



등록특허 10-2410069



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월20일
(11) 등록번호 10-2410069
(24) 등록일자 2022년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 475/10 (2006.01) *A61K 31/33* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 475/10 (2013.01)
A61K 31/33 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7031654

(22) 출원일자(국제) 2015년04월10일
심사청구일자 2020년04월09일

(85) 번역문제출일자 2016년11월11일

(65) 공개번호 10-2016-0142396

(43) 공개일자 2016년12월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/025328

(87) 국제공개번호 WO 2015/160654
국제공개일자 2015년10월22일

(30) 우선권주장
61/979,231 2014년04월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 23(2), 532-536 (2013)
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 19, 4092-4096 (2009)
WO2003024966 A1
WO2009022185 A1

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자
바코니 요한나
미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내
브루넷 스티븐 리차드
미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 21 항

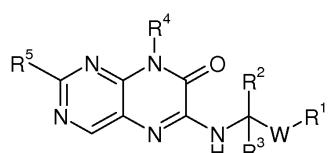
심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 ROR γ 조절제로서의 화합물

(57) 요약

본 발명은 ROR γ 의 조절 및 ROR γ 의 조절과 관련된 질환의 치료에 적합한 화학식 I의 화합물(상기 화학식 I에서, 변수들은 본 명세서에 정의되어 있다)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법 및 이를 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

Y10S 514/825 (2013.01)

Y10S 514/863 (2013.01)

(72) 발명자

콜린 텔핀

미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

휴즈 로버트 오웬

미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

리 샹

미국 코네티컷주 06877 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

량 쟁

미국 미네소타주 55113 로즈빌 로벨 애브뉴 웨스트 1080

시블리 로버트

미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

터너 마이클 로버트

미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

우 리펜

미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

장 창

미국 코네티컷주 06877-0368 럭지필드 피.오. 박스 368 럭지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피리갈 브이피 내

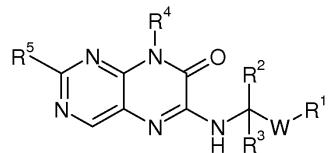
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1 은:

$-\text{CN};$

$-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6;$

$-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8;$

$-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^9)\text{R}^6;$

$-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^6;$

$-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^6;$

$-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6;$

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9;$

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8;$ 또는

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 이고; 또는

R^1 의 R^6 , R^7 , R^8 또는 R^9 는 W 상에서 환화되어 환을 형성할 수 있고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로:

(A) $-\text{H};$

(B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

b) $-\text{OR}^9;$

c) $-\text{CN};$

d) $-\text{CF}_3;$

e) $-\text{ 할로};$

f) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9;$

g) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$;h) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$; 및i) $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$ 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬;(C) C_{3-6} 사이클로알킬; 또는(D) C_{3-6} 헵테로사이클릴이고; 또는 R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 카보사이클릭 환을 형성하거나; R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 헵테로사이클릭 환을 형성하거나; R^2 또는 R^3 은 W 상에서 환화되어 환을 형성할 수 있고; R^4 는:(A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;b) C_{3-6} 헵테로사이클릴;c) $-\text{OR}^9$;d) $-\text{CN}$;e) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;f) $-\text{Hal}$ 로; 및g) $-\text{CF}_3$ 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는(B) a) C_{1-6} 알킬;b) $-\text{OR}^9$;c) $-\text{CN}$;d) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;e) $-\text{Hal}$ 로; 및f) $-\text{CF}_3$ 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬; 또는(C) a) C_{1-6} 알킬;b) C_{3-6} 사이클로알킬;c) $-\text{OR}^9$;d) $-\text{CN}$;

e) $-S(O)_nR^9$;

f) -할로; 및

g) $-CF_3$

으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로 사이클릴이고;

 R^5 는:(A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;b) C_{3-6} 헤테로사이클릴;c) $-OR^9$;d) $-CN$;e) $-S(O)_nNR^7R^8$;f) $-S(O)_nR^9$;

g) -할로; 및

h) $-CF_3$

으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 헤테로사이클릴;

(B) $-OR^9$;(C) $-CN$;(D) $-CF_3$;

(E) -할로;

(F) $-S(O)_nNR^7R^8$;(G) $-S(O)_nR^9$; 및(H) $-NR^7R^8$

로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 C_{3-12} 사이클로알킬이고;

 W 는:a) C_{1-6} 알킬;b) C_{3-6} 사이클로알킬;c) $-OR^9$;d) $-CN$;e) $-CF_3$;

f) -할로;

g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;h) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$; 및i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$

로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C_{3-12} 사이클로알킬, 또는 알키닐이고;

 R^6 은:(A) $-\text{OH}$;(B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;b) $-\text{OR}^9$;c) $-\text{CN}$;d) $-\text{CF}_3$; 및

e) -할로

로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 메틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실;

(C) C_{3-6} 사이클로알킬; 및(D) $-\text{CF}_3$

으로부터 선택되고;

 R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로:(A) $-\text{H}$;(B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;b) $-\text{OR}^9$;c) $-\text{CN}$; 및

d) -할로

로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; 및(C) C_{3-6} 사이클로알킬

로부터 독립적으로 선택되거나;

R^7 및 R^8 은, 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 탄소수 3 내지 6의 포화 환을 형성하고, 여기서 상기 포화 환의 하나의 탄소 원자는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^9-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있고;

 R^9 은:(A) $-\text{H}$;(B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

c) $-\text{CN}$;d) $-\text{CF}_3$;e) $-\text{ halo}$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$; 또는(C) $\text{C}_{3-6}\text{alkyl}$ 로 알킬

로부터 선택되고;

 n 은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

 R^1 은: $-\text{CN}$; $-\text{S(O)}_n\text{R}^6$; $-\text{S(O)}_n\text{NR}^7\text{R}^8$; $-\text{N(H)S(O)}_n\text{R}^6$; 또는 $-\text{S(O)(NH)R}^6$ 이고;

여기서,

 R^6 은:(A) a) $\text{C}_{3-6}\text{alkyl}$ 로 알킬;b) $-\text{OR}^9$; 및c) $-\text{CN}$

으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 메틸 또는 프로필; 또는

(B) $\text{C}_{3-6}\text{alkyl}$ 로 알킬이고; R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로:(A) $-\text{H}$; 또는(B) $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ 이고; R^9 은:(A) $-\text{H}$;(B) $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$; 또는(C) $\text{C}_{3-6}\text{alkyl}$ 로 알킬

로부터 선택되고;

 n 은 1 또는 2인,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로:

- (A) $-H$; 및
- (B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;
- b) $-OR^9$; 또는
- c) $-Hal$

로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬

로부터 선택되거나;

R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 카보사이클릭 환을 형성하거나;

R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 헥테로사이클릭 환을 형성하고;

R^9 은:

- (A) $-H$; 및
- (B) C_{1-3} 알킬

로부터 선택되는,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^4 는:

- (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;
- b) 4, 5 또는 6원 헥테로사이클릴;
- c) $-OR_9$;
- d) $-CN$;
- e) $-Hal$; 및
- f) $-CF_3$

으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는

- (B) a) C_{1-6} 알킬;

- b) $-OR^9$;
- c) $-CN$;
- d) $-Hal$; 및

e) $-CF_3$

으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로서, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬의 하나의 탄소는 $-O-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있는 C_{3-6} 사이클로알킬;

(C) 페닐; 또는

(D) 4, 5 또는 6원 헤테로사이클릴이고;

 R^9 는:(A) $-H$; 및(B) C_{1-3} 알킬

로부터 선택되는,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

 R^5 는a) C_{1-6} 알킬;b) C_{3-6} 사이클로알킬;c) $-OR^9$;d) $-CN$;e) $-CF_3$;f) $-Hal$; 및g) $-NR^7R^8$

로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

 R^7 , R^8 및 R^9 는(A) $-H$; 및(B) C_{1-3} 알킬

로부터 각각 독립적으로 선택되는,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

 W 는:a) C_{1-6} 알킬;b) C_{3-6} 사이클로알킬;

c) $-OR^9$;d) $-CN$;e) $-CF_3$;f) $-Halogen$;g) $-NR^7R^8$;h) $-C(=O)OR^9$; 및i) $-C(=O)N(R^9)_2$

로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 페닐, 페리디닐, 페리미디닐, 페페리디닐, 페페리지닐, 페라지닐 또는 C_{3-12} 사이클로알킬이고;

R^7 , R^8 및 R^9 는:

(A) $-H$; 및(B) C_{1-3} 알킬

로부터 각각 선택되는,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1 은:

$-S(=O)_nR^6$;

$-S(=O)_nNR^7R^8$; 또는

$-S(=O)(NH)R^6$ 이고;

R^2 및 R^3 은:

(A) $-H$; 및(B) C_{1-3} 알킬

로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는:

(A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

b) 4, 5, 또는 6원 헤테로사이클릴;

c) $-OR^9$;d) $-CN$;e) $-Halogen$; 및f) $-CF_3$

으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

(B) a) C_{1-6} 알킬;
 b) $-OR_9$;
 c) $-CN$;
 d) $-Hal$; 및
 e) $-CF_3$

으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬;

(C) 폐닐; 또는
 (D) 5 또는 6원 헤테로사이클릴이고;

R^5 는:

(A) a) C_{1-6} 알킬;
 b) C_{3-6} 사이클로알킬;
 c) $-OR^9$;
 d) $-CN$;
 e) $-CF_3$; 및
 f) $-Hal$

로부터 선택된 1 또는 2개 그룹으로 임의로 치환된 폐닐; 또는

(B) a) C_{1-6} 알킬;
 b) C_{3-6} 사이클로알킬;
 c) $-OR^9$;
 d) $-CN$;
 e) $-CF_3$;
 f) $-Hal$; 및
 g) $-NR^7R^8$

로부터 선택된 1, 2 또는 3개 그룹으로 각각 임의로 치환된 퍼리디닐 또는 퍼리미디닐이고;

W 는:

a) C_{1-6} 알킬;
 b) C_{3-6} 사이클로알킬;
 c) $-OR^9$;
 d) $-CN$;
 e) $-CF_3$;

f) -할로;

g) $\text{-NR}^7\text{R}^8$ h) -C(O)OR^9 ; 및i) $\text{-C(O)N(R}^9\text{)}_2$

로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 페닐, 퍼리디닐, 퍼리미디닐, 퍼페리디닐 또는 C_{3-12} 사이클로알킬이고;

 R^6 은:(A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;b) -OR^9 및b) -CN

으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 메틸 또는 프로필; 또는

(B) C_{3-6} 사이클로알킬이고; R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로:(A) -H ; 또는(B) C_{1-3} 알킬이고;

n은 2인,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

 R^1 은 $-\text{S(O)}_n\text{R}^6$ 또는 $-\text{S(O)}_n\text{NR}^7\text{R}^8$ 이고; R^2 및 R^3 은 H 이고; R^4 는:(A) C_{3-6} 사이클로알킬, $-\text{CF}_3$, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는(B) C_{1-6} 알킬, $-\text{CN}$, 및 할로로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; 또는

(C) 5원 헤테로사이클릴이고;

 R^5 는:a) C_{1-6} 알킬;b) C_{3-6} 사이클로알킬;c) -OR^9 ;

d) $-CF_3$; 및

e) $-NR^7R^8$

로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 피리미디닐이고;

W는 폐닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피페리디닐이고;

R^6 은 메틸 또는 프로필이고;

R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로:

(A) $-H$; 또는

(B) C_{1-3} 알킬이고;

n은 2인,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^1 은 $-S(O)_2Me$ 또는 $-S(O)_2NR^7R^8$ 이고;

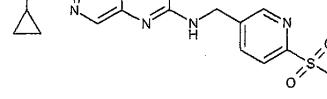
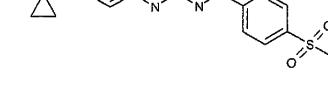
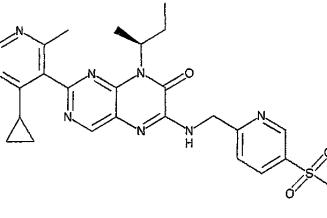
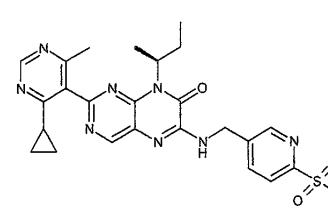
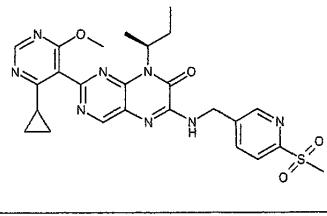
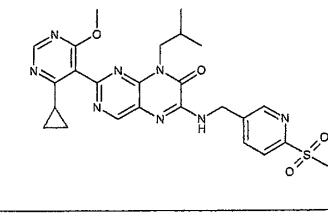
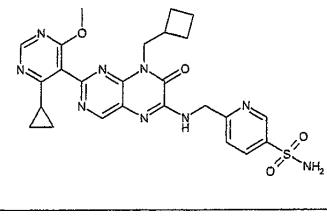
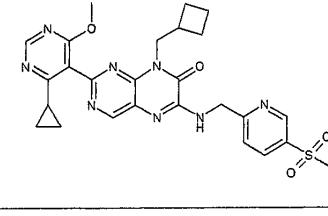
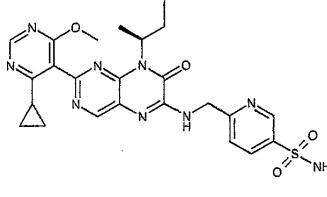
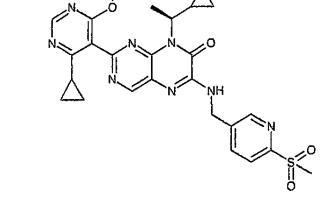
R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 Me인,

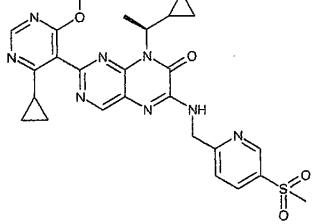
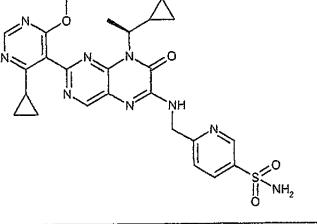
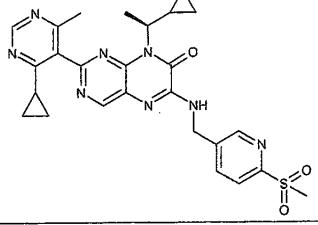
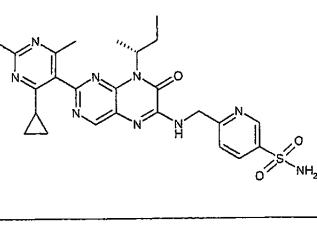
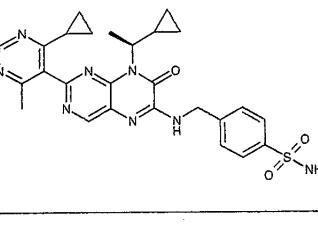
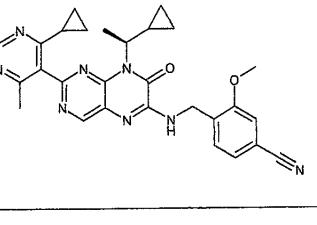
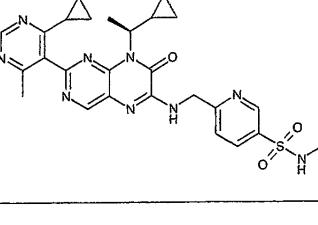
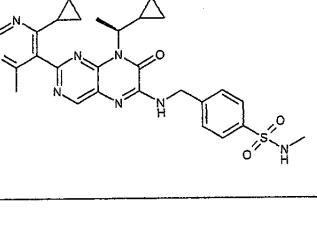
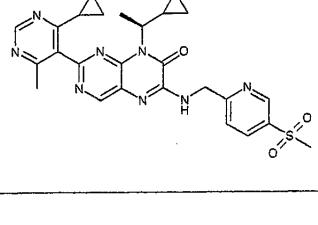
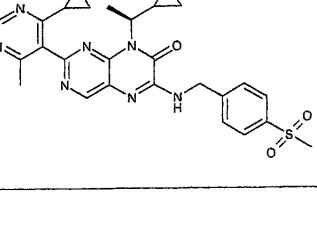
화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

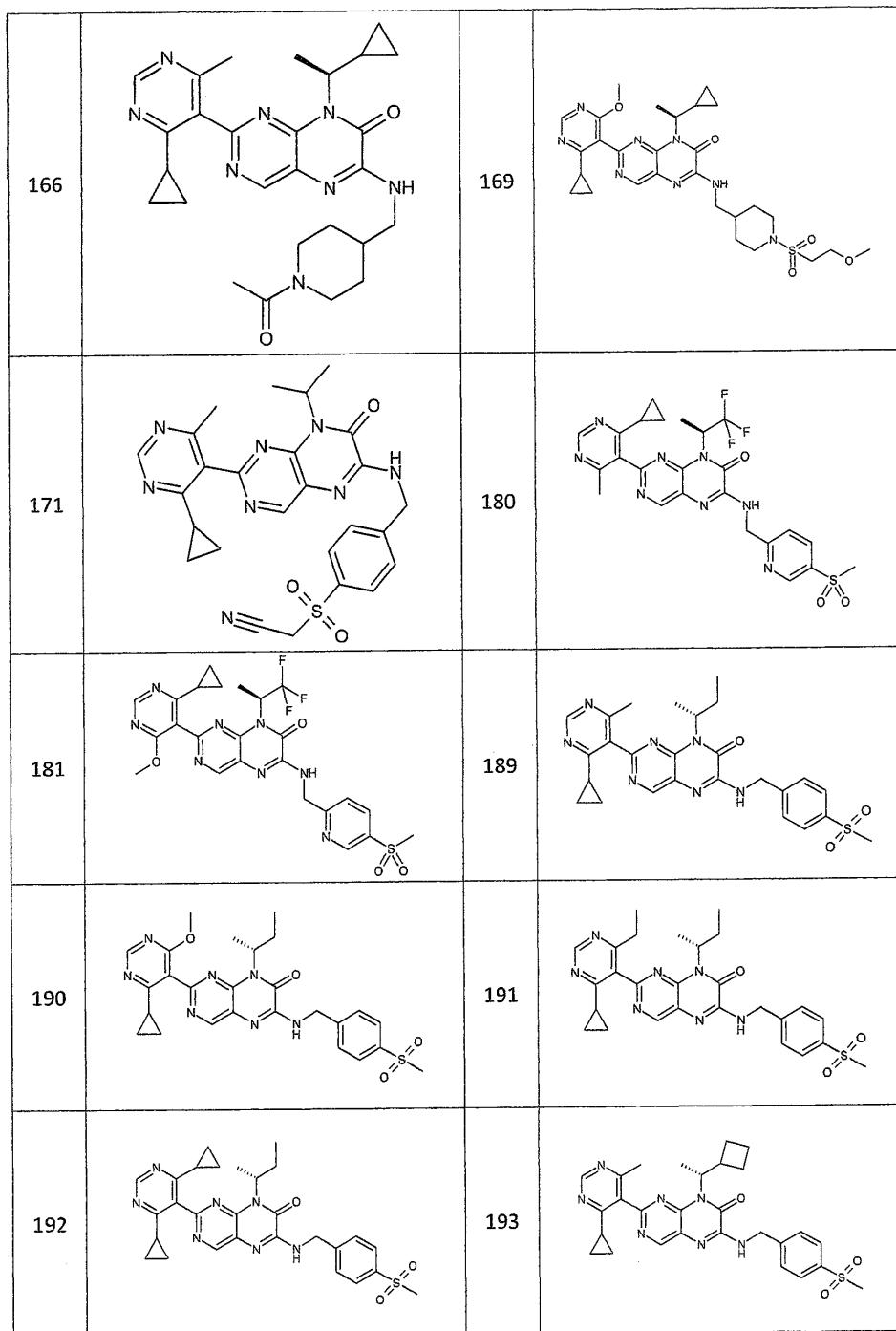
제1항에 있어서, 아래의 표에 나타낸 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

실시예	구조	실시예	구조
14		23	
26		46	
49		93	
94		95	

96		97	
98		99	
102		107	
116		118	
122		123	

125		126	
128		129	
132		133	
134		135	
136		137	

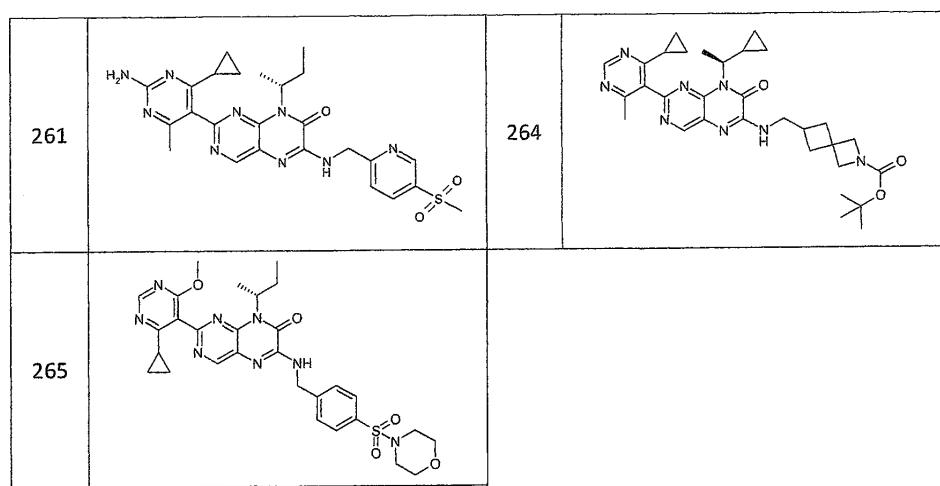
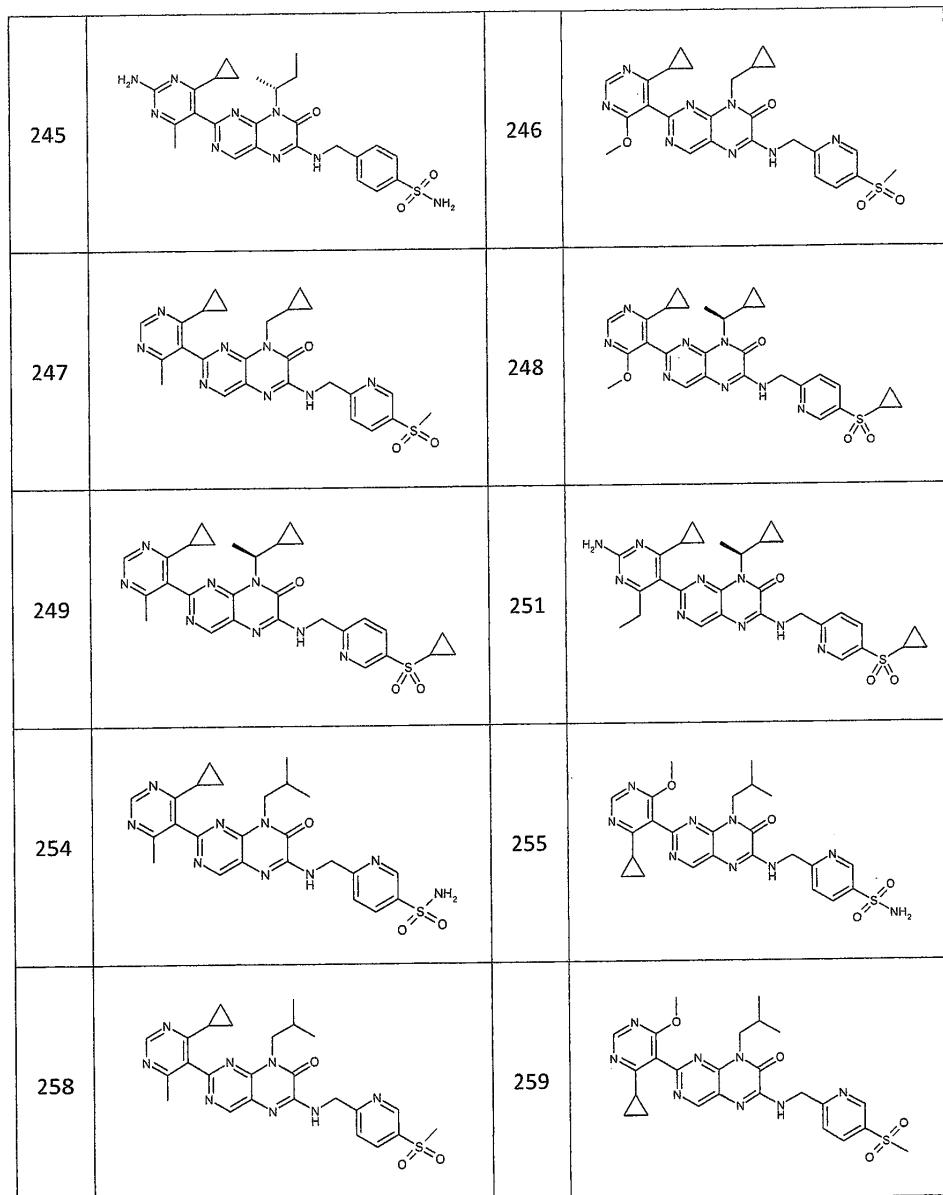
145		147	
149		150	
151		155	
159		160	
164		165	

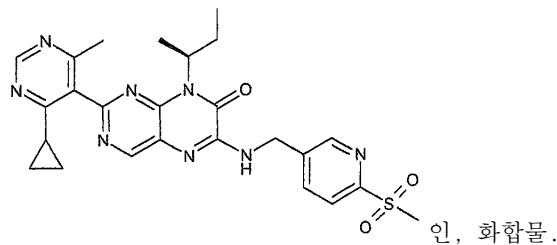


194		195	
196		200	
201		202	
203		204	
205		208	

209		210	
212		214	
215		216	
225		226	
229		230	

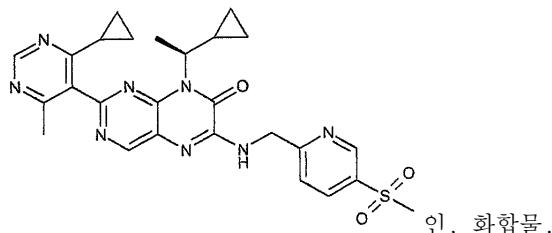
232		234	
235		236	
238		239	
241		242	
243		244	





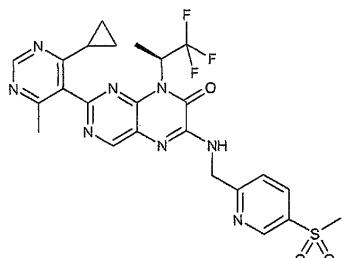
제1항에 있어서, 상기 화합물이
인, 화합물.

청구항 12



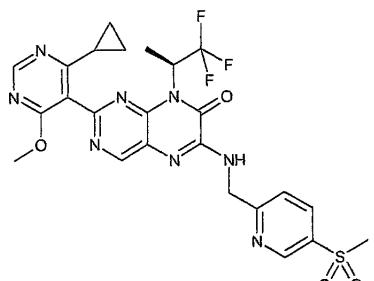
제1항에 있어서, 상기 화합물이
인, 화합물.

청구항 13



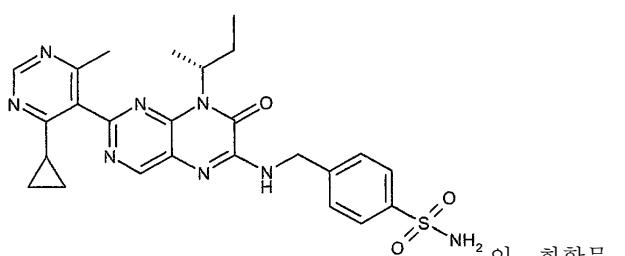
제1항에 있어서, 상기 화합물이
인, 화합물.

청구항 14



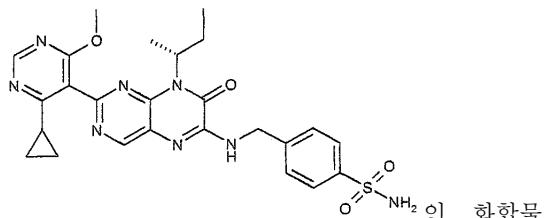
제1항에 있어서, 상기 화합물이
인, 화합물.

청구항 15



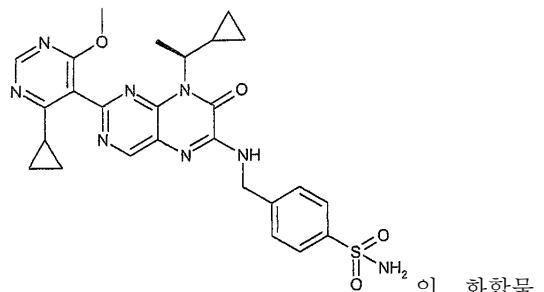
제1항에 있어서, 상기 화합물이
인, 화합물.

청구항 16



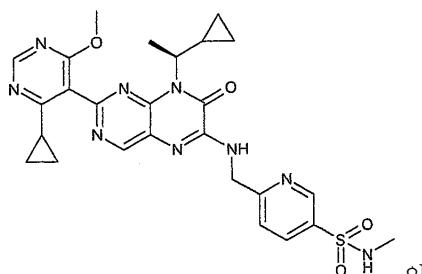
제1항에 있어서, 상기 화합물이

청구항 17



제1항에 있어서, 상기 화합물이

청구항 18



제1항에 있어서, 상기 화합물이

청구항 19

제11항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항, 제2항 및 제7항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 환자의 자가면역 질환 또는 알레르기 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 알레르기 장애가 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 루푸스 신염(lupus nephritis), 경피증(scleroderma), 천식(asthma), 알레르기성 비염(allergic rhinitis), 알레르기성 습진(allergic eczema), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), I형 당뇨병(type I diabetes), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 이식편 대 숙주 질환(graft versus host disease), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 반응성 관절염(reactive arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis) 및 비-방사선투과 척추관절증(non-radiographic spondyloarthropathy)으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 ROR γ 의 활성을 조절하는 신규 화합물 및 이의 약제로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

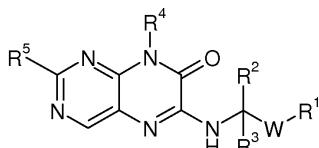
[0002] ROR γ (레티노산 수용체 관련 오르판 수용체 감마(retinoic acid receptor related orphan receptor gamma))("ROR γ t"라고도 함)는 스테로이드 호르몬 수용체 수퍼파밀리(superfamily)에 속하는 전사 인자이다(참조: Jetten 2006, Adv. Dev Biol. 16 : 313-355). ROR γ 는, T 세포의 분화, 및 Th₁₇ 세포로 명명되는 T 세포의 서브셋(subset)으로부터의 인터류킨 17(IL-17)의 분비에 요구되는 전사 인자로서 확인되었다(Ivanov, Cell 2006, 126, 1121-1133). 만성 염증성 질환의 치료를 위한 ROR γ 표적화된 치료요법의 사용을 위한 근거(rationale)는, 건선, 강직성 척추염, 류머티스 관절염, 다발성 경화증 및 크론병을 포함하는 여러 자가면역 질환의 발병(pathogenesis)의 개시 및 진행에 기여한다는 신생 증거(emerging evidence)에 근거한다(참조: Miossec, Nature Drug Discovery 2012, 11, 763-776; 및 Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536). 건선에 있어서 IL-17 및 이의 수용체 IL-17RA에 대해 중화 항체를 사용한 최근의 임상 시험의 결과(Leonardi 2012, New England Journal of Medicine, 366, 1190-1199; Papp 2012, New England Journal of Medicine 366, 1181-1189)는 당해 질환의 발병에서의 IL-17의 역할을 강조한다. 이처럼, 활성화된 Th₁₇ T 세포로부터의 ROR γ 의 억제를 통한 IL-17 분비의 약화는 유사한 치료 이득을 제공할 수 있다.

발명의 내용

발명의 요약

[0004] 본 발명은 신규한 부류의 헤테로방향족 화합물 및 이의 제조 및 사용 방법을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 I의 구조를 갖고 이들 치환체 그룹은 본 명세서에 정의되어 있다:

[0005] 화학식 I



[0006]

[0007] 이들 화합물은 ROR γ 에서 우수한 조절(modulatory) 효과를 나타내므로, 이들 화합물은 자가면역 및 알레르기 장애의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명

사용되는 정의 및 규약

[0010] 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않은 용어는 전체 기재사항 및 전체 맥락을 감안하여 당해 분야의 숙련가에게 명백한 의미를 갖는다.

[0011] 본 명세서에 사용된 하기 정의들은 별도의 언급이 없는 한 적용된다:

[0012] 접두사 C_{x-y}(여기서, x 및 y는 각각 자연수이다)의 사용은, 직접적으로 명시되고 언급된 전체 쇄 또는 환 구조 또는 쇄 및 환 구조의 조합이 탄소 원자의 개수인 y의 최대 및 x의 최소로 이루어질 수 있음을 나타낸다.

[0013] 일반적으로, 2개 이상의 서브그룹을 포함하는 그룹에 있어서, 별도의 언급이 없는 한 마지막에 명명되는 서브그룹은 라디칼 부착 지점이며, 예를 들면, 치환체 "아릴-C₁₋₃-알킬"은 C₁₋₃-알킬-그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하고, 상기 C₁₋₃-알킬-그룹은 코어(core)에 결합되거나 치환체가 부착되어 있는 그룹에 결합된다. 그러나, 결합이 처음에 명명되는 서브그룹 직전에 묘사되는 경우, 당해 처음에 명명되는 서브그룹은 라디칼 부착 지점이며, 예를 들면, 치환체 "-S(O)_nC₁₋₆알킬"은 S(O)_n 그룹에 결합된 C₁₋₆-알킬-그룹을 의미하고, 상기 S(O)_n 그룹은 코어에 결합되거나 치환체가 부착되어 있는 그룹에 결합된다.

[0014] 알킬은 직쇄(비분지) 형태 및 분지 형태 둘 다로 존재할 수 있는 1가 포화 탄화수소 쇄를 의미한다. 알킬이 치환되는 경우, 치환은 각각의 경우 일치환 또는 다치환에 의해 모두 수소-함유 탄소 원자 상에서 서로 독립적으

로 발생할 수 있다.

[0015] 예를 들면, 용어 "C₁₋₅알킬"은 예를 들면 H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- 및 H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-을 포함한다.

[0016] 알킬의 추가의 예는 메틸 (Me; -CH₃), 에틸 (Et; -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-프로필; n-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr; 이소-프로필; -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-부틸; n-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (이소-부틸; i-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (2급-부틸; 2급-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (3급-부틸; t-Bu; -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (이소-펜틸; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-디메틸-1-프로필 (네오-펜틸; -CH₂C(CH₃)₃), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (n-헥실; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 2,3-디메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃), 2,2-디메틸-1-부틸 (-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3,3-디메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂C(CH₃)₃), 2-메틸-1-펜틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-1-펜틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헵틸 (n-헵틸), 2-메틸-1-헥실, 3-메틸-1-헥실, 2,2-디메틸-1-펜틸, 2,3-디메틸-1-펜틸, 2,4-디메틸-1-펜틸, 3,3-디메틸-1-펜틸, 2,2,3-트리메틸-1-부틸, 3-에틸-1-펜틸, 1-옥틸 (n-옥틸), 1-노닐 (n-노닐), 1-데실 (n-데실) 등이다.

[0017] 용어 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등은, 임의의 추가의 정의 없이, 모든 이성체 형태들이 포함되어 있는, 상응하는 개수의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 그룹을 의미한다.

[0018] 알킬에 대한 상기 정의는 알킬이 예를 들면 C_{x-y}알킬아미노 또는 C_{x-y}알콕시와 같이 또 다른(조합된) 그룹의 일부인 경우에도 적용된다.

[0019] 알킬과는 달리, 알케닐은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 적어도 2개의 탄소 원자들로 이루어지며, 이때 적어도 2개의 인접하는 탄소 원자들은 C-C 이중 결합에 의해 함께 연결되고 탄소 원자는 단지 하나의 C-C 이중 결합의 일부일 수 있다. 상기 정의된 알킬이 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는 경우, 인접하는 탄소 원자들 상의 2개의 수소 원자는 정규적으로 제거되고 자유 원자가는 포화되어 제2 결합을 형성하여, 상응하는 알케닐이 형성된다.

[0020] 알케닐은 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 또는 E 또는 Z 배향으로 임의로 존재할 수 있다.

[0021] 알킬과는 달리, 알키닐은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 적어도 2개의 탄소 원자들로 이루어지며, 이때 적어도 2개의 인접하는 탄소 원자들은 C-C 삼중 결합에 의해 함께 연결된다. 상기 정의된 알킬이 적어도 2개의 탄소 원자를 갖는 경우, 인접하는 탄소 원자들에서 각각의 경우 2개의 수소 원자는 정규적으로 제거되고 자유 원자가는 포화되어 2개의 추가의 결합을 형성하여, 상응하는 알키닐이 형성된다.

[0022] 할로알킬(할로알케닐, 할로알키닐)은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 탄화수소 쇄의 하나 이상의 수소를 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자에 의해 서로 독립적으로 대체함으로써, 사전 정의된 알킬(알케닐, 알키닐)로부터 유도된다. 할로알킬(할로알케닐, 할로알키닐)이 추가로 치환되어야 하는 경우, 치환은 각각의 경우 일치환 또는 다치환 형태로 모두 수소-함유 탄소 원자 상에서 서로 독립적으로 발생할 수 있다.

[0023] 할로알킬(할로알케닐, 할로알키닐)의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHFCF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃, -CHFCH₂CF₃ 등이다.

[0024] 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드 원자를 의미한다.

[0025] 용어 "사이클로알킬"은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 비방향족 3 내지 12원(바람직하게는, 3 내지 6원) 모노사이클릭 카보사이클릭 라디칼 또는 비방향족 6 내지 10원 융합된(fused) 바이사이클릭, 브릿지

된(bridged) 바이사이클릭, 프로펠레인(propellane) 또는 스피로사이클릭 카보사이클릭 라디칼을 의미한다. C_{3-12} 사이클로알킬은 포화 또는 부분적으로 불포화될 수 있고, 카보사이클은 안정한 구조의 창출을 초래하는 임의의 원소 사이클에 의해 부착될 수 있다. 3 내지 10원 모노사이클릭 카보사이클의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵타닐, 사이클로헵테닐, 및 사이클로헥사논을 포함한다. 6 내지 10원 융합된 바이사이클릭 카보사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로[3.3.0]옥탄, 비사이클로[4.3.0]노난, 및 비사이클로[4.4.0]데카닐(데카하이드로나프탈레닐)을 포함한다. 6 내지 10원 브릿지된 바이사이클릭 카보사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 비사이클로[2.2.2]헵타닐, 비사이클로[2.2.2]옥타닐, 및 비사이클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다. 6 내지 10원 프로펠레인 카보사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 [1.1.1.]프로펠레인, [3.3.3]프로펠레인 및 [3.3.1]프로펠레인을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 6 내지 10원 스피로사이클릭 카보사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 스피로[3,3]헵타닐, 스피로[3,4]옥타닐 및 스피로[4,4]헵타닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0026]

용어 "헤테로사이클릴"은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 2 내지 10개의 탄소 원자 및 NH, NR', 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서 R'는 C_{1-6} 알킬이고 안정한 비방향족 4 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼 또는 안정한 비방향족 6 내지 11원 융합된 바이사이클릭, 브릿지된 바이사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤�테로사이클릭 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클은 완전 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 하나의 양태에서 헤�테로사이클은 C_{3-6} 헤테로사이클, 즉, 3 내지 6개의 환 탄소 원자를 함유하는 헤�테로사이클이다. 비방향족 모노사이클릭 헤�테로사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-1-람다₆-티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 아제피닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 융합된 바이사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로벤조푸라닐, 및 옥타하이드로벤조티오페닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 브릿지된 바이사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 2-아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 및 3-아자비사이클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 스피로사이클릭 헤�테로사이클릭 라디칼의 비제한적인 예는 7-아자-스피로[3,3]헵타닐, 7-스피로[3,4]옥타닐, 및 7-아자-스피로[3,4]옥타닐을 포함한다. 황 및 질소는 모든 가능한 산화 단계에 임의로 존재할 수 있다(황 → 설포옥사이드 $-SO^-$, 설픈 $-SO_2^-$; 질소 → N-옥사이드).

[0027]

용어 "아릴"은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 6 내지 14개의 탄소 환 원자를 함유하는 방향족 탄화수소 환(예를 들면, C_{6-14} 아릴, 바람직하게는 C_{6-10} 아릴)을 의미한다. 용어 C_{6-14} 아릴은 모노사이클릭 환, 융합된 환 및 바이사이클릭 환을 포함하며, 이때 상기 환 중의 적어도 하나는 방향족이다. C_{6-14} 아릴의 비제한적인 예는 페닐, 인다닐, 인데닐, 벤조사이클로부타닐, 디하이드로나프틸, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 벤조사이클로헵타닐 및 벤조사이클로헵테닐을 포함한다.

[0028]

본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 사용하거나 조합하여 사용하는 경우, 2 내지 10개의 탄소 원자 및 N, NH, NR', O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 환 원자를 함유하는 헤테로방향족 환 시스템을 의미하며, 이때 R'은 C_{1-6} 알킬이고 방향족 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 및 방향족 7 내지 11원 헤테로아릴 바이사이클릭 또는 융합된 환을 포함하고, 여기서 상기 환의 적어도 하나는 방향족이다. 5 내지 6원 모노사이클릭 헤�테로아릴 환의 비제한적인 예는 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 및 푸리닐을 포함한다. 7 내지 11원 헤�테로아릴 바이사이클릭 또는 융합된 환의 비제한적인 예는 벤즈이미다졸릴, 1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온, 퀴놀리닐, 디하이드로-2H-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 및 이미다조[4,5-b]피리디닐을 포함한다. 황 및 질소는 모든 가능한 산화 단계에 임의로 존재할 수 있다 (황 → 설포옥사이드 $-SO^-$, 설픈 $-SO_2^-$; 질소 → N-옥사이드).

[0029]

본 발명의 화합물은 당해 기술분야의 숙련가에게 인지된 바와 같이 화학적으로 안정한 것으로 고려되는 화합물만이다. 예를 들면, "댕글링 원자가(dangling valency)", 또는 탄소음이온(carbanion)을 갖는 화합물은 본 명

세서에 기재된 본 발명의 방법에 의해 고려되는 화합물이 아니다.

[0030] 구체적으로 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 걸쳐, 제공된 화학식 또는 명칭은, 토토며 및 모든 입체이성체, 광학이성체 및 기하이성체(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체, E/Z 이성체 등) 및 이의 라세미체; 및 별개의 거울상이성체들의 상이한 비율들의 혼합물, 부분입체이성체들의 혼합물, 또는 이러한 이성체 및 거울상이성체가 존재하는 상기한 형태들 중의 임의의 것들의 혼합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매를 갖는 이의 상응하는 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태를 포함하는 염을 포함할 것이다.

[0031] 본 발명의 화합물은 또한 이의 동위원소-표지된 형태를 포함한다. 본 발명의 병용물의 활성 제제의 동위원소-표지된 형태는, 상기 활성 제제의 하나 이상의 원자들이 보통 자연적으로 발견되는 상기 원자의 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 상기 활성 제제와 동일하다. 용이하게 입수 가능하며 잘 확립된 절차에 따라 본 발명의 병용물의 활성 제제로 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 을 각각 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원소들의 기타 동위원소 중 하나 이상을 함유하는 본 발명의 병용물, 이의 프로드럭, 또는 약제학적으로 허용되는 염의 활성 제제는 본 발명의 범주내에 있는 것으로 고려된다.

[0032] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 안전한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비에 상응하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 나타내기 위해 본 명세서에 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도되는 염을 포함한다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-석신산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄솔폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-황산 및 벤젠솔폰산을 포함한다. 옥살산과 같은 기타 산은, 그 자체가 약제학적으로 허용되지 않는 한, 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 수득시에 중간체로서 유용한 염의 제조시에 사용될 수 있다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등과 같은 금속으로부터의 양이온에 의해 형성될 수 있다(참조: Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

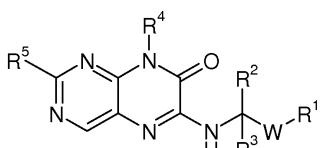
[0033] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 모이어티(moiety)를 함유하는 모 화합물(parent compound)로부터 통상의 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물과 같은 유기 희석액 중에서, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태들을 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0034] 본 발명의 목적상 치료적 유효량은 질병의 증상을 제거하거나 이들 증상을 경감시킬 수 있거나, 또는 치료되는 환자의 수명을 연장시키는 물질의 양을 의미한다.

본 발명의 양태들

[0036] 본 발명의 일반적인 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0037] 화학식 I



[0038]

[0039] 위의 화학식 I에서,

[0040] R¹은:

[0041] -CN;

[0042] $-S(O)_nR^6;$ [0043] $-S(O)_nNR^7R^8;$ [0044] $-S(O)(NR^9)R^6;$ [0045] $-N(R^9)C(O)R^6;$ [0046] $-N(R^9)C(O)OR^6;$ [0047] $-N(R^9)S(O)_nR^6;$ [0048] $-C(O)OR^9;$ [0049] $-C(O)NR^7R^8;$ 또는[0050] $-C(O)R^9$ 이고; 또는[0051] R^1 의 R^6 , R^7 , R^8 또는 R^9 는 W 상에서 환화되어 환을 형성할 수 있고;[0052] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로:[0053] (A) $-H;$ [0054] (B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;[0055] b) $-OR^9;$ [0056] c) $-CN;$ [0057] d) $-CF_3;$ [0058] e) $-Halogen;$ [0059] f) $-C(O)OR^9;$ [0060] g) $-C(O)N(R^9)_2;$ [0061] h) $-S(O)_nR^9;$ 및[0062] i) $-S(O)_nNR^7R^8$ [0063]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬;[0064] (C) C_{3-6} 사이클로알킬; 또는[0065] (D) C_{3-6} 헤테로사이클릴이고; 또는[0066] R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 카보사이클릭 환을 형성하거나;[0067] R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 헤테로사이클릭 환을 형성하거나;[0068] R^2 또는 R^3 은 W 상에서 환화되어 환을 형성할 수 있고;[0069] R^4 는:

[0070] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0071] b) C_{3-6} 헵테로사이클릴;

[0072] c) $-OR^9$;

[0073] d) $-CN$;

[0074] e) $-S(O)_nR^9$;

[0075] f) -할로; 및

[0076] g) $-CF_3$

[0077] 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0078] (B) a) C_{1-6} 알킬;

[0079] b) $-OR^9$;

[0080] c) $-CN$;

[0081] d) $-S(O)_nR^9$;

[0082] e) -할로; 및

[0083] f) $-CF_3$

[0084] 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬; 또는

[0085] (C) a) C_{1-6} 알킬;

[0086] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0087] c) $-OR^9$;

[0088] d) $-CN$;

[0089] e) $-S(O)_nR^9$;

[0090] f) -할로; 및

[0091] g) $-CF_3$

[0092] 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0093] R^5 는:

[0094] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0095] b) C_{3-6} 헵테로사이클릴;

[0096] c) $-OR^9$;

[0097] d) $-CN$;

[0098] e) $-S(O)_nNR^7R^8$;

[0099] f) $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$;

[0100] g) -할로; 및

[0101] h) $-\text{CF}_3$

[0102] 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 혜테로사이클릴; 또는

[0103] (B) $-\text{OR}^9$;

[0104] (C) $-\text{CN}$;

[0105] (D) $-\text{CF}_3$;

[0106] (E) -할로;

[0107] (F) $-\text{S(O)}_n\text{NR}^7\text{R}^8$;

[0108] (G) $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$; 및

[0109] (H) $-\text{NR}^7\text{R}^8$

[0110]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 혜테로아릴, 혜테로사이클릴 또는 C_{3-12} 사이클로알킬이고;

[0111] W 는:

[0112] a) C_{1-6} 알킬;

[0113] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0114] c) $-\text{OR}^9$;

[0115] d) $-\text{CN}$;

[0116] e) $-\text{CF}_3$;

[0117] f) -할로;

[0118] g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

[0119] h) $-\text{C(O)}\text{OR}^9$; 및

[0120] i) $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^9)_2$

[0121]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 혜테로아릴, 혜테로사이클릴, C_{3-12} 사이클로알킬, 또는 알키닐이고;

[0122] R^6 은:

[0123] (A) $-\text{OH}$;

[0124] (B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0125] b) $-\text{OR}^9$;

[0126] c) $-\text{CN}$;

[0127] d) $-CF_3$; 및

[0128] e) -할로

[0129]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0130] (C) C_{3-6} 사이클로알킬; 및

[0131] (D) $-CF_3$;

[0132]으로부터 선택되고;

[0133] R^7 및 R^8 은:

[0134] (A) $-H$;

[0135] (B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0136] b) $-OR^9$;

[0137] c) $-CN$;

[0138] d) -할로

[0139]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬;

[0140] (C) C_{3-6} 사이클로알킬

[0141]로부터 독립적으로 선택되거나;

[0142] R^7 및 R^8 은, 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 탄소수 3 내지 6의 포화 환을 형성하고, 여기서 상기 포화 환의 하나의 탄소 원자는 $-O-$, $-NR^9-$ 또는 $-S(O)_n-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있고;

[0143] R^9 은:

[0144] (A) $-H$;

[0145] (B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0146] b) $-OR^9$;

[0147] c) $-CN$;

[0148] d) $-CF_3$; 및

[0149] e) -할로

[0150]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; 또는

[0151] (C) C_{3-6} 사이클로알킬

[0152]로부터 선택되고;

[0153] n 은 0, 1 또는 2이다.

[0154] 각종 치환체 정의를 내에의 추가의 하위양태들은 다음을 포함한다:

[0155] R^1 그룹 양태

[0156] (1) R^1 은:

[0157] $-CN$,

[0158] $-S(O)_nR^6$,

[0159] $-S(O)_nNR^7R^8$;

[0160] $-N(H)S(O)_nR^6$; 또는

[0161] $-S(O)(NH)R^6$]고;

[0162] 여기서,

[0163] R^6 은:

[0164] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0165] b) $-OR^9$; 및

[0166] c) $-CN$

[0167] 으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; 또는

[0168] (B) C_{3-6} 사이클로알킬이고;

[0169] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로:

[0170] (A) $-H$; 또는

[0171] (B) C_{1-3} 알킬]고;

[0172] R^9 은:

[0173] (A) $-H$;

[0174] (B) C_{1-3} 알킬; 또는

[0175] (C) C_{3-6} 사이클로알킬

[0176]로부터 선택되고;

[0177] n 은 1 또는 2이다.

[0178] (2) R^1 은:

[0179] $-S(O)_nR^6$,

[0180] $-S(O)_nNR^7R^8$, 또는

[0181] $-S(O)(NH)R^6$]고;

[0182] 여기서,

[0183] R^6 은:

[0184] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0185] b) $-OR^9$; 및

[0186] c) $-CN$

[0187] 으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬; 또는

[0188] (B) C_{3-6} 사이클로알킬이고;

[0189] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로:

[0190] (A) $-H$; 또는

[0191] (B) C_{1-3} 알킬이고;

[0192] R^9 는

[0193] (A) $-H$;

[0194] (B) C_{1-3} 알킬; 또는

[0195] (C) C_{3-6} 사이클로알킬

[0196]로부터 선택되고;

[0197] n 은 1 또는 2이다.

[0198] (3) R^1 은 $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_nNR^7R^8$ 또는 $-S(O)(NH)R^6$ 이고;

[0199] R^6 은 C_{1-3} 알킬이고;

[0200] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로:

[0201] (A) $-H$; 또는

[0202] (B) C_{1-3} 알킬이고;

[0203] n 은 2이다.

R^2 및 R^3 그룹 양태

[0205] (1) R^2 및 R^3 은:

[0206] (A) $-H$;

[0207] (B) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0208] b) $-OR^9$; 또는

[0209] c) $-Hal$ 로

[0210]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬

[0211]로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0212] R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 카보사이클릭 환을 형성하거나;

[0213] R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

[0214] R^9 는:

[0215] (A) $-H$; 및

[0216] (B) C_{1-3} 알킬

[0217]로부터 선택된다.

[0218] (2) R^2 및 R^3 은

[0219] (A) -H; 및

[0220] (B) C_{1-3} 알킬;

[0221]로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0222] (3) R^2 및 R^3 은 H이다.

R^4 그룹 양태

[0224] (1) R^4 는:

[0225] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0226] b) 4, 5 또는 6원 헤테로사이클릴;

[0227] c) $-OR_9$;

[0228] d) $-CN$;

[0229] e) -할로; 및

[0230] f) $-CF_3$

[0231]으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는

[0232] (B) a) C_{1-6} 알킬;

[0233] b) $-OR^9$;

[0234] c) $-CN$;

[0235] d) -할로; 및

[0236] e) $-CF_3$

[0237]으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬(여기서, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬의 하나의 탄소는 -O-에 의해 임의로 대체될 수 있다);

[0238] (C) 페닐; 또는

[0239] (D) 4, 5 또는 6원 헤테로사이클릴이고;

[0240] R^9 는:

[0241] (A) -H; 및

[0242] (B) C_{1-3} 알킬

[0243]로부터 선택된다.

[0244] (2) R^4 는:

[0245] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0246] b) 4, 5, 또는 6원 헤테로사이클릴;

[0247] c) $-OR^9$;

[0248] d) $-CN$;

[0249] e) $-Hal$; 및

[0250] f) $-CF_3$

[0251] 으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 $C_{1-6}Alk$; 또는

[0252] (B) a) $C_{1-6}Alk$;

[0253] b) $-OR^9$;

[0254] c) $-CN$;

[0255] d) $-Hal$; 및

[0256] e) $-CF_3$

[0257] 으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 $C_{3-6}Aryl$; 또는

[0258] (C) 폐닐; 또는

[0259] (D) 5 또는 6원 헤테로사이클리이고;

[0260] R^9 는 $C_{1-3}Alk$ 이다.

[0261] (3) R^4 는:

[0262] (A) $C_{3-6}Aryl$, 할로, $-CF_3$, 및 $C_{1-3}Alk$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 $C_{1-6}Alk$; 또는

[0263] (B) $C_{1-6}Alk$, $-CF_3$, 및 할로로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 $C_{3-6}Aryl$; 또는

[0264] (C) 5원 헤테로사이클리이다.

[0265] R^5 그룹 양태

[0266] (1) R^5 는:

[0267] a) $C_{1-6}Alk$;

[0268] b) $C_{3-6}Aryl$;

[0269] c) $-OR^9$;

[0270] d) $-CN$;

[0271] e) $-CF_3$;

[0272] f) $-Hal$; 및

[0273] g) $-NR^7R^8$

[0274]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클리이고;

[0275] R^7 , R^8 및 R^9 는:

[0276] (A) $-H$; 및

[0277] (B) C_{1-3} 알킬

[0278]로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0279] (2) R^5 는:

[0280] (A) a) C_{1-6} 알킬;

[0281] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0282] c) $-OR^9$;

[0283] d) $-CN$;

[0284] e) $-CF_3$; 및

[0285] f) $-Hal$ 로

[0286]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐; 또는

[0287] (B) a) C_{1-6} 알킬;

[0288] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0289] c) $-OR^9$;

[0290] d) $-CN$;

[0291] e) $-CF_3$;

[0292] f) $-Hal$ 로; 및

[0293] g) $-NR^7R^8$

[0294]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0295] R^7 , R^8 및 R^9 는:

[0296] (A) $-H$; 및

[0297] (B) C_{1-3} 알킬

[0298]로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0299] (3) R^5 는:

[0300] a) C_{1-6} 알킬;

[0301] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0302] c) $-OR^9$;

[0303] d) $-CF_3$; 및

[0304] e) $-NR^7R^8$

[0305]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 퍼리디닐 또는 퍼리미디닐이고;

[0306] R^7 및 R^8 은:

[0307] (A) $-H$;

[0308] (B) C_{1-3} 알킬

[0309]로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0310] R^9 는 C_{1-3} 알킬이다.

[0311] (4) R^5 는:

[0312] a) C_{1-3} 알킬;

[0313] b) C_{3-5} 사이클로알킬;

[0314] c) C_{1-3} 알콕시; 및

[0315] d) $-CF_3$

[0316]으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 피리미디닐이다.

W 그룹 양태

[0318] (1) W 는:

[0319] a) C_{1-6} 알킬;

[0320] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0321] c) $-OR^9$;

[0322] d) $-CN$;

[0323] e) $-CF_3$;

[0324] f) $-Hal$ 로;

[0325] g) $-NR^7R^8$;

[0326] h) $-C(O)OR^9$; 및

[0327] i) $-C(O)N(R^9)_2$

[0328]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 피라지닐 또는 C_{3-12} 사이클로알킬이고;

[0329] R^7 , R^8 및 R^9 는:

[0330] (A) $-H$; 및

[0331] (B) C_{1-3} 알킬

[0332]로부터 선택된다.

[0333] (2) W 는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피페리디닐이다.

[0334] 추가의 양태들은 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 W 에 대한 상기 하위양태들의 임의의 가능한 조합을 포함한다.

화학식 I의 추가의 아속 양태들

[0336] 화학식 I의 화합물의 추가의 아속(subgeneric) 양태는 다음을 포함한다:

[0337] (1) 위에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서,

[0338] R^1 은:[0339] $-S(O)_nR^6$,[0340] $-S(O)_nNR^7R^8$, 또는[0341] $-S(O)(NH)R^6$ 이고,[0342] R^2 및 R^3 은:[0343] (A) $-H$; 및[0344] (B) C_{1-3} 알킬

[0345]로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0346] R^4 은:[0347] (A) a) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0348] b) 4, 5, 또는 6원 헤테로사이클릴;

[0349] c) $-OR^9$;[0350] d) $-CN$;[0351] e) $-Hal$; 및[0352] f) $-CF_3$ [0353]으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;[0354] (B) a) C_{1-6} 알킬;[0355] b) $-OR_9$;[0356] c) $-CN$;[0357] d) $-Hal$; 및[0358] e) $-CF_3$ [0359]으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; 또는

[0360] (C) 페닐; 또는

[0361] (D) 5 또는 6원 헤테로사이클릴이고;

[0362] R^5 은:[0363] (A) a) C_{1-6} 알킬;[0364] b) C_{3-6} 사이클로알킬;[0365] c) $-OR^9$;[0366] d) $-CN$;[0367] e) $-CF_3$; 및[0368] f) $-Hal$

[0369]로부터 선택된 1 또는 2개 그룹으로 임의로 치환된 페닐; 또는

[0370] (B) a) $C_{1-6}\text{알킬};$

[0371] b) $C_{3-6}\text{사이클로알킬};$

[0372] c) $-\text{OR}^9;$

[0373] d) $-\text{CN};$

[0374] e) $-\text{CF}_3;$

[0375] f) $-\text{ halo};$ 및

[0376] g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$

[0377]로부터 선택된 1, 2 또는 3개 그룹으로 각각 임의로 치환된 퍼리디닐 또는 퍼리미디닐이고;

[0378] W는:

[0379] a) $C_{1-6}\text{알킬};$

[0380] b) $C_{3-6}\text{사이클로알킬};$

[0381] c) $-\text{OR}^9;$

[0382] d) $-\text{CN};$

[0383] e) $-\text{CF}_3;$

[0384] f) $-\text{ halo};$

[0385] g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$

[0386] h) $-\text{C(O)OR}^9;$ 및

[0387] i) $-\text{C(O)N(R}^9)_2$

[0388]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 각각 임의로 치환된 페닐, 퍼리디닐, 퍼리미디닐, 퍼페리디닐 또는 $C_{3-12}\text{사이클로알킬}^{\text{이고}}$;

[0389] R^6 은:

[0390] (A) a) $C_{3-6}\text{사이클로알킬};$

[0391] b) $-\text{OR}^9$ 및

[0392] b) $-\text{CN}$

[0393]으로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 $C_{1-3}\text{알킬};$ 또는

[0394] (B) $C_{3-6}\text{사이클로알킬}^{\text{이고}};$

[0395] R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로:

[0396] (A) $-\text{H};$ 또는

[0397] (B) $C_{1-3}\text{알킬}^{\text{이고}};$

[0398] n은 2이다.

[0399] (2) 위에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서,

[0400] R^1 은 $-S(O)_nR^6$ 또는 $-S(O)_nNR^7R^8$ 이고;

[0401] R^2 및 R^3 은 H^o 이고;

[0402] R^4 는:

[0403] (A) C_{3-6} 사이클로알킬, $-CF_3$, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 또는

[0404] (B) C_{1-6} 알킬, $-CN$, 및 할로로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; 또는

[0405] (C) 5원 헤테로사이클릴이고;

[0406] R^5 는:

[0407] a) C_{1-6} 알킬;

[0408] b) C_{3-6} 사이클로알킬;

[0409] c) $-OR^9$;

[0410] d) $-CF_3$; 및

[0411] e) $-NR^7R^8$

[0412]로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환된 피리미디닐이고;

[0413] W 는 폐닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피페리디닐이고;

[0414] R^6 은 C_{1-3} 알킬이고;

[0415] R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로:

[0416] (A) $-H$; 또는

[0417] (B) C_{1-3} 알킬이고;

[0418] n 은 2이다.

[0419] (3) 상기 (2)에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서,

[0420] R^5 는:

[0421] a) C_{1-3} 알킬;

[0422] b) C_{3-5} 사이클로알킬; 및

[0423] c) C_{1-3} 알콕시

[0424]로부터 선택된 1 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환된 피리미디닐이고;

[0425] W 는 폐닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피페리디닐이다.

[0426] 본 발명 내의 특정 화합물은, 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

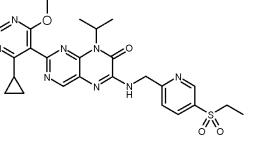
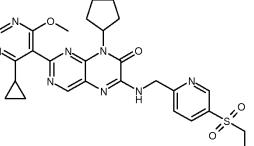
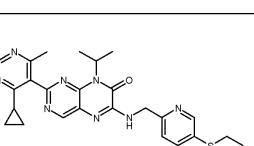
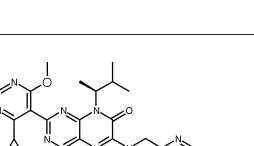
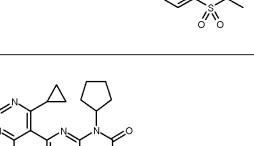
표 1

실시예	구조	RT (분)	m/z [M+H] ⁺	m/z [M-H] ⁻	HPLC 방법
1		1.09	563.7		A
2		0.98	547.4		A
3		1.05	561.4		A

[0427]

4		1.08	565.5		A
5		1.08	563.4		A
6		1.05	549.3		A
7		1.14	575.4		A
8		1.01	551.4		A

[0428]

9		1.03	537.2		A
10		1.04	563.4		A
11		0.91	521.4		A
12		1.07	565.4		A
13		1.11	573.4		A

[0429]

14		1.01	520.3		A
15		1.02	547.4		A
16		1.15	575.4		A
17		1.01	551.4		A
18		1.07	563.4		A

[0430]

19		1.12	561.3		A
20		0.99	535.2		A
21		0.97	535.4		A
22		1.09	565.3	563.3	A
23		1.14	547.4		A

[0431]

24		1.07	565.4		A
25		1.14	575.4		A
26		1.03	536.2		A
27		1.03	549.2	547.1	A
28		2.06	559.4	557.4	B

[0432]

29		0.97	577.4		A
30		0.91	565.4		A
31		1.03	549.2	547.0	A
32		1.89	547.4	545.4	B
33		1.09	565.3	563.3	A

[0433]

34		0.90	567.4		A
35		1.05	537.2		A
36		0.93	585.3	583.3	A
37		1.85	549.4	547.4	B
38		2.06	544.4	542.4	B

[0434]

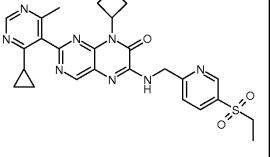
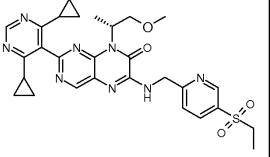
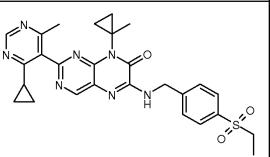
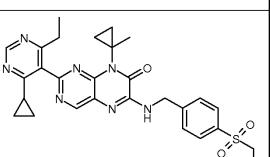
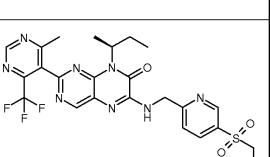
39		0.91	565.4		A
40		0.94	589.4		A
41		0.90	567.4		A
42		2.08	559.4	557.4	B
43		1.81	534.4	532.4	B

[0435]

44		0.86	579.4		A
45		1.67	518.4	516.4	B
46		1.89	530.4	528.4	B
47		0.85	545.1	543.2	A
48		0.99	555.3		A

[0436]

[0437]

54		0.94	532.8		A
55		0.97	577.4		A
56		1.96	532.1	530.1	B
57		2.17	546.1	544.1	B
58		1.03	563.1		A

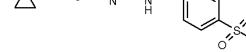
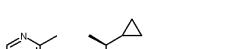
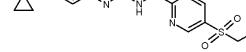
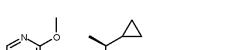
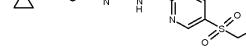
[0438]

59		1.01	591.1	589	A
60		0.95	575.2	573	A
61		1.02	591.2	589	A
62		0.96	575.1	573	A
63		2.13	548.0	546.0	B

[0439]

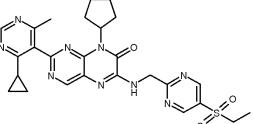
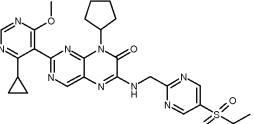
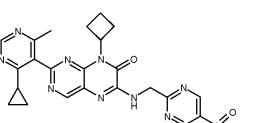
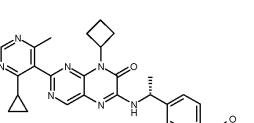
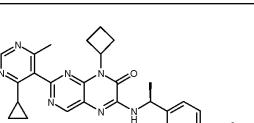
64		1.97	546.8	545.1	B
65		1.01	550.0		A
66		1.02	548.9		A
67		1.02	548.9		A
68		1.04	563.0		A

[0440]

69		0.98	547.3		A
70		0.98	548.0		A
71		1.04	564.0		A
72		1.05	560.8		A
73		1.05	573.0		A

[0441]

[0442]

79		0.99	547.7		A
80		1.05	563.7		A
81		0.94	533.8		A
82		1.07	545.8		A
83		1.07	545.9		A

[0443]

84		0.97	535.2		A
85		1.04	549.2		A
86		1.05	523.2		A
87		1.11	561.2		A
88		0.94	509.2		A

[0444]

89		1.04	523.2		A
90		0.89	575.2		A
91		0.89	575.2		A
92		0.98	549.0		A
93		1.03	584.0		A

[0445]

94		0.89	521.5		A
95		0.95	537.3		A
96		0.89	521.5		A
97		0.95	537.5		A
98		0.83	522.5		A

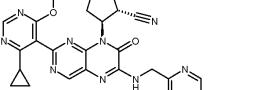
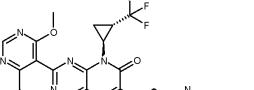
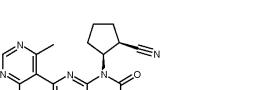
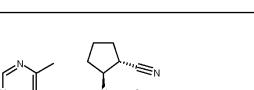
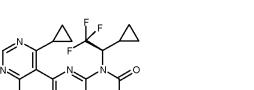
[0446]

99		0.89	521.5		A
100		0.93	535.5		A
101		0.98	589.4		A
102		0.95	537.5		A
103		2.18	553.3		B

[0447]

104		1.67	507.0		B
105		1.80	553.5		B
106		1.99	569.5		B
107		0.94	537.5		A
108		0.87	588.1		A

[0448]

109		0.91	588.0		A
110		0.88	603.1		A
111		0.81	572.5		A
112		0.81	572.5		A
113		1.05	617.5		A

[0449]

114		2.28	567.5		B
115		1.02	546.5		A
116		0.92	550.5		A
117		1.12	563.4		A
118		0.98	549.5		A

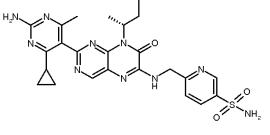
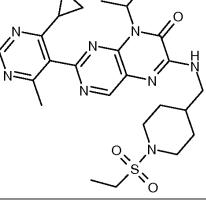
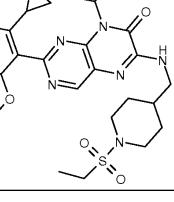
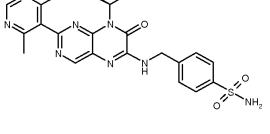
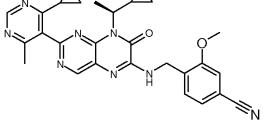
[0450]

119		0.78	561.3		A
120		0.83	577.3		A
121		2.27	551.5		B
122		0.89	538.4		A
123		0.99	549.0		A

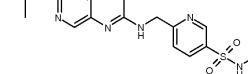
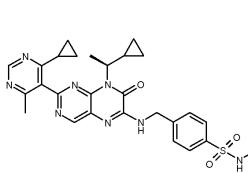
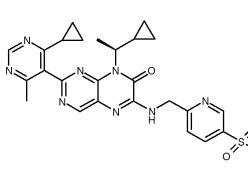
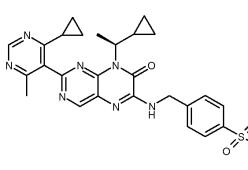
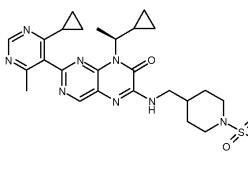
[0451]

124		1.03	563.2	A
125		0.99	549.2	A
126		0.93	550.2	A
127		0.96	547.5	A
128		0.91	533.4	A

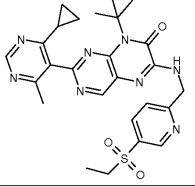
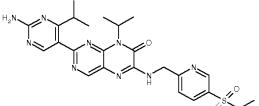
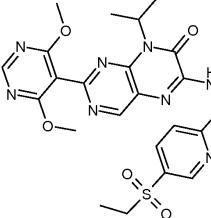
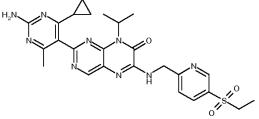
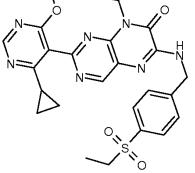
[0452]

129		0.56	537.1		A
130		0.96	526.8		A
131		1.01	542.7		A
132		0.90	532.9		A
133		1.16	509.1		A

[0453]

134		0.94	547.9		A
135		0.99	546.9		A
136		0.92	533.0		A
137		0.98	531.9		A
138		1.04	552.9		A

[0454]

139		0.96	534.7		A
140		1.77	524.0		B
141		0.89	527.1		A
142		1.26	536.1		B
143		1.01	535.9		A

[0455]

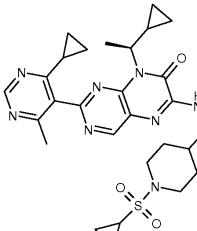
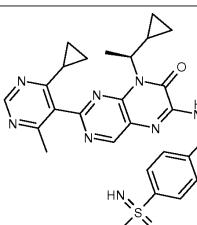
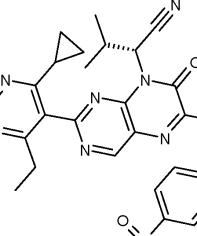
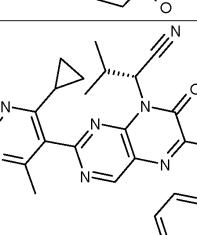
144		0.97	520.0		A
145		1.04	557.1		A
146		2.18	509.0		B
147		1.02	546.9		A
148		0.99	540.5		A

[0456]

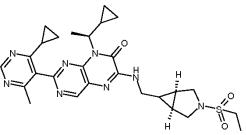
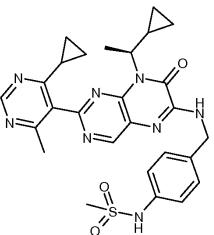
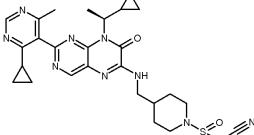
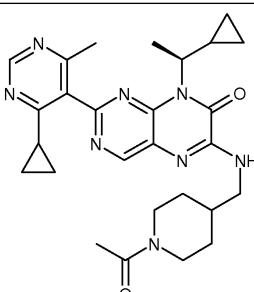
149		0.90	522.9		A
150		0.96	522.0		A
151		0.90	522.9		A
152		2.57	580.9		B
153		1.07	564.9		A

[0457]

[0458]

159		1.05	564.8		A
160		0.84	531.0		A
161		0.96	575.3		A
162		0.89	561.2		A

[0459]

163		1.01	550.7		A
164		0.97	547.0		A
165		1.03	563.8		A
166		0.93	504.0		A

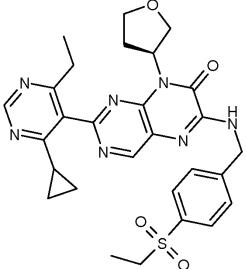
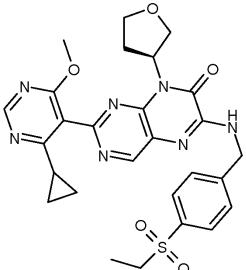
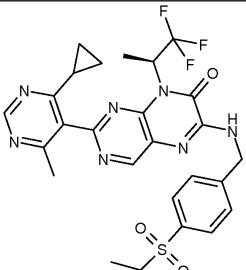
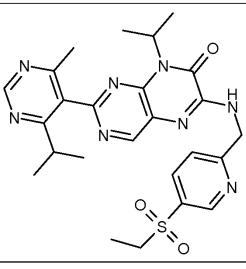
[0460]

167		0.93	574.0		A
168		0.87	559.7		A
169		1.09	599.8		A
170		1.10	565.1		A

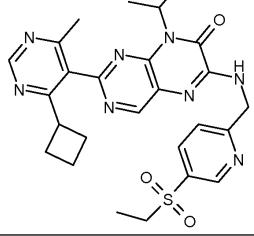
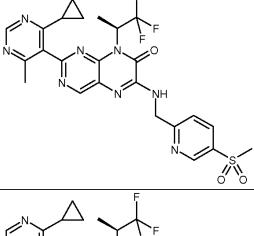
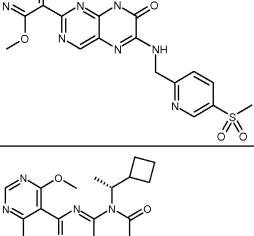
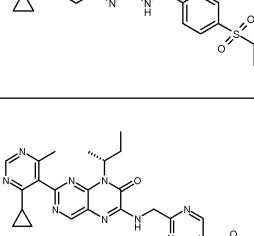
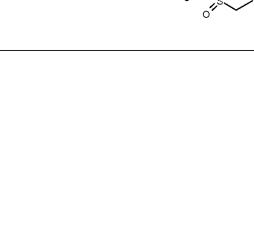
[0461]

171		0.97	531.1	A
172		0.91	524	A
173		1.90	520.9	B
174		0.96	574	A

[0462]

175		0.87	561.9		A
176		0.86	563.9		A
177		1.00	573.0		A
178		0.91	523.0		A

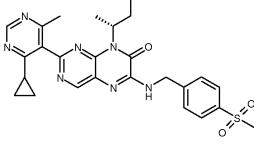
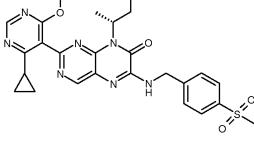
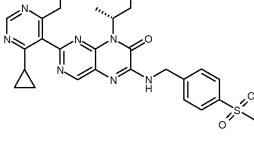
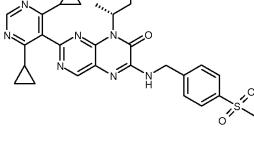
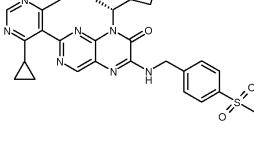
[0463]

179		0.96	535.1		A
180		1.90	560.8		B
181		2.16	577.1		B
182		1.11	577.2		A
183		0.95	536.0		A

[0464]

184		1.01	552.2		A
185		1.08	550.1		A
186		1.08	561.9		A
187		2.28	592.1		B
188		2.08	576.0		B

[0465]

189		0.95	519.9		A
190		1.02	536.0		A
191		1.00	533.2		A
192		1.09	545.2		A
193		1.06	546.4		A

[0466]

194		0.99	547.4		A
195		0.89	521.0		A
196		0.95	537.0		A
197		0.95	535.4		A
198		1.00	551.4		A

[0467]

199		1.04	561.4		A
200		1.09	498.3		A
201		1.05	561.1		A
202		1.01	539.3		A
203		0.95	532.4		A

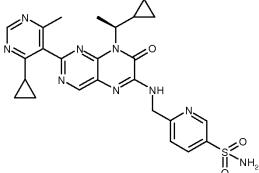
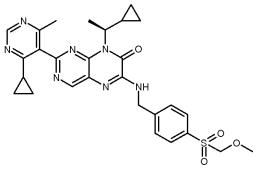
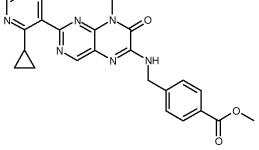
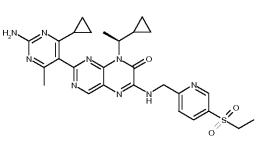
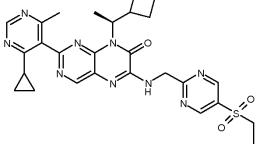
[0468]

204		0.89	497.4		A
205		1.01	549.0		A
206		1.01	565.3		A
207		1.20	565.3		A
208		1.07	564		A

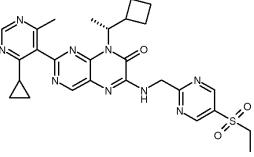
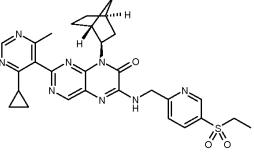
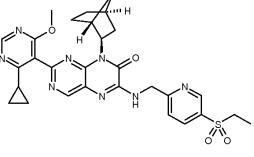
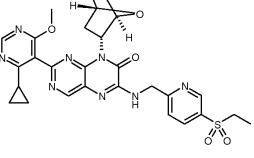
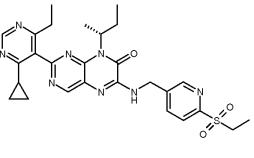
[0469]

209		1.07	575.8		A
210		0.91	545.0		A
211		0.98	539.0		A
212		1.05	543.8		A
213		1.03	547.9		A

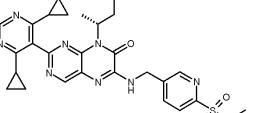
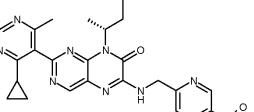
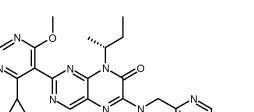
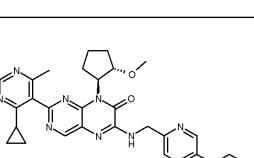
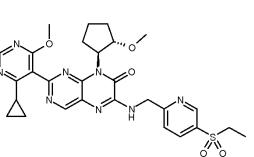
[0470]

214		0.91	533.9		A
215		1.10	561.8		A
216		1.22	511.9		A
217		1.49	562.4		B
218		2.40	562.4		B

[0471]

219		1.04	563.4		A
220		1.97	573.5		B
221		1.13	589.5		A
222		0.88	591.4		A
223		1.01	549.4		A

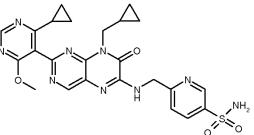
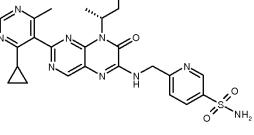
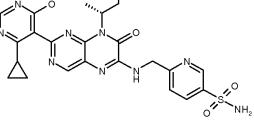
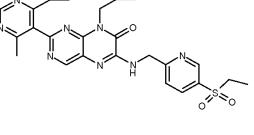
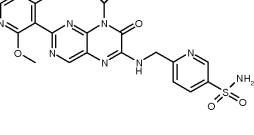
[0472]

224		1.08	561.4		A
225		0.90	521.1		A
226		0.96	537.2		A
227		0.88	577.3		A
228		0.95	593.4		A

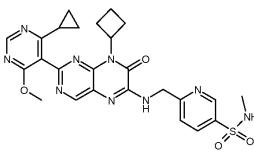
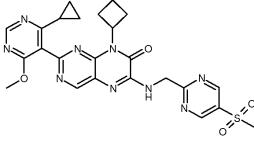
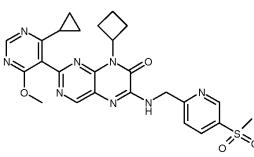
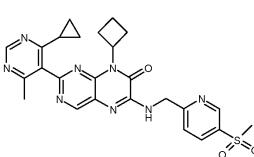
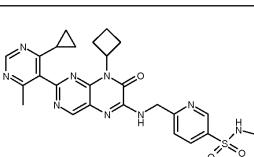
[0473]

229		0.91	562.2	A
230		0.96	578.1	A
231		1.41	550.2	B
232		2.14	545	B
233		1.76	576	B

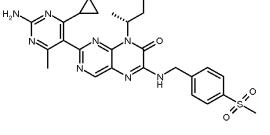
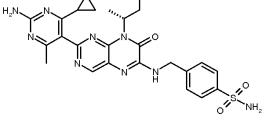
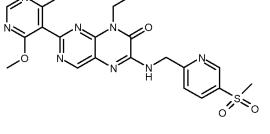
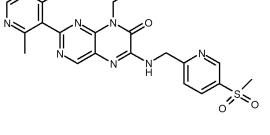
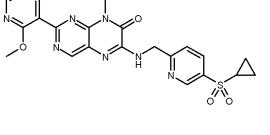
[0474]

234		0.85	536.4		A
235		0.80	522.2		A
236		0.88	538.3		A
237		0.90	533.4		A
238		0.88	536.4		A

[0475]

239		0.96	550.4		A
240		0.98	550.5		A
241		0.94	535.4		A
242		0.88	519.4		A
243		0.89	534.5		A

[0476]

244		0.70	535.3		A
245		0.65	536.3		A
246		0.91	535.5		A
247		0.84	519.4		A
248		2.44	575.5		B

[0477]

249		2.25	559.5		B
250		0.99	532.5		A
251		1.74	588.5		B
252		0.93	535.5		A
253		0.99	551.5		A

[0478]

254		0.90	522.3		A
255		0.97	538.3		A
256		2.13	553.4		B
257		1.42	550.5		B
258		1.92	521.5		B

[0479]

259		0.95	537.5		A
260		0.69	550.3		A
261		0.64	536.2		A
262		0.86	579.3		A
263		0.86	579.3		A

[0480]

264		0.89	607.3		A
265		0.89	521.5		A

[0481]

[0482] 표 1은 또한 모든 제조된 화합물들에 대한 물리화학적 데이터(즉, HPLC 체류 시간 및 질량 분석 데이터)를 제공한다. HPLC 방법은 아래의 합성 실시예 섹션에서 정의된다.

[0483] 본 발명은 추가로 무기 또는 유기 산 또는 염기와의 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0484] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0485] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자의 치료 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0486] 또 다른 측면에서, 본 발명은 자가면역 질환 및 알레르기 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0487] 또 다른 측면에서, 본 발명은 자가면역 질환 및 알레르기 장애의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 사용에 관한 것이다.

[0488] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중의 하나를 환자에게 투여함을 포함하는, 자가면역 질환 및 알레르기 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

[0489] 또 다른 측면에서, 본 발명은 활성 물질로서 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 통상의 부형제 및/또는 담체와 임의로 혼합하여 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0490] 화학식 I의 화합물은 본 발명의 일부를 또한 구성하는 아래 기재된 일반적인 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

일반적인 합성 방법

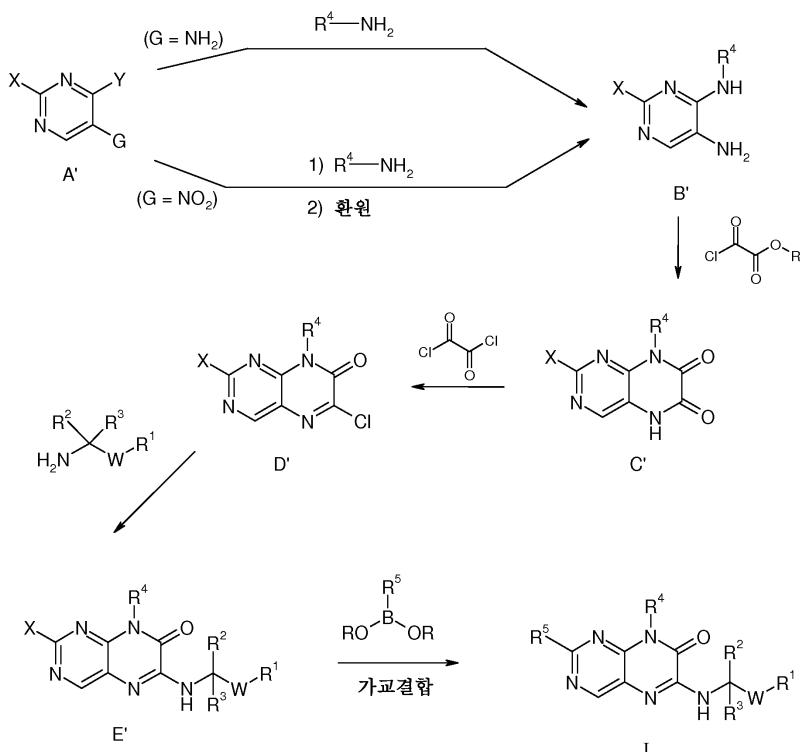
[0491] 본 발명에 따른 화합물은 합성 방법, 합성 실시예, 당해 기술분야의 숙련가에에 공지된 방법 및 화학 문헌에 보고된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 합성 방법 및 실시예에서, 치환체 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 W 는 화학식 I의 화합물의 상세한 설명에서 상기 정의된 의미를 가져야 한다. 본 명세서에 기술된 방법들은, 이의 주제, 청구된 화합물, 및 실시예의 범위를 제한하지 않는 본 발명에 대한 예시로서 그리고 본 발명의 구현을 위해 의도된다. 출발 화합물의 제조가 기재되지 않는 경우, 이들은 상업적으로 입수가능하거나, 본 명세서에 기술된 화합물과 유사하게 또는 본 명세서에 기술된 방법과 유사하게 제조될 수 있거나, 화학 문헌에 기재되어 있다. 별도로 특정되지 않는 한, 용매, 온도, 압력 및 기타 반응 조건은 당해 기술분야의 숙련가에 의해 용이하게 선택될 수 있다.

[0493] 화학식 $R^1-W-C(R^2)(R^3)-NH_2$ 의 아민 중간체는 상업적으로 입수가능하거나, 일반적인 절차에 따라 또는 US 7,879,873 및 WO 2011/049917을 참조하여 제조될 수 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 당해 기술분야의 숙련가에 의해 제조될 수 있다.

[0494] 화학식 I의 화합물은 반응식 I에 따라 중간체 A'로부터 제조될 수 있다.

[0495]

반응식 I



[0496]

[0497]

반응식 I에 예시된 바와 같이, 화학식 A'의 적합한 피리미딘(여기서, G는 NH_2 이고, X는 팔라듐-매개된 가교결합 반응을 위한 적합한 그룹(예를 들면, I, Br, Cl, 또는 OSO_2CF_3)이고, Y는 적합한 이탈 그룹(예를 들면, Cl)이다)은 적합한 염기(예를 들면, $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, 또는 Et_3N)의 존재하에 적합한 용매(예를 들면, n -부탄올) 중에서 적절한 온도(예를 들면, 약 120°C)와 같은 반응 조건하에 화학식 R^4NH_2 의 적합한 아민 또는 아민 염(예를 들면, 하이드로클로라이드 염), 예를 들면 이소프로필 아민과 반응하여 화학식 B'의 화합물을 제공할 수 있다. 또는, 화학식 A'의 피리미딘(여기서, G는 NH_2 (예를 들면, 니트로 그룹)의 적합한 합성 전구체이다)은 적합한 시약 및 용매(예를 들면, 각각 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ 및 THF)의 존재하에 적절한 온도(예를 들면, 약 -78°C 내지 약 25°C)와 같은 반응 조건하에 화학식 R^4NH_2 의 적합한 아민 또는 아민 염(예를 들면, 하이드로클로라이드 염), 예를 들면, 1-메틸 사이클로프로필아민과 반응하여 중간체를 수득할 수 있으며, 이는, 적합한 시약(예를 들면, SnCl_2 와 같은 적합한 시약에 의해 환원될 수 있는 NO_2 그룹)과의 추가의 반응에 의해 화학식 B'의 화합물로 전환될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가에 의한 상기 언급된 반응을 위한 화학식 R^4NH_2 의 적합한 아민 및 화학식 A'의 피리미딘의 선택은, 아민 및 피리미딘의 입체 및 전자 성질과 같은 기준들을 근거로 할 수 있다. 화학식 B'의 디아미노피리미딘은 적합한 용매(예를 들면, 아세톤) 중에서 적합한 염기(예를 들면, K_2CO_3)의 존재하에 클로로-옥소-아세트산 에틸 에스테르와 같은 적합한 시약과 반응하여 화학식 C'의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 C'의 디카보닐 화합물은 적합한 첨가제(예를 들면, 촉매량의 DMF)의 존재하에 적합한 용매(예를 들면, CH_2Cl_2) 중에서 적절한 온도(예를 들면, 대략 주위 온도)와 같은 반응 조건하에 옥살릴 클로라이드와 같은 적합한 탈염화 수소화(dehydrochlorinating) 시약과 반응하여 화학식 D'의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 D'의 클로로-페리오디논은 적합한 염기(예를 들면, Et_3N)의 존재하에 적합한 용매(예를 들면, THF) 중에서 적절한 온도(예를 들면, 대략 주위 온도)와 같은 반응 조건하에 4-에탄설포닐 벤질 아민과 같은 화학식 $\text{R}^1\text{-W-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{-NH}_2$ 의 적합한 아민 또는 아민 염과 반응하여 화학식 E'의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 E'의 피리미딘은 적합한 용매(예를 들면, 1,4-디옥산) 중에서 적합한 가교결합 촉매(예를 들면, $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$)의 존재하에 적합한 분위기(예를 들면, 아르곤)와 같은 적합한 반응 조건하에 적합한 온도(예를 들면, 약 100°C)에서 적합한 가교결합 파트너

(예를 들면, 보론산) 및 적합한 염기(예를 들면, K_3PO_4)와 반응하여 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0498] 합성 실시예

본 발명의 화합물의 제조를 보여주는 비체한적인 실시예가 하기 제공된다. 최적의 반응 조건 및 반응 시간은, 사용되는 특정 반응물에 따라 변할 수 있다. 별도로 특정되지 않는 한, 용매, 온도, 압력 및 기타 반응 조건은 당해 기술분야의 숙련가에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 특정 절차들이 합성 실시예 색션에 제공된다. 중간체 및 생성물은 실리카 젤 상의 크로마토그래피, 재결정화 및/또는 역상 HPLC(RHPLC)에 의해 정제될 수 있다. 별도의 거울상이성체는, 키랄 HPLC를 사용한 라세미 생성물의 분리(resolution)에 의해 수득될 수 있다. RHPLC 정제 방법은, 0.1% 포름산 또는 0.1% TFA를 함유하는 물 중의 0 내지 100%의 아세토니트릴을 언제나 사용하였고, 하기 컬럼들 중 하나를 사용하였다:

a) Waters Sunfire OBD C18 5 μM 30×150mm 컬럼

b) Waters XBridge OBD C18 5 μM 30×150mm 컬럼

c) Waters ODB C8 5 μM 19×150mm 컬럼

d) Waters Atlantis ODB C18 5 μM 19×50mm 컬럼.

e) Waters Atlantis T3 OBD 5 μM 30×100mm 컬럼

f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μM 30×100mm 컬럼

HPLC 방법:

분석용 LC/MS 분석 방법 A:

컬럼: Waters BEH 2.1×50mm C18 1.7 μm 컬럼

구배:

시간 (분)	물 중의 0.05% 포름산	ACN 중의 0.05% 포름산	유량 (mL/ 분)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.77	0	100	0.8

[0510]

분석용 LC/MS 분석 방법 B:

컬럼: Waters BEH 2.1×50mm C18 1.7 μm 컬럼

[0513]

구배:

시간 (분)	물 중의 0.05% 포름산	ACN 중의 0.05% 포름산	유량 (mL/ 분)
0	90	10	0.8
4.45	0	100	0.8
4.58	0	100	0.8

[0514]

[0515]

합성 실시예에서 사용된 약어 목록:

Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
AIBN	아조비스이소부티로니트릴
aq	수성
Bu	부틸
Boc ₂ O	디- <i>tert</i> -부틸디카보네이트
dba	디벤질리텐아세톤
DCM	디클로로메탄
DMA	<i>N,N</i> -디메틸아세트아미드
DIEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DME	1,2-디메톡시에탄
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
dppe	(디페닐포스핀)에탄
dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
ee	거울상이성체 과잉율
ES+	전자 분무 양성 이온화 (Electron spray positive ionization)
Et	에틸
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Josiphos	(S)-1-[(R _p)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세일]에틸- <i>t</i> -부틸포스핀
h	시간(들)
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
i	이소
LC	액체 크로마토그래피
Me	메틸
MeOH	메탄올
min	분
MPLC	중간압 액체 크로마토그래피
MS	질량 분석법
NBS	<i>N</i> -브로모-석신이미드
NCS	<i>N</i> -클로로-석신이미드
NMP	<i>N</i> -메틸피롤리디논

[0516]

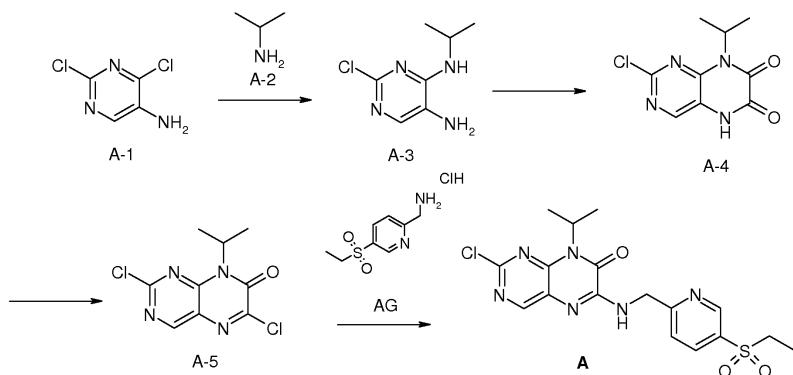
옥손	칼륨 퍼옥시모노설페이트
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Ph	페닐
PPH ₃	트리페닐포스핀
Pr	프로필
RaNi	라니 니켈
RT	체류 시간 (HPLC)
rt	주위 온도
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
t	3 급
<i>tert</i>	3 급
Tf	트리플레이트(Triflate)
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
Xanphos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0517]

[0518] 방법 1:

[0519]

중간체 A의 합성



[0520]

[0521]

n-부탄올(10mL) 중의 A-1(3.00g, 18.18mmol)의 교반된 혼탁액에 A-2(10.80g, 18.18mmol)를 첨가하고 이어서 DIEA(6.46mL, 36.58mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 17h 동안 120°C에서 교반한다. 상기 반응물을 rt로 냉각시키고 NH₄Cl 포화수용액을 첨가하여 급랭(quench)시킨다. 이어서 상기 반응물을 EtOAc로 희석한다. 유기 층을 분리하고 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 A-3을 수득한다.

[0522]

아세톤(100mL) 중의 A-3(1.00g, 5.00mmol)의 교반된 혼탁액에 에틸 클로로옥소아세테이트(0.88g, 6.43mmol)를 첨가하고 이어서 K₂CO₃(1.85g, 13.39mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하고 고형 침전을 단리시켜 A-4를 수득한다.

[0523]

CH₂Cl₂(250mL) 중의 A-4(1.14g, 5.00mmol)의 교반된 혼탁액에 옥살릴 클로라이드(1mL)를 첨가하고 이어서 5액적의 DMF를 첨가한다. 상기 혼합물을 5h 동안 rt에서 교반한다. 이어서 상기 혼합물을 감압하에 농축하여 A-5를 수득한다.

[0524]

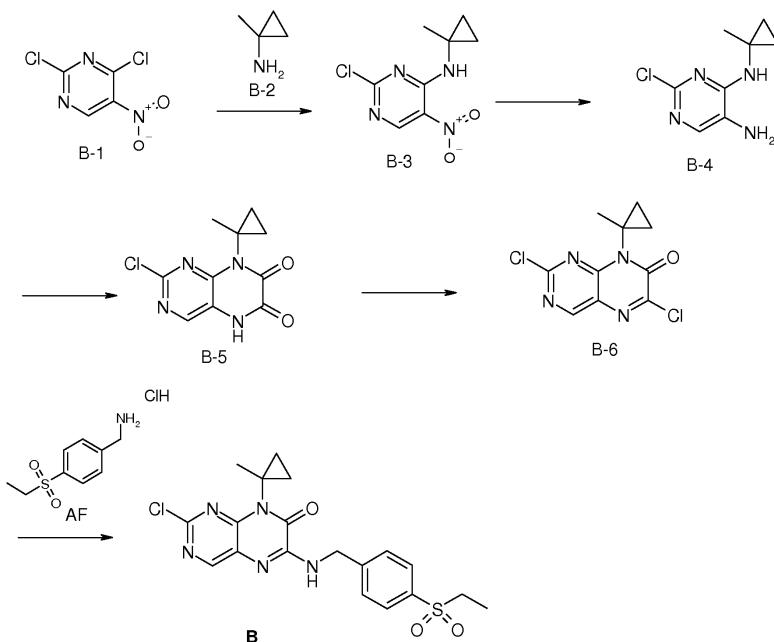
THF(4mL) 중의 A-5(0.1g, 0.39mmol)의 교반된 혼탁액에 TEA(0.16mL, 1.16mmol)(또는 DIEA)를 첨가하고 이어서 AG(91mg, 0.38mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 18h 동안 rt에서 교반한다. 상기 반응물을 NH₄Cl 포화수용액을 첨가하여 급랭시키고 유기물을 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 진공하에 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 A를 수득한다.
MS (ES+): m/z 423.0 [M+H]⁺.

[0525]

방법 2:

[0526]

중간체 B의 합성



[0527]

[0528]

THF(10mL) 중의 B-1(1.80g, 9.30mmol) 및 B-2(1.00g, 9.30mmol)의 교반된 용액에 -78°C에서 DIEA(3.29mL, 18.59mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 25°C로 천천히 가온한다. 휘발성 물질들을 감압하에 제거하고 상기 조악한 생성물을 EtOAc에 재용해시키고 H₂O로 세척한다. 유기 층을 분리하고 H₂O로 2회 더 세척한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 B-3을 수득한다.

[0529]

EtOH(50mL) 중의 B-3(1.78g, 7.79mmol)의 용액에 SnCl₂(1.48g, 7.79mmol)를 첨가하고 환류하에 4h 동안 가열한다. 상기 반응물을 rt로 냉각시키고 이어서 얼음 위에 뜯는다. 상기 용액을 1N NaOH(수성)으로 처리하여 pH ~9가 되게 하고 이어서 규조토 패드를 통해 여과한다. 상기 유기 층을 분리하고 H₂O로 세척하고 이어서 염수로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 상기 조악한 생성물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 B-4를 수득한다.

[0530]

니트로페리미딘의 상응하는 아미노 퍼리미딘으로의 환원을 위한 또 다른 절차로서 다음의 일반적인 절차를 유사한 중간체에 대해 활용한다: EtOH 중의 니트로페리미딘의 용액에 촉매 RaNi를 첨가한다. 반응 용기를 비우고 N₂(g)로 페징하고, 이어서 비우고 H₂(g)로 충전한다. 상기 반응물을 H₂(g) 분위기하에 15h 동안 유지한다. 상기 용기를 비우고 N₂(g)로 페징한다. 상기 반응물을 규조토 패드를 통해 여과하여 Ni 촉매를 제거하고 상기 여액을 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 아미노페리미딘을 수득한다.

[0531]

아세톤(10mL) 중의 B-4(0.40g, 2.01mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(0.70g, 5.06mmol)를 첨가하고 이어서 에틸 클로로옥소아세테이트(0.27mL, 2.43mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 rt에서 24h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응물을 여과하고, H₂O에 재용해시키고 EtOAc로 추출한다. 수성 층을 분리하고 EtOAc로 2회 더 추출한다. 유기 층들을 합하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축하여 B-5를 수득한다.

[0532]

CH₂Cl₂(50mL) 중의 B-5(0.70g, 2.77mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.47mL, 5.54mmol)를 첨가하고 이어서 5 액적의 DMF를 첨가한다. 상기 반응물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 휘발성 물질을 진공하에 제거한다. 상기 조악한 생성물을 DCM에 재용해시키고 H₂O로 뜯는다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 B-6을 수득한다.

[0533]

THF(10mL) 중의 B-6(0.83g, 3.06mmol)의 교반된 용액에 DIEA(1.07mL, 6.12mmol)를 첨가하고 이어서 AF(0.72g,

3.06mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 휘발성 물질들을 진공하에 제거하고, 조약한 잔여물을 DCM에 재현탁시키고 H₂O로 뜯는다. 수성 상을 분리하고 DCM으로 2회 더 추출한다. 유기 층들을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 플레쉬로 정제하여 중간체 B를 수득한다. MS (ES+): m/z 434.1 [M+H]⁺.

[0534]

다음의 중간체들을 유사한 방식으로 제조한다:

[0535]

(주의: 방법 34에 기재된 바와 같이, A-3(방법 1) 및 B-4(방법 2)의 에틸 클로로옥소아세테이트와의 반응으로부터 생성된 옥살리마산(oxalamic acid) 에틸 에스테르 중간체는 단리되고 적합한 온도(예를 들면, 130°C)에서 TEA와 같은 적합한 염기와 함께 EtOH와 같은 적합한 용매 중에서 가열되어 상응하는 중간체 A-3 및 B-5를 각각 수득할 수 있다)

중간체	구조	합성 방법	m/z[M+H] ⁺
C		1	420.1
D		1	451.2

[0536]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
E		2	449.3
F		1	437.2
G		1	437.2
H		1	451.2
I		1	451.2

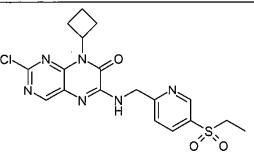
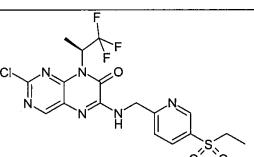
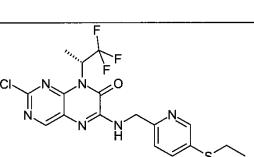
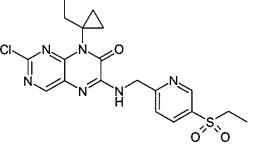
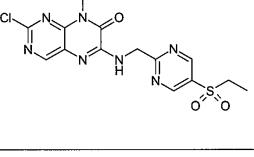
[0537]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^{\dagger}$
J		1	422.5
K		2	451.1
L		2	451.1
M		1	453.2
N		1	453.2

[0538]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
O		1	465.2
P		2	435.2
Q		2	471.1
R		2	466.2
S		1	409.1

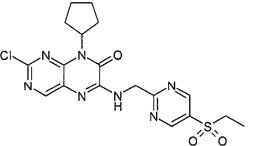
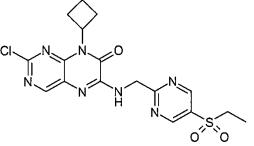
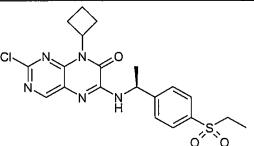
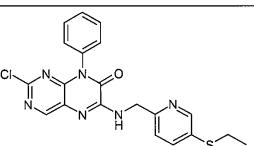
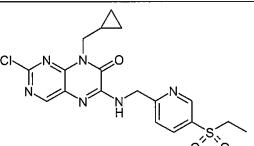
[0539]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
T		1	434.9
U		2	477.0
V		2	476.9
W		2	449.1
X		1	451.9

[0540]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
Y		1	449.9
Z		1	448.9
AA		1	449.0
BB		1	449.9
CC		1	455.0

[0541]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
DD		1	449.9
EE		1	435.9
FF		1	447.9
GG		1	457.1
HH		1	434.9

[0542]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
II		1	406.0
JJ		1	421.0
KK		1	451.2
LL		1	423.1
MM		1	421.0

[0543]

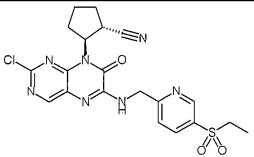
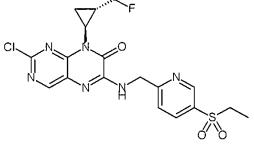
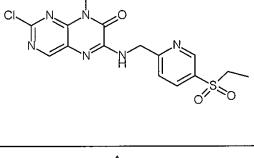
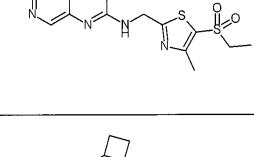
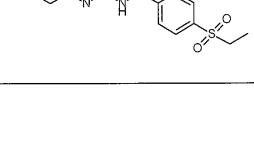
중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
NN		1	451.0
OO		1	447.9
PP		1	451.0
QQ		1	463.0
RR		1	423.3

[0544]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
SS		1	423.3
TT		1	424.3
UU		1	423.3
VV		1	437.3
WW		2	491.3

[0545]

[0546]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
CCC		1	474.1
DDD		2	489.1
EEE		2	503.3
FFF		1	469.3
GGG		1	448.1

[0547]

중간체	구조	합성방법	$m/z[M+H]^+$
HHH		1	436.3
III		1	449.3
JJJ		1	435.3
KKK		1	463.1

[0548]

중간체	구조	합성방법	$m/z[M+H]^+$
LLL		1	435.2
MMM		1	448.9
NNN		1	435.2
OOO		1	434.9

[0549]

증간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
PPP		1	449.2
QQQ		1	448.2
RRR		1	429.0

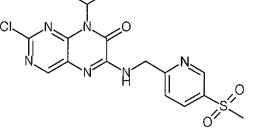
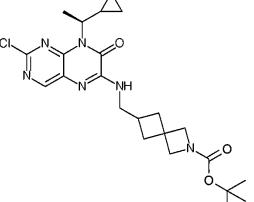
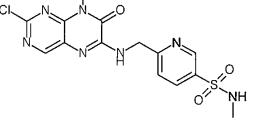
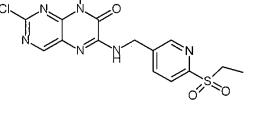
[0550]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
SSS		1	450.0
TTT		1	441.2
UUU		1	436.9
VVV		1	422.0

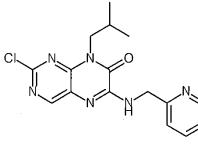
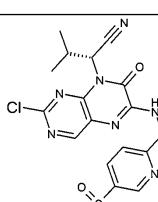
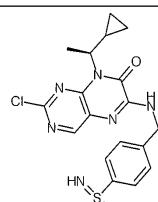
[0551]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
WWW		1	432.9
XXX		1	449.0
YYY		1	407.8
ZZZ		1	408.8

[0552]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
AAAA		1	408.9
BBBB		1	475.0
CCCC		1	423.9
DDDD		1	436.9

[0553]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
EEEE		1	424.3
FFFF		2	461.9
GGGG		1	433.0

[0554]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
HHHH		1	461.0
IIII		1	448.9
JJJJ		1	405.0
KKKK		2	461.9

[0555]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
LLLL		1	409.2
MMMM		1	449.9
NNNN		2	475.9
OOOO		2	463.2

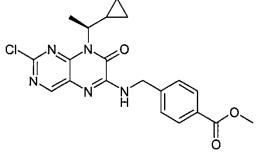
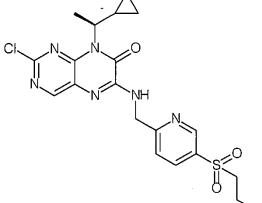
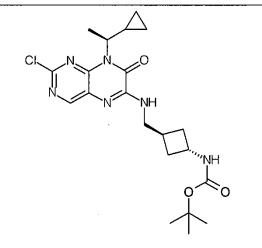
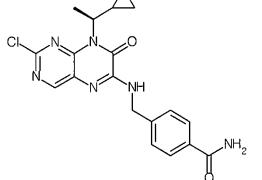
[0556]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
PPPP		1	463.2
QQQQ		1	438.1
RRRR		2	477.9
SSSS		1	422.1

[0557]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
TTTT		1	448.2
UUUU		1	449.2
VVVV		1	423.1
WWWW		1	463.2

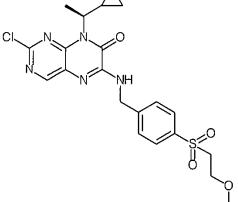
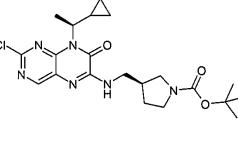
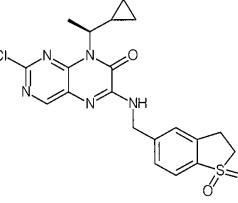
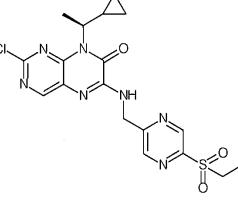
[0558]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
XXXX		1	414.0
YYYY		1	463.2
ZZZZ		1	449.3
AAAAA		1	399.3

[0559]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
BBBBB		1	433.9
CCCCC		1	435.9
DDDDD		1	451.0
EEEEEE		1	451.0

[0560]

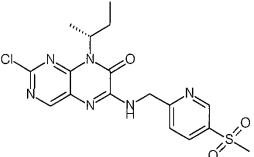
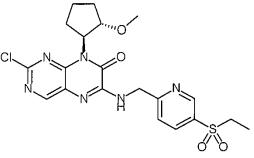
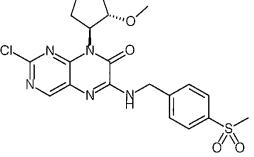
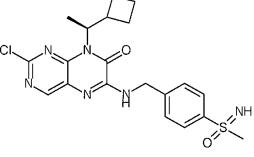
중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
FFFFF		1	477.9
GGGGG		1	449.0
HHHHH		1	446.0
IIII		1	450.0

[0561]

[0562]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
NNNNN		1	464.3
OOOOO		1	475.2
PPPPP		1	477.3
QQQQQ		1	437.2

[0563]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
RRRRR		1	423.2
SSSSS		1	479.3
TTTTT		1	464.1
UUUUU		1	447.3

[0564]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
VVVVV		1	422.2
WWWWW		1	424.1
XXXXX		1	422.2
YYYYYY		1	436.3
ZZZZZ		1	421.2

[0565]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
AAAAAA		1	421.2
BBBBBB		1	461.3
CCCCCC		1	434.3
DDDDDD		1	437.3

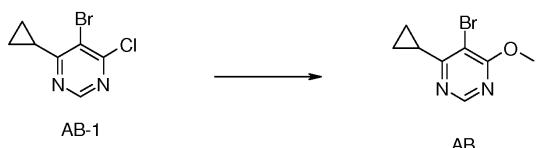
[0566]

중간체	구조	합성 방법	$m/z[M+H]^+$
EEEEEE		1	455.3
FFFFFF		1	423.3
GGGGGG		1	465.1
HHHHHH		1	493.2

[0567]

[0568] 방법 3:

[0569] 중간체 AB의 합성

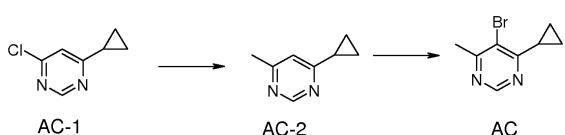


[0570]

[0571] 무수 MeOH(15mL) 중의 AB-1(300mg, 1.29mmol)의 용액에 NaOMe(208mg, 3.86mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반한다. 상기 용액을 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 AB를 수득한다. MS (ES+): m/z 230.8 $[M+H]^+$.

[0572] 방법 4:

[0573] 중간체 AC의 합성



[0574]

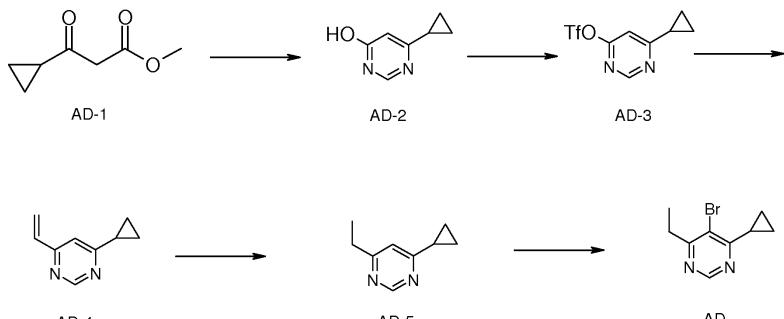
[0575] 디옥산(10mL) 중의 AC-1(320mg, 2.07mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(520mg, 4.14mmol), 및 수성 Na_2CO_3 (2M, 3.1mL, 6.21mmol)의 용액에 디클로로팔라듐 4-디3급-부틸포스파닐-N,N-디메틸-아닐린(73mg, 0.10mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 130°C로 40min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상

기 혼합물을 MeOH(5mL)로 희석하고, 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AC-2**를 수득한다.

[0576] EtOH(10mL) 중의 **AC-2**(363mg, 2.71mmol)의 용액에 -10°C 에서 Br_2 (432mg, 2.71mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **AC**를 수득한다. MS (ES+): m/z 214.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0577] 방법 5:

[0578] 중간체 **AD**의 합성



[0579]

[0580] MeOH(2L) 중의 **AD-1**(100.0g, 0.70mol), 포름아미딘 아세테이트(146g, 1.4mol) 및 NaOMe(266.0g, 4.9mol)의 혼합물을 16°C 에서 2일 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 아세트산을 사용하여 pH 7로 중화시키고 여과한다. 상기 여액을 감압하에 농축하고 상기 조약한 생성물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AD-2**를 수득한다.

[0581]

DCM(1.5L) 중의 **AD-2**(66.0g, 0.48mol) 및 TEA(145.1g, 1.44mol)의 교반된 용액에 0°C 에서 DCM(500mL) 중의 Tf_2O (164.2g, 0.58mol)의 용액을 적가하고 3h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 H_2O (200mL)를 첨가하여 급랭시키고 DCM(3×500mL)으로 추출한다. 상기 합한 유기 상을 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AD-3**을 수득한다.

[0582]

무수 THF(400mL) 중의 **AD-3**(17.0g, 0.06mol), 비닐보론산 피나콜레스테르(29.3g, 0.09mol), K_2CO_3 (26.3g, 0.19mol), Ag_2O (1.7g, 10중량%) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.7g, 10중량%)의 혼합물을 N_2 분위기하에 18h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 rt로 냉각시키고 여과한다. 상기 여액을 감압하에 농축하고 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AD-4**를 수득한다.

[0583]

EtOH(500mL) 중의 **AD-4**(27.3g, 0.28mol) 및 RaNi (30.0g, 10중량%)의 혼합물을 H_2 분위기하에 16h 동안 교반한다. 상기 용기를 N_2 로 펴징하고 내용물을 여과한다. 상기 여액을 감압하에 농축하고 생성된 **AD-5**(19.6g)를 적점 사용한다.

[0584]

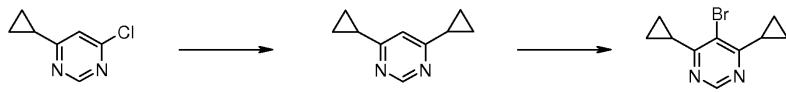
EtOH(300mL) 중의 **AD-5**(19.6g, 0.13mol)의 교반된 용액에 -10°C 에서 Br_2 (52.9g, 0.33mol)를 첨가한다. 상기 첨가 후, 상기 혼합물을 rt에서 30min 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성) 용액을 첨가하여 급랭시키고 10% Na_2CO_3 (aq) 용액을 첨가하여 염기성화시켜 ~pH 8로 조정한다. 상기 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출한다. 유기 충들을 합하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **AD**를 수득한다. MS (ES+): m/z 228.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0585]

방법 6:

[0586]

중간체 AE의 합성



[0587]

[0588]

디옥산(30mL) 중의 **AC-1**(2.50g, 16.17mmol), 사이클로프로필보론산(4.17g, 48.51mmol) 및 Na_2CO_3 (수성)(2M, 24.26mL, 48.51mmol)의 용액에 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(572.5mg, 0.81mmol)을 첨가한다. 상기 용기를 밀봉하고 130°C로 2h 동안 가열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고, MeOH로 희석하고 여과한다. 상기 여액을 농축하고 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AE-1**을 수득한다.

[0589]

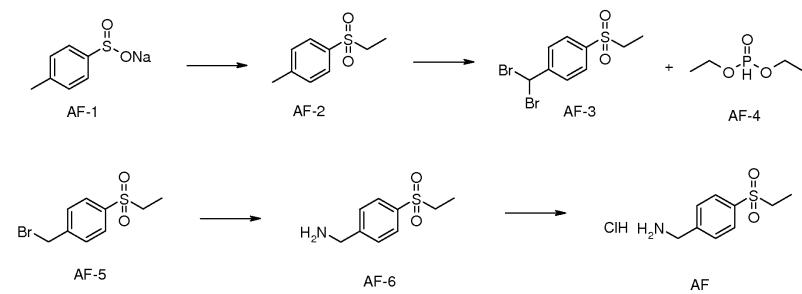
EtOH(15mL) 중의 **AE-1**(660mg, 4.12mmol)의 용액에 -10°C에서 Br_2 (658mg, 4.12mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 rt에서 3h 동안 교반한다. MeOH 용액 중의 NH_3 (2N, 1mL)을 첨가하여 중화시킨다. 상기 혼합물을 농축하고 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **중간체 AE**를 수득한다. MS (ES+): m/z 240.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0590]

방법 7:

[0591]

중간체 AF의 합성



[0592]

[0593]

H_2O (200mL), 아세톤(150mL) 및 톨루엔(150mL) 중의 **AF-1**(100g, 561mmol), EtI (131g, 842mmol) 및 TBAB(18g, 56mmol)의 혼합물을 밀봉 용기 속에서 80°C에서 18h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 H_2O 과 EtOAc 사이에 분배시킨다. 유기 층을 건조시키고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AF-2**를 수득한다.

[0594]

CCl_4 (1.40L) 중의 **AF-2**(200g, 1.09mol), NBS(425.02g, 2.39mol) 및 AIBN(17.82g, 108.54mmol)의 혼합물을 18h 동안 환류시킨다. 상기 혼합물을 H_2O 과 DCM 사이에 분배시킨다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축하여 **AF-3**을 수득한다.

[0595]

ACN(500mL) 중의 **AF-3**(333g, 974mmol) 및 DIEA(129g, 1mol)의 용액에 0°C에서 ACN(150mL) 중의 **AF-4**(138g, 1mol)를 적가한다. 상기 혼합물을 5h 동안 교반하고 이어서 농축한다. 생성된 잔여물을 MeOH로부터 결정화시켜 **AF-5**를 수득한다.

[0596]

MeOH(200mL) 중의 **AF-5**(50g, 190mmol)의 용액을 -78°C에서 MeOH(2N, 800mL) 중의 NH_3 의 용액에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하고 이어서 농축한다. 생성된 잔여물을 EtOAc 로부터 결정화시켜 **AF-6**을 수득한다.

[0597]

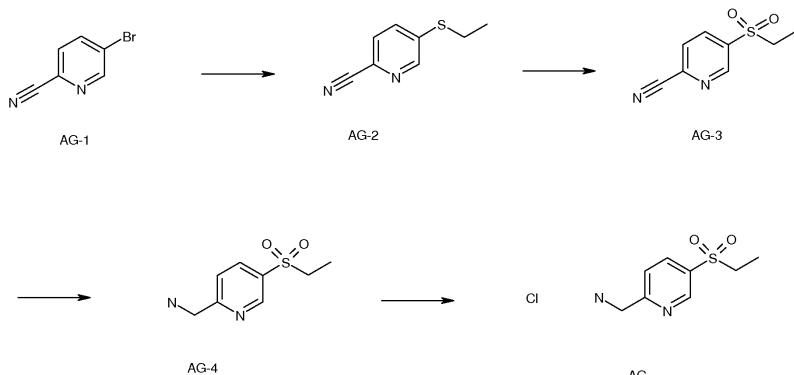
MeOH 중의 HCl (1N, 250mL) 중의 **AF-6**(50g, 250mmol)의 용액을 rt에서 12h 동안 교반하고 이어서 농축하여 **중간체 AF**를 HCl 염으로서 수득한다. MS (ES+): m/z 200.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0598]

방법 8:

[0599]

중간체 AG의 합성



[0600]

[0601] NMP(60.0mL) 중의 **AG-1**(8.0g, 43.96mmol), K_2CO_3 (7.88g, 57.1mmol) 및 나트륨 에탄티올레이트(4.06g, 48.3mmol)의 혼합물을 N_2 하에 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 H_2O 로 넣고 여과한다. 상기 고체를 H_2O 로 세척하고 진공하에 건조시켜 **AG-2**를 수득한다.

[0602]

[0602] $AcOH$ (2.63g, 43.8mmol) 중의 **AG-2**(6.0g, 36.6mmol)의 혼탁액에 H_2O (20.0mL) 중의 $KMnO_4$ (5.78g, 36.6mmol)의 용액을 적가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 15h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 물로 희석하고 $EtOAc$ 로 추출한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AG-3**을 수득한다.

[0603]

[0603] $MeOH$ (30mL) 중의 **AG-3**(3.3g, 16.8mmol) 및 Pd/C (500mg, 10% 탄소 상의 촉매)의 용액을 rt에서 H_2 (50psi) 하에 8h 동안 교반한다. 상기 용기를 N_2 로 퍼징하고, 여과하고 여액을 농축하여 **AG-4**를 수득한다.

[0604]

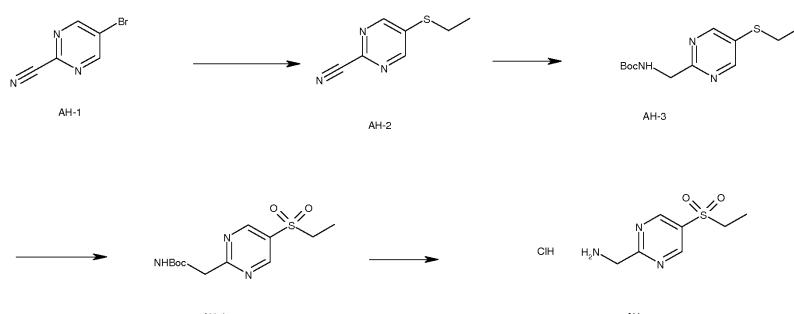
[0604] $EtOAc$ (30mL) 중의 **AG-4**(2.5g, 12.5mmol)의 교반된 용액에 $EtOAc$ 중의 $HC1$ (2N, 20.0mL)을 첨가한다. 상기 용액을 rt에서 5h 동안 교반하고 이어서 여과하여 중간체 **AG**를 수득한다. MS (ES+): m/z 201.2 $[M+H]^+$.

[0605]

방법 9:

[0606]

중간체 AH의 합성



[0607]

[0608]

[0608] DMF(2L) 중의 **AH-1**(113g, 0.62mol), K_2CO_3 (171g, 1.24mol) 및 나트륨 에탄티올레이트(67g, 0.80mol)의 혼합물을 N_2 하에 18h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 H_2O 로 희석하고 $EtOAc$ 로 추출한다. 유기 층들을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AH-2**를 수득한다.

[0609]

[0609] THF (600mL) 중의 **AH-2**(20.0g, 0.12mol), $RaNi$ (40g), Boc_2O (31.7g, 0.14mol) 및 TEA (24.5g, 0.24mol)의 용액을 rt에서 H_2 (50psi)하에 12h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AH-3**을 수득한다.

[0610]

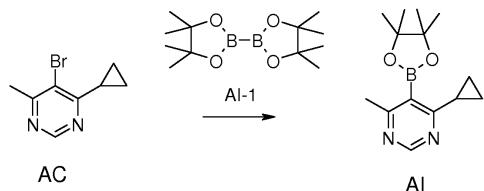
[0610] $AcOH$ (200mL) 중의 **AH-3**(65g, 0.24mol)의 혼탁액에 $-10^{\circ}C$ 에서 물(500mL) 중의 $KMnO_4$ (45.8g, 0.29mL)의 용액을

적가한다. 첨가가 완료된 후, 상기 반응 혼합물을 rt에서 30min 동안 교반한다. 상기 혼합물을 H_2O 로 희석하고 수성 Na_2CO_3 의 첨가에 의해 ~pH 8로 염기성화시키고 $EtOAc$ 로 추출한다. 상기 합한 유기 층들을 건조시키고 (Na_2SO_4), 경사여과하고, 농축한다. 생성된 잔여물을 결정화에 의해 정제하여 **AH-4**를 수득한다.

[0611] $MeOH(300mL)$ 중의 화합물 **AH-4**(46.5g, 0.15mol)의 교반된 용액에 $MeOH(300mL)$ 중의 4M HCl 을 rt에서 첨가하고 15h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 감압하에 농축한다. 생성된 잔여물을 결정화에 의해 정제하여 **중간체 AH**를 수득한다. MS (ES+): m/z 202.1 $[M+H]^+$.

[0612] 방법 10:

[0613] 중간체 **AI**의 합성

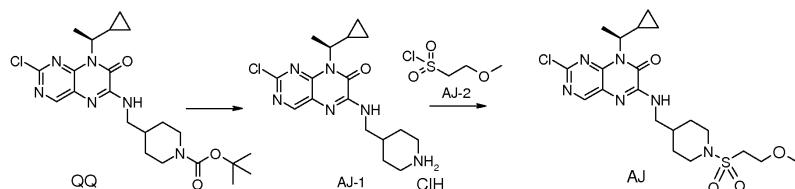


[0614]

[0615] 1,4-디옥산(40mL) 중의 **AC**(2g, 9.4mmol), **AI-1**(4.8g, 18.8mmol), $KOAc(2.8g, 28.2mmol)$, 및 $Pd(dppf)Cl_2(1.15g, 0.15mmol)$ 의 혼탁액을 100°C에서 18h 동안 교반한다. rt로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물(10mL)로 희석하고 $EtOAc(2 \times 50mL)$ 로 추출한다. 상기 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AI**를 수득한다. MS (ES+): m/z 262.2 $[M+H]^+$.

[0616] 방법 11:

[0617] 중간체 **AJ**의 합성



[0618]

[0619] $MeOH(4mL)$ 중의 **QQ**(509mg, 1.1mmol)의 용액에 디옥산 중의 $HCl(4N, 1.1mL, 4.4mmol)$ 을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 감압하에 농축한다. 생성된 잔여물을 디에틸 에테르로 분쇄하고(triturating) 여과하여 중간체 **AJ-1**을 수득한다.

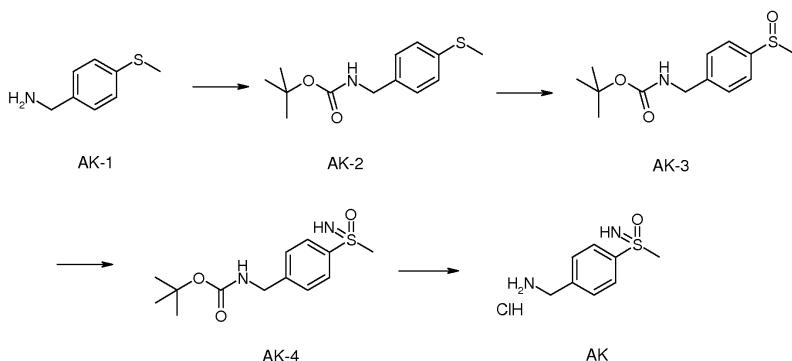
[0620] $DCM(3mL)$ 중의 **AJ-1**(200mg, 0.55mmol)의 용액에 $TEA(0.77mL, 5.51mmol)$ 를 첨가하고 이어서 **AJ-2**(175mg, 1.10mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반하고, 이어서 물(5mL)로 희석하고 $EtOAc(20mL)$ 로 추출한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **중간체 AJ**를 수득한다. MS (ES+): m/z 485.0 $[M+H]^+$.

[0621]

방법 12:

[0622]

중간체 AK의 합성



[0623]

[0624]

THF(25mL) 중의 **AK-1**(2.00g, 13.1mmol)의 용액에 Boc_2O (3.45mL, 15.0mmol) 및 TEA(3.64mL, 26.1mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하고 이어서 H_2O 로 희석하고 EtOAc 로 추출한다. 유기 층들을 농축하여 **AK-2**를 수득한다.

[0625]

AcOH (10mL) 중의 **AK-2**(3.3g, 13.1mmol)의 용액에 H_2O_2 (1.37mL, 13.7mmol)를 서서히 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 3h 동안 교반하고 이어서 포화 Na_2SO_3 (수성)으로 급랭시키고 1N NaOH (수성)로 중화시킨다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고 농축하여 **AK-3**을 수득한다.

[0626]

DCM(10mL) 중의 **AK-3**(1.0g, 3.7mmol), MgO (600mg, 14.9mmol), 트리플루오로아세트아미드(839mg, 7.4mmol), 및 Rh(II) 아세테이트 이량체(115mg, 0.26mmol)의 혼합물에 (디아세톡시요오도)벤젠(1.79g, 5.6mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하고 이어서 감압하에 농축한다. 생성된 잔여물을 MeOH 에 용해시키고, 규조토 패드를 통해 여과하고 여기에 K_2CO_3 (2.55g, 18.6mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반하고 감압하에 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AK-4**를 수득한다.

[0627]

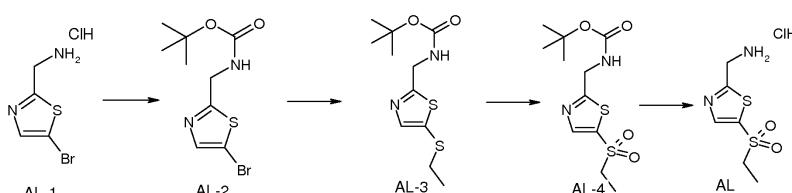
DCM(2mL) 중의 화합물 **AK-4**(585mg, 2.1mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중의 HCl (4N, 2mL)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 15h 동안 교반하고 이어서 감압하에 농축하여 중간체 **AK**를 수득한다. MS (ES+): m/z 185.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0628]

방법 13:

[0629]

중간체 AL의 합성



[0630]

[0631]

ACN(12mL) 중의 **AL-1**(500mg, 2.18mmol)의 용액에 DIEA(0.46mL, 2.61mmol), Boc_2O (1.02g, 4.68mmol)를 첨가하고 이어서 DMAP(13.3mg, 0.11mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 2.5h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔여물을 EtOAc 로 희석하고 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AL-2**를 수득한다.

[0632]

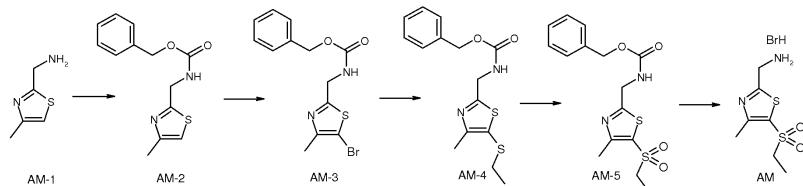
톨루엔(17mL) 중의 **AL-2**(250mg, 0.85mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39mg, 0.043mmol), Xanphos(41mg, 0.071mmol), Josiphos(13mg, 0.024mmol) 및 TEA(0.83mL, 0.97mmol)의 혼합물을 탈기시키고 115°C로 1h 동안 가열한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고 에탄티올(0.076mL, 1.02mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 115°C로 3h 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AL-3**을 수득한다.

[0633] 아세톤(14mL) 중의 **AL-3**(200mg, 0.71mmol)의 용액에 물(7mL) 중의 옥손(961mg, 1.56mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 농축하고 이어서 H_2O 로 희석하고 DCM으로 2회 추출한다. 상기 유기물들을 합하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **AL-4**를 수득한다.

[0634] DCM(4mL) 중의 **AL-4**(206mg, 0.67mmol)의 용액에 디옥산 중의 HCl (4N, 1.68mL, 6.73mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 2h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 농축하여 **AL**을 HCl 염으로서 수득한다. MS (ES+): m/z 207.1 $[M+H]^+$.

방법 14:

중간체 **AM**의 합성



[0637]

[0638] THF(40mL) 중의 **AM-1**(1g, 7.80mmol)의 용액에 0°C에서 DIEA(4.08mL, 23.40mmol)를 첨가하고 이어서 벤질클로로포르메이트(1.52mL, 10.14mmol)를 적가한다. 상기 반응 혼합물을 rt로 가온하고 밤새 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고 이어서 EtOAc로 추출한다. 이어서 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2×), H_2O (2×), 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AM-2**를 수득한다.

[0639] THF(20mL) 중의 **AM-2**(1g, 3.81mmol)의 용액에 0°C에서 Br_2 (0.30mL, 5.91mmol)를 적가한다. 상기 반응 혼합물을 rt로 가온하고 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 이어서 EtOAc로 추출한다. 이어서 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2×), 물(2×) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **AM-3**을 수득한다.

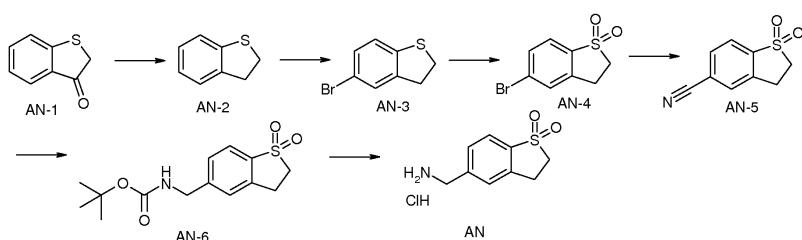
[0640] **AM-4**를 중간체 **AL-3**과 유사한 방식으로 합성한다.

[0641] **AM-5**를 중간체 **AL-4**와 유사한 방식으로 합성한다.

[0642] EtOH(10mL) 중의 **AM-5**(146mg, 0.41mmol)의 용액에 10% Pd/C (150mg)를 첨가하고 상기 혼합물을 rt에서 H_2 분위기 하에 18h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고 EtOAc로 세척한다. 상기 여액을 농축하고 이어서 아세트산 중의 HBr (1.5mL, 33중량%)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 2.5h 동안 교반하고 이어서 여과하여 **AM**을 HCl 염으로서 수득한다. MS (ES+): m/z 221.1 $[M+H]^+$.

방법 15:

중간체 **AN**의 합성



[0645]

[0646] EtOH(60mL) 중의 **AN-1**(6g, 3.99mmol)의 용액에 N_2H_4 수화물(31.1mL)을 첨가한다. 상기 혼합물을 환류하에 45min 동안 가열한다. 상기 혼합물을 rt로 냉각시키고 이어서 농축한다. 상기 잔여물을 디에틸렌 글리콜(20mL)에 용해시키고 KOH (6.72g, 120mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 120°C에서 18h 동안 교반한다. 상기

혼합물을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고 1N HCl를 사용하여 pH < 4로 pH를 조절한다. 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AN-2를 수득한다.

[0647] DCM(20mL) 중의 AN-2(1.3g, 9.54mmol)의 용액에 Br₂(1.53g, 9.57mmol)를 0°C에서 적가한다. 상기 혼합물을 rt에서 12h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 수성 NaHSO₃으로 급랭시키고 DCM으로 2회 추출한다. 유기 층들을 합하고 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AN-3을 수득한다.

[0648] AN-4를 중간체 AH-4와 유사한 방식으로 합성한다.

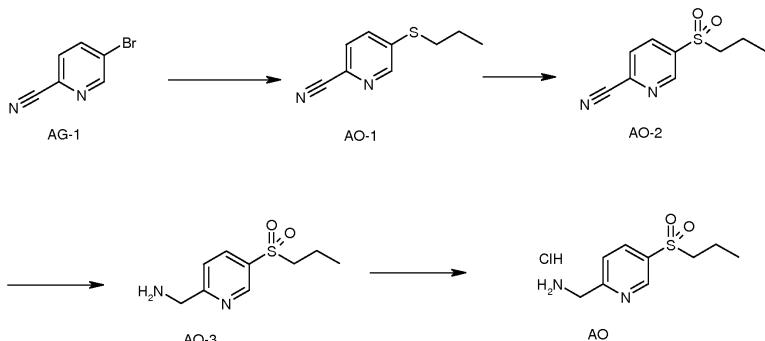
[0649] NMP(10mL) 중의 AN-4(800mg, 3.24mmol)의 용액에 CuI(920mg, 4.83mmol) 및 CuCN(397mg, 4.43mmol)를 첨가한다. 상기 마이크로파 반응물을 200°C에서 3h 동안 가열한다. 상기 혼합물을 H₂O로 끓고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축한다. 상기 잔여물을 재결정에 의해 정제하여 AN-5를 수득한다.

[0650] AN-6을 중간체 AH-3과 유사한 방식으로 합성한다.

[0651] AN을 중간체 AH와 유사한 방식으로 합성한다. MS (ES+): m/z 198.0 [M+H]⁺.

[0652] 방법 16:

[0653] 중간체 AO의 합성



[0654]

[0655] 20°C 미만으로 유지되는 ACN(150mL) 중의 나트륨 1-프로판ти올레이트(12.8g, 130mmol)의 용액에 AG-1(19.8g, 108mmol)를 분획씩 첨가한다. 이어서 상기 혼합물을 rt에서 16h 동안 교반하고, 물(300mL)로 끓고 EtOAc(300mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AO-1을 수득한다.

[0656] 10°C 미만으로 유지되는 AcOH(150mL) 중의 AO-1(16.5g, 83.0mmol)의 교반된 용액에 H₂O(150mL) 중의 KMnO₄(14.5g, 92.0mmol)의 용액을 적가한다. 상기 반응 혼합물을 30min 동안 교반한다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 포화 수성 Na₂CO₃를 첨가하여 염기성화시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SFC로 정제하여 AO-2를 수득한다.

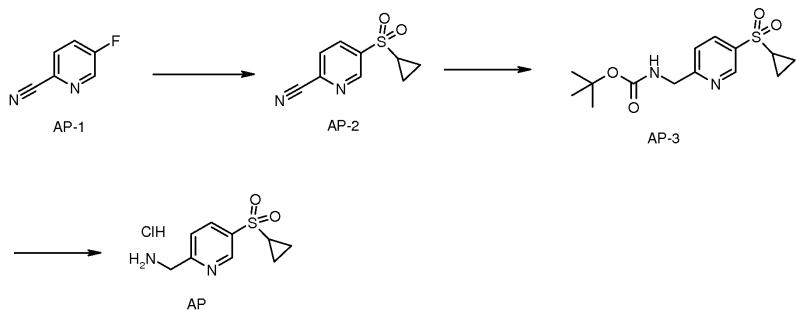
[0657] MeOH(100mL) 중의 AO-2(7.80g, 37.0mmol) 및 RaNi(8.00g)의 혼합물을 rt에서 H₂하에 18h 동안 교반한다. 여과 및 농축 후에 상기 잔여물을 MPLC로 정제하여 AO-3을 수득한다.

[0658] 고체 AO-3(7.40g, 35.0mmol)에 아세트산 에틸 에스테르(2mL) 및 EtOAc 중의 HCl(100mL)을 첨가한다. 상기 용액을 rt에서 5h 동안 교반하고 상기 고체를 여과하여 중간체 AO를 수득한다.

[0659] 방법 17:

[0660]

중간체 AP의 합성



[0661]

AP

[0662]

DMso(150mL) 중의 AP-1(12.8g, 130mmol), 나트륨 사이클로프로판설포네이트(53.1g, 369mmol) 및 CuI(23.3g, 123mmol)의 혼합물을 110°C에서 2h 동안 교반한다. rt로 냉각시킨 후, 상기 용액을 물에 붓고 EtOAc로 추출한다. 상기 혼합 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 MPLC로 정제하여 AP-2를 수득한다.

[0663]

MeOH(250mL) 중의 AP-2(10.3g, 49mmol), RaNi(25.0g), Boc_2O (16.2g, 74mmol) 및 TEA(10.0g, 99mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 rt에서 18h 동안 교반한다. 여과 및 농축 후에 상기 잔여물을 MPLC로 정제하여 AP-3을 수득한다.

[0664]

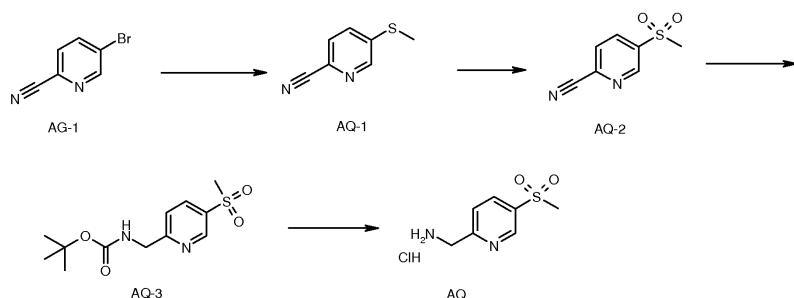
MeOH(60mL) 중의 AP-3(6.90g, 22mmol)의 용액에 EtOH 중의 HCl(60mL)을 첨가한다. 상기 용액을 rt에서 3h 동안 교반하고 농축하고 재결정시켜 중간체 AP를 수득한다.

[0665]

방법 18:

[0666]

중간체 AQ의 합성



[0667]

ACN(1.0L) 중의 AG-1(82.0g, 448mmol)의 용액에 나트륨 t-부톡사이드(64.5g)를 첨가한다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각하고 나트륨 메탄티올레이트(172.5g, H_2O 중의 20%)를 적가한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 rt에서 16h 동안 교반한다. 물(800mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 DCM으로 추출한다. 상기 혼합물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AQ-1을 수득한다.

[0669]

AcOH(500mL) 중의 AQ-1(51.5g, 343mmol)의 혼탁액에 H_2O (500.0mL) 중의 KMnO_4 (59.7g, 36.6mmol)의 용액을 5°C에서 적가한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 농축한다. 생성된 잔여물을 재결정에 의해 정제하여 AQ-2를 수득한다.

[0670]

MeOH(200mL) 중의 AQ-2(15.0g, 82mmol)의 용액에 RaNi(10.0g), TEA(34.4mL) 및 Boc_2O (17.8g)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 H_2 (50psi) 하에 12h 동안 교반한다. 상기 용기를 N_2 로 퍼징하고, 여과하고 여액을 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AQ-3을 수득한다.

[0671]

MeOH 중의 HCl(500mL) 중의 AQ-3(30.0g, 105mmol)의 용액을 rt에서 12h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 농축하고 재결정시켜 중간체 AQ를 수득한다. MS (ES+): m/z 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

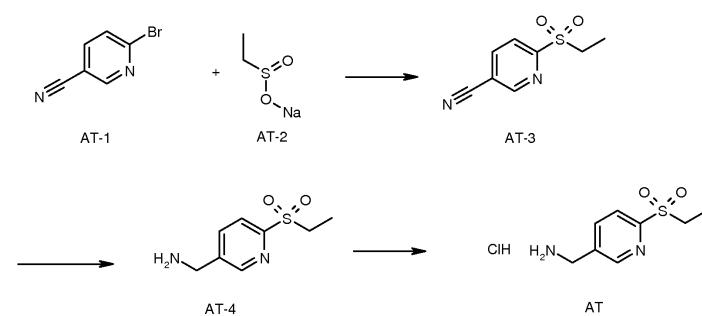
[0672] 중간체 AR 및 중간체 AS(HCl 염으로서. MS (ES+): m/z 202.1 $[M+H]^+$)를 중간체 AQ와 유사한 방식으로 합성한다.



[0673]

방법 19:

[0675] 중간체 AT의 합성



[0676]

[0677] DMSO(100mL) 중의 AT-1(10.0g, 55mmol), N,N-디메틸-에탄-1,2-디아민(0.96g, 11mmol) 및 구리(II) 트리플루오로메틸설포네이트(1.98, 5mmol)의 혼합물에 AT-2(8.27g, 98mmol)를 rt에서 첨가한다. 이어서 상기 혼합물을 120°C로 30min 동안 가열하고, H_2O 로 급랭시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 건조시키고, 농축하고 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AT-3을 수득한다.

[0678]

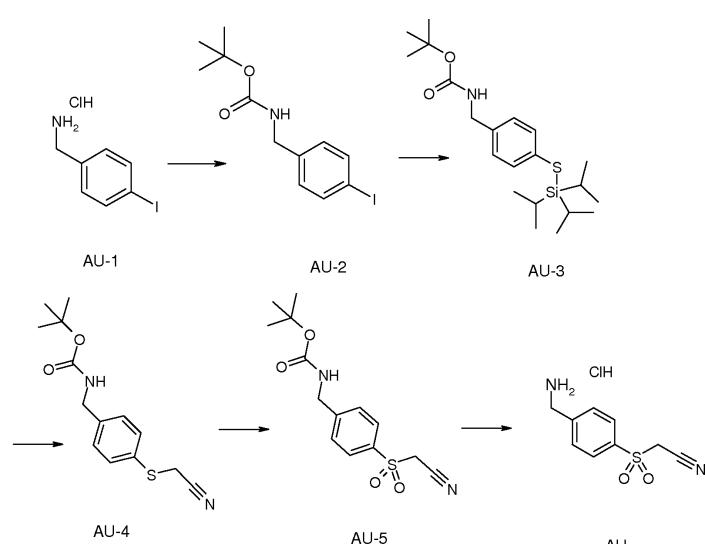
[0678] NH_4OH (30mL)/EtOH(200mL) 중의 AT-3(32.3g, 165mmol) 및 Pd(3.50g, 33mmol)의 혼합물을 rt에서 H_2 (15psi) 하에 15h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 여과하고, 농축하고 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AT-4를 수득한다.

[0679]

[0679] EtOH(100mL) 중의 AT-4(17.5g, 87mmol)의 교반된 용액에 EtOH 중의 HCl(100mL)을 첨가한다. 상기 용액을 rt에서 3h 동안 교반하고 이어서 농축하고 재결정시켜 중간체 AT를 수득한다. MS (ES+): m/z 201 $[M+H]^+$.

[0680] 방법 20:

[0681] 중간체 AU의 합성



[0682]

[0683] THF(50mL) 중의 AU-1(7.15g, 26.5mmol)의 용액에 Boc_2O (6.70mL, 29.2mmol) 및 TEA(7.40mL, 53.1mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 rt에서 72h 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하여 AU-2를 수득한다.

[0684] AU-2(5.25g, 15.8mmol), 나트륨 t-부톡사이드(1.82g, 18.9mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (177mg, 0.79mmol), 및 1,1'-비스(디이소프로필포스피노)페로센(396mg, 0.95mmol)의 혼합물을 밀봉 용기에 첨가하고 이를 아르곤으로 페징한다. 디옥산(35mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반한다. 트리이소프로필실란티올(3.72mL, 17.3mmol)을 첨가하고 상기 용액을 100°C로 1h 동안 가열한다. 이어서 상기 반응물을 EtOAc 와 물에 붓는다. 유기 층을 농축하고 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AU-3을 수득한다.

[0685] THF(25mL) 중의 AU-3(2.50g, 6.32mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 아르곤으로 털기시킨다. 이어서 테라부틸암모늄브로마이드(2.12g, 7.58mmol)를 첨가하고 상기 용액을 0°C에서 1h 동안 교반한다. 이어서 브로모아세토니트릴(660uL, 9.48mmol)을 첨가하고 상기 용액을 0°C에서 5min 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하고 디에틸 에테르와 물 사이에 분배시킨다. 유기 층을 농축하여 AU-4를 수득하고 이는 추가의 처리 없이 추후에 사용된다.

[0686] $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (10mL) 중의 AU-4(1.80g, 6.47mmol)의 용액에 나트륨 페리오데이트(4.18g, 19.5mmol)를 첨가하고 이어서 염화루테늄(III)(7.87mg, 0.038mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 30min 동안 교반하고 이어서 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AU-5를 수득한다.

[0687] DCM(3mL) 중의 AU-5(470mg, 1.51mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중의 HCl (2.00mL, 8.00mmol)을 첨가한다. 상기 용액을 rt에서 1h 동안 교반하고 농축하여 중간체 AU를 수득한다. MS (ES+): m/z 211.1 [M+H]⁺.

[0688] 방법 21:

[0689] 중간체 AV의 합성

[0690]

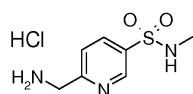
[0691] 0°C에서 AV-1(20.0g, 168mmol)을 농축 HCl (200mL)에 첨가하고 이어서 < 5°C의 초기 온도를 유지하는 수성 NaNO_2 (25mL, H_2O 중의 25.5g)를 적가한다. 상기 용액을 0°C에서 15min 동안 교반하고 이어서 5°C에서 AcOH (200mL, > 5eq) 중의 SO_2 (108g)와 CuCl (84 mg)의 혼합물에 서서히 첨가한다. 상기 용액을 90min 동안 5°C에서 교반한다. 상기 반응 혼합물을 DCM(2×500mL)으로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), AV-2의 유기 용액을 다음 단계에서 직접 사용한다.

[0692] DCM(200mL) 중의 AV-2(20.0g, 99mmol)의 용액에 0°C에서 MeOH (100mL) 중의 암모니아의 용액을 첨가하고 rt에서 30min 동안 교반한다. 상기 혼합물을 농축시켜 건조시키고 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AV-3을 수득한다.

[0693] MeOH (200mL) 중의 AV-3(15.0g, 82mmol)의 용액에 RaNi (10.0g), TEA(34.4mL) 및 Boc_2O (17.8g)를 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 H_2 (50psi)하에 12h 동안 교반한다. 상기 용기를 N_2 로 페징하고, 여과하고 여액을 농축한다. 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AV-4를 수득한다.

[0694] MeOH 중의 HCl (500mL) 중의 AV-4(30.0g, 105mmol)의 용액을 rt에서 12h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 농축하고 재결정시켜 중간체 AV를 수득한다. MS (ES+): m/z 188.1 [M+H]⁺.

[0695] 중간체 AW를 중간체 AV와 유사한 방식으로 합성한다.

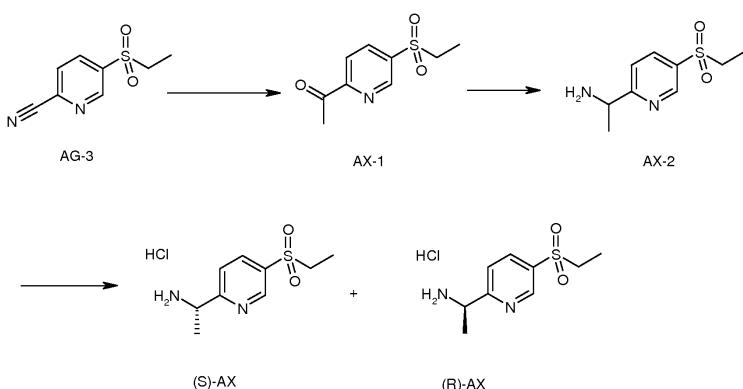


AW

[0696]

방법 22:

[0698] 중간체(S)-AX 및 (R)-AX의 합성



[0699]

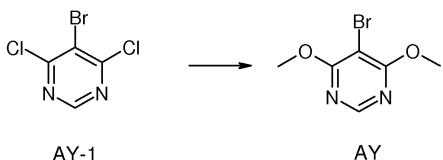
[0700] THF(30mL) 중의 AG-3(2.40g, 12mmol)의 용액에 MeMgBr(30mL)을 -30°C에서 적가한다. 첨가 후, 상기 혼합물을 rt에서 4h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(100mL)을 첨가하여 급랭시키고 EtOAc(3×100mL)로 추출한다. 상기 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축한다. 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 AX-1을 수득한다.

[0701] MeOH(2mL) 중의 AX-1(200mg, 1.0mmol)의 용액에 NH₄OAc(723 mg) 및 NaBH₃CN(41mg)를 0°C에서 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 16h 동안 교반한다. 상기 용매를 감압하에 제거하고, 물(50mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 pH > 12로 조정하고 이어서 DCM(50mL)으로 추출한다. 상기 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축한다. 상기 잔여물을 제조용-TLC로 정제하여 AX-2를 수득한다.

[0702] AX-2를 SFC에 의해 분리하여 (S)-AX(67.9%ee) 및 (R)-AX(95.5%ee)를 수득한다.

[0703] 방법 23:

[0704] 중간체 AY의 합성



AY-1

AY

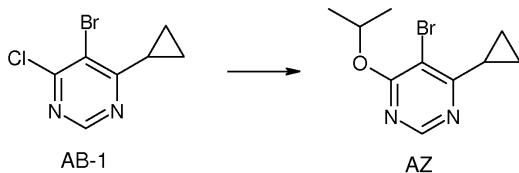
[0705]

[0706] 무수 MeOH(15mL) 중의 AY-1(1.25g, 5.49mmol)의 용액에 NaOMe(2.37g, 43.89mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반한다. 상기 용액을 여과하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 AY를 수득한다. MS (ES+): m/z 218.9 [M+H]⁺.

[0707] 방법 24:

[0708]

중간체 AZ의 합성



[0709]

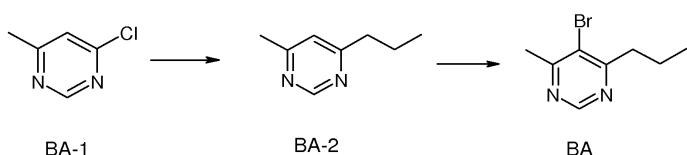
[0710] DMF(10mL) 중의 수소화나트륨(342mg, 60%, 8.57mmol)의 용액에 무수 이소프로판올(360uL, 4.71mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반한다. 이어서 AB-1(1.00g, 4.28mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 추가의 1h 동안 교반하고 열음으로 끓는다. 이어서 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고 농축한다. 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 AZ를 수득한다. MS (ES+): m/z 258.8 [M+H]⁺.

[0711]

방법 25:

[0712]

중간체 BA의 합성



[0713]

[0714] 무수 Et₂O(5mL) 중의 BA-1(1.00g, 7.78mmol) 및 Ni(dppe)Cl₂(82mg, 0.16mmol)의 용액을 -10°C로 냉각시킨다. 이어서, n-프로필 마그네슘 브로마이드를 적가하고 상기 혼합물을 2h 동안 -10°C에서 교반한다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 급랭시키고, DCM으로 추출하고 농축한다. 상기 조악한 BA-2를 추가의 처리 없이 추후에 사용한다.

[0715]

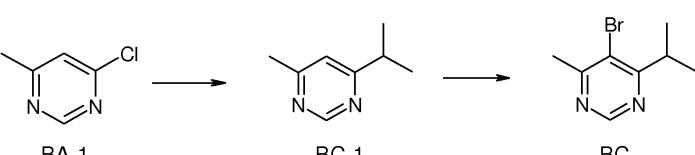
[0715] EtOH(10mL) 중의 BA-2(1.0g, 7.34mmol)의 용액에 0°C에서 Br₂(379uL, 7.34mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 2h 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 BA를 수득한다. MS (ES+): m/z 217.4 [M+H]⁺.

[0716]

방법 26:

[0717]

중간체 BC의 합성



[0718]

[0719]

[0719] 무수 Et₂O(5mL) 중의 BA-1(1.00g, 7.78mmol) 및 Ni(dppe)Cl₂(82mg, 0.16mmol)의 용액을 -10°C로 냉각시킨다. 이소프로필 마그네슘 브로마이드(3.22mL, 9.33mmol)의 용액을 적가하고 상기 혼합물을 1h 동안 -10°C에서 교반한다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 급랭시키고, DCM으로 추출하고 농축한다. 상기 조악한 BC-1을 그대로 사용한다.

[0720]

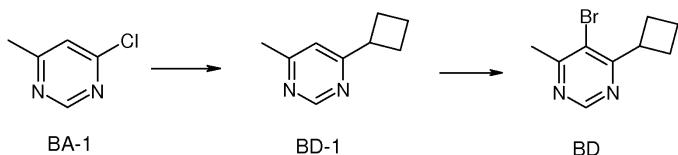
[0720] EtOH(10mL) 중의 BC-1(1.0g, 7.34mmol)의 용액에 0°C에서 Br₂(378uL, 7.34mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 2h 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 BC를 수득한다. MS (ES+): m/z 216.4 [M+H]⁺.

[0721]

방법 27:

[0722]

중간체 BD의 합성



[0723]

[0724]

무수 Et₂O(5mL) 중의 BA-1(1.00g, 7.78mmol) 및 Ni(dppe)Cl₂(82mg, 0.16mmol)의 용액을 -10°C로 냉각시킨다. 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드(1.36g, 8.56mmol)의 용액을 적가하고 상기 혼합물을 2h 동안 -10°C에서 교반한다. 상기 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl으로 급랭시키고, DCM으로 추출하고 농축한다. 상기 조약한 BD-1은 추가의 처리 없이 추후에 사용된다.

[0725]

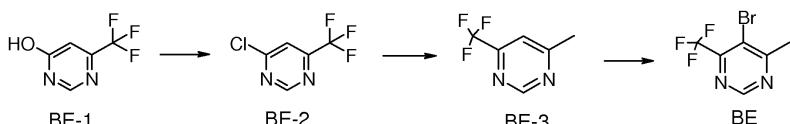
EtOH(10mL) 중의 BD-1(1.0g, 6.74mmol)의 용액에 0°C에서 Br₂(347uL, 6.74mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 BD를 수득한다. MS (ES+): m/z 229.2 [M+H]⁺.

[0726]

방법 28:

[0727]

중간체 BE의 합성



[0728]

[0729]

THF(800mL) 중의 BE-1(40.0g, 244mmol)의 용액에 PPh₃(98.0g) 및 NCS(160.0g)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 10h 동안 교반한다. 이어서 상기 혼합물을 물로 급랭시키고 EtOAc로 추출한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 BE-2를 수득한다.

[0730]

톨루엔 및 DMF 중의 BE-2(3.00g, 14.79mmol)의 교반된 용액에 Pd(PPh₃)₄(600mg), Pd(dppe)Cl₂(600mg) 및 Na₂CO₃(6.27g, 59.17mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 90°C에서 5h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 물로 급랭시키고, EtOAc로 추출한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 BE-3을 수득한다.

[0731]

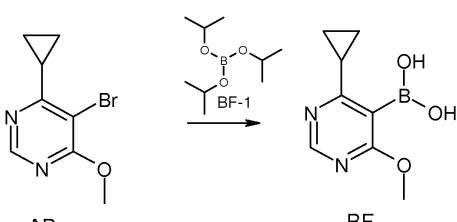
EtOH(5mL) 중의 BE-3(860mg, 5.0mmol)의 용액에 -10°C에서 Br₂(347uL, 6.74mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 용액을 농축하고 상기 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 BE를 수득한다. MS (ES+): m/z 267 [M+H]⁺.

[0732]

방법 29:

[0733]

중간체 BF의 합성



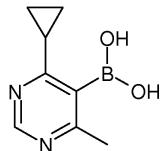
[0734]

톨루엔(60mL) 및 THF(18mL) 중의 AB(6.00g, 26.2mmol) 및 BF-1(7.86mL, 34.1mmol)의 용액에 -78°C에서 n-부틸리튬(12.6mL, 31.4mmol)을 30min에 걸쳐 적가한다. 상기 용액을 -78°C에서 30min 동안 교반하고 이어서 -20°C로 서서히 가온시킨다. 상기 용액을 1N HCl(40mL)로 급랭시킨다. 이어서 상기 층들을 분리하고 수성 층을 2M

NaOH를 사용하여 pH ~8로 조정한다. 백색 고체가 침강되기 시작하여 상기 혼합물을 냉장고에서 1h 동안 냉각시킨다. 상기 고체를 여과하여 **중간체 BF**를 수득한다. 상기 수성 층을 MeTHF로 추출하고 농축하여 추가의 **중간체 BF**를 제공한다. MS (ES+): m/z 195.1 [M+H]⁺.

[0736]

중간체 **BG**를 중간체 **BF**와 유사한 방식으로 합성한다.

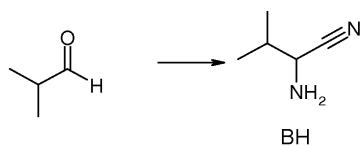


BG

[0737]

방법 30:

[0739]

중간체 **BH**의 합성

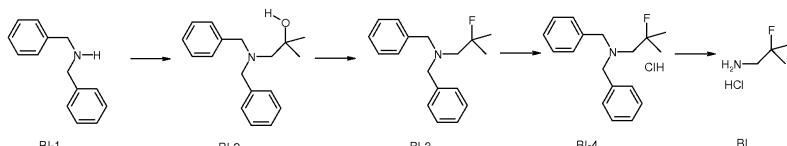
[0740]

물(50mL) 중의 2-메틸-프로피온알데히드(5g, 69.34mmol) 및 NH₄Cl(7.42g, 138.69mmol)의 혼합물에 NaCN(4.08g, 83.2mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출한다. 상기 유기물을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하여 조악한 **중간체 BH**를 제공하고, 이는 추가의 처리 없이 추후에 사용된다.

[0742]

방법 31:

[0743]

중간체 **BI**의 합성

[0744]

BI-1(20mL, 104mmol) 및 2,2-디메틸 옥시란(15mL, 17mmol)의 혼합물에 LiBr(1.86g, 21.4mmol)을 1분획으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 16h 동안 교반한다. 추가의 2,2-디메틸 옥시란(2.0mL, 23mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 60℃에서 2h 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 물로 급랭시키고 이어서 EtOAc로 2회 추출한다. 상기 유기물들을 합하고 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **BI-2**를 수득한다.

[0746]

DCM(20mL) 중의 **BI-2**(2.0g, 7.4mmol)의 용액에 -21℃에서 테옥소-플루어(Deoxo-Fluor)(1.51mL, 8.17mmol)를 첨가한다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 -21℃에서 5min 동안 교반하고 이어서 pH ~8이 될 때까지 포화 수성 NaHCO₃로 급랭시킨다. 상기 층들을 분리하고 수성 층을 DCM으로 추출한다. 상기 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 **BI-3**을 수득한다.

[0747]

톨루엔(30mL) 중의 **BI-3**(1.5g, 5.5mmol)의 용액에 디옥산 중의 HCl(4N, 1.45mL, 5.80mmol)을 적가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 2h 동안 교반하고 이어서 여과하여 **BI-4**를 수득한다.

[0748]

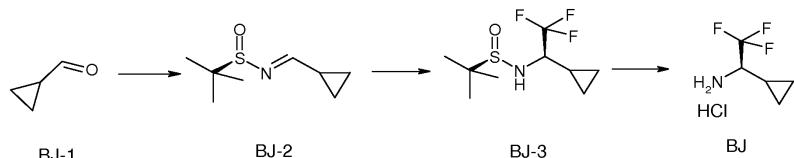
BI-4(500mg, 1.62mmol), 5% Pd/C(103 mg) 및 MeOH(3mL)의 혼합물을 엔도버(Endeavor)(60℃, 400psi)에서 5h 동안 수소화시킨다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 및 MeOH로 세정한다. 상기 여액을 농축하여 **중간체 BI**를 HCl 염으로서 수득한다. MS (ES+): m/z 92.3 [M+H]⁺.

[0749]

방법 32:

[0750]

중간체 BJ의 합성



[0751]

[0752] DCM(100mL) 중의 **BJ-1**(7.40mL, 99.0mmol)의 용액에 (R)-2-메틸-2-프로판설피아미드(10.0g, 82.5mmol), $MgSO_4$ (49.66g, 412mmol) 및 페리리늄 p-톨루엔설포네이트(1.04g, 4.13mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 72h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 여과하고 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **BJ-2**를 수득한다.

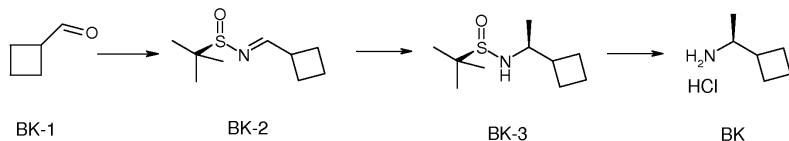
[0753] THF(200mL) 중의 **BJ-2**(9.72g, 56.1mmol)의 용액에 테트라메틸암모늄 플루오라이드(6.27g, 67.3mmol)를 첨가한다. 상기 용액을 아르곤으로 털기시키고 이어서 -55°C로 냉각시킨다. THF(250mL) 중의 트리플루오로메틸트리메틸실란(12.4mL, 84.1mmol)의 용액을 추가의 깔때기로 적가하고 상기 반응물을 -55°C에서 2h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 -10°C로 서서히 가온하고 포화 수성 NH₄Cl로 급랭시킨다. 상기 수성 층을 EtOAc로 추출하고 상기 합한 유기 층들을 농축하여 **BJ-3**을 수득하고, 이는 추가의 처리 없이 추후에 사용된다.

[0754] MeOH(30mL) 중의 BJ-3(9.00g, 37.0mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl(18.5mL, 74.0mmol)을 첨가한다. 상기 용액을 rt에서 1h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 절반의 용적으로 농축하고, 백색 침전이 형성될 때까지 디에틸 에테르로 희석한다. 이어서 상기 고체를 여과하여 중간체 BJ를 수득한다.

[0755]

[0756]

중간체 BK의 합성



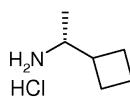
[0757]

[0758] DCM(100mL) 중의 **BK-1**(9.47g, 113mmol)의 용액에 (R)-2-메틸-2-프로판선판아미드(10.5g, 86.6mmol), $MgSO_4$ (52.1g, 433mmol) 및 피리리늄 p-톨루엔설포네이트(1.09g, 4.33mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 rt에서 18h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 여과하고 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **BK-2**를 수득한다.

[0759] -50°C 에서 DCM(350mL) 중의 **BK-2**(8.60g, 45.9mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(36.0mL, 108mmol)를 첨가한다. 상기 용액을 -50°C 에서 3h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응물을 rt로 가온하고 18h 동안 교반한다. 상기 용액을 포화 수성 NH_4Cl 로 급랭시키고 $\text{EtOAc}(2\times)$ 로 추출한다. 유기 층을 농축하여 **BK-3**을 수득하고, 이는 추가의 처리 없이 추후에 사용된다.

[0760] MeOH(20mL) 중의 **BK-3**(5.00g, 24.6mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl(12.3mL, 49.2mmol)을 첨가한다. 상기 용액을 *rt*에서 1h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 **중간체 BK**를 수득한다.

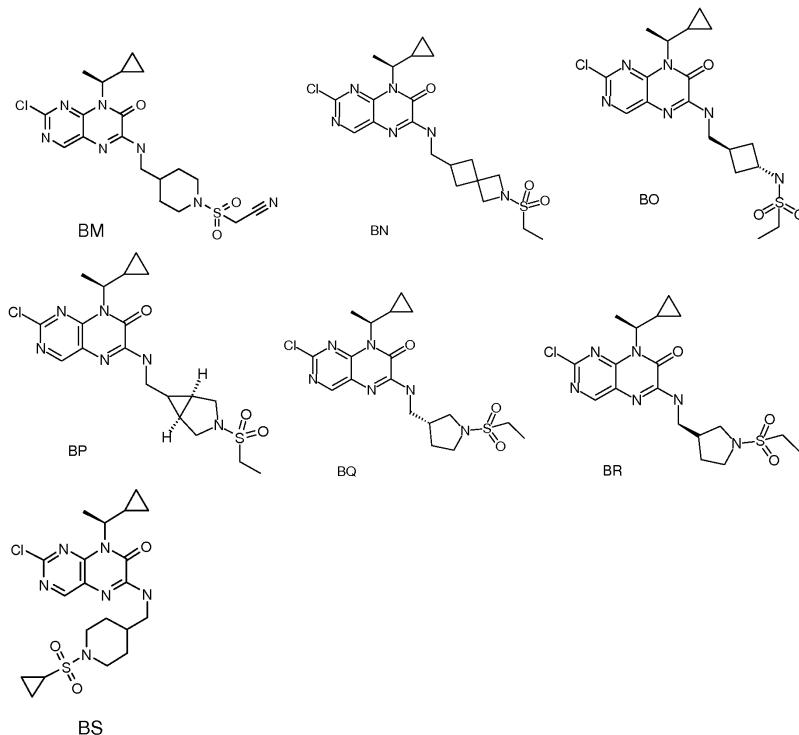
[0761] 중간체 BL을 중간체 BK와 유사한 방식으로 합성한다.



[0762]

[0763]

중간체 BM, BN, BO, BP, BQ, BR, BS를 중간체 AJ와 유사한 방식으로 합성한다.

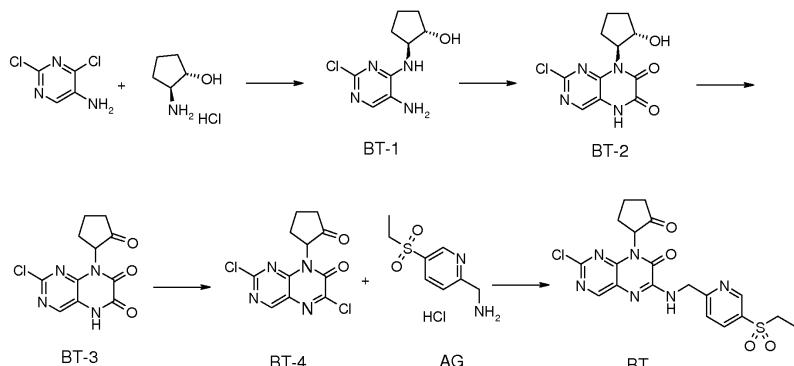


[0764]

방법 34:

[0765]

중간체 BT의 합성



[0766]

n-BuOH(40mL) 중의 2,4-디클로로-페리미딘-5-일아민(3.03g, 18.1mmol)의 교반된 혼탁액에 (1S,2S)-2-아미노-사이클로펜타놀 하이드로클로라이드(2.50g, 17.2mmol) 및 DIEA(9.20mL, 51.8mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 130°C에서 4h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 상기 조약한 생성물을 EtOAc 및 헵탄 중에서 고체로 분쇄하고 여과하여 BT-1을 수득한다.

[0767]

아세톤(200mL) 중의 BT-1(3.61g, 15.5mol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(5.34g, 38.6mmol) 및 클로로-옥소-아세트산 에틸 에스테르(1.94mL, 17.0mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 상기 여액을 감압하에 농축한다. 상기 조약한 케토에스테르를 절대 EtOH(50mL)에 용해시키고, 가압 플라스크에 놓고, TEA(5.43mL, 38.6mmol)를 첨가한다. 이를 130°C로 1h 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 EtOAc(100mL)에 용해시킨다. 이어서 유기 층을 물(2×20mL)로 세척하고 이어서 염수(20mL)로 세척하고 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 EtOAc 및 헵탄 중에서 고체로 분쇄하여 BT-2를 수득한다.

[0770]

DCM(100mL) 중의 BT-2(500mg, 1.73mmol)의 혼합물에 테스-마틴 페리오디난(2.25g, 5.20mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 rt에서 96h 동안 교반한다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃(50mL)로 세척하고 유기 층을 건조시키고

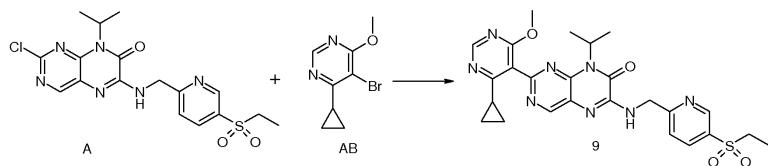
(Na₂SO₄) 감압하에 농축한다. 상기 고체 잔여물을 DCM(50mL)에 2회 혼탁시키고, 초음파처리하고, 여과한다. 생성된 고체를 EtOAc(20mL)에 재현탁하고 초음파처리한다. 상기 고체 산물을 여과하여 BT-3을 수득한다.

[0771] DCM(6mL) 중의 BT-3(124mg, 0.442mmol)의 혼합물에 rt에서 옥살릴 클로라이드(0.076mL, 0.88mmol)를 첨가하고 이어서 고체가 용해될 때까지 무수 DMF(0.30mL, 3.9mmol)를 적가한다. 상기 혼합물을 rt에서 30min 동안 교반하고, 이때 LCMS가 미처리된 출발 물질을 표시한다. 상기 혼합물에 옥살릴 클로라이드(0.048mL, 0.55mmol)를 더 첨가하고 상기 혼합물을 추가의 10min 동안 교반한다. 상기 반응물을 질소 스트림하에 35°C에서 1h 동안 농축시키고 생성된 잔여물을 BT-4를 직접 사용한다.

[0772] DMF(2mL) 중의 BT-4(132mg, 0.442mmol) 및 AG(105mg, 0.442mmol)의 교반된 용액에 rt에서 TEA(0.311mL, 2.21mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 rt에서 15min 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물에 물(50mL)을 첨가하고 이를 EtOAc(3×50mL)로 추출한다. 유기 층들을 합하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 중간체 BT를 수득한다. MS (ES+): m/z 463.1 [M+H]⁺.

방법 35:

실시예 9의 합성

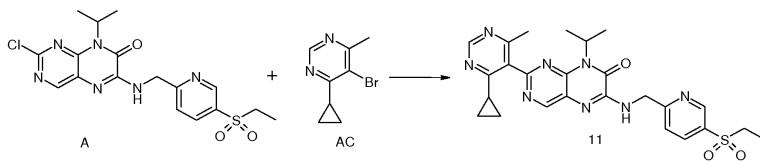


[0775]

[0776] 중간체 AB(27mg, 0.12mmol), 비스(페나콜레이토)디보론(30mg, 0.12mmol), 칼륨 아세테이트(35mg, 0.36mmol) 및 [1,1'-비스디페닐포스피노페로센]-팔라듐(II) 디클로라이드(9mg, 0.011mmol)를 탈기된 톨루엔/DME/에탄올/물(3:2:2:1, 3mL)의 용액에서 합한다. 상기 용기를 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 별도의 용기에서, 중간체 A(50mg, 0.12mmol), 비스(페나콜레이토)디보론(30mg, 0.12mmol), KOAc(35mg, 0.36mmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(8mg, 0.011mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(3mL)에서 합한다. 상기 반응물을 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 2개 용기의 내용물을 합하고 Na₂CO₃(수성)(2M, 1mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 120°C로 30min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고 내용물을 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 9를 수득한다. MS (ES+): m/z 537.2 [M+H]⁺.

[0777]

실시예 11의 합성

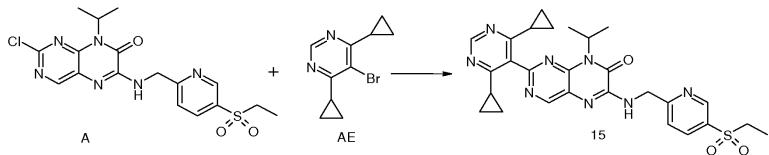


[0778]

[0779] 중간체 AC(252mg, 1.18mmol), 비스(페나콜레이토)디보론(600mg, 2.36mmol), 칼륨 아세테이트(348mg, 2.36mmol) 및 [1,1'-비스디페닐포스피노페로센]-팔라듐(II) 디클로라이드(95mg, 0.118mmol)를 탈기된 톨루엔/DME/에탄올/물(3:2:2:1, 3mL)의 용액에서 합한다. 상기 용기를 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 별도의 용기에서, 중간체 A(500mg, 1.18mmol), 비스(페나콜레이토)디보론(600mg, 2.36mmol), 칼륨 아세테이트(348mg, 2.36mmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(84mg, 0.118mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(3mL)에서 합한다. 상기 반응물을 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 2개 용기의 내용물을 합하고 Na₂CO₃(수성)(2M, 1mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 120°C로 30min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고 내용물을 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 11을 수득한다. MS (ES+): m/z 521.4 [M+H]⁺.

[0780]

실시예 15의 합성



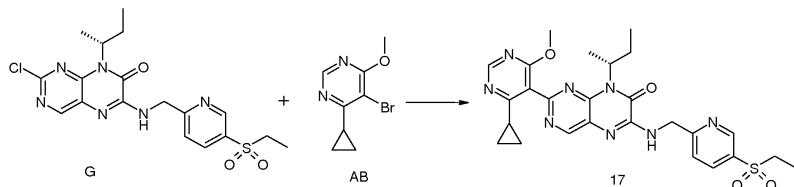
[0781]

[0782]

중간체 AE(283mg, 1.18mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(600mg, 2.36mmol), 칼륨 아세테이트(348mg, 3.54mmol) 및 [1,1'-비스디페닐포스피노페로센]-팔라듐(II) 디클로라이드(95mg, 0.12mmol)를 탈기된 툴루엔/DME/에탄올/물(3:2:2:1, 3mL)의 용액에서 합한다. 상기 용기를 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 별도의 용기에서, 중간체 A(500mg, 1.18mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(600mg, 2.36mmol), 칼륨 아세테이트(348mg, 3.54mmol) 및 비스(디-3-급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(84mg, 0.12mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(3mL)에서 합한다. 상기 반응물을 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 2개 용기의 내용물을 합하고 2M 중탄산나트륨(1mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 120°C로 30min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고 내용물을 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 15를 수득한다. MS (ES+): m/z 547.4 [M+H]⁺.

[0783]

실시예 17의 합성



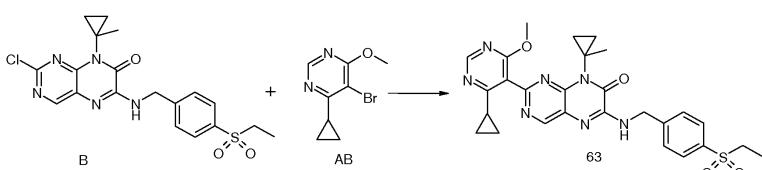
[0784]

[0785]

중간체 AB(52mg, 0.23mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(58mg, 0.23mmol), KOAc(67mg, 0.23mmol) 및 [1,1'-비스디페닐포스피노페로센]-팔라듐(II) 디클로라이드(18mg, 0.23mmol)를 탈기된 툴루엔/DME/에탄올/물(3:2:2:1, 3mL)의 용액에서 합한다. 상기 용기를 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 별도의 용기에서, 중간체 G(100mg, 0.23mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(58mg, 0.23mmol), KOAc(67mg, 0.69mmol) 및 비스(디-3-급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(16mg, 0.023mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(3mL)에서 합한다. 상기 반응물을 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 2개 용기의 내용물을 합하고 Na₂CO₃(수성)(2M, 1mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 120°C로 30min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고 내용물을 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 17을 수득한다. MS (ES+): m/z 551.4 [M+H]⁺.

[0786]

실시예 63의 합성



[0787]

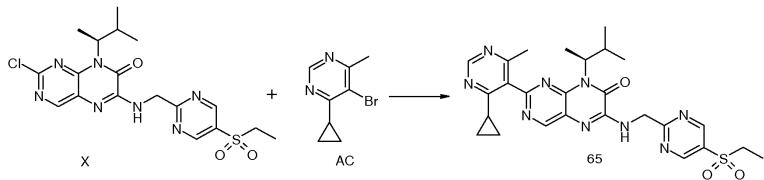
[0788]

중간체 AB(105mg, 0.46mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(175mg, 0.69mmol), 칼륨 아세테이트(67mg, 0.69mmol) 및 [1,1'-비스디페닐포스피노페로센]-팔라듐(II) 디클로라이드(18mg, 0.045mmol)를 탈기된 툴루엔/DME/에탄올/물(3:2:2:1, 3mL)의 용액에서 합한다. 상기 용기를 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 별도의 용기에서, 중간체 B(100mg, 0.23mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(175mg, 0.69mmol), KOAc(67mg, 0.69mmol) 및 비스(디-3-급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(16mg, 0.045mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(3mL)에서 합한다. 상기 반응물을 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 2개 용기의 내용물을 합하고 2M 중탄산나트륨(1mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 120°C로 30min 동안 마이크로파 반응기에서 가

열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고 내용물을 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 63을 수득한다. MS (ES+): m/z 548.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0789]

실시예 65의 합성



[0790]

[0791]

중간체 AC(174mg, 0.820mmol), 비스(페나콜레이토)디보론(277mg, 1.093mmol), 칼륨 아세테이트(161mg, 1.64mmol) 및 [1,1'-비]스디페닐포스파노페로센]-팔라듐(II) 디클로라이드(43mg, 0.055mmol)를 탈기된 톨루엔/DME/에탄올/물(3:2:2:1, 3mL)의 용액에서 합한다. 상기 용기를 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 별도의 용기에서, 중간체 X(247mg, 0.547mmol), 비스(페나콜레이토)디보론(277mg, 0.820mmol), 칼륨 아세테이트(161mg, 1.64mmol) 및 비스(디-3-급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(43mg, 0.055mmol)을 탈기된 1,4-디옥산(3mL)에서 합한다. 상기 반응물을 90°C로 20min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 2개 용기의 내용물을 합하고 Na_2CO_3 (수성)(2M, 1mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 120°C로 30min 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 용기를 rt로 냉각시키고 내용물을 여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 SiO_2 섬광 크로마토그래피로 정제하여 실시예 65를 수득한다. MS (ES+): m/z 550.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0792]

다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조한다:

[0793]

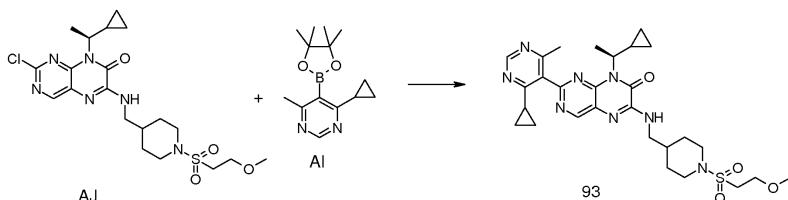
실시예 1 내지 8, 10, 12 내지 14, 16, 18 내지 62, 64, 66 내지 92, 129.

[0794]

방법 14:

[0795]

실시예 93의 합성



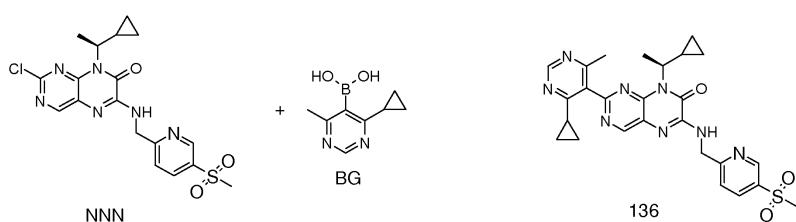
[0796]

[0797]

1,4-디옥산(2mL) 중의 AJ(100mg, 0.21mmol), 중간체 AI(83.7mg, 0.32mmol), K_3PO_4 (91mg, 0.43mmol), 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26mg, 0.03mmol)의 혼합물을 아르곤으로 페징하고, 이어서 H_2O (0.25mL)을 첨가한다. 상기 혼합물을 100°C에서 18h 동안 교반한다. rt로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물(2mL)로 희석하고 EtOAc (2×5mL)로 추출한다. 상기 혼합물을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 역상 HPLC로 정제하여 실시예 93을 수득한다. MS (ES+): m/z 584.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0798]

실시예 136의 합성



[0799]

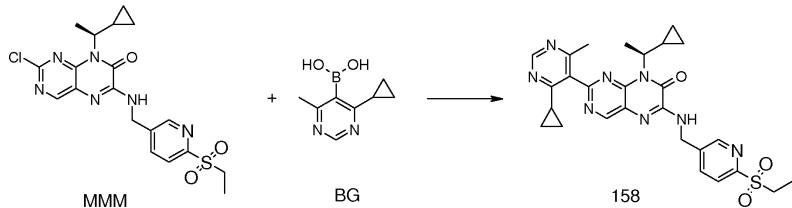
[0800]

1,4-디옥산(60mL) 중의 NNN(3500mg, 8.05mmol), 중간체 BG(2149mg, 12.07mmol), K_3PO_4 (3417mg, 16.09mmol), 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (986mg, 1.21mmol)의 혼합물을 아르곤으로 페징하고, 이어서 H_2O (6mL)을 첨가한다. 상기 혼합물을

100°C에서 18h 동안 교반한다. rt로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물(2mL)로 희석하고 EtOAc(2×5mL)로 추출한다. 상기 혼합 유기 상을 건조시키고(Na₂SO₄), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 역상 HPLC로 정제하여 실시예 136을 수득한다. MS (ES+): m/z 533.0 [M+H]⁺.

[0801]

실시예 158의 합성



[0802]

[0803]

1,4-디옥산(60mL) 중의 **MMM**(3360mg, 7.49mmol), 중간체 **BG**(2664mg, 14.97mmol), K_3PO_4 (3177mg, 14.97mmol), 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (916mg, 1.12mmol)의 혼합물을 아르곤으로 페징하고, 이어서 H_2O (6mL)을 첨가한다. 상기 혼합물을 100°C에서 18h 동안 교반한다. rt로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물(2mL)로 희석하고 $EtOAc$ (2×5mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 경사여과하고 농축한다. 생성된 잔여물을 역상 HPLC로 정제하여 실시예 158을 수득한다. MS (ES+): m/z 539.3.0 $[M+H]^+$.

[0804]

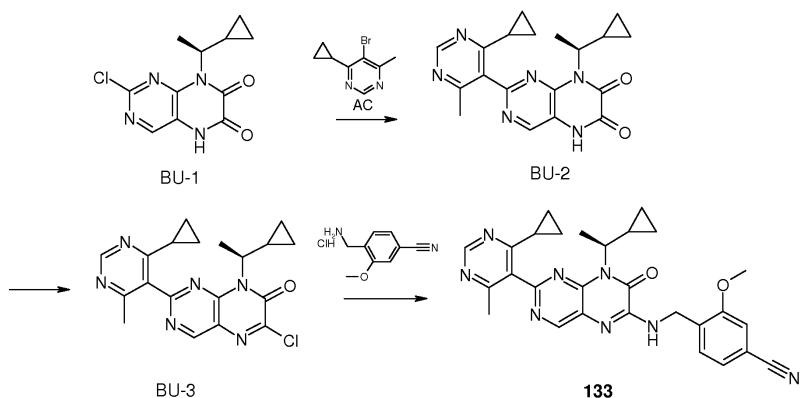
다음의 화합물을 유사한 방식으로 제조한다:

[0805]

설시예 94 내지 128, 130 내지 132, 134, 137 내지 144, 146 내지 157, 159 내지 199, 201 내지 265.

[0806]

실시예 133의 합성:



[0807]

[0808]

DME/To1/EtOH/H₂O(10:6:3:1) 중의 AC(5.39g, 25.3mmol), 비스(페나콜레이토) 디보론(10.4g, 40.5mmol), 칼륨아세테이트(3.98g, 40.5mmol), 및 Pd(dpdpf)Cl₂ DCM 착물(0.83g, 1.01mmol)의 혼합물을 아르곤으로 페징하고, 밀봉하고, 80°C에서 30min 동안 교반한다. 이를 BU-1(2.70g, 10.1mmol) 및 Pd(amphos)Cl₂(0.71g, 1.01mmol)의 아르곤 페징된 혼합물에 첨가하고 상기 밀봉된 혼합물을 110°C로 2h 동안 가열한다. 이어서 상기 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 여과하고 이어서 재농축한다. 상기 조약한 생성물을 SiO₂ 섬광 크로마토그래피로 정제하여 BU-2를 수득한다.

[0809]

DCM(15mL) 중의 BU-2(856mg, 2.35mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(596mg, 4.70mmol)를 첨가하고 이어서 5액 적의 DMF를 첨가한다. 상기 반응물을 18h 동안 교반한다. 이어서 상기 반응물을 농축하여 상기 잔여물을 BU-3을 수득하고 이를 그대로 사용한다.

[0810]

DMF 중의 BU-3(150mg, 0.36mmol)의 교반된 용액에 rt에서 DIEA(196uL, 1.41mmol)를 첨가한다. 10min 후 BU-4(84.1mg, 0.42mmol)를 첨가하고 상기 반응물을 rt에서 10min 동안 교반한다. 이어서 상기 혼합물을 농축하고 역설 HPLC(NH_3CO_2)로 정제하여 실시예 133을 수들한다. MS (ES $+$): m/z 509.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

표 2

리포터 유전자 검정에서의 생물학적 활성의 표

실시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	실시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	실시 예	RGA IC ₅₀ (nM)
1	210	101	115	201	75
2	230	102	250	202	455
3	230	103	82	203	800
4	250	104	3000	204	665
5	260	105	1600	205	80
6	260	106	1150	206	777
7	280	107	560	207	1400
8	290	108	300	208	125
9	300	109	790	209	75
10	300	110	1350	210	150
11	300	111	460	211	225
12	300	112	920	212	120
13	300	113	108	213	155
14	310	114	107	214	220
15	310	115	67	215	330
16	320	116	300	216	1385
17	330	117	155	217	160
18	330	118	225	218	170
19	330	119	720	219	280
20	330	120	420	220	390

[0829]

설시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	설시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	설시 예	RGA IC ₅₀ (nM)
21	360	121	130	221	350
22	360	122	150	222	1250
23	390	123	135	223	135
24	390	124	97	224	120
25	410	125	175	225	230
26	420	126	119	226	155
27	420	127	570	227	455
28	440	128	160	228	595
29	470	129	2500	229	530
30	550	130	285	230	270
31	560	131	205	231	195
32	640	132	243	232	180
33	670	133	1035	233	155
34	730	134	400	234	590
35	870	135	240	235	425
36	880	136	255	236	185
37	930	137	278	237	265
38	1100	138	160	238	400
39	1100	139	700	239	205
40	1400	140	730	240	600
41	1400	141	925	241	310

[0830]

설시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	설시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	설시 예	RGA IC ₅₀ (nM)
42	1500	142	333	242	395
43	2600	143	134	243	230
44	2800	144	162	244	475
45	2900	145	95	245	1700
46	3000	146	435	246	645
47	3200	147	250	247	385
48	3800	148	505	248	540
49	4300	149	305	249	530
50	4400	150	230	250	190
51	7600	151	255	251	158
52	420	152	470	252	325
53	680	153	375	253	340
54	420	154	295	254	455
55	1400	155	185	255	285
56	1400	156	275	256	1900
57	560	157	92	257	155
58	420	158	106	258	210
59	850	159	91	259	190
60	750	160	285	260	515
61	470	161	375	261	470
62	990	162	795	262	4000

[0831]

실시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	실시 예	RGA IC ₅₀ (nM)	실시 예	RGA IC ₅₀ (nM)
63	930	163	160	263	4300
64	920	164	410	264	5900
65	590	165	157	265	4800
66	410	166	1600		
67	370	167	270		
68	330	168	435		
69	320	169	145		
70	630	170	235		
71	480	171	200		
72	250	172	440		
73	290	173	690		
74	410	174	275		
75	590	175	380		
76	1600	176	550		
77	1600	177	73		
78	2400	178	240		
79	610	179	675		
80	1100	180	235		
81	1700	181	175		
82	380	182	130		
83	2200	183	325		

[0832]

실시예	RGA IC ₅₀ (nM)	실시예	RGA IC ₅₀ (nM)	실시예	RGA IC ₅₀ (nM)
84	400	184	295		
85	290	185	175		
86	550	186	150		
87	310	187	255		
88	3400	188	315		
89	750	189	120		
90	4100	190	130		
91	1800	191	86		
92	850	192	83		
93	110	193	99		
94	125	194	180		
95	355	195	183		
96	320	196	157		
97	101	197	225		
98	195	198	225		
99	265	199	120		
100	130	200	855		

[0833]

치료적 사용 방법

[0835]

본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 호변이성체, 라세미체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 이들의 혼합물 및 상기 언급된 모든 형태의 염은 이들의 생물학적 특성에 근거하여, ROR γ 에 대해 우수한 조절 효과를 나타내므로 자가면역 및 알레르기 장애의 치료에 적합하다.

[0836]

따라서, 본 발명은 ROR γ 조절제의 활성이 자가면역 또는 알레르기 장애의 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 치료적 이익을 갖는, 질환 및/또는 병태의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 모든 호변이성체, 라세미체, 거울상이성체, 부분입체이성체, 혼합물에 관한 것이다.

[0837]

본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 장애는, 예를 들면, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosis), 루푸스 신염(lupus nephritis), 전신 경화증(systemic sclerosis), 혈관염(vasculitis), 경피증(scleroderma), 천식(asthma), 알레르기성 비염(allergic rhinitis), 알레르기성 습진(allergic eczema), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), I형 당뇨병(type I diabetes), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 이식편 대 속주 질환(graft versus host disease), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 반응성 관절염(reactive arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 포도막염(uveitis) 및 비-방사선투과 척추관절증(non-radiographic spondyloarthropathy)을 포함한다.

[0838]

위에 기재된 질환 및 병태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물의 치료적 유효 용량은 일반적으로 제형당 체중 1kg당 대략 0.01mg 내지 약 10mg의 범위; 바람직하게는, 제형당 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 약 5mg의 범위일 것이다. 예를 들면, 70kg 사람에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물의 용량 범위는 제형당 대략 0.7mg 내지 약 750mg, 바람직하게는 제형당 약 7.0mg 내지 약 350mg일 것이다. 어느 정도의 일반적인 용량 최적화가, 최적의 투약 수준 및 패턴을 결정하기 위해 요구될 수 있다. 활성 성분은 1일 1 내지 6회 투여될 수 있다.

[0839]

일반적인 투여 및 약제학적 조성물

[0840]

약제로서 사용되는 경우 본 발명의 화합물은 통상적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은

약제 분야에 익히 공지된 절차를 사용하여 제조할 수 있고, 적어도 하나의 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 일반적으로 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 단독으로 또는 보조제와 함께 투여될 수 있는데, 상기 보조제는 본 발명의 화합물의 안정성을 증진시키고, 특정 양태에서 이들을 함유하는 약제학적 조성물의 투여를 가능하게 하고, 증가된 용해 또는 분산을 제공하고, 증가된 길항제 활성을 제공하고, 부가 치료요법(adjunct therapy) 등을 제공한다. 본 발명에 따르는 화합물은 단독으로 또는 본 발명에 따르는 기타 활성 물질과 함께, 임의로 또한 다른 약리학적 활성 물질과 함께 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 치료적 또는 약제학적 유효량으로 투여되지만, 진단 또는 기타 목적을 위해 더 낮은 양으로 투여될 수 있다.

[0841]

순수한 형태 또는 적절한 약제학적 조성물로의 본 발명의 화합물의 투여는, 약제학적 조성물의 허용되는 투여 방식 중 어느 것을 사용하여 수행될 수 있다. 따라서, 투여는, 예를 들면, 정제, 좌제, 알약, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐제, 산제, 용액제, 혼탁제, 또는 에어로졸 등과 같은 고체, 반-고체, 동결건조 분말, 또는 액체 투여형의 형태로, 바람직하게는 정확한 용량의 간단한 투여에 적합한 단위 투여형으로, 예를 들면, 경구, 구강내(예를 들면, 설하), 비내, 비경구, 국소, 경피, 질내, 또는 직장내로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 통상의 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성제로서 본 발명의 화합물을 포함할 것이고, 또한, 다른 약물, 약제학적 제제, 담체, 보조제, 희석제, 비히클, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 첨가제 뿐만 아니라 다양한 방식 또는 투여를 위한 약제학적 조성물의 제조 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있다. 최신 기술은, 예를 들면, 문헌에 의해 증명되며[참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. H. Kibbe(ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel and N. G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990]; 이들 문헌 각각은 최신 기술을 더 잘 설명하기 위해 본원에 이의 전문이 인용에 의해 포함된다. 당해 분야의 숙련가가 예상하는 바와 같이, 특정한 약제학적 제형에서 사용되는 본 발명의 화합물의 형태는, 상기 제형이 효과적으로 되는 데에 요구되는 적합한 물리적 특성(예를 들면, 수용해도)을 보유하도록 선택될 것이다(예를 들면, 염).

[0842]

본 명세서에 인용된 모든 특허 및 비특허 문헌들은 이의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된 있다.