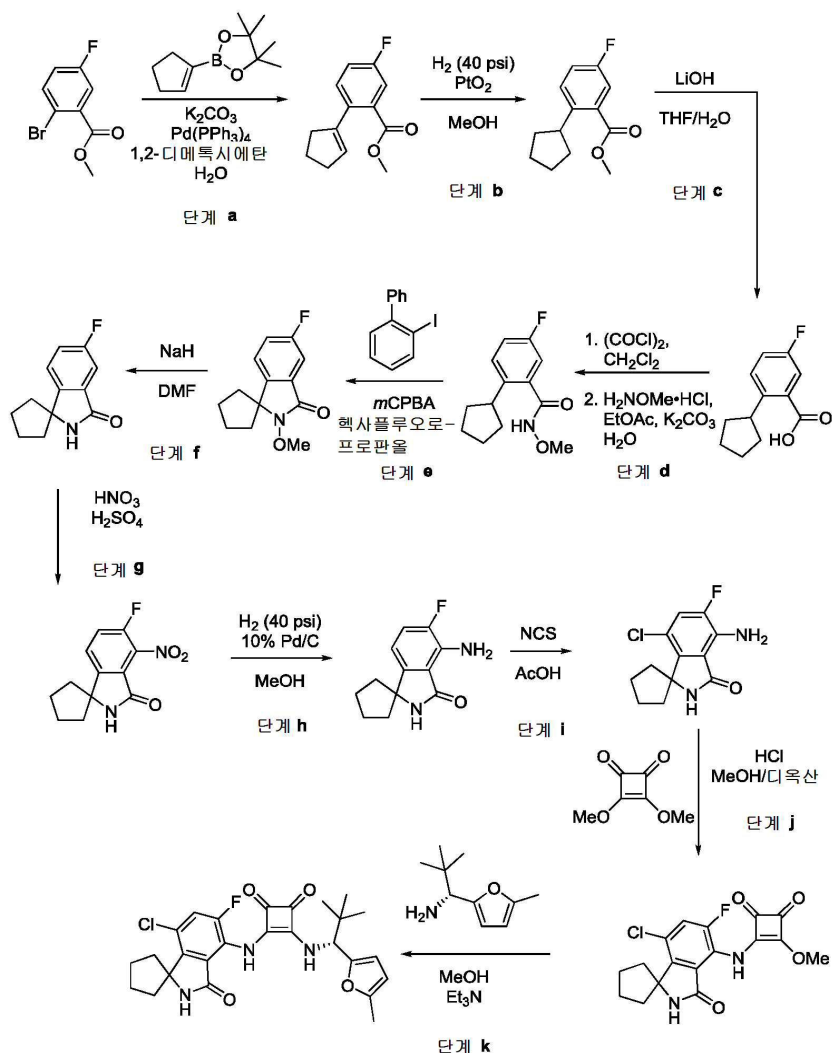
[0360]

[0361] Et_3N (0.08 mL, 0.6 mmol)을 MeOH (3.0 mL) 중 3-[(5-플루오로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-메톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온(81 mg, 0.30 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)부탄-1-아민 하이드로클로라이

트(72 mg, 0.33 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시킨 다음 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA와 함께 MeCN:H₂O)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.95 (s, 9H).

[0362]

실시예 20: 3-[(7'-클로로-5'-플루오로-3'-옥소-스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-4'-일)아미노]-4-[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0363]

[0364]

단계 a: 1,2-디메톡시에탄(27 mL) 및 H₂O(3.0 mL) 중 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트(2.5 g, 10.8 mmol), 2-사이클로펜테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.3 g, 11.9 mmol), 및 K₂CO₃(3.7 g, 27.0 mmol)의 혼합물을 N₂로 2분 동안 퍼징시켰다. 이후 Pd(PPh₃)₄(0.62 g, 0.54 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 95℃에서 14시간 동안 가열하고, 완료 후, 혼합물이 실온으로 냉각되게 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 유기층을 H₂O에 이어 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 메틸 2-사이클로펜테닐-5-플루오로벤조에이트를 제공하였다.

[0365]

단계 b: MeOH(25 mL) 중 메틸 2-사이클로펜테닐-5-플루오로벤조에이트(2.2 g, 10.0 mmol)의 용액에 PtO₂(448 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 이것을 H₂ 하에서(40 psi) 3시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH(40 mL)로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다.

- [0366] **단계 c:** THF/H₂O(20:6 mL) 중 메틸 2-사이클로펜틸-5-플루오로벤조에이트(2.0 g, 14.9 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH · 2H₂O(1.89 g, 61.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응물을 2N 수성 HCl(4 mL)로 켄칭시켜 pH=7로 조정하였다. 수용액을 에틸 아세테이트(2 x 75 mL)로 추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다. MS: (ES) m/z C₁₂H₁₃FO₂ [M+H]⁺에 대한 계산치 209.1, 실측치 209.1.
- [0367] **단계 d:** 디클로로메탄(30 mL) 중 2-사이클로펜틸-5-플루오로벤조산(3.0 g, 14.4 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 DMF(2 방울)를 첨가하였다. 이후 옥살릴 클로라이드(2.27 g, 18.0 mmol)를 5분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 진공 하에서 2시간 동안 건조시켜 2-사이클로펜틸-5-플루오로벤조일 클로라이드를 제공하였다.
- [0368] 5 mL의 EtOAc 중 상기 수득된 2-사이클로펜틸-5-플루오로벤조일 클로라이드(3.0 g, 13.2 mmol)를 EtOAc 및 H₂O(32:10 mL) 중 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.32 g, 15.8 mmol) 및 K₂CO₃(3.6 g, 26.4 mmol)의 찬 용액에 0°C에서 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(2x50 mL)로 추출하고, 합친 유기층을 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 10-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 2-사이클로펜틸-5-플루오로-N-메톡시벤즈아미드를 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₃H₁₆FN₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 238.2, 실측치 238.1.
- [0369] **단계 e:** 헥사플루오로프로판올(3.5 mL) 중 2-사이클로펜틸-5-플루오로-N-메톡시벤즈아미드(2.0 g, 8.4 mmol) 및 mCPBA(2.16 g, 12.6 mmol)의 혼합물에 2-아이오도바이페닐(468 mg, 1.68 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시켰다. 유기층을 H₂O에 이어 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 10-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 5'-플루오로-2'-메톡시스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-3'-온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₃H₁₄FN₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 236.1, 실측치 236.0.
- [0370] **단계 f:** DMF(3.5 mL) 중 5'-플루오로-2'-메톡시스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-3'-온(0.95 g, 4.04 mmol)의 교반된 용액에 60% NaH(185 mg, 8.08 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 95°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 혼합물이 실온으로 냉각되게 하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석하고, 유기층을 H₂O에 이어 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다.
- [0371] **단계 g:** 단계 f로부터의 5'-플루오로스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-3'-온(0.75 g, 3.65 mmol)을 농축된 H₂SO₄(5 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 70% HNO₃(0.46 g, 7.31 mmol, 2.0 equiv)을 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반시킨 다음, 실온으로 가온되게 하고, 밤새 교반시켰다. 얼음을 첨가하고, 이어서 혼합물을 냉수(10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하고, H₂O에 이어 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다(0.55 g). MS: (ES) m/z C₁₂H₁₁FN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치 251.1, 실측치 251.0.
- [0372] **단계 h:** MeOH(20 mL) 중 5'-플루오로-4'-니트로스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-3'-온(0.55 g, 1.32 mmol) 및 10% Pd/C(50% 습윤, 200 mg)을 수소 대기 하에서(40 psi) 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH(40 mL)로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 미정제물을 제공하였고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 4'-아미노-5'-플루오로스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-3'-온(0.45g, 56%)을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₂H₁₃FN₂O [M+H]⁺에 대한 계산치 221.1, 실측치 221.0.
- [0373] **단계 i:** AcOH(1.5 mL) 중 7'-아미노-6'-플루오로-스피로[사이클로펜탄-1,3'-이소인돌린]-1'-온(135 mg, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 N-클로로석신이미드(89 mg, 0.67 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45°C에

서 16시간 동안 가열시킨 다음, 실온으로 냉각되게 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 H₂O에 이어 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다.

[0374]

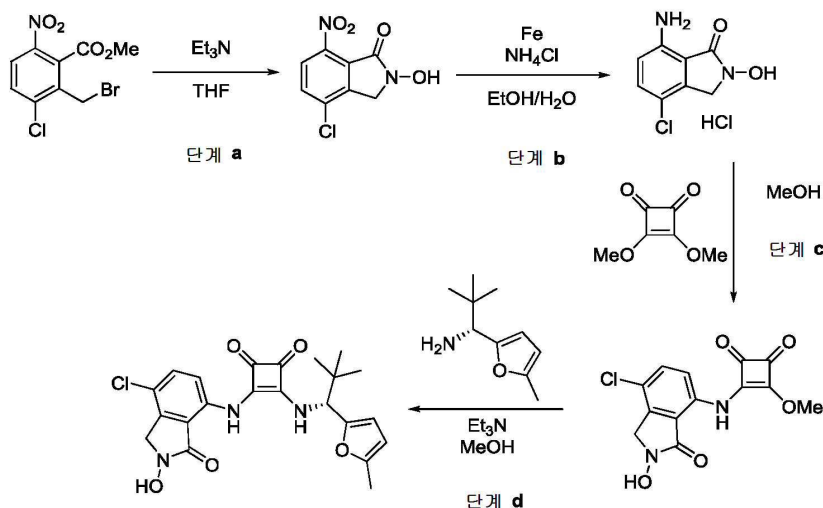
단계 j: 무수 메탄올(2 mL) 중 4'-아미노-7'-클로로-5'-플루오로스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-3'-온(125 mg, 0.490 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(104 mg, 0.735 mmol)의 혼합물에 디옥산 중 4N HCl(0.122 μl, 0.490 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 농축시켰다. 에틸 아세테이트(5 mL)를 잔류물에 첨가하고, 이것을 50℃에서 10분 동안 교반시킨 다음, 실온으로 냉각되게 하였다. 혼합물을 여과하고, 건조시켜 3-((7'-클로로-5'-플루오로-3'-옥소스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-4'-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₇H₁₄ClFN₂O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치 365.1, 실측치 365.0.

[0375]

단계 k: 메탄올(2.0 mL) 중 **단계 i**로부터의 3-((7'-클로로-5'-플루오로-3'-옥소스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-4'-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(70 mg, 0.205 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민(32 mg, 0.205 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(114 mg, 0.41 mmol, 2.0 equiv.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 실온으로 냉각되게 하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 (R)-3-((7'-클로로-5'-플루오로-3'-옥소스피로[사이클로펜탄-1,1'-이소인돌린]-4'-일)아미노)-4-((2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.03 - 6.01 (m, 1 H), 5.02 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.95 - 1.80 (m, 6 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₆H₂₇ClFN₃O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치 500.2, 실측치 500.2.

[0376]

실시예 21: 3-[(7-클로로-2-하이드록시-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0377]

[0378]

단계 a: 트리에틸아민(983 mg, 9.71 mmol)을 THF(10 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-6-니트로-벤조에이트(1.5 g, 4.87 mmol) 및 3차-부틸 N-하이드록시카르바메이트(710 mg, 5.35 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 65℃로 16시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, H₂O(3x)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 제공하였고, 이것을 바로 다음 단계에 이용하였다.

[0379]

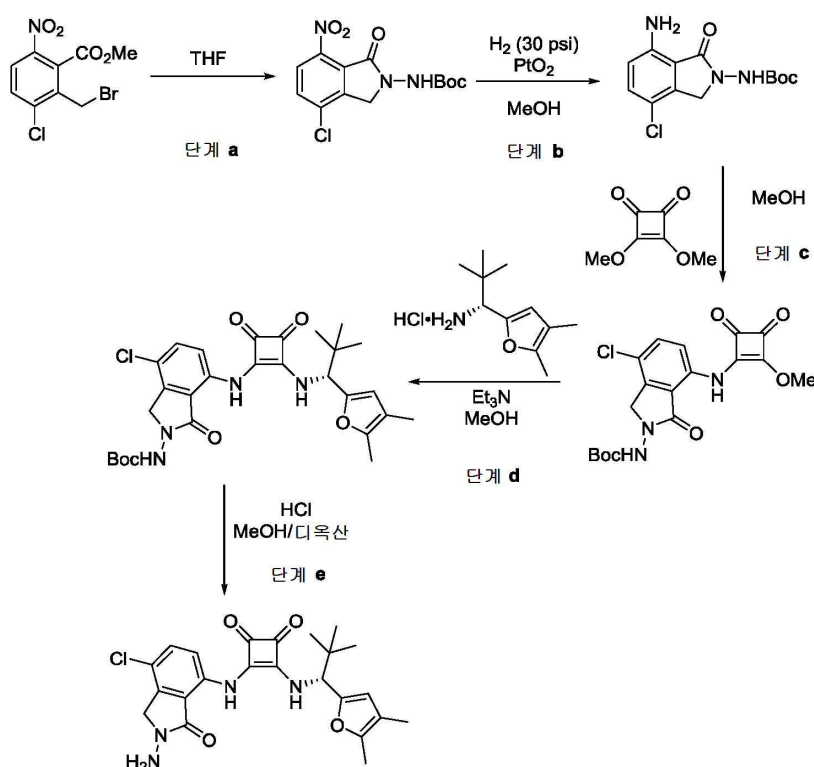
단계 b: 8:2 EtOH:H₂O의 혼합물(24 mL)을 이전 단계로부터의 미정제 4-클로로-2-하이드록시-7-니트로-이소인돌린-1-온에 첨가하였다. 이 용액에 NH₄Cl(2.67 g, 49.9 mmol) 및 철 분말(800 mg, 14.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 85℃로 가열시켰다. 완료되면, 반응물을 농축시켜 EtOH를 제거하고, EtOAc 및 H₂O를 첨가하였다. 혼합물

을 여과시켜 철을 제거한 다음, H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. MeOH 중 HCl(4M, 2.0 mL)을 미정제물에 첨가하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 생성물을 제공하였다.

[0380] **단계 c:** 무수 메탄올(2.5 mL) 중 (75 mg, 0.38 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(80 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 60°C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH로 세정한 다음, 진공 하에서 건조시켜 미정제물을 제공하였다.

[0381] **단계 d:** 이전 단계로부터의 미정제 3-[(7-클로로-2-하이드록시-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-메톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민 하이드로클로라이드(66 mg, 0.40 mmol)를 MeOH(2.0 mL)에서 합치고, 트리에틸아민(76 mg, 0.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피에 이어 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA와 함께 MeCN:H₂O)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 9.19 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.22 - 6.18 (m, 1 H), 6.05 - 6.03 (m, 1 H), 5.09-5.15 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₂H₂₂ClN₃O₅ [M + Na]⁺에 대한 계산치 464.1, 실측치 464.0.

[0382] **실시예 22:** 3-[(2-아미노-7-클로로-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-[[[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0383]

[0384] **단계 a:** THF(10 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-6-니트로-벤조에이트(1.5 g, 4.87 mmol) 및 3차-부틸 N-(4-클로로-7-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)카르바메이트(670 mg, 5.11 mmol)의 혼합물을 65°C로 3시간 동안 가열시켰다. 완료 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, H₂O(3x)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 미정제물을 제공하였고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다.

[0385] **단계 b:** MeOH(15 mL)을 이전 단계로부터의 3차-부틸 N-(4-클로로-7-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)카르바메이트(1.6 g, 4.9 mmol)에 첨가하였다. 이 용액에 PtO₂(221 mg, 0.97 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 수소첨가 장치에서 H₂ 하에서(30 psi) 진탕시켰다. 반응의 완료 후, 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 생성물을 제공하였다.

[0386] **단계 c:** 무수 메탄올(5.0 mL) 중 3차-부틸 N-(7-아미노-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)카르바메이트(420 mg,

1.84 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(392 mg, 2.7 mmol)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다.

[0387]

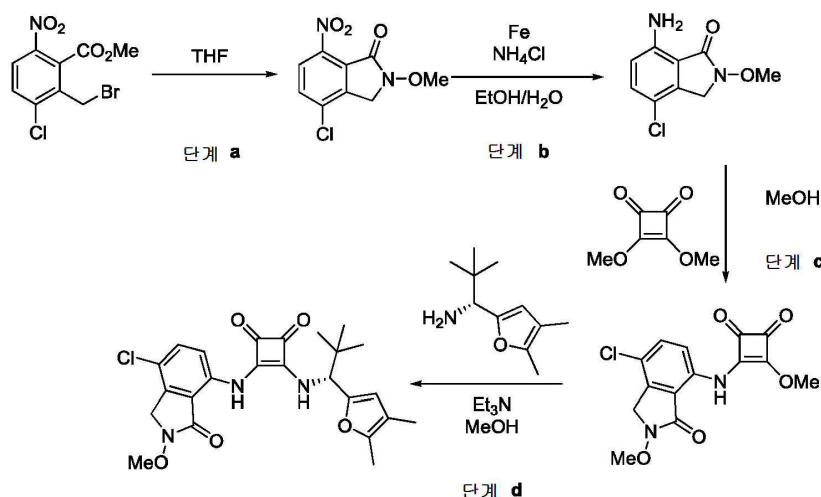
단계 d: 3차-부틸 N-[4-클로로-7-[(2-메톡시-3,4-디옥소-사이클로부텐-1-일)아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]카르바메이트(50 mg, 0.12 mmol) 및 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(27 mg, 0.13 mmol)를 MeOH(4.0 mL)에서 합치고, 트리에틸아민(24 mg, 0.244 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 밤새 교반시켰다. 이후 반응물을 농축시켜 미정제물을 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

[0388]

단계 e: 이전 단계로부터의 미정제물을 MeOH(2.0 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4M, 10 방울)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반시켰다. 완료 후, 반응물을 농축시키고, 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA와 함께 MeCN:H₂O)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.1 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₃H₂₅ClN₄O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 457.2, 실측치 457.0.

[0389]

실시예 23: 3-[(7-클로로-2-메톡시-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-[[[(1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로필]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0390]

[0391]

단계 a: THF(30 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-6-니트로-벤조에이트(5.0 g, 16.2 mmol) 및 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.12 g, 17.9 mmol)의 혼합물을 65℃로 2시간 동안 가열시켰다. 완료 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, H₂O(3x)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 제공하였고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

[0392]

단계 b: 8:2 EtOH:H₂O의 혼합물(26 mL)을 이전 단계로부터의 생성물에 첨가하였다. 이 용액에 NH₄Cl(9.0 g, 170 mmol) 및 철 분말(2.27 g, 40.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃로 가열시켰다. 완료되면, 반응물을 농축시켜 EtOH를 제거한 다음, EtOAc 및 H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 여과시켜 철을 제거한 다음, H₂O로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 10% 내지 80% EtOAc)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다.

[0393]

단계 c: 무수 메탄올(10 mL) 중 7-아미노-4-클로로-2-메톡시-이소인돌린-1-온(1.0 g, 4.1 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(0.88 g, 6.2 mmol)의 혼합물을 60℃에서 밤새 교반시켰다. 이후 이것을 여과시키고, 고체를 MeOH로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 생성물을 제공하였다.

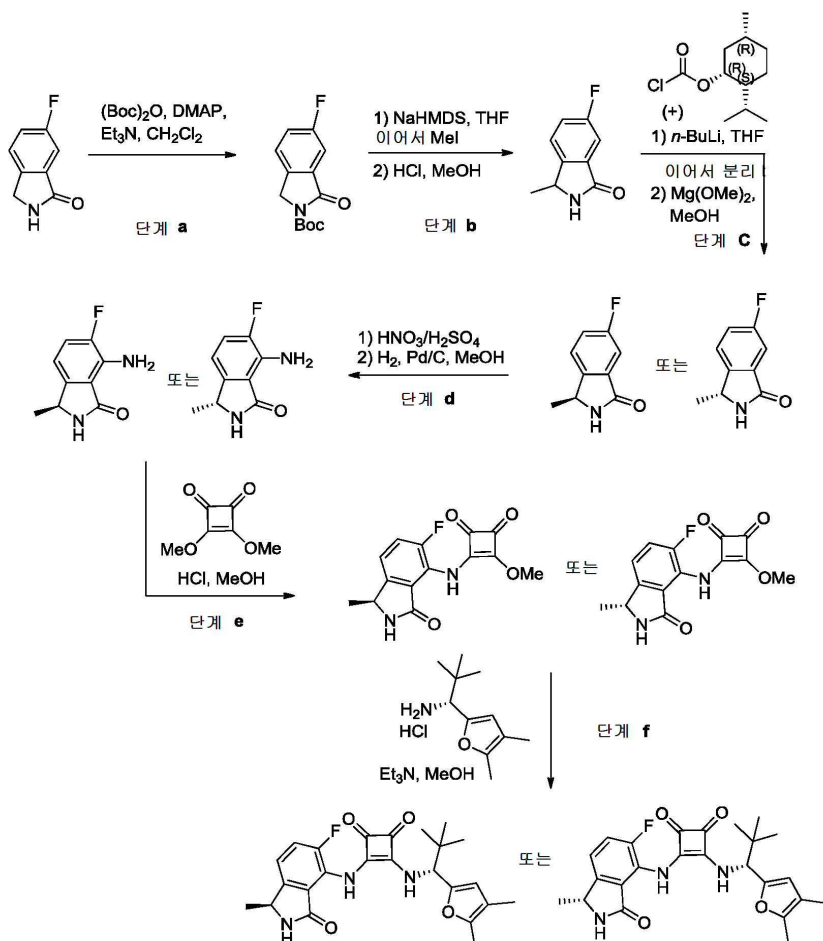
[0394]

단계 d: 3-[(7-클로로-2-메톡시-3-옥소-이소인돌린-4-일)아미노]-4-메톡시-사이클로부트-3-엔-1,2-디온(125 mg, 0.39 mmol) 및 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(87 mg, 0.41 mmol)를 MeOH(4.0 mL)에서 합치고, 트리에틸아민(117 mg, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반시켰다. 이후 반응물을 농축시켜 미정제물을 제공하였고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH)에 의해 정

제시켜 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.04 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 에 대한 계산치 470.2, 실측치 470.1.

[0395]

실시예 24: 3-(((R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸프로필)아미노)-4-(((S)-5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3-(((R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸프로필)아미노)-4-(((R)-5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0396]

[0397]

단계 a: 무수 디클로로메탄(100 mL) 중 6-플루오로이소인돌린-1-온(10 g, 66.2 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(16.72, 165.5 mmol, 21.8 mL), 디-3차-부틸 디카르보네이트(17.3 g, 79.4 mmol) 및 촉매적 DMAP(100 mg)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 이것을 CH_2Cl_2 로 희석하고, H_2O 로 세척한 다음, 포화된 수성 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 252.3, 실측치 252.3.

[0398]

단계 b: 1) 무수 THF(40 mL) 중 3차-부틸-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-카르복실레이트(5.0 g, 19.9 mmol)의 교반된 용액에 -78°C 에서 N_2 대기 하에서 LiHMDS(21.89 mL, 21.89 mmol)를 적가하였다. 30분 동안 교반시킨 후, THF(5 mL) 중 메틸 아이오다이드(2.82 g, 19.92 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 실온으로 가온되게 하고, 2시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl 로 퀵칭시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 유기층을 H_2O 에 이어 염수 용액으로 세척하였다. 이후 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다. 2) MeOH(60 mL) 중 3차-부틸-5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-카르복실레이트(6.2

g, 66.2 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4N HCl(79.6 mmol, 20 mL)을 첨가하였다. 이것을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 희석시켰다. 이것을 H₂O에 이어 포화된 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 이후 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 10-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₉H₈FNO [M + H]⁺에 대한 계산치 166.2, 실측치 166.2.

[0399]

단계 c: 1) 무수 THF(25 mL) 중 6-플루오로-3-메틸이소인돌린-1-온(2.5 g, 15.1 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 n-BuLi(6.64 mL, 16.61 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 적가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이후 THF(5 mL) 중 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 클로로포르메이트(3.96 g, 18.18 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하고, 이것을 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이후 반응 혼합물이 실온으로 가온되게 하고, 3시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc(2 x 75 mL)로 추출한 다음, 합친 유기층을 H₂O에 이어 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (1S)-(1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-카르복실레이트 및 (1R)-(1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-카르복실레이트를 별도로 제공하였다. 2) MeOH(10 mL) 중 상기 수득된 한 부분입체이성질체(1.2 g, 3.45 mmol)의 교반된 용액에 MeOH 중 Mg(OMe)₂(10-12% wt)(17.2 mmol, 10 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc(2 x 75 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 H₂O에 이어 염수 용액으로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 20-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₉H₈FNO [M + H]⁺에 대한 계산치 166.2, 실측치 166.2. 다른 부분입체이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다.

[0400]

단계 d: 1) 단계 c로부터 수득된 화합물 중 하나(0.45 g, 2.72 mmol)를 농축된 H₂SO₄(5 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 70% HNO₃(0.34 g, 24.1 mmol, 2.0 equiv)을 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시킨 다음, 실온으로 가온되게 하고, 밤새 교반시켰다. 얼음을 첨가한 다음 혼합물을 냉수(10 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 H₂O에 이어 염수 용액으로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다. MS: (ES) m/z C₉H₇F₂N₂O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치 211.0, 실측치 211.2. 다른 거울상이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다. 2) MeOH(25 mL) 중 상기 수득된 화합물 중 하나(0.35 g, 1.32 mmol) 및 10% Pd/C(50% 습윤, 100 mg)를 수소 대기 하에서(40 psi) 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH(40 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 미정제물을 제공하였고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(20-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₉H₈FN₂O [M+H]⁺에 대한 계산치 181.1, 실측치 181.2. 다른 거울상이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다.

[0401]

단계 e: 무수 메탄올(4 mL) 중 단계 d에서 수득된 화합물 중 하나(170 mg, 0.939 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(200 mg, 1.40 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(10 mL)에서 50℃로 30분 동안 교반시킨 다음, 실온으로 냉각되게 하였다. 혼합물을 여과하고, 건조시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z C₁₄H₁₁FN₂O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치 291.1, 실측치 291.2. 다른 거울상이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다.

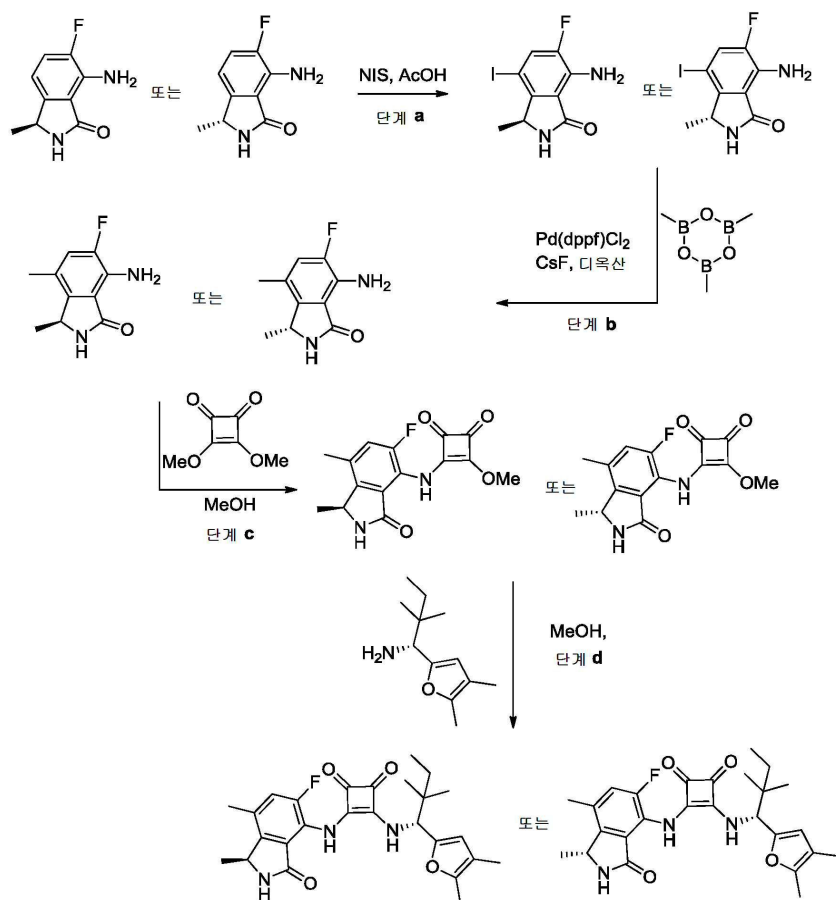
[0402]

단계 f: 메탄올(2.5 mL) 중 (1R)-1-(4,5-디메틸-2-푸릴)-2,2-디메틸-프로판-1-아민의 하이드로클로라이드 염(62 mg, 0.288 mmol, 1.05 equiv.)의 용액에 트리에틸아민(75 mg, 0.687 mmol, 2.5 equiv)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켜 투명한 용액이 되게 한 다음, 상기 수득된 화합물 중 하나를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응물이 실온으로 냉각되게 하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 미정제 생성물을 분취용 HPLC(0.1% TFA와 함께 아세토니트릴-물)에 의해 정제시켜

요망되는 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.58 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 에 대한 계산치 438.2, 실측치 438.0. 다른 부분입체이성 질체를 유사하게 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 에 대한 계산치 438.2, 실측치 438.0.

[0403]

실시예 25: 3-(((R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸부틸)아미노)-4-(((S)-5-플루오로-1,7-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3-(((R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸부틸)아미노)-4-(((R)-5-플루오로-1,7-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온



[0404]

[0405]

단계 a: 실온 수조에서 AcOH(2.2 mL) 중 7-아미노-6-플루오로-3-메틸이소인돌린-1-온의 거울상이성질체 중 하나 (200 mg, 1.11 mmol)의 용액에 N-아이오도석신이미드(350 mg, 1.56 mmol)를 실온에서 부분씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수조에서 30분 동안 교반시키고, 물(1 mL)로 켄칭시킨 다음, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척한 다음, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $\text{C}_9\text{H}_8\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 307.0, 실측치 307.0. 다른 거울상이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다.

[0406]

단계 b: 디옥산(8.1 mL) 중 단계 a에서 수득된 화합물 중 하나(248 mg, 0.81 mmol)의 용액에 CsF(493 mg, 3.24 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트ριοキサ트리보리란(305 mg, 2.43 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(66 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반시켰다. 반응

물을 물(20 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척한 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{10}H_{11}FN_2O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 195.1, 실측치 195.1. 다른 거울상이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다.

[0407]

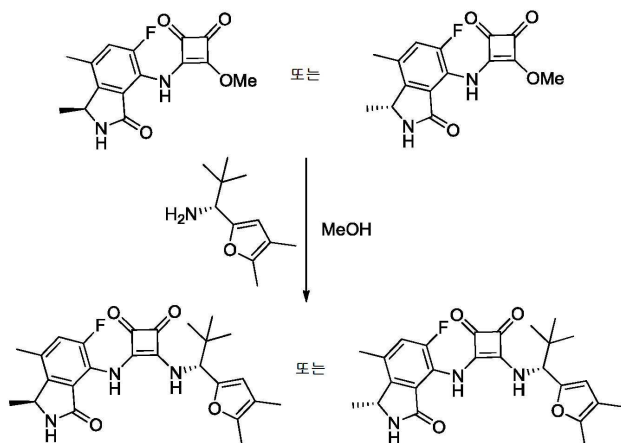
단계 c: 무수 메탄올(3 mL) 중 단계 b에서 수득된 화합물 중 하나(127 mg, 0.65 mmol) 및 3,4-디메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(186 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 60°C에서 밤새 그리고 이어서 80°C에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. MS: (ES) m/z $C_{15}H_{13}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치 305.1, 실측치 305.1. 다른 거울상이성질체를 유사하게 처리하여 다른 요망되는 생성물을 제공하였다.

[0408]

단계 d: 무수 메탄올(2 mL)을 단계 c에서 수득된 화합물 중 하나(40 mg, 0.13 mmol) 및 (R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸부탄-1-아민(33.6 mg, 0.145 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 60°C에서 밤새 교반시켰다. 반응물이 실온으로 냉각되게 하고, 최소의 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔에 흡착시켰다. 이것을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.55 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.63 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). MS: (ES) m/z $C_{26}H_{30}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 468.2, 실측치 468.2. 다른 부분입체이성질체를 유사하게 수득하였다.

[0409]

실시예 26: 3-(((R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸프로필)아미노)-4-(((S)-5-플루오로-1,7-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3-(((R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸프로필)아미노)-4-(((R)-5-플루오로-1,7-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온



[0410]

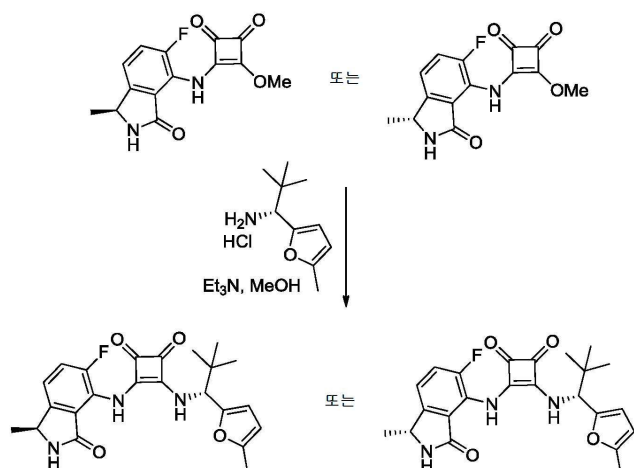
[0411]

무수 메탄올(2 mL)을 3-((5-플루오로-1,7-디메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 거울상이성질체 중 하나(40 mg, 0.13 mmol) 및 (R)-1-(4,5-디메틸푸란-2-일)-2,2-디메틸부탄-1-아민(31.6 mg, 0.145 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 60°C에서 밤새 교반시켰다. 반응물이 실온으로 냉각되게 하고, 최소의 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔에 흡착시켰다. 이것을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.55 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.61 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.94 (s, 9 H). MS: (ES) m/z $C_{25}H_{28}FN_3O_4$ $[M-H]^-$ 에 대한 계산치 454.2, 실측치 454.2. 다른 부분입체이성질체를 유사하게 수득하였다.

[0412]

실시예 27: 3-(((R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)-4-(((S)-5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인

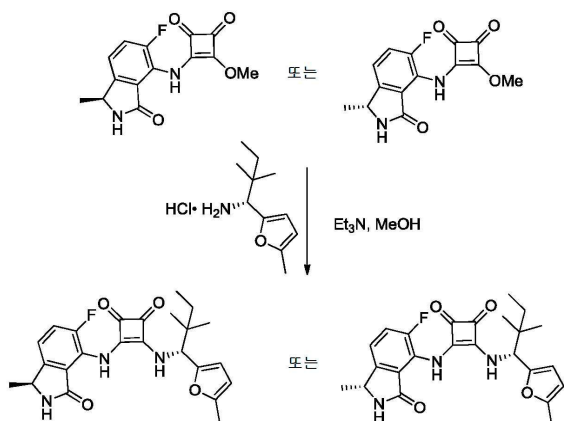
돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3-(((R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필)아미노)-4-(((R)-5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0413]

[0414] 메탄올(3.0 mL) 중 3-((5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 거울상이성질체 중 하나(50 mg, 0.171 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)프로판-1-아민(30 mg, 0.180 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(43 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 실온으로 냉각되게 하였다. 용매를 감압 하에서 제거한 다음, 미정제 생성물을 분취용 HPLC(0.1% TFA와 함께 아세토니트릴-물)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 3.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 3.2, Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₃H₂₄FN₃O₄ [M - H]⁻에 대한 계산치 424.2, 실측치 424.0. 다른 부분입체이성질체를 유사하게 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 3.2, Hz, 1 H), 6.04 - 6.03 (m, 1 H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z C₂₃H₂₄FN₃O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 426.2, 실측치 426.0.

[0415] 실시예 28: 3-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)부틸]아미노]-4-[[[(1S)-5-플루오로-1-메틸-3-옥소-이소인돌린-4-일]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3-[[[(1R)-2,2-디메틸-1-(5-메틸-2-푸릴)부틸]아미노]-4-[[[(1R)-5-플루오로-1-메틸-3-옥소-이소인돌린-4-일]아미노]사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 합성



[0416]

[0417] 트리에틸아민(0.025 mL, 0.18 mmol)을 MeOH(1.0 mL) 중 3-((5-플루오로-1-메틸-3-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온의 거울상이성질체 중 하나(26 mg, 0.09 mmol) 및 (1R)-2,2-디메틸-1-

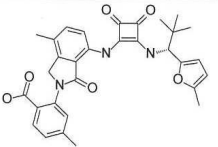
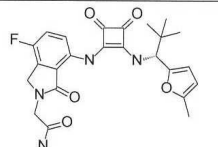
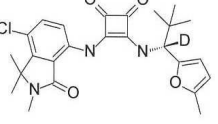
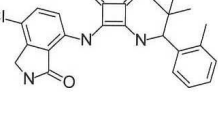
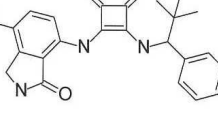
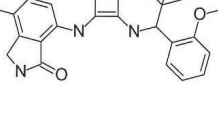
(5-메틸-2-푸릴)부탄-1-아민 하이드로클로라이드(20 mg, 0.09 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 이후 실리카겔을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 농축시키고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 1% 내지 10% MeOH)에 의해 정제시켰다. 이후 생성물을 역상 크로마토그래피(용리액으로서 0.1% TFA와 함께 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$)에 의해 정제시켜 최종 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.06 - 6.01 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치 440.2, 실측치 440.4. 다른 부분입체 이성질체를 유사하게 수득하였다.

[0418]

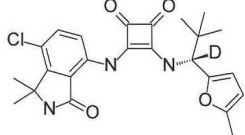
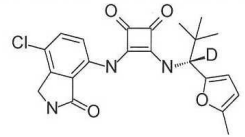
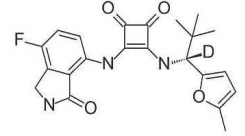
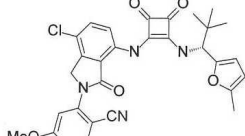
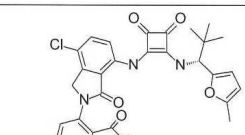
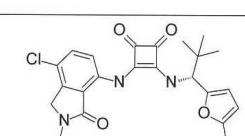
하기 화합물은 본원에 기술된 것과 유사한 합성 방법을 이용하여 적절한 시약으로 제조되었고 표 1에 예시된 바와 같이 MS(질량 분석법) 및/또는 NMR에 의해 특성화되었다.

[0419]

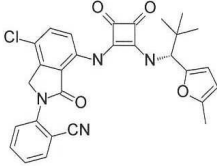
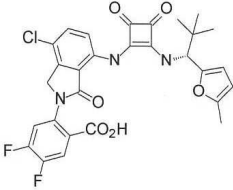
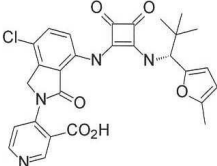
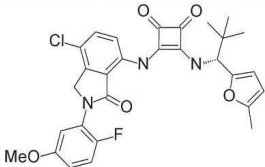
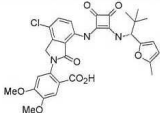
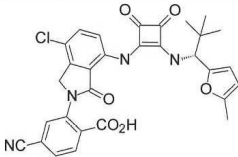
표 1. 화합물의 특징

구조	NMR	MS
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1 H), 9.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.37 (m, 3 H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 542.2, 실측치 542.2.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1 H), 9.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 469.2, 실측치 469.2.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{DClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 471.2, 실측치 471.2.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (s, 1 H), 8.98 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 7.19 - 7.17 (m, 2 H), 5.52 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 438.2, 실측치 438.2.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1 H), 9.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.36 (m, 3 H), 7.31 - 7.29 (m, 3 H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 0.93 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 424.1, 실측치 424.1.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1 H), 8.93 (m, 1 H), 8.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 7.03 - 7.00 (m, 2 H), 5.52 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 454.2, 실측치 454.2.

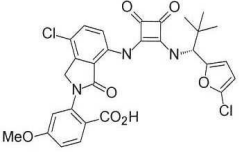
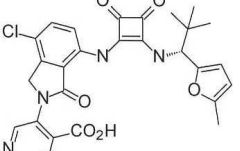
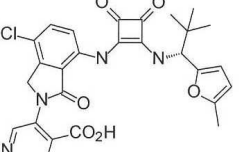
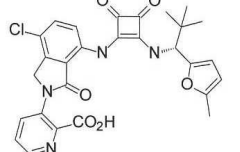
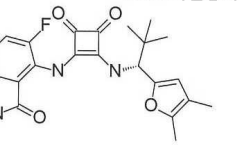
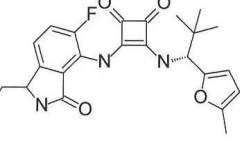
[0420]

	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.02 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{DCIN}_3\text{O}_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 457.2, 실측치 457.2.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.01 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{DCIN}_3\text{O}_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 429.1, 실측치 429.1.
	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.02 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{DFN}_3\text{O}_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 413.2, 실측치 413.2.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_6$ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 581.2, 실측치 581.5.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_6$ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 575.2, 실측치 575.2.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4$ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.4.

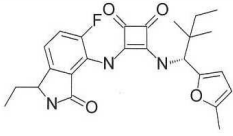
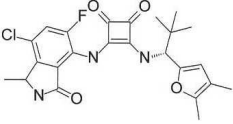
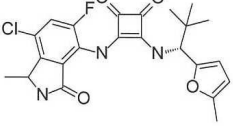
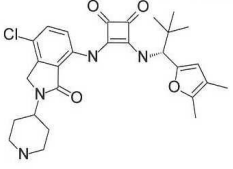
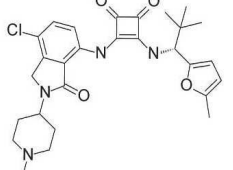
[0421]

		<p>MS: (ES) m/z $C_{29}H_{25}ClN_4O_4[M - H]^-$ 에 대한 계산치 527.2, 실측치 527.1.</p>
		<p>MS: (ES) m/z $C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_6[M - H]^-$ 에 대한 계산치 582.1, 실측치 582.3.</p>
		<p>MS: (ES) m/z $C_{28}H_{25}ClN_4O_6[M + H]^+$ 에 대한 계산치 549.2, 실측치 549.5.</p>
		<p>MS: (ES) m/z $C_{29}H_{27}ClFN_3O_5[M - H]^-$ 에 대한 계산치 550.2, 실측치 550.2.</p>
		<p>MS: (ES) m/z $C_{31}H_{30}ClN_3O_8[M - H]^-$ 에 대한 계산치 606.2, 실측치 606.2.</p>
		<p>MS: (ES) m/z $C_{30}H_{25}ClN_4O_6[M + H]^+$ 에 대한 계산치 573.2, 실측치 573.2</p>

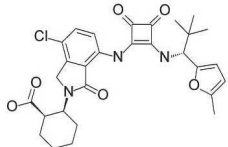
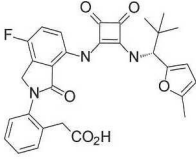
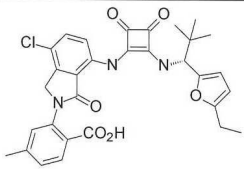
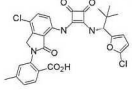
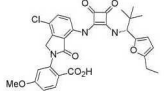
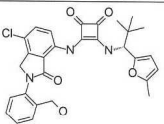
[0422]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1 H), 9.14 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1 H), 6.50 - 6.44 (m, 2 H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 5.12 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.84 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₇ [M - H] 에 대한 계산치 596.1, 실측치 596.4.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₇ H ₂₄ ClN ₅ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 550.1, 실측치 550.5.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 549.2, 실측치 549.5.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 549.2, 실측치 549.5.
AND 거울상이성질체 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 11.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 3.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.95 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 4.56 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 438.2, 실측치 438.0.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 10.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 3.9, 8.6 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.03 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.00 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.50 - 4.40 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.95 - 1.80 (m, 1 H), 1.60 - 1.50 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₆ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 440.2, 실측치 440.1.

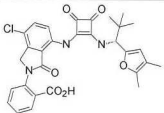
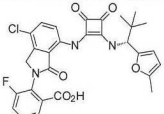
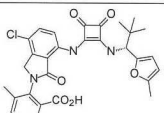
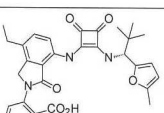
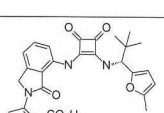
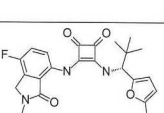
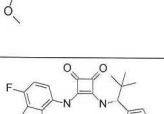
[0423]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.6, 11.3 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 3.9, 8.6, Hz, 1 H), 6.16 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.04 - 6.03 (m, 1 H), 5.09 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.55 - 4.45 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 1 H), 1.60 - 1.50 (m, 1 H), 1.35 - 1.25 (m, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.85 - 0.79 (m, 6 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₅ H ₂₈ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 454.2, 실측치 454.0.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.65 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 472.1, 실측치 471.9
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.43 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.03 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 5.00 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.65 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₃ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 460.1, 실측치 460.0.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1 H), 9.0 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 8.59 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 8.40 - 8.18 (m, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.04 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.35 - 4.20 (m, 1 H), 3.20 - 3.0 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.25 - 1.85 (m, 4 H), 1.87 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 525.2, 실측치 525.2.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1 H), 9.25 (bs, 1 H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1 H), 6.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 5.09 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1 H), 4.48 (s, 3 H), 4.35 - 4.15 (m, 2 H), 3.60 - 3.45 (m, 2 H), 3.20 - 3.10 (m, 2 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.10 - 1.95 (m, 3 H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 525.2, 실측치 525.2.

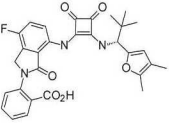
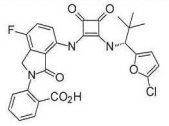
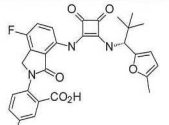
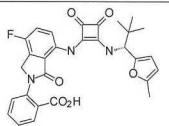
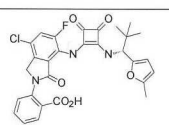
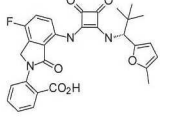
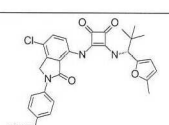
[0424]

		MS: (ES) m/z $C_{29}H_{32}ClN_3O_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 554.2, 실측치 554.2.
		MS: (ES) m/z $C_{30}H_{29}FN_3O_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 546.2, 실측치 546.5.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1 H), 9.10 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.11 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.90 - 4.78 (m, 2H), 2.58 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $C_{31}H_{30}ClN_3O_6$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 574.1, 실측치 574.1.
		MS: (ES) m/z $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_6$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 580.1, 실측치 580.3.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.11 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.90 - 4.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $C_{31}H_{30}ClN_3O_7$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 590.0, 실측치 590.0.
		MS: (ES) m/z $C_{29}H_{28}ClN_3O_5$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 532.1, 실측치 532.4.

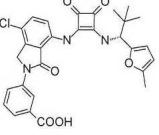
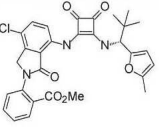
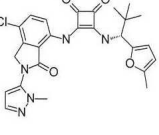
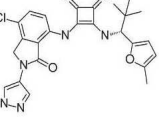
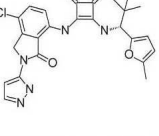
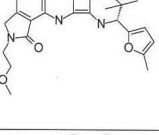
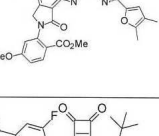
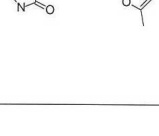
[0425]

	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1 H), 9.09 (dd, J = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 - 7.48 (m, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 5.04 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.94 - 4.81 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 560.1, 실측치 560.1.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 564.1, 실측치 564.3.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 560.1, 실측치 560.4.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 540.2, 실측치 540.2.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 513.2, 실측치 513.2.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_7$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 560.2, 실측치 560.2.
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1 H), 8.97 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.64 - 7.38 (m, 5 H), 6.09 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.94 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.92 - 4.81 (m, 2 H), 2.17 (s, 3H), 0.87 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 에 대한 계산치 548.1, 실측치 548.1.

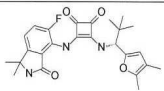
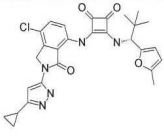
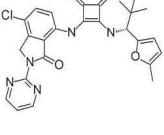
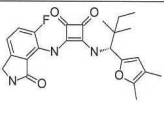
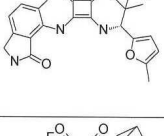
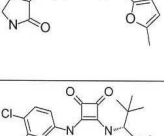
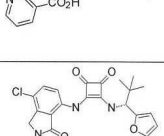
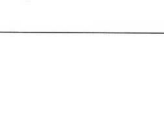
[0426]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (s, 1 H), 8.95 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (dt, <i>J</i> = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.41 (m, 3 H), 6.00 (s, 1 H), 4.98 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.97 - 4.84 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 544.1, 실측치 544.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (s, 1 H), 9.01 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (dt, <i>J</i> = 1.6, 10 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 6.39 (s, 2 H), 5.06 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.97 - 4.85 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₂₃ ClFN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 550.1, 실측치 550.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 544.2, 실측치 544.2.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₅ ClFN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 564.1, 실측치 564.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₅ ClFN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 564.1, 실측치 564.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (s, 1 H), 8.99 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (dt, <i>J</i> = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 3 H), 6.10 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.96 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.04 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.97 - 4.85 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 530.1, 실측치 530.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₆ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 546.1, 실측치 546.1.

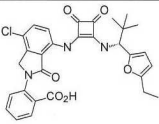
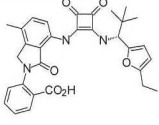
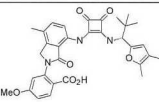
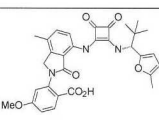
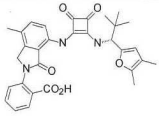
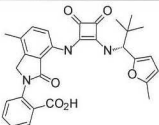
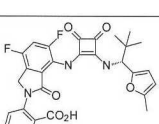
[0427]

		MS: (ES) m/z $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 546.1, 실측치 546.1.
		MS: (ES) m/z $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 560.2, 실측치 560.2.
		MS: (ES) m/z $C_{26}H_{26}ClN_5O_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 506.2, 실측치 506.2.
		MS: (ES) m/z $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 492.1, 실측치 492.1.
		MS: (ES) m/z $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 492.1, 실측치 492.1.
		MS: (ES) m/z $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 484.2, 실측치 484.2.
		MS: (ES) m/z $C_{32}H_{32}ClN_3O_7$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 604.2, 실측치 604.2.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.03 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 5.00 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 2.56 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $C_{24}H_{26}ClN_3O_4$ [M-H] ⁻ 에 대한 계산치 438.1, 실측치 438.1.

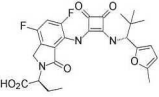
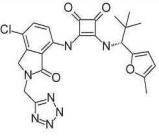
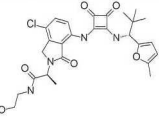
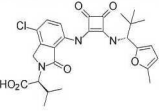
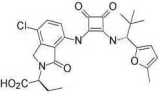
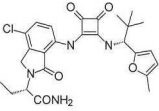
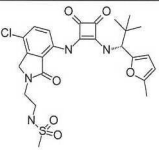
[0428]

	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.38-7.28 (m, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 4.85 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 0.84 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 452.2, 실측치 452.2.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 533.2, 실측치 533.2.
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1 H), 9.20 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.97 (s, 9 H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 계산치 504.1, 실측치 504.1.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 계산치 462.2, 실측치 462.5.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 466.2, 실측치 466.4.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 422.2, 실측치 422.0.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 549.2, 실측치 549.4.
		MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_6$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 에 대한 계산치 560.2, 실측치 560.3.

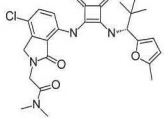
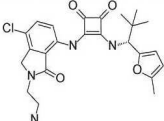
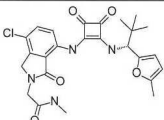
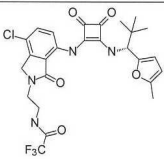
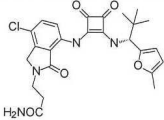
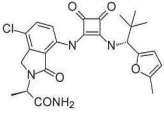
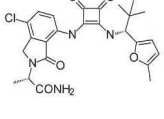
[0429]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₀ H ₂₇ ClN ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 560.2, 실측치 560.0.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₁ H ₃₀ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 540.2, 실측치 540.3.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₂ H ₃₃ N ₃ NaO ₇ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 594.2, 실측치 594.3.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₁ H ₃₀ N ₃ O ₇ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 556.2, 실측치 556.2.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₁ H ₃₀ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 540.2, 실측치 540.2.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 526.2, 실측치 526.2.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 548.2, 실측치 548.4.

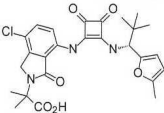
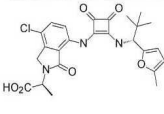
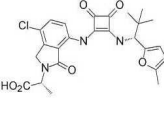
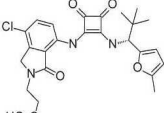
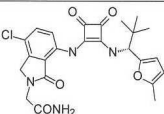
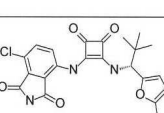
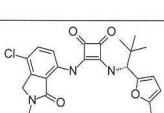
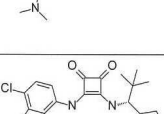
[0430]

		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 516.2, 실측치 516.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₄ ClN ₇ NaO ₄ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 532.2, 실측치 532.2.
		MS: (ES) m/z C ₂₇ H ₃₀ ClN ₄ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.2.
		MS: (ES) m/z C ₂₇ H ₂₉ ClN ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 526.2, 실측치 526.3.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 – 1.87 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₉ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 514.2, 실측치 514.0.
		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₈ ClN ₄ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 511.2, 실측치 511.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₈ ClN ₄ O ₆ S [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 547.1, 실측치 547.1.

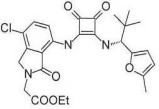
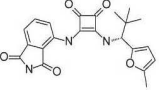
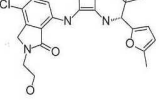
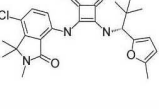
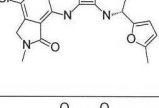
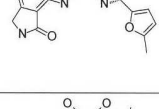
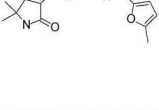
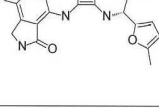
[0431]

		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ NaO ₅ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 535.2, 실측치 535.2.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₈ ClN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 471.2, 실측치 471.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₆ ClN ₄ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 497.2, 실측치 497.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₇ ClF ₃ N ₄ O ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 567.2, 실측치 567.0.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₆ ClN ₄ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 497.2, 실측치 497.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₆ ClN ₄ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 497.2, 실측치 497.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₆ ClN ₄ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 497.2, 실측치 497.1.

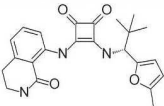
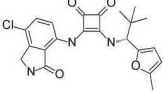
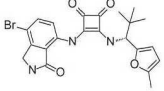
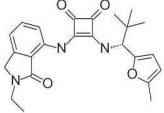
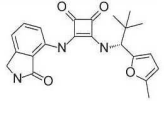
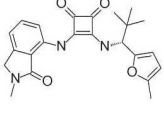
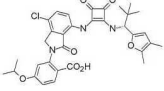
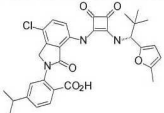
[0432]

		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₇ ClN ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 512.2, 실측치 512.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₇ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 500.2, 실측치 500.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₇ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 500.2, 실측치 500.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₅ ClN ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 498.1, 실측치 498.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₆ ClN ₄ O ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 485.2, 실측치 485.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₁₉ ClN ₃ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 440.1, 실측치 440.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₃₂ ClN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 499.2, 실측치 499.2.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₅ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 486.1, 실측치 486.1.

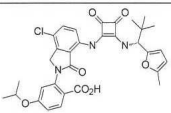
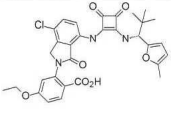
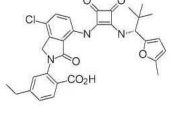
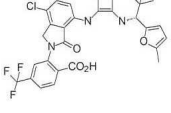
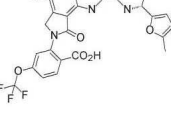
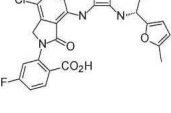
[0433]

		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₉ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 514.2, 실측치 514.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 408.2, 실측치 408.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₅ ClN ₃ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 470.1, 실측치 470.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₇ ClN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 468.2, 실측치 468.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₃ H ₂₅ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 442.2, 실측치 442.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 406.2, 실측치 406.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₅ ClN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 454.2, 실측치 454.2.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₂₃ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 412.2, 실측치 412.2.

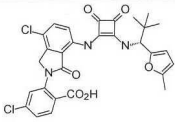
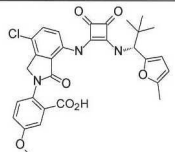
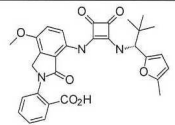
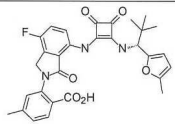
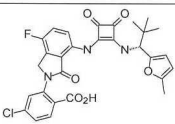
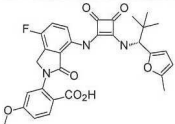
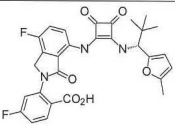
[0434]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.21 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 408.2, 실측치 408.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₃ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 428.1, 실측치 428.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₁ BrN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 470.1, 실측치 470.0.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 422.2, 실측치 422.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 394.2, 실측치 394.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 408.2, 실측치 408.2.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₃ H ₃₃ ClN ₃ O ₇ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 618.2, 실측치 618.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₂ H ₃₁ ClN ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 588.2, 실측치 588.4.

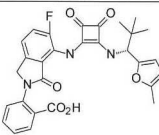
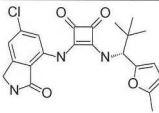
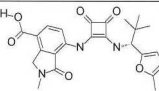
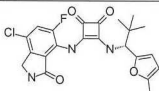
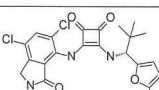
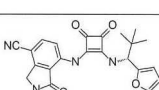
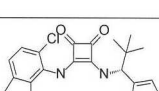
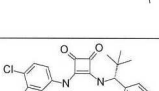
[0435]

	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.15 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.74 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C32H31ClIN3O7 [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 604.2, 실측치 604.1
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.16 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C31H31ClIN3O7 [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 592.2, 실측치 592.1
		MS: (ES) m/z C31H30ClIN3NaO6 [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 598.2, 실측치 598.1
		MS: (ES) m/z C30H24ClF3N3O6 [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 614.1, 실측치 614.4.
		MS: (ES) m/z C30H24ClF3N3O7 [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 630.1, 실측치 630.4
		MS: (ES) m/z C29H24ClFN3O6 [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 564.1, 실측치 564.3

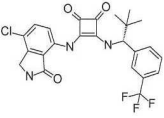
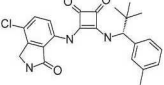
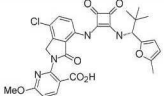
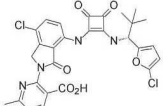
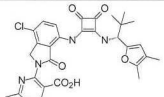
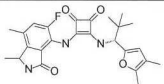
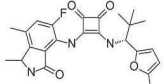
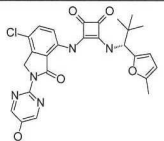
[0436]

		MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 580.1, 실측치 580.3
		MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₇ ClN ₃ O ₇ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 576.2, 실측치 576.4
		MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₇ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 542.2, 실측치 542.4
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.08 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₉ FN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 546.2, 실측치 546.6
		MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₆ ClFN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 566.1, 실측치 566.5
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.08 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₈ FN ₃ NaO ₇ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 584.2, 실측치 584.2
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.08 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.44 (m, 3H), 7.38 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.05	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 548.2, 실측치 548.5

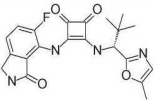
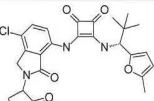
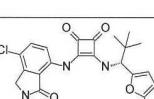
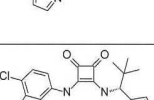
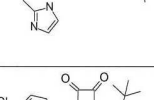
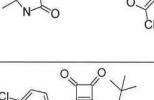
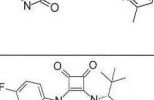
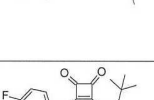
[0437]

	(d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).	
		MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₅ FN ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 530.2, 실측치 530.2
		MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₂₁ ClN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 426.1, 실측치 426.1
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 452.2, 실측치 452.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.54 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 3.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₂₂ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 446.1, 실측치 446.4.
		MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 462.1, 실측치 462.0.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₃ N ₄ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 431.2, 실측치 431.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₂ H ₂₁ ClN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 426.1, 실측치 426.1
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₃ O ₃ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 454.1, 실측치 454.1

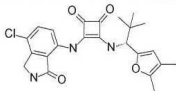
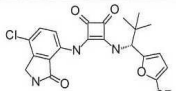
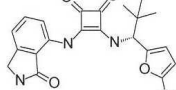
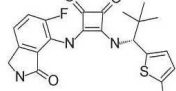
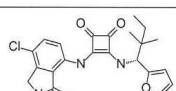
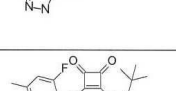
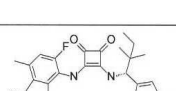
[0438]

		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₀ ClF ₃ N ₃ O ₃ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 490.1, 실측치 490.0
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₃ ClN ₃ O ₃ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 436.1, 실측치 436.1
		MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₆ ClN ₄ O ₇ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 577.2, 실측치 577.1
		MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₄ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 581.1, 실측치 581.1.
		MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₈ ClN ₄ O ₆ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 575.2, 실측치 575.2.
		MS: (ES) m/z C ₂₅ H ₂₇ FN ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 452.2, 실측치 452.0.
		MS: (ES) m/z C ₂₄ H ₂₇ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 440.2, 실측치 440.0.
		MS: (ES) m/z C ₂₇ H ₂₅ ClN ₅ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 534.2, 실측치 534.1

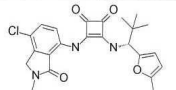
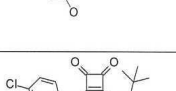
[0439]

		MS: (ES) m/z C ₂₁ H ₂₂ FN ₄ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 413.2, 실측치 413.5.
		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₆ ClN ₄ O ₅ [M - H] ⁻ 에 대한 계산치 509.2, 실측치 509.2.
		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₇ ClN ₅ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 508.2, 실측치 508.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₆ H ₂₇ ClN ₅ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 508.2, 실측치 508.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 476.1, 실측치 476.0.
		MS: (ES) m/z C ₂₃ H ₂₄ ClN ₄ O ₃ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 439.2, 실측치 439.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).	MS: (ES) m/z C ₂₃ H ₂₅ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 426.2, 실측치 426.1.
		MS: (ES) m/z C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 432.1, 실측치 432.1.

[0440]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₅ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 442.2, 실측치 442.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₀ ClF ₃ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 482.1, 실측치 482.1.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₁ H ₂₁ ClN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 414.1, 실측치 414.1.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.25 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.01 (s, 9H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 428.1, 실측치 428.4.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₆ H ₂₉ ClN ₇ O ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 554.2, 실측치 554.3.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₅ H ₂₉ FN ₃ O ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 454.2, 실측치 554.0.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ NaO ₄ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 490.2, 실측치 490.0.

[0441]

		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₇ H ₃₀ ClN ₇ NaO ₆ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 606.2, 실측치 606.4.
		MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₃₂ ClN ₇ NaO ₆ [M + Na] ⁺ 에 대한 계산치 620.2, 실측치 620.4.

[0442]

[0443] 생물학적 활성

[0444] 생물학적 실시예 1: CXCR2 활성화에 대한 리간드 결합 검정

[0445] 리간드 결합 검정을 사용하여 CXCR2와 임의의 이의 리간드 사이의 상호작용을 차단하는 잠재적 CXCR2 길항제의 능력을 결정하였다. CXCR2를 안정하게 발현하는 HEK-293 세포 또는 CXCR2를 발현하는 인간 호중구를 원심분리하고, 검정 완충액(20 mM HEPES pH 7.1, 140 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0.1% 소듐 아지드 및 0.1% 소혈

청 알부민)에 5×10^5 개 세포/mL의 농도로 재현탁시켰다. 결합 검정은 다음과 같이 설정되었다: 스크리닝을 위해 화합물을 최대 20 μ M로부터 연속 희석하고, 5×10^4 개 세포(HEK-293 세포의 경우) 또는 3×10^4 개 세포(인간 호중구의 경우)를 함유하는 0.1 mL의 세포를 화합물을 함유하는 각 웰에 첨가하였다. 이후 검정 완충액에서 50 pM의 최종 농도로 희석되어, 웰 당 약 1 μ Ci를 산출하는, 0.1 mL의 125 I 표지된 CXCL8(PerkinElmer로부터 입수함; Waltham, MA)을 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 약 3시간 동안 25°C에서 진탕기 플랫폼에서 인큐베이션하였다. 반응물을 진공 세포 수확기(Packard Instruments, Meriden, CT)에서 0.3% 폴리에틸렌이민(PEI) 용액에 미리-담근 GF/B 유리 필터 위로 흡인시켰다. 섬광 유체(50 μ L; Microscint 20, Packard Instruments)를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 방사능을 Top Count 섬광 계수기(Packard Instruments)에서 측정하였다. 희석제만(총 계수를 위해)을 함유하는 대조군 웰 또는 20 μ M 화합물을 사용하여 화합물에 대한 총 억제제의 비율을 계산하였다. GraphPad, Inc.(San Diego, Ca)의 컴퓨터 프로그램 Prism을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다. IC₅₀ 값은 수용체에 대한 표지된 CXCR8의 결합을 50%만큼 감소시키는데 필요한 농도이다. 결합 검정에서 100 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 도 1의 화합물은 (+++)로 표시된다; 100-1000 nM은 (++)로 표시된다; 20 μ M 이하지만 1000nM 이상이면 (+)로 표시된다.

[0446] **생물학적 실시예 2: CXCR2 활성화에 대한 이동/화학주성 검정**

[0447] 혈청 화학주성 검정을 이용하여 CXCR2와 같은 케모카인 수용체를 통해 매개된 이동을 차단함에 있어 잠재적인 수용체 길항제의 효능을 결정할 수 있다. 이러한 검정은 5- μ m 포어-크기의 폴리카르보네이트 막을 지닌 ChemoTX® 마이크로챔버 시스템을 사용하여 일상적으로 수행된다. 그러한 검정을 시작하기 위해, 케모카인-수용체 발현 세포(이 경우, 인간 전혈로부터 분리된 호중구)를 실온에서 400 x g에서의 원심분리에 의해 수집한 다음, 인간 혈청에서 400만/mL로 현탁시켰다. 시험되는 화합물을 10 μ M(또는 그 용매(DMSO)의 동등한 부피)의 최대 최종 농도로부터 연속 희석한 다음 세포/혈청 혼합물에 첨가하였다. 별도로, EC₅₀ 농도(10 nM)의 재조합 인간 CXCL5(ENA-78)를 ChemoTX® 플레이트의 하부 웰에 놓았다. 5- μ m(포어 크기) 폴리카르보네이트 막을 플레이트 위에 놓고, 20 μ L의 세포/화합물 혼합물을 막의 각 웰로 옮겼다. 플레이트를 37°C에서 45분 동안 인큐베이션한 후, 폴리카르보네이트 막을 제거하고, 5 μ L의 DNA-삽입 제제 Cyquant(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 하부 웰에 첨가하였다. 이동한 세포 수에 상응하는 형광의 양은 Spectrafluor Plus 플레이트 판독기(TECAN, San Jose, CA)를 사용하여 측정되었다.

[0448] **생물학적 실시예 3: CCR6 활성화에 대한 이동/화학주성 검정**

[0449] 혈청 화학주성 검정을 이용하여 CCR6과 같은 케모카인 수용체를 통해 매개된 이동을 차단함에 있어 잠재적인 수용체 길항제의 효능을 결정하였다. 이러한 검정은 5- μ m 포어-크기의 폴리카르보네이트 막을 지닌 ChemoTX® 마이크로챔버 시스템을 사용하여 일상적으로 수행되었다. 그러한 검정을 시작하기 위해, 케모카인-수용체 발현 세포(이 경우, KHYG-1 세포, Yagita et al., *Leukemia*, 14:922, 2000)를 실온에서 400 x g에서의 원심분리에 의해 수집한 다음, 인간 혈청에서 400만/mL로 현탁시켰다. 시험되는 화합물을 10 μ M(또는 그 용매(DMSO)의 동등한 부피)의 최대 최종 농도로부터 연속 희석한 다음 세포/혈청 혼합물에 첨가하였다. 별도로, EC₅₀ 농도(10 nM)의 재조합 인간 CCL20(MIP-3 α /LARC)를 ChemoTX® 플레이트의 하부 웰에 놓았다. 5- μ m(포어 크기) 폴리카르보네이트 막을 플레이트 위에 놓고, 20 μ L의 세포/화합물 혼합물을 막의 각 웰로 옮겼다. 플레이트를 37°C에서 45분 동안 인큐베이션한 후, 폴리카르보네이트 막을 제거하고, 5 μ L의 DNA-삽입 제제 Cyquant(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 하부 웰에 첨가하였다. 이동한 세포 수에 상응하는 형광의 양은 Spectrafluor Plus 플레이트 판독기(TECAN, San Jose, CA)를 사용하여 측정되었다. 화학주성 검정에서 100 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 도 1의 화합물은 (+++)로 표시된다; 100-1000 nM은 (++)로 표시된다; 20 μ M 이하지만 1000nM 이상이면 (+)로 표시된다.

[0450] **생물학적 실시예 4: 건선에 대해 IL-23 유도된 귀 종창 모델에서 생체내 효능**

[0451] 마우스의 귀에 IL-23의 피내 주입은 CCR6 의존성인 귀의 종창을 초래할 수 있다(Hedrick M.N et. al. *J. Clinical Investigation*. 2009. 119:2317-2329). C57Bl/6 마우스의 우측 귀에 IL-23을 피내 주입하였다. PBS를 대조군으로서 좌측 귀에 피내 주입하였다. 화합물 1.023(실시예 6에서 합성됨)을 피하 경로에 의해 투여하였다. IL-23의 3회 피내 주입 및 중등도 귀 종창의 시작시에, 화합물을 치료적 방식으로 투여하였다. 종창의 정도는 캘리퍼스를 사용하여 측정되었다. 화합물 1.023은 IL-23 유도된 귀 종창을 완전히 억제할 수 있었고, 종창을 기

준선 수준까지 감소시킬 수 있었다(도 2).

[0452] **생물학적 실시예 5: 이미퀴모드 유도된 건선-유사 모델에서 생체내 효능**

[0453] 면도된 마우스의 등에 이미퀴모드 크림을 국소 도포하여 인간 건선과 유사한 특징, 즉, 피부 홍반, 피부 두께 및 각화를 갖는 건선 유사 병변을 발생시켰다. (Van Der Fits L. et. al. 2009. J Immunology **182**: 5836-5845). Balb/c 마우스를 면도된 등 피부에 국소적으로 도포되는 이미퀴모드 크림으로 처리하였다. 화합물 1.129는 연구를 통틀어 적절한 혈장 농도를 달성하기 위해 경구 경로에 의해 예방적으로 투여되었다. 건선-유사 병변의 발생은 피부 질환의 3가지 양상, 즉, 홍반의 정도, 각화의 영향을 받은 피부의 백분율 및 캘리포스에 의해 측정된 피부 두께를 측정함으로써 맹검 방식으로 결정되었다. 각 측정에는 누적 PASI(건선 활성 중증도 지수) 점수가 계산되도록 0(질병 없음) 내지 4(최대 질병) 사이의 질병 점수가 지정되었고, 최대 점수는 12이다. 화합물 1.129는 홍반, 각화 및 피부 두께를 억제함에 의해 누적 PASI 점수의 중증도를 감소시킬 수 있었다. 심한 증상(각 판독에 대해 3점 이상)을 나타내는 마우스의 백분율은 비히클 처리된 마우스와 비교하여 화합물 1.129를 투여한 그룹에서 감소하였다(도 3).

[0454] 본 발명의 특정 구체예는 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최선의 방식을 포함하여, 본원에 기술된다. 전술한 설명을 읽음으로써, 개시된 구체예의 변형이 당업자에게 명백해질 수 있으며, 당업자는 그러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명은 본원에 구체적으로 기술된 것과 다르게 실시되고, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 첨부된 청구 범위에 열거된 요지의 모든 수정 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 본원에서 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형의 상기 언급된 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

[0455] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호, 및 다른 참고문헌은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 포함된다고 지시된 것처럼 본원에 참조로서 포함된다.

도면

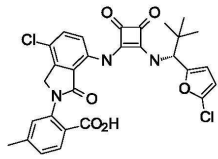
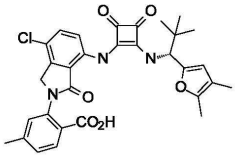
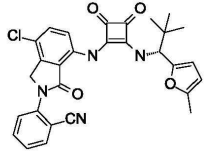
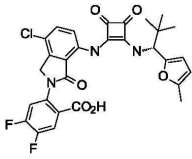
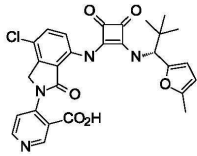
도면1a

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.000		+++	+++
1.001		+++	+++
1.002		+++	+++
1.003		+++	+++

도면1b

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.004		++	+++
1.005		+++	+++
1.006		+	++
1.007		+++	+++
1.008		+++	++

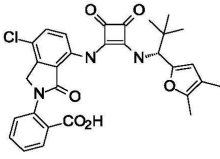
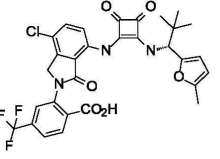
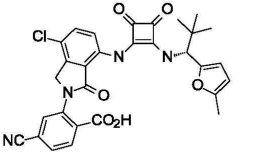
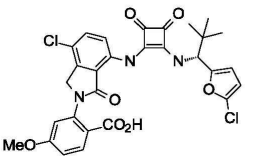
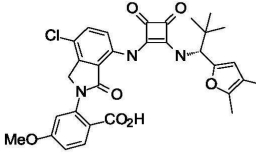
도면1c

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.009		+++	++
1.010		+++	+++
1.011		+++	+++
1.012		+++	++
1.013		+	+

도면1d

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.014		+++	+++
1.015		+++	++
1.016		++	++
1.017		+++	++
1.018		+++	+++

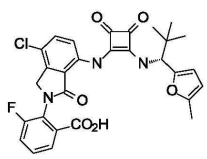
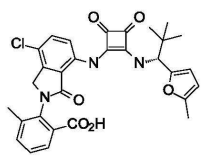
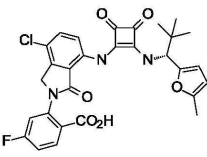
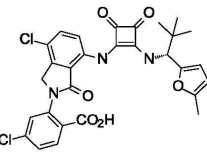
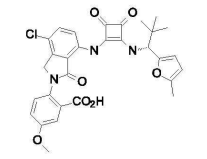
도면1e

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.019		+++	+++
1.020		+++	++
1.021		+	+
1.022		+++	+++
1.023		+++	+++

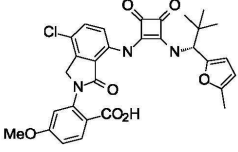
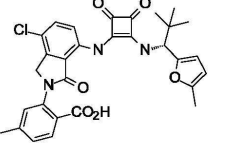
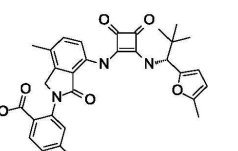
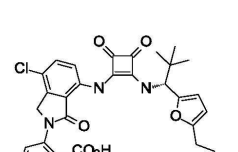
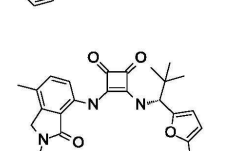
도면1f

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.024		+++	++
1.025		+	+
1.026		+++	+
1.027		+++	+
1.028		+++	++

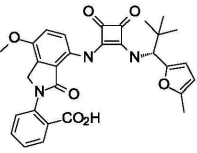
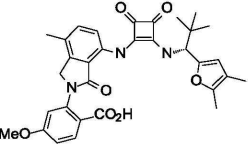
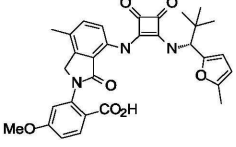
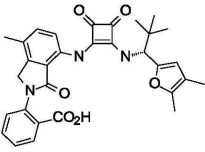
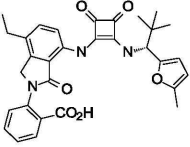
도면1g

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.029		+++	++
1.030		+++	++
1.031		+++	++
1.032		+++	++
1.033		+++	++


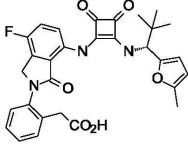
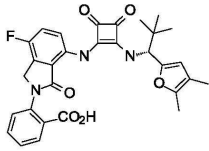
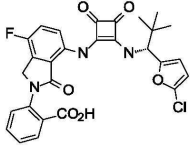
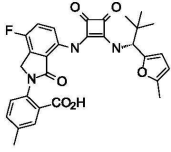
도면 1h

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.034		+++	++
1.035		+++	++
1.036		++	++
1.037		+++	++
1.038		+++	++

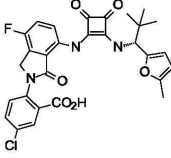
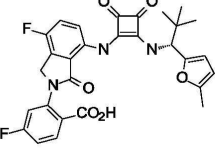
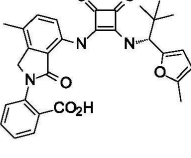
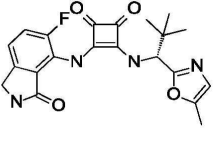
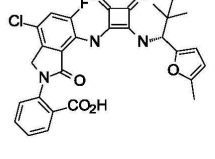
도면1i

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.039		+	+
1.040		+++	++
1.041		+++	++
1.042		+++	++
1.043		+++	++

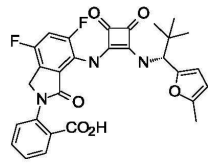
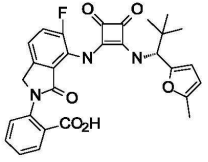
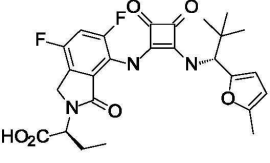
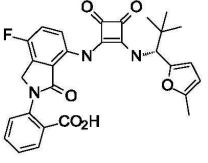
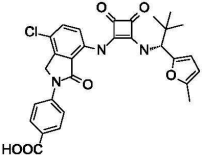
도면 1k

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.049		+++	++
1.050		+++	++
1.051		+++	++
1.052		+++	++
1.053		+++	++

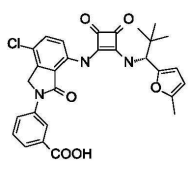
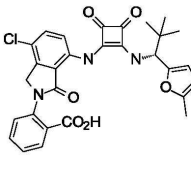
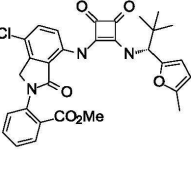
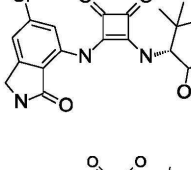
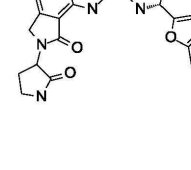
도면11

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.054		+++	+
1.055		+++	++
1.056		+++	++
1.057		+	+++
1.058		+++	+

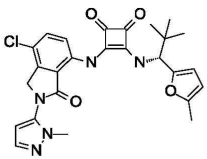
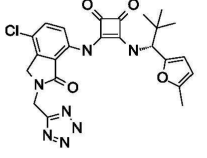
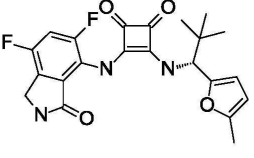
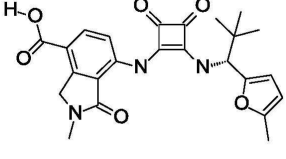
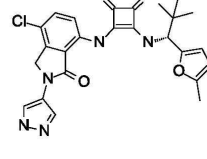
도면 1m

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.059		+++	+
1.060		++	+
1.061		+++	+
1.062		+++	++
1.063		+++	+++

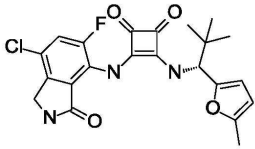
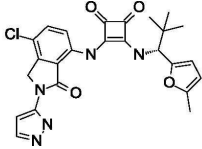
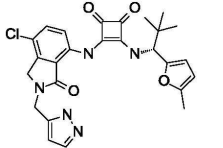
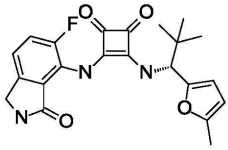
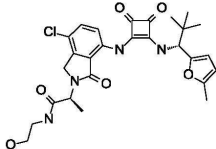
도면 1n

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.064		+++	++
1.065		+++	++
1.066		+++	++
1.067		++	+++
1.068		+++	+++

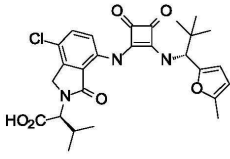
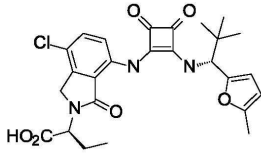
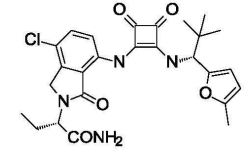
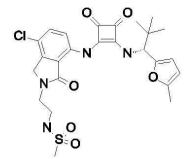
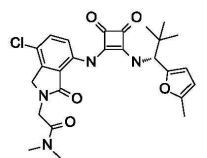
도면1o

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.069		++	+++
1.070		++	+
1.071		+++	+++
1.072		+	+
1.073		+++	+++

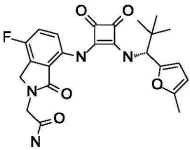
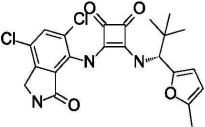
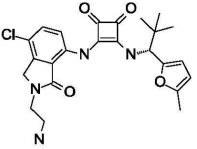
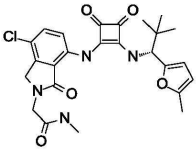
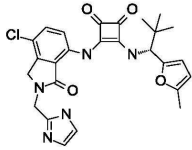
도면1p

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.074		+++	+++
1.075		+++	+++
1.076		+++	+++
1.077		+++	+++
1.078		++	+++

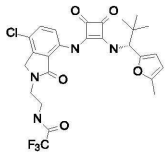
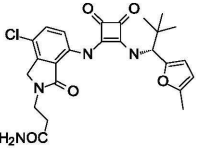
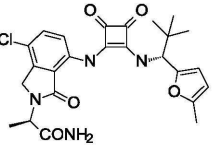
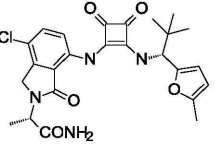
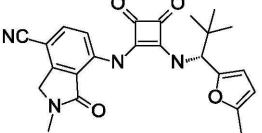
도면1q

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.079		+++	+++
1.080		+++	++
1.081		+++	+++
1.082		+++	+++
1.083		+++	+++

도면1r

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.084		+++	+++
1.085		+++	+++
1.086		++	+++
1.087		+++	+++
1.088		+++	+++

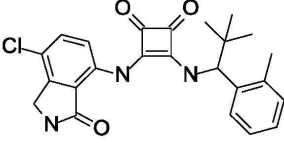
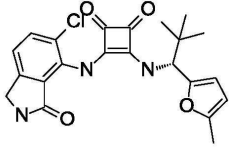
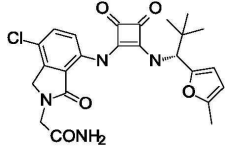
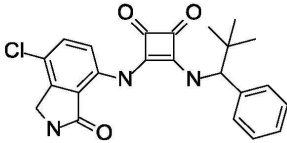
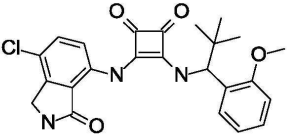
도면1s

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.089		++	+++
1.090		++	+++
1.091		++	+++
1.092		+++	+++
1.093		++	+

도면1t

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.094		++	++
1.095		+++	++
1.096		+++	++
1.097		+++	++
1.098		+++	+++

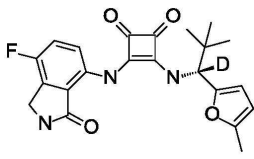
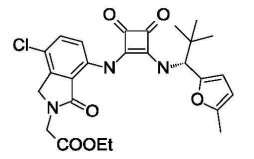
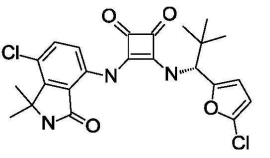
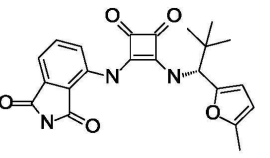
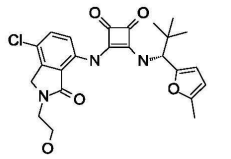
도면1u

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.099		++	+
1.100		+	+++
1.101		++	+++
1.102		++	+++
1.103		++	+

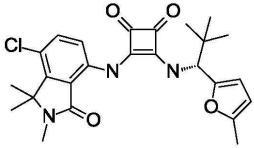
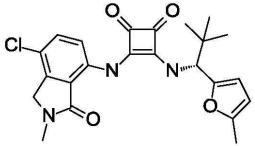
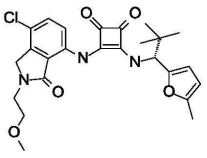
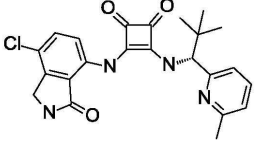
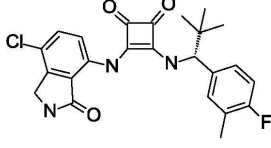
도면1v

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.104		+++	+++
1.105		++	++
1.106		+++	++
1.107		+++	+++
1.108		+++	+++

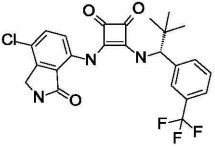
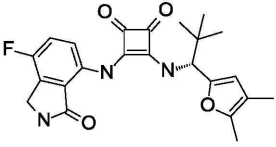
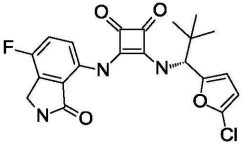
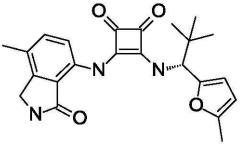
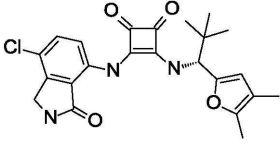
도면1w

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.109		+++	+++
1.110		++	+++
1.111		+++	+++
1.112		+++	+++
1.113		+++	+++

도면1x

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.114		+++	+++
1.115		+++	+++
1.116		+++	++
1.117		+++	+++
1.118		++	++

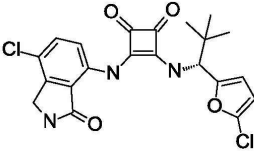
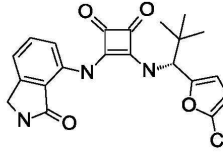
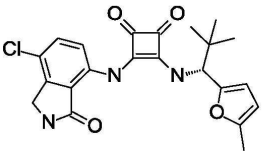
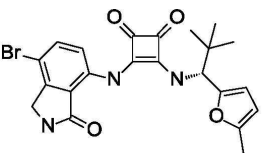
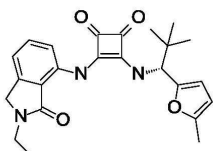
도면1y

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.119		++	+
1.120		+++	+++
1.121		+++	+++
1.122		+++	+++
1.123		+++	+++

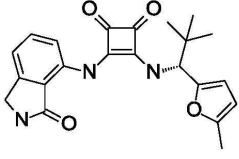
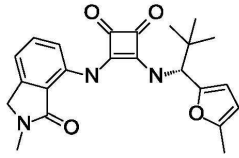
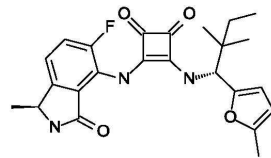
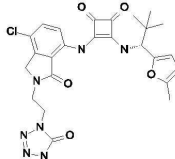
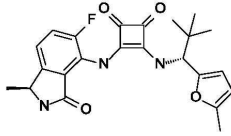
도면1z

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.124		+++	+++
1.125		+++	+++
1.126		+++	++
1.127		+++	+++
1.128		+++	+++

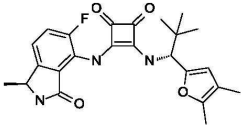
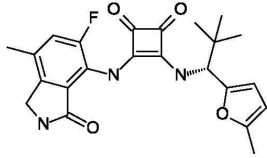
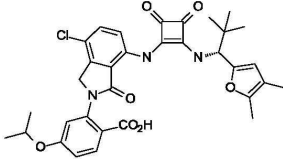
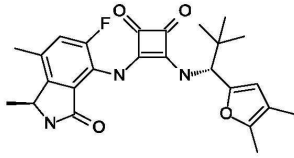
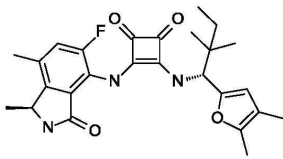
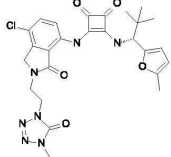
도면 1aa

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.129		+++	+++
1.130		+++	+++
1.131		+++	+++
1.132		+++	+++
1.133		+++	+++

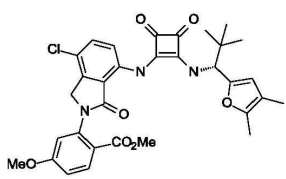
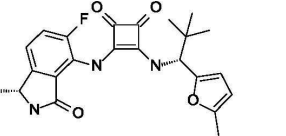
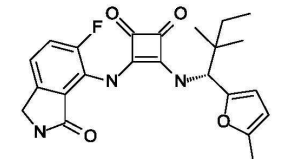
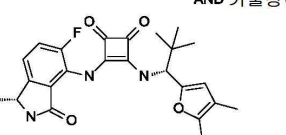
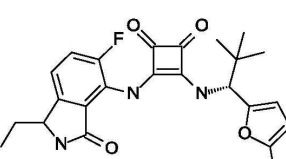
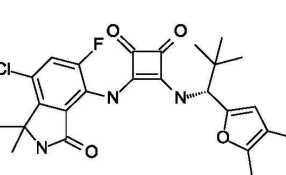
도면 1ab

		CCR6 IC ₅₀	CXCR2 IC ₅₀
1.134		+++	+++
1.135		+++	+++
1.136		+++	+++
1.137		+++	
	AND 거울상이성질체		
1.138		+++	+++

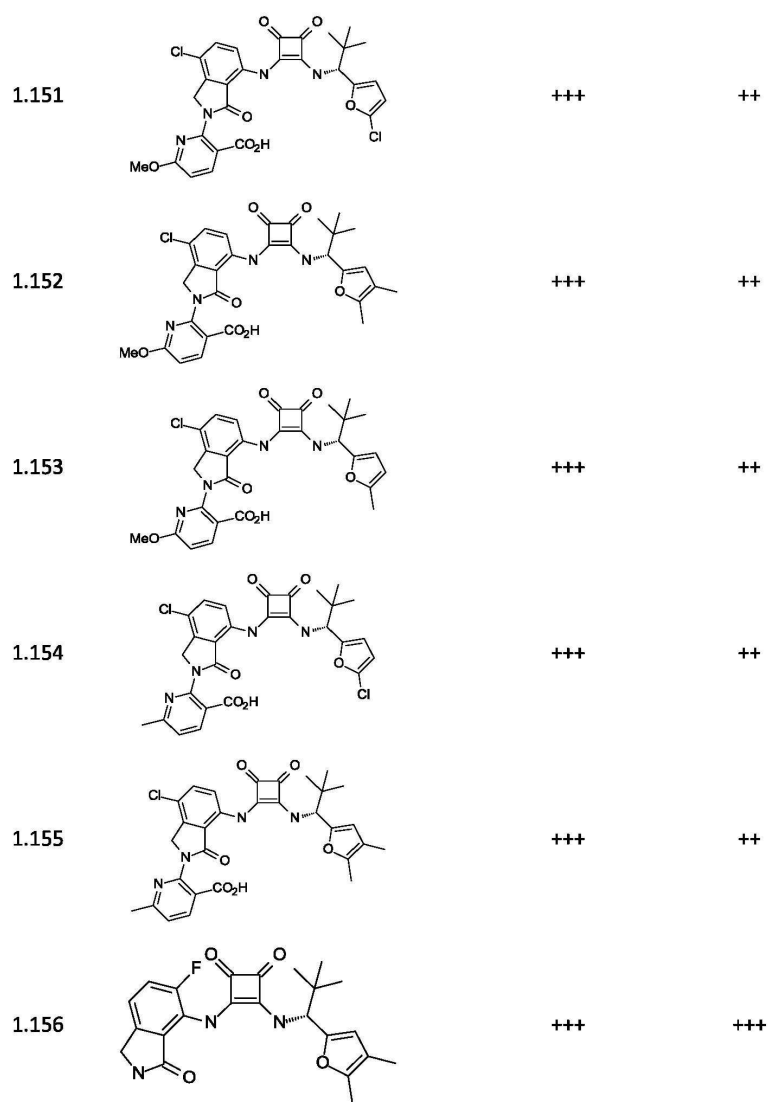
도면1ac

AND 거울상이성질체		
1.139		+++ +++
1.140		+++ +++
1.141		+++ +
1.142		++ +++
1.143		+++ +++
1.144		+++ +++

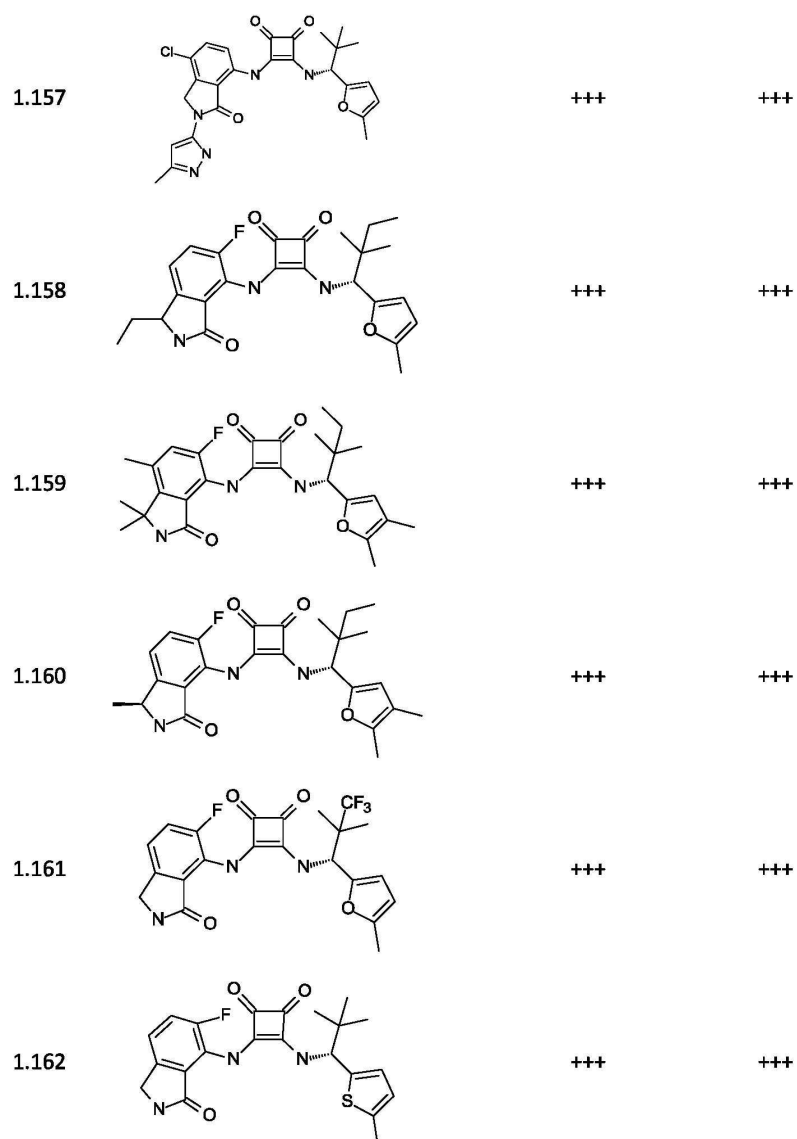
도면1ad

1.145		+++	+
	AND 거울상이성질체		
1.146		+++	+++
1.147		+++	+++
	AND 거울상이성질체		
1.148		+++	+++
1.149		+++	+++
1.150		+++	+++

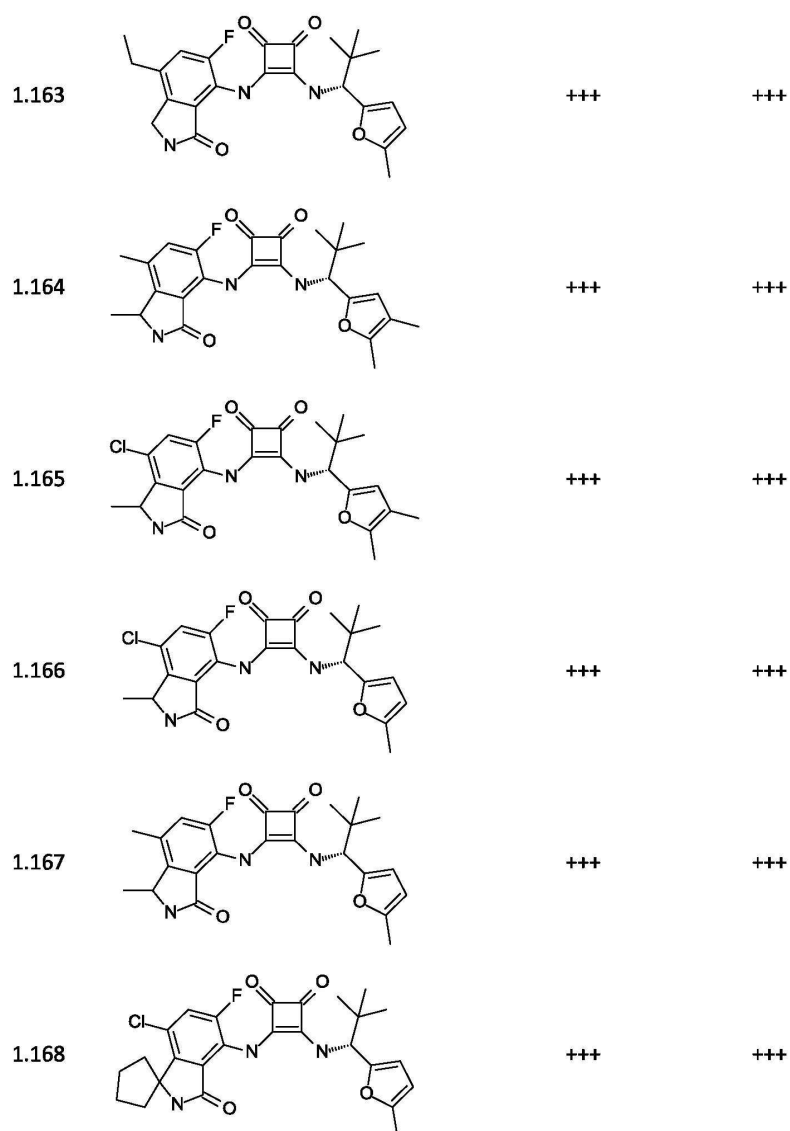
도면1ae



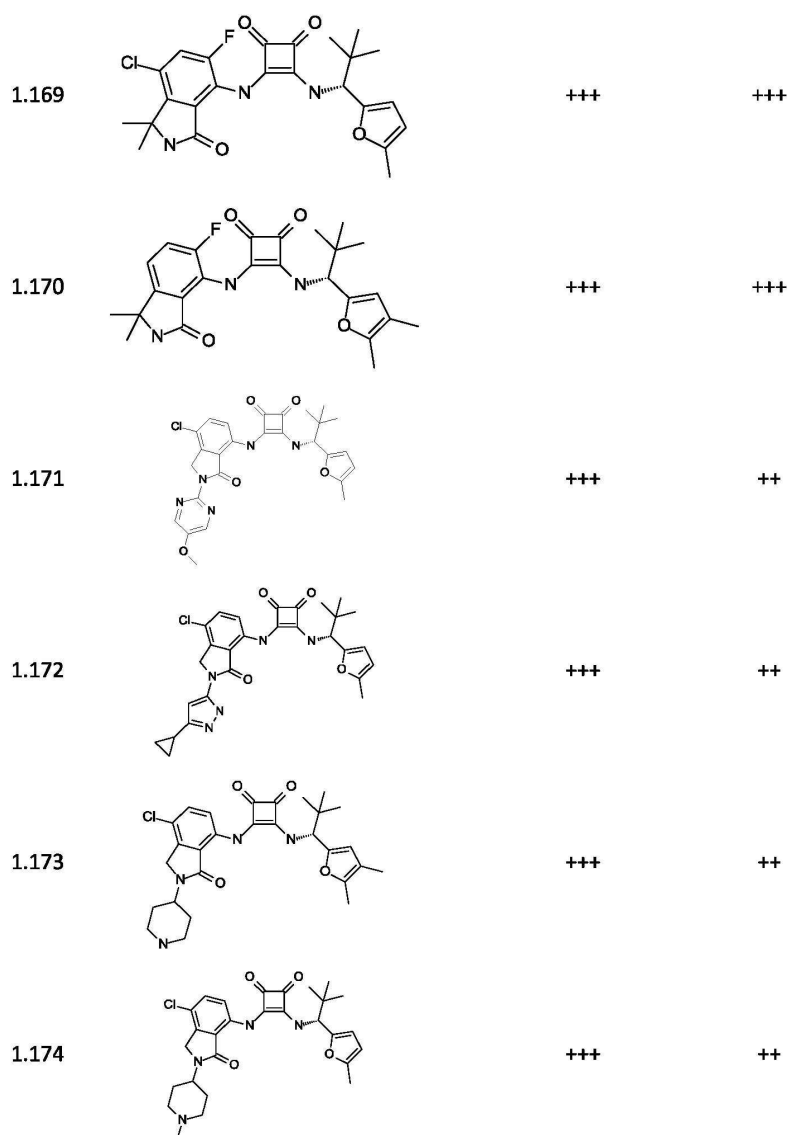
도면1af



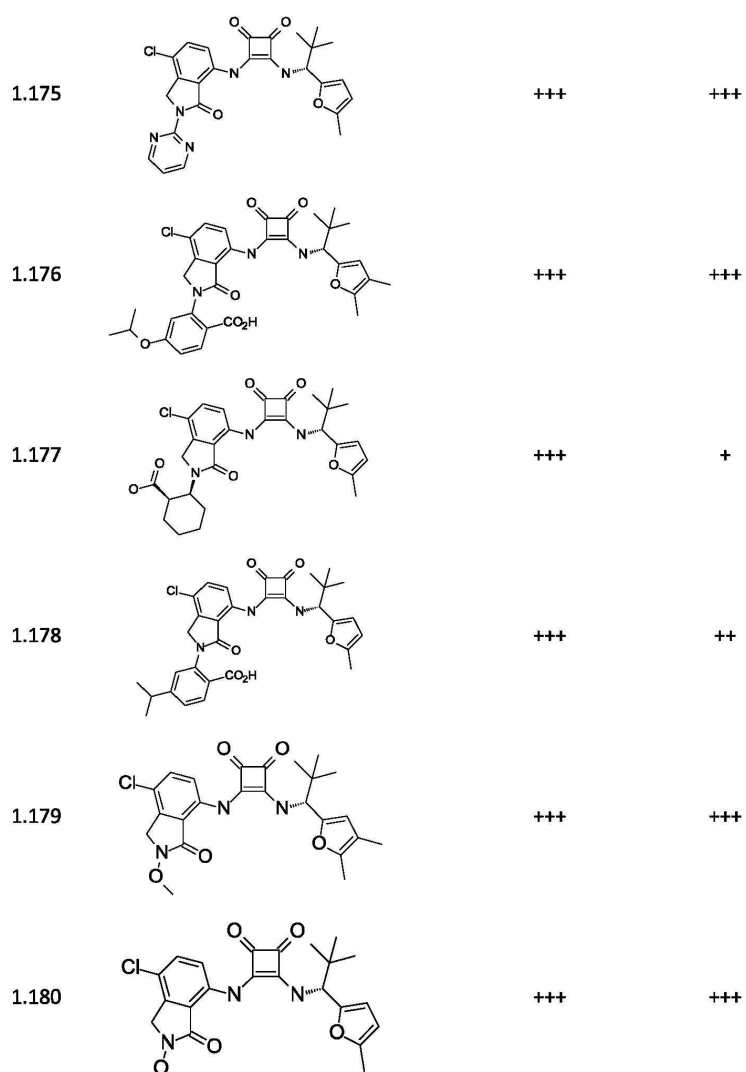
도면1ag



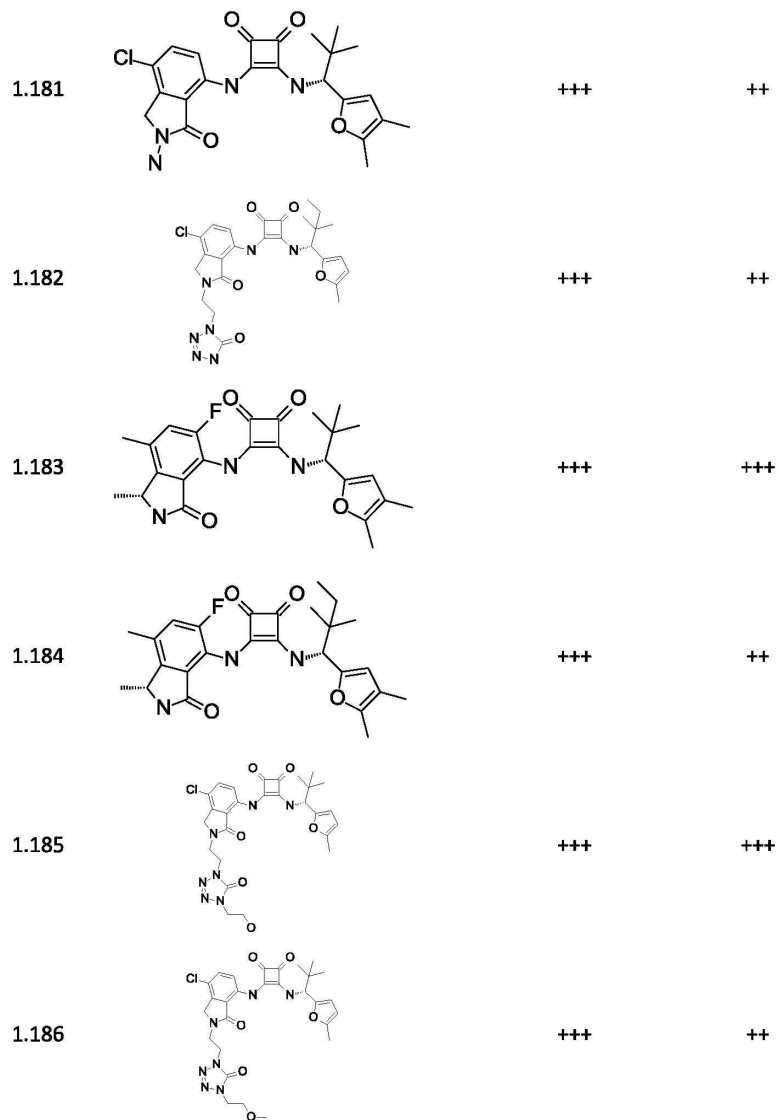
도면 1ah



도면1a1

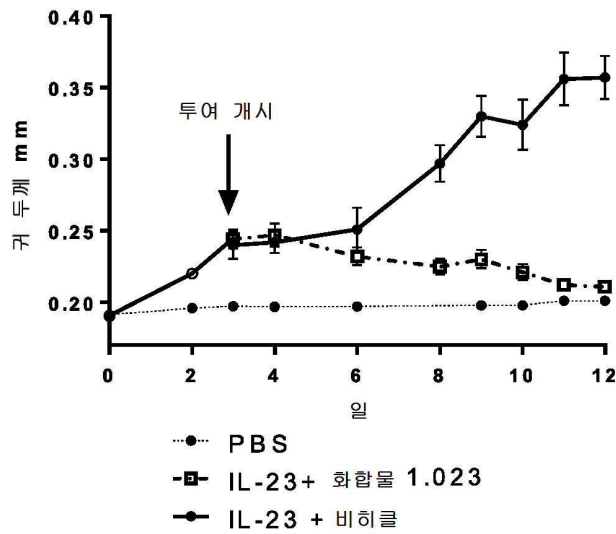


도면1aj



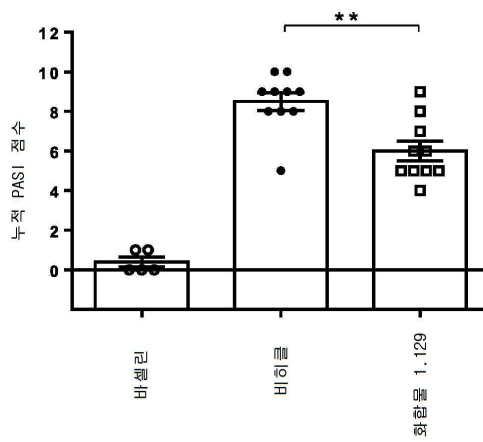
도면2

IL-23 유도된 귀 종창 모델에서 화합물 1.023



도면3

이미케모드 유도된 건선 모델에서 화합물 1.129로 치료된 마우스의 PASI 점수



도면4

이미케모드 유도된 건선 모델에서 비히클 처리된 마우스에 비해 화합물 1.129로 치료된 마우스에서 ≥ 3 의 두께, 홍반 및 각화 점수

