



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월25일
(11) 등록번호 10-2401963
(24) 등록일자 2022년05월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/85 (2006.01) C07D 205/04 (2006.01)
C07D 211/40 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 213/80 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01) C07D 239/30 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) C07D 319/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/85 (2013.01)
C07D 205/04 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7002639
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월26일
심사청구일자 2020년06월10일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월25일
- (65) 공개번호 10-2019-0053836
- (43) 공개일자 2019년05월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/039313
- (87) 국제공개번호 WO 2018/005374
국제공개일자 2018년01월04일
- (30) 우선권주장
62/440,100 2016년12월29일 미국(US)
62/355,119 2016년06월27일 미국(US)

- (73) 특허권자
케모센트릭스, 인크.
미국 캘리포니아 산카를로스 인더스트리얼 로드
835 스위트 600 (우: 94070)
- (72) 발명자
량계, 크리스토퍼
미국 94530 캘리포니아 엘 세리토 커팅 블러바드
6818
마라통, 비엔캄
미국 94043 캘리포니아 마운틴 뷰 산 루이스 애비
뉴 121988 #3
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

- (56) 선행기술조사문헌
W02015160641 A2
(뒷면에 계속)

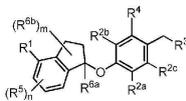
전체 청구항 수 : 총 41 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **면역조절제 화합물**

(57) 요약

면역조절제로서 유용한 화합물이 제공된다. 입체이성질체 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하여 화합물은 하기 화학식(II)을 갖는다:



(II)

상기 식에서, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, m 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 이러한 화합물의 제조 및 사용과 관련된 방법 뿐만 아니라 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 기술된다.

(52) CPC특허분류

C07D 211/40 (2013.01)
C07D 213/30 (2013.01)
C07D 213/61 (2013.01)
C07D 213/80 (2013.01)
C07D 237/08 (2013.01)
C07D 239/30 (2013.01)
C07D 239/42 (2013.01)
C07D 319/18 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020160048946 A
WO2016088082 A1
KR1020130020775 A
KR1020160036568 A

(72) 발명자

맥머트리, 대런, 제이.

미국 94085 캘리포니아 달리 시티 미리암 스트리트
235 아파트먼트 1

푸나, 스리니바스

미국 94085 캘리포니아 써니베일 폰타나 테라스
938

싱, 라진더

미국 94002 캘리포니아 벨몬트 힐만 애비뉴 1832

양, 주

미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 클라라 드라이브
966

장, 팽리에

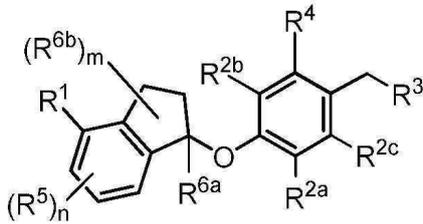
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 자메이카 스트
리트 1036

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(II)

상기 식에서,

R¹은 할로젠, C₅₋₈ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -O-X¹-OR^a, -O-X¹-CO₂R^a, -O-X¹-CONR^aR^b, -X¹-OR^a, -X¹-NR^aR^b, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SF₅, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X¹은 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 5원 또는 6원 고리는 옥소로 임의로 치환되고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 할로, 옥소, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 융합된 5원, 6원 또는 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 H, 할로젠, -R^d, -CO₂R^e, -CONR^eR^f, -C(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -NR^fC(O)R^e, -NR^fC(O)₂R^d, -NR^e-C(O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -OR^e, -O-X²-OR^e, -O-X²-NR^eR^f, -O-X²-CO₂R^e, -O-X²-CONR^eR^f, -X²-OR^e, -X²-NR^eR^f, -X²-CO₂R^e, -X²-CONR^eR^f, -SF₅, -S(O)₂NR^eR^f, C₆₋₁₀ 아릴 및 C₅₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 각각의 X²는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 -NR^gR^h 및 C₄₋₁₂ 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₄₋₁₂ 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^y로 임의로 치환되고;

각각의 R^y 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^j$, $-CONR^iR^k$, $-CONHC_{1-6}$ 알킬-OH, $-C(O)R^j$, $-OC(O)NR^iR^k$, $-NR^jC(O)R^k$, $-NR^jC(O)_2R^k$, $CONOH$, PO_3H_2 , $-NR^j-C_{1-6}$ 알킬- $C(O)_2R^k$, $-NR^jC(O)NR^iR^k$, $-NR^iR^k$, $-OR^j$, $-S(O)_2NR^iR^k$, $-O-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-O-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, $-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, 및 SF_5 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, R^y 의 상기 C_{1-6} 알킬 부분은 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 각각의 R^j 및 R^k 는 독립적으로 수소; OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환될 수 있고;

R^g 는 H, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^h 는 $-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알킬-COOH, C_{1-8} 알킬-OH, C_{1-8} 알킬- $CONH_2$, C_{1-8} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-8} 알킬- PO_3H_2 , C_{1-8} 알킬- $CONOH$, C_{1-8} 알킬- $NR^{h1}R^{h2}$, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬-OH, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬-COOH, C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬-COOH, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬-OH, C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴-COOH, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴-OH, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 헤테로아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, C_{10} 카보사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-8}$ 알킬-NH(C=O)- C_{1-8} 알케닐, $-C_{1-8}$ 알킬-NH(C=O)- C_{1-8} 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-NH(C=O)- C_{1-8} 알키닐, $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 알킬-COOH, 및 CO_2H 로 임의로 치환되는 $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 알킬-OH로부터 선택되거나;

R^h 가 결합되는 N과 결합되는 R^h 는 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는 모노-, 디- 또는 트리-펩티드이고,

상기 비천연 아미노산은 C_{2-4} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알킬-구아니디닐, 및 C_{1-4} 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 알파 탄소 치환기를 갖고,

상기 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 임의로 메틸기로 추가로 치환되고,

상기 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모이어티는 $C(O)OH$, $C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 PO_3H_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 R^{h1} 및 R^{h2} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-4} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^h 의 상기 C_{1-8} 알킬 부분은 독립적으로 OH, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, $COO-C_{1-8}$ 알킬, PO_3H_2 및 1 내지 2개의 C_{1-3} 알킬 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-6} 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고,

R^h 의 상기 C_{10} 카보사이클릴, C_{5-10} 헤테로아릴 및 상기 C_{6-10} 아릴 부분은 독립적으로 OH, $B(OH)_2$, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알

킬CONOH, C₁₋₄ 알킬-PO₃H₂, C₁₋₄ 알킬-COOH, 및 페닐로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

R^h의 상기 C₄₋₈ 헤테로사이클릴 및 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 부분은 1 내지 4개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬-OH, C₁₋₄ 알킬-COOH, C₁₋₄ 알킬-SO₂NH₂, C₁₋₄ 알킬 CONH₂, C₁₋₄ 알킬-CONOH, C₁₋₄ 알킬-PO₃H, OH, COO-C₁₋₈ 알킬, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, PO₃H₂ 및 옥소로부터 선택되고;

R⁴는 O-C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 할로알킬, O-C₁₋₈ 알킬-R^z, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로아릴, -O-C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀아릴 및 -O-C₁₋₄ 알킬-C₅₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₆₋₁₀ 아릴 및 상기 C₅₋₁₀ 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^z로 임의로 치환되고;

각각의 R^z는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^m, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -C(O)Rⁿ, -OC(O)NRⁿR^p, -NRⁿC(O)R^p, -NRⁿC(O)₂R^m, -NRⁿ-C(O)NRⁿR^p, -NRⁿR^p, -ORⁿ, -O-X³-ORⁿ, -O-X³-NRⁿR^p, -O-X³-CO₂Rⁿ, -O-X³-CONRⁿR^p, -X³-ORⁿ, -X³-NRⁿR^p, -X³-CO₂Rⁿ, -X³-CONRⁿR^p, -SF₅, -S(O)₂RⁿR^p, -S(O)₂NRⁿR^p, 및 1 내지 5개의 R^l로 임의로 치환되는 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^l는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈할로알킬, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -C(O)Rⁿ, -OC(O)NRⁿR^p, -NRⁿC(O)R^p, -NRⁿC(O)₂R^m, -NRⁿ-C(O)NRⁿR^p, -NRⁿR^p, -ORⁿ, -O-X³-ORⁿ, -O-X³-NRⁿR^p, -O-X³-CO₂Rⁿ, -O-X³-CONRⁿR^p, -X³-ORⁿ, -X³-NRⁿR^p, -X³-CO₂Rⁿ, -X³-CONRⁿR^p, -SF₅, 및 -S(O)₂NRⁿR^p로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X³는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 Rⁿ 및 R^p는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원, 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^q, -CO₂R^r, -CONR^rR^s, -C(O)R^r, -OC(O)NR^rR^s, -NR^rC(O)R^s, -NR^rC(O)₂R^q, -NR^r-C(O)NR^rR^s, -NR^rR^s, -OR^r, -O-X⁴-OR^r, -O-X⁴-NR^rR^s, -O-X⁴-CO₂R^r, -O-X⁴-CONR^rR^s, -X⁴-OR^r, -X⁴-NR^rR^s, -X⁴-CO₂R^r, -X⁴-CONR^rR^s, -SF₅, -S(O)₂NR^rR^s로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^r 및 R^s는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{6a}는 H, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

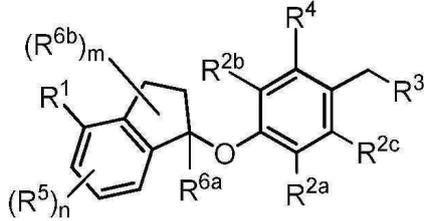
각각의 R^{6b}는 독립적으로 F, C₁₋₄ 알킬, O-R^u, C₁₋₄ 할로알킬, NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥

소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

하기 화학식(II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(II)

상기 식에서,

R¹은 C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -O-X¹-OR^a, -O-X¹-CO₂R^a, -O-X¹-CONR^aR^b, -X¹-OR^a, -X¹-NR^aR^b, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SF₅, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X¹은 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 5원 또는 6원 고리는 옥소로 임의로 치환되고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 융합된 5원, 6원 또는 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -R^d, -CO₂R^e, -CONR^eR^f, -C(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -NR^fC(O)R^e, -NR^fC(O)₂R^d, -NR^e-C(O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -OR^e, -O-X²-OR^e, -O-X²-NR^eR^f, -O-X²-CO₂R^e, -O-X²-CONR^eR^f, -X²-OR^e, -X²-NR^eR^f, -X²-CO₂R^e, -X²-CONR^eR^f, -SF₅, -S(O)₂NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X²는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³는 NR^gR^h 및 C₄₋₁₂ 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₄₋₁₂ 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^y로 임의로 치환되고;

각각의 R^y는 독립적으로 할로젠, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^j, -CONR^jR^k, -CONHC₁₋₆ 알킬-OH, -C(O)R^j, -OC(O)NR^jR^k,

$-NR^jC(O)R^k$, $-NR^jC(O)_2R^k$, $-CONOH$, $-PO_3H_2$, $-NR^j-C_{1-6}$ 알킬- $C(O)_2R^k$, $-NR^jC(O)NR^iR^k$, $-NR^jR^k$, $-OR^j$, $-S(O)_2NR^iR^k$, $-O-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-O-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, $-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, 및 SF_5 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 C_{1-6} 알킬은 OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 독립적으로 수소; OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, R^j 및 R^k 는 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 O 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH , SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환될 수 있고;

R^e 는 H, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^h 는 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- $N(C=O)-C_{1-8}$ 알케닐, $-C_{1-8}$ 알킬- $N(C=O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- $N(C=O)-C_{1-8}$ 알키닐, CO_2H 로 임의로 치환되는 $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-N-C_{1-8}$ 알킬- OH , $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-N-C_{1-8}$ 알킬- $COOH$, C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬- $COOH$, C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴- $COOH$, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴- OH , $-C_{3-10}$ 사이클로알킬- OH , $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬- OH , $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬- $COOH$, C_{1-8} 할로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, C_{1-8} 알킬- OH , C_{1-8} 알킬- $CONH_2$, C_{1-8} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-8} 알킬- PO_3H_2 , C_{1-8} 알킬- $CONOH$, C_{3-10} 사이클로알킬, 및 C_{1-8} 알킬- $COOH$ 로부터 선택되고, 상기 C_{1-8} 알킬은 OH , $COOH$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, $COO-C_{1-8}$ 알킬 및 PO_3H_2 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_{5-10} 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴은 OH , $B(OH)_2$, $COOH$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬- OH , C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬- $CONH_2$, C_{1-4} 알킬- $CONOH$, C_{1-4} 알킬- PO_3H_2 , 및 C_{1-4} 알킬- $COOH$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_{4-8} 헤테로사이클릴 및 C_{3-10} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬- OH , C_{1-4} 알킬- $COOH$, C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬- $CONH_2$, C_{1-4} 알킬- $CONOH$, C_{1-4} 알킬- PO_3H_2 , OH , $COO-C_{1-8}$ 알킬, $COOH$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 및 옥소로부터 선택되고;

R^4 는 $O-C_{1-8}$ 알킬, $O-C_{1-8}$ 할로알킬, $O-C_{1-8}$ 알킬- R^z , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴 및 상기 C_{5-10} 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^z 로 임의로 치환되고;

각각의 R^z 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^3-OR^n$, $-O-X^3-NR^nR^p$, $-O-X^3-CO_2R^n$, $-O-X^3-CONR^nR^p$, $-X^3-OR^n$, $-X^3-NR^nR^p$, $-X^3-CO_2R^n$, $-X^3-CONR^nR^p$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^nR^p$, 및 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리는 1 내지 5개의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^t 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^3-OR^n$, $-O-X^3-NR^nR^p$, $-O-X^3-CO_2R^n$, $-O-X^3-CONR^nR^p$, $-X^3-OR^n$, $-X^3-NR^nR^p$, $-X^3-CO_2R^n$, $-X^3-CONR^nR^p$, $-SF_5$, 및 $-S(O)_2NR^nR^p$ 로 이루어진 군으로부터

선택되고;

여기서, 각각의 X^3 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^b 및 R^p 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^z 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^q$, $-CO_2R^r$, $-CONR^rR^s$, $-C(O)R^r$, $-OC(O)NR^rR^s$, $-NR^rC(O)R^s$, $-NR^rC(O)_2R^q$, $-NR^r-C(O)NR^rR^s$, $-NR^rR^s$, $-OR^r$, $-O-X^4-OR^r$, $-O-X^4-NR^rR^s$, $-O-X^4-CO_2R^r$, $-O-X^4-CONR^rR^s$, $-X^4-OR^r$, $-X^4-NR^rR^s$, $-X^4-CO_2R^r$, $-X^4-CONR^rR^s$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^rR^s$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^4 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각 R^r 및 R^s 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

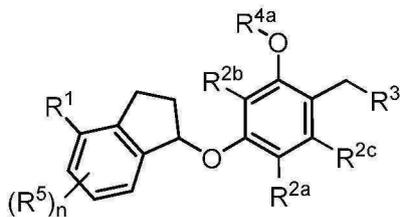
R^{6a} 는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{6b} 은 독립적으로 F, C_{1-4} 알킬, $O-R^u$, C_{1-4} 할로알킬, NR^uR^v 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 3

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



(I)

상기 식에서,

R^1 은 C_{6-10} 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^x 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-O-X^1-OR^a$, $-O-X^1-CO_2R^a$, $-O-X^1-CONR^aR^b$, $-X^1-OR^a$, $-X^1-NR^aR^b$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-$

CONR^aR^b , $-\text{SF}_5$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^1 은 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 각각의 R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^e$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OR}^e$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{OR}^e$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{CO}_2\text{R}^e$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{CONR}^e\text{R}^f$, $-\text{X}^2-\text{OR}^e$, $-\text{X}^2-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{X}^2-\text{CO}_2\text{R}^e$, $-\text{X}^2-\text{CONR}^e\text{R}^f$, $-\text{SF}_5$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^2 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 는 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 및 C_{4-8} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{4-8} 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^y 로 임의로 치환되고;

R^g 는 H 또는 C_{1-8} 알킬로부터 선택되고;

R^h 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, C_{1-8} 알킬-OH, 및 C_{1-8} 알킬-COOH로부터 선택되고, 상기 C_{1-8} 알킬은 OH 또는 COOH로 임의로 치환되고, 상기 C_{5-10} 헤테로아릴은 OH, COOH, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, 및 C_{1-4} 알킬-COOH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_{4-8} 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-COOH 및 옥소로부터 선택되고;

각각의 R^y 는 독립적으로 $-\text{CN}$, $-\text{R}^i$, $-\text{CO}_2\text{R}^j$, $-\text{CONR}^j\text{R}^k$, $-\text{CONHC}_{1-4}$ 알킬-OH, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{NR}^j-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $\text{R}^i\text{C}(\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^k$, $-\text{NR}^i\text{R}^k$, $-\text{OR}^j$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i\text{R}^k$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- OR^j , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- NR^iR^k , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CO_2R^j , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CONR^iR^k , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- OR^j , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- NR^iR^k , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CO_2R^j , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CONR^iR^k 및 SF_5 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 C_{1-4} 알킬은 OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^j 및 R^k 는 독립적으로 수소; OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환될 수 있고;

R^{4a} 는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 C_{6-10} 아릴 및 상기 C_{5-10} 헤테

테로아틸은 1 내지 5개의 R^z로 임의로 치환되고;

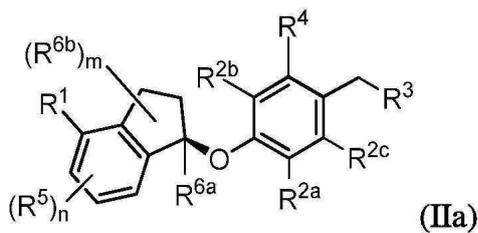
각각의 R^z는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^m, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -C(O)Rⁿ, -OC(O)NRⁿR^p, -NRⁿC(O)R^p, -NRⁿC(O)₂R^m, -NRⁿ-C(O)NRⁿR^p, -NRⁿR^p, -ORⁿ, -O-X³-ORⁿ, -O-X³-NRⁿR^p, -O-X³-CO₂Rⁿ, -O-X³-CONRⁿR^p, -X³-ORⁿ, -X³-NRⁿR^p, -X³-CO₂Rⁿ, -X³-CONRⁿR^p, -SF₅ 및 -S(O)₂NRⁿR^p로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X³는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 Rⁿ 및 R^p은 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^z 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^q, -CO₂R^r, -CONR^rR^s, -C(O)R^r, -OC(O)NR^rR^s, -NR^rC(O)R^s, -NR^rC(O)₂R^q, -NR^r-C(O)NR^rR^s, -NR^rR^s, -OR^r, -O-X⁴-OR^r, -O-X⁴-NR^rR^s, -O-X⁴-CO₂R^r, -O-X⁴-CONR^rR^s, -X⁴-OR^r, -X⁴-NR^rR^s, -X⁴-CO₂R^r, -X⁴-CONR^rR^s, -SF₅ 및 -S(O)₂NR^rR^s로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^r 및 R^s는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

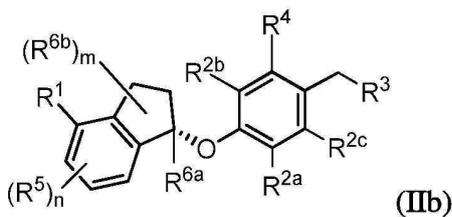
청구항 4

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



청구항 5

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



청구항 6

제1항에 있어서, R^3 가 $-NR^6R^h$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^h 가 결합되는 N에 결합된 R^h 가 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는 모노-, 디- 또는 트리-펩티드이고,

상기 비천연 아미노산은 C_{2-4} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알킬-구아니디닐, 및 C_{1-4} 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 알파 탄소 치환기를 갖고,

상기 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 메틸기로 임의로 추가로 치환되고,

상기 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모이어티는 $C(O)OH$, $C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 PO_3H_2 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^h 의 각각의 천연 아미노산이 독립적으로 세린, 알라닌, 글리신, 리신, 아르기닌, 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 아스파라테이트, 아스파라긴, 히스티딘, 및 류신으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 페닐 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 페닐 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

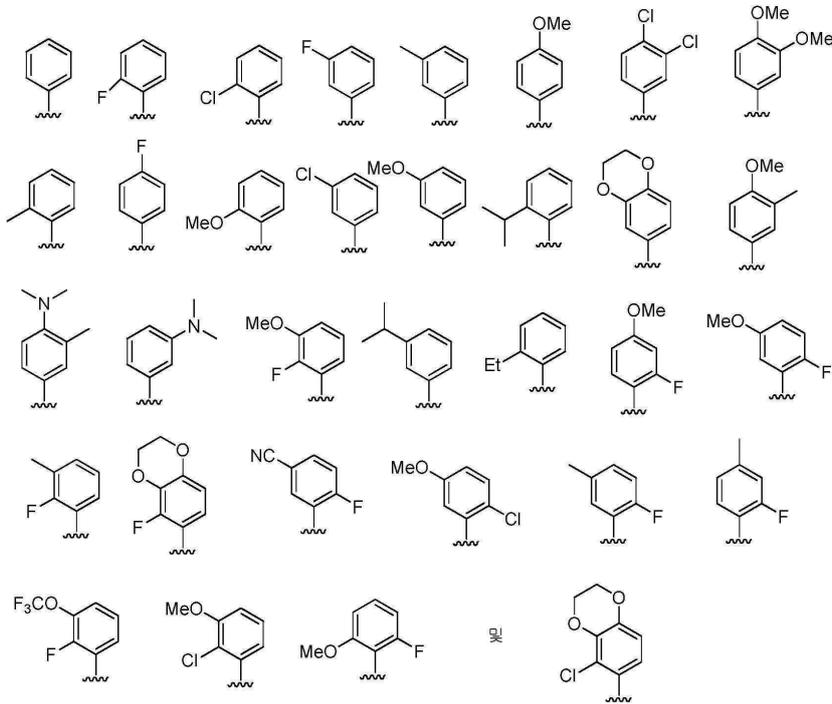
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 1 또는 2개의 R^x 로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^x 는 독립적으로 할로겐, C_{1-8} 알킬, $O-C_{1-8}$ 알킬, $O-C_{1-8}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, 및 CN로부터 선택되고, 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 융합된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 F로 임의로 치환되는 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}가 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -R^d, -NR^eR^f, -OR^e, -X²-OR^e, -X²-NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X²는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 및 R^{2c}가 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₃ 할로알킬, -CN, -OMe 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 및 R^{2c}가 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로젠인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 및 R^{2c}가 둘 모두 H이고, R^{2a}는 Cl인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0, 1 또는 2이고, 각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^q, -NR^rR^s, 및 -OR^r로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^r 및 R^s는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되고, 각각의 R^q는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a}가 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

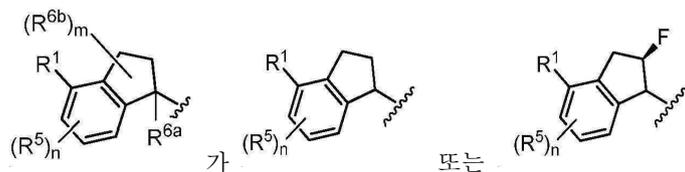
청구항 21

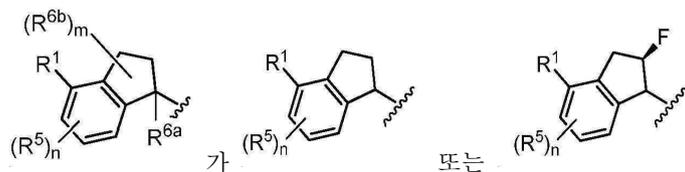
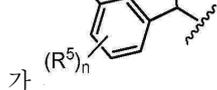
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, R^{6b}가 F, C₁₋₄ 알킬, O-R^u, C₁₋₄ 할로알킬 및 NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, R^{6b}가 F인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23



제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 가  또는 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

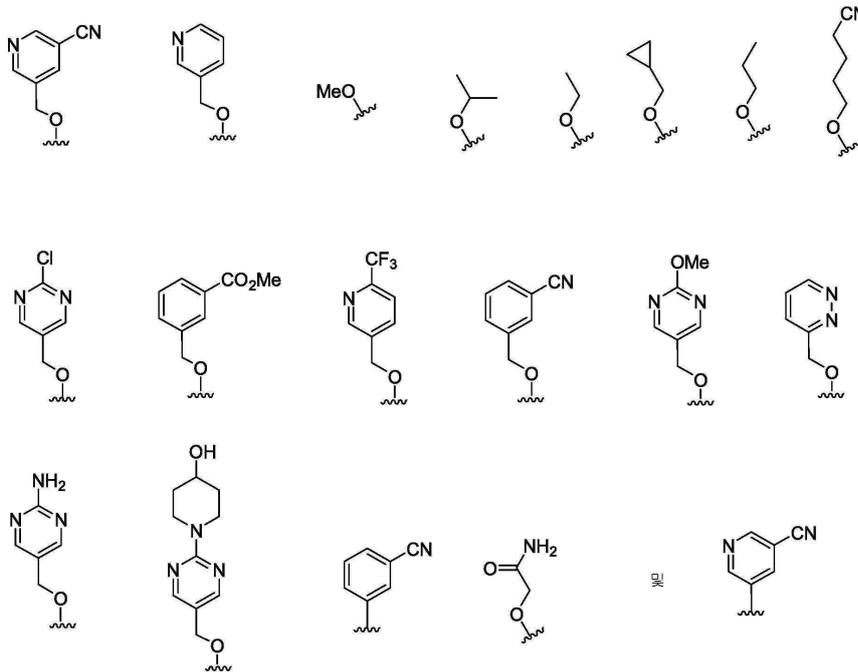
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 O-C₁₋₄ 알킬, O-C₁₋₆ 알킬-R^z, C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로아릴, -O-C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀아릴 및 -O-C₁₋₄ 알킬-C₅₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₆₋₁₀ 아릴 및 상기 C₅₋₁₀ 헤테로아릴은 1 내지 2개의 R^z로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^z는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^m, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -C(O)Rⁿ, -OC(O)NRⁿR^p, -NRⁿC(O)R^p, -NRⁿC(O)₂R^m, -NRⁿ-C(O)NRⁿR^p, -NRⁿR^p, -ORⁿ, -S(O)₂NRⁿR^p, 3원 내지 7원 카보사이클릭 고리 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리는 1 내지 2개의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^t는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈할로알킬, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -C(O)Rⁿ, -OC(O)NRⁿR^p, -NRⁿC(O)R^p, -NRⁿC(O)₂R^m, -NRⁿ-C(O)NRⁿR^p, -NRⁿR^p, -ORⁿ, 및 -S(O)₂NRⁿR^p로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 O-C₁₋₄ 알킬, O-C₁₋₆ 알킬-CN, 페닐, 피리디닐, -O-C₁₋₂ 알킬-피리디닐, -O-C₁₋₂ 알킬-피리미디닐, -O-C₁₋₂ 알킬-피리다지닐, 및 -O-C₁₋₂ 알킬-페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 피리디닐, 페닐, 피리미디닐 및 피리다지닐은 1 내지 2개의 R^z로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^z는 독립적으로 할로겐, -CN, -CO₂Rⁿ, -NRⁿR^p, -ORⁿ 및 OH로 임의로 치환되는 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

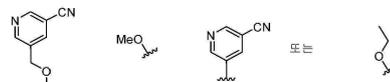
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가



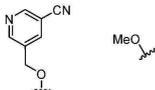
인, 화합물 또는 이의 약

학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R³가 NR^kR^h 및 C₄₋₆ 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C₄₋₆ 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^y로 임의로 치환되고, R^k는 H, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^h는 OH, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, COO-C₁₋₈ 알킬, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅₋₆ 헤테로사이클릴 및 PO₃H₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 -C₁₋₈ 알킬이고, 상기 C₅₋₆ 헤테로아릴 및 상기 C₅₋₆ 헤테로사이클릴은 OH, B(OH)₂, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-OH, C₁₋₄알킬-SO₂NH₂, C₁₋₄알킬 CONH₂, C₁₋₄알킬-CONOH, C₁₋₄알킬-PO₃H₂, 및 C₁₋₄알킬-COOH로부터 독립적으로 선택된 1 내지

제5항에 있어서, R¹이 1 또는 2개의 R^x로 임의로 치환되는 페닐이고, 여기서 각각의 R^x는 독립적으로 할로젠, C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 할로알킬, -NR^aR^b, 및 CN로부터 선택되고, 여기서 R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -CN, -OMe 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{6a}는 H이고, m은 0이고, n

은 0이고, R⁴는  이고, R³는 NHR^h, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 질소 원자를 통해 연결되고, 상기 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 1 내지 3개의 R^y로 임의로 치환되고, 각각의 R^y는 독립적으로 CO₂H, CONOH, PO₃H₂, OH, SO₂NH₂, CONH₂, 및 COO-C₁₋₈알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^h는 OH, COOH, CONH₂, PO₃H₂, 테트라졸릴, 테트라졸로닐, 및 피라졸릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 C₁₋₈ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

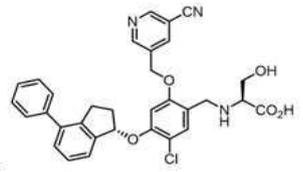
제32항에 있어서, R^{2a}가 할로젠인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제1항에 있어서, 표 2 또는 표 3으로부터 선택되고, ++ 또는 +++의 활성을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

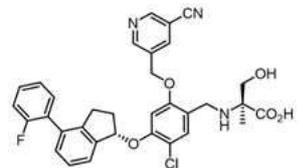
청구항 35

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



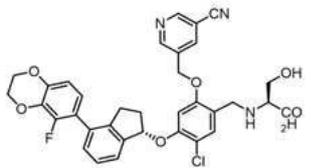
청구항 36

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



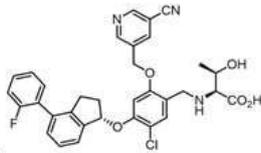
청구항 37

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



청구항 38

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



청구항 39

치료 유효량의 제1항 내지 제7항 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하기 위한 약학적 조성물.

청구항 40

치료 유효량의 제1항 내지 제7항 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 임파선 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 전립선 암, 거세 저항성 전립선 암, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종 섬유육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 혈관 육종, 림프관 육종, 윤활막종, 수막종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 연조직 육종, 육종, 폐혈증, 담즙 종양, 기저 세포 암종, 흉선 신생질, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 자궁암, 부신의 암, 간 감염, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 신경 종양, 여포 중심 림프종, 대장암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐암, 폐암, 증피종, 유방암, 편평 상피 세포 비소 세포 폐암(SCLC), 비-편평 상피암, 결장 직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 췌장 암종, 췌장암, 췌장 관세포 암종(Pancreatic ductal adenocarcinoma), 두경부의 편평 세포 암종, 두경부암, 위장관, 위암, HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 헤르페스 바이러스, 유두종 바이러스, 인플루엔자, 골암, 피부암, 직장암, 항문 부위의 암, 고환암, 난관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장 암, 내분비계암, 요도암, 음경암, 방광암, 신장암, 요관암, 신장 골반 암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 표피암, 석면증(abestososis), 암종, 선암, 유두상 암종, 낭샘암종, 기관지유래암종, 신세포암, 이행세포암종, 용모암종, 정상피종, 태생성 암종, 빌름스 종양, 다형선종, 간세포 유두종, 신장 관상 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 임파관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 41

치료 유효량의 제1항 내지 제7항 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 감염성 질환, 세균성 감염성 질환, 바이러스성 감염성 질환, 진균성 감염성 질환, 고형 종양, 혈액성 악성 종양, 면역 질환, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 12월 29일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/440,100호 및 2016년 6월 27일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/355,119호에 대한 우선권을 주장하며, 이 둘의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

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

[0004] 해당사항 없음

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

[0006] 해당사항 없음

배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 프로그램 세포사-1(programmed cell death-1)(PD-1)은 두 개의 리간드인 PD-L1 또는 PD-L2와 상호 작용할 때 네거티브 신호를 전달하는 CD28 슈퍼패밀리의 구성원이다. PD-1 및 이의 리간드는 광범위하게 발현되며, T 세포 활성화 및 내성에서 면역 조절 역할을 광범위하게 발휘한다. PD-1 및 이의 리간드는 전염성 면역 및 종양 면역을 약화시키고, 만성 감염 및 종양 진행을 촉진시키는데 관여한다.

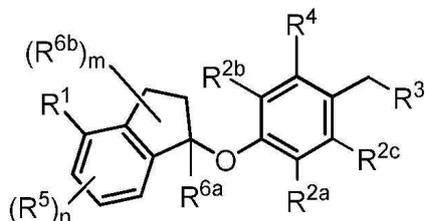
[0009] PD-1 경로의 조절은 다양한 인간 질병에서 치료적 잠재력을 갖는다(Hyun-Tak Jin et al., Curr Top Microbiol Immunol. (2011); 350:17-37). PD-1 경로의 차단은 암 치료에서 매력적인 표적이 되었다. 프로그램 세포사 단백질-1(PD-1) 면역 체크포인트 경로를 차단하는 치료 항체는 T-세포 하향 조절을 방지하고, 암에 대한 면역 반응을 촉진시킨다. 몇몇 PD-1 경로 억제제는 임상 시험의 다양한 단계에서 강력한 활동을 보였다(RD Harvey, Clinical Pharmacology and Therapeutics(2014); 96(2), 214-223).

[0010] 따라서, PD-L1과 PD-1 또는 CD80과의 상호 작용을 차단하는 제제가 바람직하다. 일부 항체가 개발되어 상품화되었다. 그러나, 경구 투여, 안정성, 생체 이용률, 치료 지수 및 독성의 관점에서 유리한 특성을 가질 수 있는 소분자와 같은 대체 화합물이 여전히 필요하다. 비-펩티드성 소분자를 개시하는 몇몇 특허 출원이 공개되어 있다(BMS로부터의 WO 2015/160641, WO 2015/034820, 및 WO 2017/066227 ; Aurigene로부터의 WO 2015/033299 및 WO 2015/033301; Incyte로부터의 WO 2017/070089, US 2017/0145025 및 WO 2017/106634). 그러나, PD-1 경로의 억제제로서 유용한 대체 소분자가 필요하다.

발명의 내용

[0011] 개시내용의 개요

[0012] 일 양태에서, 본원에는 화학식(II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(II)

[0013]

[0014] 상기 식에서, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, m 및 n은 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0015] 본원에서 제공되는 화합물 이외에, 본 개시내용은 이들 화합물 중 하나 이상을 함유하는 약학적 조성물, 뿐만

아니라 이러한 화합물의 제조 및 사용과 관련된 방법을 추가로 제공한다. 일부 구체예에서, 화합물은 PD-1/PD-L1 경로와 관련된 질병을 치료하기 위한 치료 방법에 사용된다.

[0016] **도면의 간단한 설명**

[0017] 해당사항 없음

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **개시내용의 상세한 설명**

[0019] **약어 및 정의**

[0020] 본원에서 사용되는 용어 단수형은 하나의 구성원에 대한 양태 뿐만 아니라 하나 초과와 구성원과 관련된 양태를 포함한다. 예를 들어, 단수형은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수형 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고, "제제"에 대한 언급 등은 당업자들에게 공지되어 있는 하나 이상의 제제에 대한 언급 등을 포함한다.

[0021] 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용가능한 정도의 오차를 의미한다. 전형적이고, 예시적인 오차의 정도는 주어진 값 또는 범위의 값의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 및 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. 대안적으로, 그리고 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 1배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내의 값을 의미할 수 있다. 본원에서 주어진 수량은 달리 명시되지 않는 한 대략적인 것이며, 이는 용어 "약" 또는 "대략"이 명시적으로 언급되지 않은 경우, 유추될 수 있음을 의미한다.

[0022] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 표시된 탄소 원자의 수(즉, C₁₋₈은 1 내지 8개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 가장 넓은 의미에서 용어 "알킬"은 또한 알케닐 및 알킬닐기와 같은 불포화된 기를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 불포화된 알킬기를 나타낸다. 유사하게, 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 불포화된 알킬기를 나타낸다. 이러한 불포화된 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에틸닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부틸닐 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 표시된 수의 고리 원자(예를 들어, C₃₋₆사이클로알킬)를 갖고, 완전히 포화되거나, 고리 정점 사이에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 나타낸다. "사이클로알킬"은 또한 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 나타내는 것을 의미한다. 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭은 융합되거나, 브릿징되거나 스피로이거나 또는 이들의 조합일 수 있다. 용어 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 사이클로알킬기를 나타내고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4차화된다. 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리는 융합되거나, 브릿징되거나 스피로이거나 또는 이들의 조합일 수 있다. C₄₋₁₂ 헤테로사이클릴에 대한 언급은 고리 구성원 중 적어도 하나가 헤테로원자인 5 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로사이클로알킬 모이어티를 나타내는 것으로 이해된다. 헤테로사이클로알킬기의 비제한적 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다.

[0023] 용어 "알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시되는 바와 같이, 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 통상적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 그러한 기들이 본 개시내용에 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 4개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 보다 단체의 알킬 또는 알킬렌 기이다. 유사하게, "알케닐렌" 및 "알킬닐렌"은 각각 이중 또는 삼중 결합을 갖는 "알킬렌"의 불포화된 형태를 나타낸다.

[0024] 용어 "헤테로 알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 언급된 수의 탄소 원자 및 0,

N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어지고, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차될 수 있는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 위치에 위치할 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬 기가 분자의 나머지에 결합되어 있는 위치를 포함하여, 헤테로알킬 기의 어떠한 위치에 위치할 수 있다. 예로는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 을 포함한다. 예를 들어, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 과 같이 2개 이하의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 유사하게, 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는 한, 언급된 수의 탄소 원자를 함유하고, O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 지니고, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있는, 알케닐 기 또는 알키닐 기를 각각 의미한다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 어떠한 내부 위치에도 위치할 수 있다.

[0025] 용어 "헤테로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 헤테로알킬로부터 유래된, 포화되거나 불포화되거나 다중불포화된, 2가 라디칼을 의미하며, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 로 예시된다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두를 점유할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노, 등).

[0026] 용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된 알킬기를 나타낸다. 또한, 디알킬아미노기의 경우, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고, 또한 각각이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 3-7원 고리를 형성할 수 있다. 따라서, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 로 표시되는 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0027] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 " C_{1-4} 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0028] 용어 "하이드록시알킬" 또는 "알킬-OH"은 수소 원자 중 적어도 하나가 하이드록시 기로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다. 알킬 기에 대해, 하이드록시알킬 기는 탄소 원자의 임의의 적합한 수, 예컨대 C_{1-6} 를 가질 수 있다. 예시적인 알킬하이드록시 기는 하이드록시 메틸, 하이드록시에틸(여기서, 하이드록시는 1- 또는 2 위치에 있음), 하이드록시프로필(여기서, 하이드록시는 1-, 2- 또는 3 위치에 있음) 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0029] 용어 " C_{1-3} 알킬-구아니디닐"은 수소 원자 중 적어도 하나가 구아니디닐 기($-\text{NC}(\text{NH})\text{NH}_2$)로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 C_{1-3} 알킬 기를 나타낸다. 일부 구체예에서, C_{1-3} 알킬-구아니디닐은 수소 원자 중 하나가 구아니디닐로 치환된 C_{1-3} 알킬 기를 나타낸다.

[0030] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한 함께 융합되거나 공유적으로 연결되는 단일 고리 또는 다수의 고리(3개 이하의 고리)일 수 있는 다중불포화된 통상적으로 방향족의 탄화수소기를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 나타내며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 사차화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. C_{5-10} 헤테로아릴에 대한 언급은 고리원 중 적어도 하나가 헤테로원자인 5 내지 10개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 모이어티를 나타내는 것으로 이해된다. 아릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함하는 반면, 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지니일, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티아솔릴(benzothiazolyl), 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴,

프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 상기 기재된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템의 각각의 치환기는 하기에 기재되는 허용가능한 치환기의 군으로부터 선택될 수 있다.

[0031] 용어 "카보사이클릭 고리" 또는 "카보사이클릴"은 고리 정점으로 탄소 원자만을 지닌 사이클릭 모이어티를 나타낸다. 카보사이클릭 고리 모이어티는 포화되거나 불포화되고, 방향족일 수 있다. 일반적으로, 카보사이클릭 모이어티는 3 내지 10개의 고리원을 갖는다. 다중 고리 구조(예를 들어, 바이사이클릭)를 갖는 카보사이클릭 모이어티는 방향족 고리(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌)에 융합된 사이클로알킬 고리를 포함할 수 있다. 따라서, 카보사이클릭 고리는 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 나프틸, 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함한다. 용어 "헤테로사이클릭 고리"는 "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로아릴" 모이어티 둘 모두를 나타낸다. 따라서, 헤테로사이클릭 고리는 포화되거나 불포화되고, 방향족일 수 있다. 일반적으로, 헤테로사이클릭 고리는 4 내지 10개의 고리원을 갖고, 피페리디닐, 테트라지닐, 피라졸로, 및 인돌릴을 포함한다.

[0032] 간결성을 위해, 용어 "아릴"은 다른 용어(예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬)와 함께 사용되는 경우 상기 정의된 바와 같은 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 아릴기가 알킬기에 결합되어 있는 그러한 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들어, 벤질, 페네틸, 피리딜메틸 등).

[0033] 상기 용어(예를 들어, "알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴")는, 일부 구체예에서, 지시된 라디칼의 치환된 형태 및 비치환된 형태 둘 모두를 포함할 것이다. 라디칼의 각각의 유형에 대한 바람직한 치환기가 하기에 제공된다. 간결성을 위해, 용어 아릴 및 헤테로아릴은 하기에 제시되는 바와 같이 치환되거나 비치환된 형태를 나타낼 것이지만, 용어 "알킬" 및 관련된 지방족 라디칼은 치환되는 것으로 지시되지 않는 한, 비치환된 형태를 나타냄을 의미한다.

[0034] 알킬 라디칼(종종 알킬렌, 알케닐, 알킬닐 및 사이클로알킬로서 지칭되는 그러한 것들을 포함하여)에 대한 치환기는 -할로젠, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN 및 -NO₂로부터 선택되는 0 내지 (2m'+1)개 범위의 수의 다양한 기일 수 있고, 여기서 m'은 그러한 라디칼에 있는 탄소 원자의 총 수이다. R', R'' 및 R'''은 각각 독립적으로 수소, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 아릴, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시 또는 C₁₋₈ 티오알콕시기, 또는 비치환된 아릴-C₁₋₄ 알킬기를 나타낸다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 결합될 때, 이들은 질소 원자와 조합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "아실"은 단독으로 또는 다른 기의 일부로서, 라디칼에 대한 결합 지점에 가장 가까운 탄소 상의 두 개의 치환기가 치환기 =O로 치환되는 알킬 라디칼을 나타낸다(예를 들어, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂OR' 등).

[0035] 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환기는 다양하며 일반적으로 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자의 총 개수 범위의 수로, -할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, 퍼플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 퍼플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택되며; 여기서 R', R'' 및 R'''은 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알킬닐, 비치환된 아릴 및 헤테로아릴, (비치환된 아릴)-C₁₋₄ 알킬 및 비치환된 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 선택된다. 다른 적합한 치환기는 1-4개의 탄소 원자의 알킬렌 테테르(tether)에 의해 고리 원자에 결합된 각각의 상기 아릴 치환기를 포함한다.

[0036] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CH₂)_q-U-의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 -NH-, -O-, -CH₂- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의로 화학식 -A-(CH₂)_r-B-의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 신규한 고리의 단일 결합 중 1개는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기들 중 2개는 임의

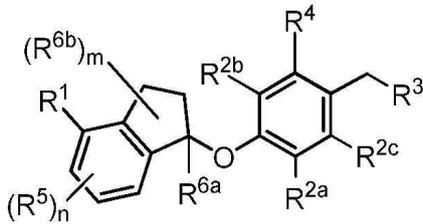
로 화학식 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 의 치환기로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. $-NR'-$ 및 $-S(O)_2NR'-$ 의 치환기 R'은 수소 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 실리콘(Si)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0038] 용어 "이온성 액체"는 대부분 이온을 함유하는 임의의 액체를 나타낸다. 바람직하게는, 본 개시내용에서, "이온성 액체"는 용융점이 비교적 낮은(예를 들어, 250℃ 미만) 염을 나타낸다. 이온성 액체의 예는 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-헥실-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-옥틸-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-노닐-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-데실-3-메틸이미다졸륨 테트라플루오로보레이트, 1-헥실-3-메틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트 및 1-헥실-3-메틸이미다졸륨 브로마이드, 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "환자" 및 "피검체"는 영장류(특히 인간), 애완동물 동물(예를 들어, 개, 고양이, 말 등) 및 가축(예를 들어, 소, 돼지, 양 등)을 포함한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환-조절 치료 및 대증적 치료 둘 모두를 포함하며, 어느 것도 예방적(즉, 증상의 발병 전에, 증상의 중증도를 예방, 지연 또는 감소시키기 위해)이거나 치료적(즉, 증상의 개시 후 증상의 중증도 및/또는 지속 기간을 감소시키기 위해)일 수 있다.
- [0041] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물이 비교적 산성의 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 염기를 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래되는 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 이가망간, 칼륨, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예를 들어, 치환된 아민, 고리형 아민, 자연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 비교적 염기성의 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 요망되는 산을 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로젠탄산, 인산, 모노하이드로젠인산, 디하이드로젠인산, 황산, 모노하이드로젠황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 산부가염, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설포산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 개시내용의 소정의 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유하며 이는 이러한 화합물이 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환되는 것을 가능하게 한다.
- [0042] 화합물의 중성 형태는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정한 물리적 성질, 예를 들어, 극성 용매 중의 용해도에서 다양한 염 형태와 상이하나, 달리 염은 본 개시내용의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0043] 본 개시내용의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동일하며, 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 특정 화합물은 다중 결정 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0044] 본 개시내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 지니며; 라세미체, 부분 입체 이성질체, 기하 이성질체, 위치 이성질체 및 개별 이성질체(예컨대, 분리된 거울상 이성질체)는 모두 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 특정 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어

삼중 수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위 원소로 방사성 표지될 수 있다. 방사성 이든 아니든 간에, 본 개시내용의 화합물의 모든 동위 원소 변이형은 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물은 임의의 수의 수소 원자가 중수소(²H) 동위원소로 치환되도록 제조될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 동위원소의 비자연적인 비율은 자연에서 발견되는 양으로부터 해당 원자 100%로 구성되는 양의 범위로 규정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C), 또는 비방사성 동위원소, 예를 들어, 중수소(²H) 또는 탄소-13(¹³C)을 포함할 수 있다. 이러한 동위원소 변이체는 본 출원 내의 다른 곳에 기재된 유용성에 추가의 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 동위원소 변이체는 진단 및/또는 영상화 시약으로서, 또는 세포독성/방사선독성 치료제로서의 유용성을 포함하나 이에 제한되지는 않는 추가의 유용성을 가질 수 있다. 또한, 본 개시내용의 화합물의 동위원소 변이체는 향상된 안전성, 용인성 또는 치료 동안의 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학적 및 약력학적 특징을 가질 수 있다. 방사성이든 아니든 간에 본 개시내용의 화합물의 모든 동위원소 변이체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0045] **화합물**

[0046] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식(II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(II)

[0047]

[0048] 상기 식에서, R¹은 할로젠, C₅₋₈ 사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되고;

[0049] 각각의 R^x는 할로젠, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -O-X¹-OR^a, -O-X¹-CO₂R^a, -O-X¹-CONR^aR^b, -X¹-OR^a, -X¹-NR^aR^b, -X¹-CO₂R^a, -X¹-CONR^aR^b, -SF₅, 및 -S(O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X¹은 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 여기서 5원 또는 6원 고리는 옥소로 임의로 치환되고; 각각의 R^c는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 할로, 옥소, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 융합된 5원, 6원 또는 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0050] 각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -R^d, -CO₂R^e, -CONR^eR^f, -C(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -NR^fC(O)R^e, -NR^fC(O)₂R^d, -NR^e-C(O)NR^eR^f, -NR^eR^f, -OR^e, -O-X²-OR^e, -O-X²-NR^eR^f, -O-X²-CO₂R^e, -O-X²-CONR^eR^f, -X²-OR^e, -X²-NR^eR^f, -X²-CO₂R^e, -X²-CONR^eR^f, -SF₅, -S(O)₂NR^eR^f, C₆₋₁₀ 아릴 및 C₅₋₁₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터

선택되고; 여기서, 각각의 X^2 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051] R^3 은 $-NR^gR^h$ 및 C_{4-12} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{4-12} 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^v 로 임의로 치환되고;

[0052] 각각의 R^y 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^j$, $-CONR^iR^k$, $-CONHC_{1-6}$ 알킬-OH, $-C(O)R^j$, $-OC(O)NR^iR^k$, $-NR^jC(O)R^k$, $-NR^jC(O)_2R^k$, $CONOH$, PO_3H_2 , $-NR^j-C_{1-6}$ 알킬- $C(O)_2R^k$, $-NR^jC(O)NR^iR^k$, $-NR^iR^k$, $-OR^j$, $-S(O)_2NR^iR^k$, $-O-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-O-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, $-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, 및 SF_5 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] 여기서, R^y 의 C_{1-6} 알킬 부분은 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 각각의 R^j 및 R^k 는 독립적으로 수소; OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환될 수 있고;

[0054] R^e 는 H, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0055] R^h 는 $-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알킬-COOH, C_{1-8} 알킬-OH, C_{1-8} 알킬- $CONH_2$, C_{1-8} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-8} 알킬- PO_3H_2 , C_{1-8} 알킬- $CONOH$, C_{1-8} 알킬- $NR^{h1}R^{h2}$, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬-OH, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬-COOH, C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬-COOH, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬-OH, C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴-COOH, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴-OH, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 헤테로아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, C_{10} 카보사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 알케닐, $-C_{1-8}$ 알킬- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 알키닐, $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 알킬-COOH, 및 CO_2H 로 임의로 치환되는 $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 알킬-OH로부터 선택되거나;

[0056] R^h 가 결합되는 N과 결합되는 R^h 는 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는 모노-, 디- 또는 트리-펩티드이고, 여기서,

[0057] 비천연 아미노산은 C_{2-4} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알킬-구아니디닐, 및 C_{1-4} 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 알파 탄소 치환기를 갖고,

[0058] 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 임의로 메틸기로 추가로 치환되고,

[0059] 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모이어티는 $C(O)OH$, $C(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 PO_3H_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서

[0060] R^{h1} 및 R^{h2} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-4} 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0061] R^h 의 C_{1-8} 알킬 부분은 독립적으로 OH, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, CONOH, $COO-C_{1-8}$ 알킬, PO_3H_2 및 1 내지 2개의 C_{1-3} 알킬 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-6} 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고,

[0062] R^h 의 C_{10} 카보사이클릴, C_{5-10} 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴 부분은 독립적으로 OH, $B(OH)_2$, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, CONOH, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬CONOH, C_{1-4} 알킬- PO_3H_2 , C_{1-4} 알킬-COOH, 및 페닐로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0063] R^h 의 C_{4-8} 헤테로사이클릴 및 C_{3-10} 사이클로알킬 부분은 1 내지 4개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

[0064] 각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-COOH, C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬-CONOH, C_{1-4} 알킬- PO_3H_2 , OH, $COO-C_{1-8}$ 알킬, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, CONOH, PO_3H_2 및 옥소로부터 선택되고;

[0065] R^4 는 $O-C_{1-8}$ 알킬, $O-C_{1-8}$ 할로알킬, $O-C_{1-8}$ 알킬- R^z , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^z 로 임의로 치환되고;

[0066] 각각의 R^z 는 독립적으로 R^x 는 할로젠, $-CN$, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^3-OR^n$, $-O-X^3-NR^nR^p$, $-O-X^3-CO_2R^n$, $-O-X^3-CONR^nR^p$, $-X^3-OR^n$, $-X^3-NR^nR^p$, $-X^3-CO_2R^n$, $-X^3-CONR^nR^p$, $-SF_5$, $-S(O)_2R^nR^p$, $-S(O)_2NR^nR^p$, 및 1 내지 5개의 R^1 로 임의로 치환되는 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^3-OR^n$, $-O-X^3-NR^nR^p$, $-O-X^3-CO_2R^n$, $-O-X^3-CONR^nR^p$, $-X^3-OR^n$, $-X^3-NR^nR^p$, $-X^3-CO_2R^n$, $-X^3-CONR^nR^p$, $-SF_5$, 및 $-S(O)_2NR^nR^p$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서,

[0067] 각각의 X^3 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^n 및 R^p 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는, 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^z 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원, 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0068] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

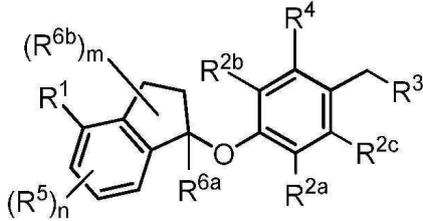
[0069] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^q$, $-CO_2R^r$, $-CONR^rR^s$, $-C(O)R^r$, $-OC(O)NR^rR^s$, $-NR^rC(O)R^s$, $-NR^rC(O)_2R^q$, $-NR^r-C(O)NR^rR^s$, $-NR^rR^s$, $-OR^r$, $-O-X^4-OR^r$, $-O-X^4-NR^rR^s$, $-O-X^4-CO_2R^r$, $-O-X^4-CONR^rR^s$, $-X^4-OR^r$, $-X^4-NR^rR^s$, $-X^4-CO_2R^r$, $-X^4-CONR^rR^s$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^rR^s$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^4 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^r 및 R^s 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0070] R^{6a} 는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] 각각의 R^{6b} 는 독립적으로 F, C_{1-4} 알킬, $O-R^u$, C_{1-4} 할로알킬, NR^uR^v 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

[0072] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0073] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식(II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(II)

[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] R^1 은 C_{6-10} 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되고;

[0077] 각각의 R^x 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-O-X^1-OR^a$, $-O-X^1-CO_2R^a$, $-O-X^1-CONR^aR^b$, $-X^1-OR^a$, $-X^1-NR^aR^b$, $-X^1-CO_2R^a$, $-X^1-CONR^aR^b$, $-SF_5$, 및 $-S(O)_2NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^1 은 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 여기서 5원 또는 6원 고리는 옥소로 임의로 치환되고; 각각의 R^c 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 융합된 5원, 6원 또는 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0078] 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-CN$, $-R^d$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^fC(O)R^e$, $-NR^fC(O)_2R^d$, $-NR^e-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-O-X^2-OR^e$, $-O-X^2-NR^eR^f$, $-O-X^2-CO_2R^e$, $-O-X^2-CONR^eR^f$, $-X^2-OR^e$, $-X^2-NR^eR^f$, $-X^2-CO_2R^e$, $-X^2-CONR^eR^f$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^eR^f$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^2 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0079] R^3 는 NR^gR^h 및 C_{4-12} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{4-12} 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^y 로 임의로 치환되고;

[0080] 각각의 R^y 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^i$, $-CO_2R^j$, $-CONR^iR^k$, $-CONHC_{1-6}$ 알킬-OH, $-C(O)R^j$, $-OC(O)NR^iR^k$, $-NR^iC(O)R^k$, $-NR^iC(O)_2R^k$, $-CONOH$, $-PO_3H_2$, $-NR^i-C_{1-6}$ 알킬- $C(O)_2R^k$, $-NR^iC(O)NR^iR^k$, $-NR^iR^k$, $-OR^j$, $-S(O)_2NR^iR^k$, $-O-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-O-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-O-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, $-C_{1-6}$ 알킬- OR^j , $-C_{1-6}$ 알킬- NR^iR^k , $-C_{1-6}$ 알킬- CO_2R^j , $-C_{1-6}$ 알킬- $CONR^iR^k$, 및 SF_5 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, C_{1-6} 알킬은 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 독립적으로 수소; OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, R^j 및 R^k 는 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬 또는 CO_2H 로 임의로 치환될 수 있고;

[0081] R^g 는 H, C_{1-8} 할로알킬 및 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0082] R^h 는 $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- $N(C=O)-C_{1-8}$ 알케닐, $-C_{1-8}$ 알킬- $N(C=O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- $N(C=O)-C_{1-8}$ 알키닐, CO_2H 로 임의로 치환되는 $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-N-C_{1-8}$ 알킬-OH, $-C_{1-8}$ 알킬- $(C=O)-N-C_{1-8}$ 알킬-COOH, C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬-COOH, C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴-COOH, $-C_{4-8}$ 헤테로사이클릴-OH, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬-OH, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬-OH, $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬-COOH, C_{1-8} 할로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, C_{1-8} 알킬-OH, C_{1-8} 알킬- $CONH_2$, C_{1-8} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-8} 알킬- PO_3H_2 , C_{1-8} 알킬- $CONOH$, C_{3-10} 사이클로알킬, 및 C_{1-8} 알킬-COOH로부터 선택되고, 여기서 C_{1-8} 알킬은 OH, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, $COO-C_{1-8}$ 알킬 및 PO_3H_2 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 C_{5-10} 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴은 OH, $B(OH)_2$, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 , $COO-C_{1-8}$ 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬- $CONOH$, C_{1-4} 알킬- PO_3H_2 , 및 C_{1-4} 알킬-COOH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, C_{4-8} 헤테로사이클릴 및 C_{3-10} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

[0083] 각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-COOH, C_{1-4} 알킬- SO_2NH_2 , C_{1-4} 알킬 $CONH_2$, C_{1-4} 알킬- $CONOH$, C_{1-4} 알킬- PO_3H_2 , OH, $COO-C_{1-8}$ 알킬, COOH, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONOH$, PO_3H_2 및 옥소로부터 선택되고;

[0084] R^4 는 $O-C_{1-8}$ 알킬, $O-C_{1-8}$ 할로알킬, $O-C_{1-8}$ 알킬- R^z , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^z 로 임의로 치환되고;

[0085] 각각의 R^z 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-O-X^3-OR^n$, $-O-X^3-NR^nR^p$, $-O-X^3-CO_2R^n$, $-O-X^3-CONR^nR^p$, $-X^3-OR^n$, $-X^3-NR^nR^p$, $-X^3-CO_2R^n$, $-X^3-CONR^nR^p$, $-SF_5$, $-S(O)_2NR^nR^p$, 및 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리는 1

내지 5개의 R^t로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^t는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈할로알킬, -CO₂Rⁿ, -CONRⁿR^p, -C(O)Rⁿ, -OC(O)NRⁿR^p, -NRⁿC(O)R^p, -NRⁿC(O)₂R^m, -NRⁿ-C(O)NRⁿR^p, -NRⁿR^p, -ORⁿ, -O-X³-ORⁿ, -O-X³-NRⁿR^p, -O-X³-CO₂Rⁿ, -O-X³-CONRⁿR^p, -X³-ORⁿ, -X³-NRⁿR^p, -X³-CO₂Rⁿ, -X³-CONRⁿR^p, -SF₅, 및 -S(O)₂NRⁿR^p로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] 여기서, 각각의 X³는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 Rⁿ 및 R^p는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 O 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^z 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0087] 아래 첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이고;

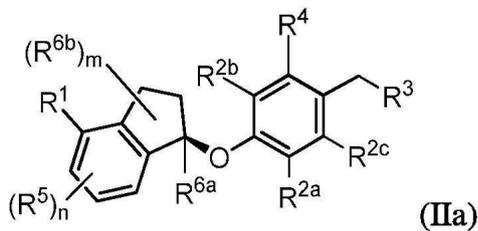
[0088] 각각의 R⁵는 독립적으로 할로겐, -CN, -R^q, -CO₂R^r, -CONR^rR^s, -C(O)R^r, -OC(O)NR^rR^s, -NR^rC(O)R^s, -NR^rC(O)₂R^q, -NR^r-C(O)NR^rR^s, -NR^rR^s, -OR^r, -O-X⁴-OR^r, -O-X⁴-NR^rR^s, -O-X⁴-CO₂R^r, -O-X⁴-CONR^rR^s, -X⁴-OR^r, -X⁴-NR^rR^s, -X⁴-CO₂R^r, -X⁴-CONR^rR^s, -SF₅, -S(O)₂NR^rR^s로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X⁴는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각 R^r 및 R^s는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 O 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0089] R^{6a}는 H, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0090] 각각의 R^{6b}은 독립적으로 F, C₁₋₄ 알킬, O-R^u, C₁₋₄ 할로알킬, NR^uR^v로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^u 및 R^v는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 O 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

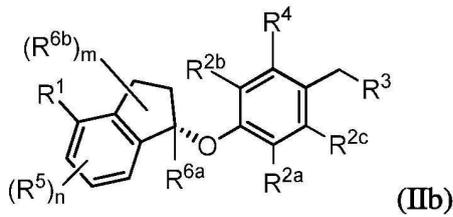
[0091] 아래첨자 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0092] 일부 구체예에서, 하기 화학식 (IIa)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



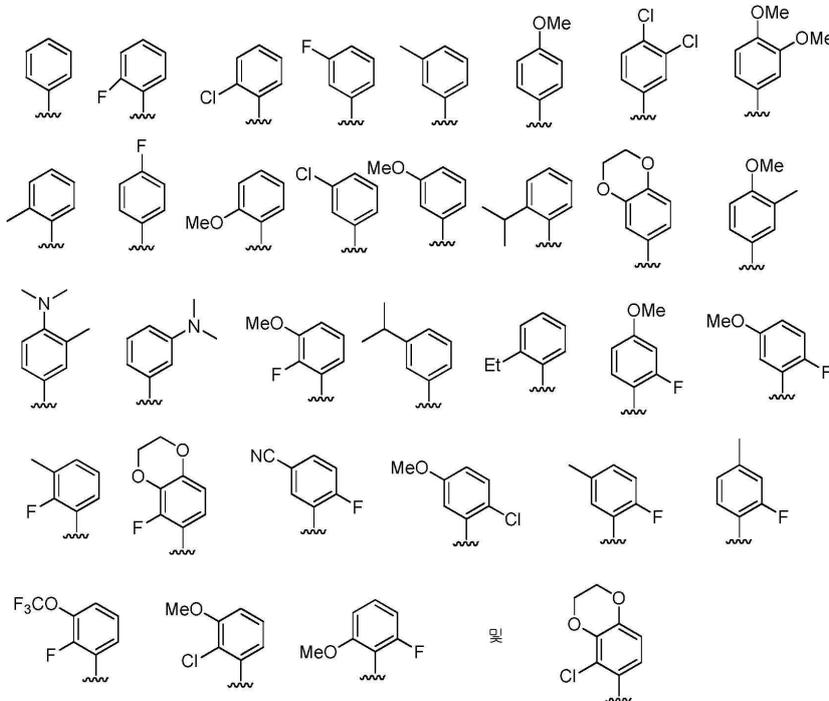
[0093]

[0094] 일부 구체예에서, 하기 화학식 (IIb)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0095]

[0096] 일부 구체예에서, R¹은 페닐 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 페닐 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, R¹은 1 또는 2개의 R^x로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^x는 독립적으로 할로젠, C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 할로알킬, -NR^aR^b, 및 CN로부터 선택되고, 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 융합된 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R¹은 F로 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구체예에서, R¹은



[0097]

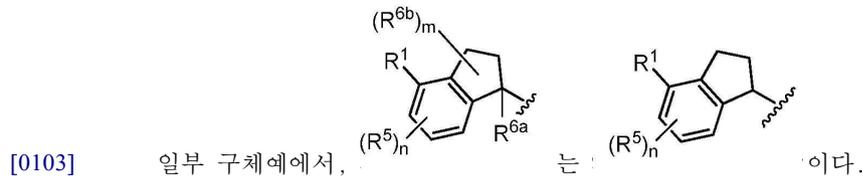
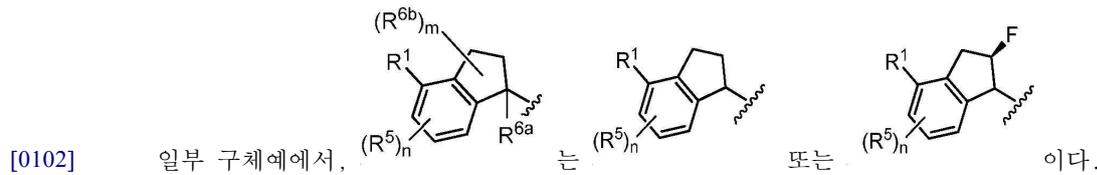
[0098] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0099] 일부 구체예에서, 각각의 R^{2a}, R^{2b} 및 R^{2c}는 독립적으로 H, 할로젠, -CN, -R^d, -NR^eR^f, -OR^e, -X²-OR^e, -X²-NR^eR^f로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X²는 C₁₋₄ 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, 및 C₁₋₈ 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, 및 C₁₋₈ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₃ 할로알킬, -CN, -OMe 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로젠

이다. 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c} 는 둘 모두 H이고, R^{2a} 는 Cl이다.

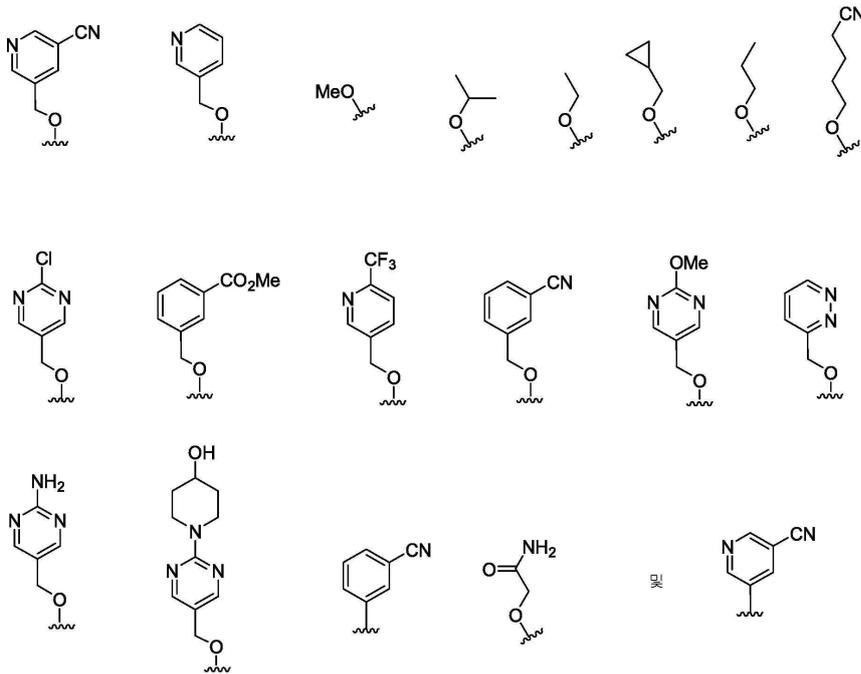
[0100] 일부 구체예에서, n은 0, 1 또는 2이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^q$, $-NR^rR^s$, 및 $-OR^r$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^r 및 R^s 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되고, 각각의 R^q 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, n은 0이다.

[0101] 일부 구체예에서, R^{6a} 는 H이다. 일부 구체예에서, m은 0이다. 일부 구체예에서, m은 1이고, R^{6b} 은 F, C_{1-4} 알킬, $O-R^u$, C_{1-4} 할로알킬 및 NR^uR^v 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^u 및 R^v 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택된다. 일부 구체예에서, m은 1이고, R^{6b} 는 F이다.



[0104] 일부 구체예에서, R^4 는 $O-C_{1-4}$ 알킬, $O-C_{1-6}$ 알킬- R^z , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로아릴은 1 내지 2개의 R^z 로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^z 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-R^m$, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, $-S(O)_2NR^nR^p$, 3원 내지 7원 카보사이클릭 고리 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 3원 내지 7원 카보사이클릭 또는 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리는 1 내지 2개의 R^t 로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^t 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-CO_2R^n$, $-CONR^nR^p$, $-C(O)R^n$, $-OC(O)NR^nR^p$, $-NR^nC(O)R^p$, $-NR^nC(O)_2R^m$, $-NR^n-C(O)NR^nR^p$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$, 및 $-S(O)_2NR^nR^p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^4 는 $O-C_{1-4}$ 알킬, $O-C_{1-6}$ 알킬-CN, 페닐, 피리디닐, $-O-C_{1-2}$ 알킬-피리디닐, $-O-C_{1-2}$ 알킬-피리미디닐, $-O-C_{1-2}$ 알킬-피리다지닐, 및 $-O-C_{1-2}$ 알킬-페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 피리디닐, 페닐, 피리미디닐 및 피리다지닐은 1 내지 2개의 R^z 로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^z 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-CO_2R^n$, $-NR^nR^p$, $-OR^n$ 및 OH로 임의로 치환되는 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 일부 구체예에서, R⁴는

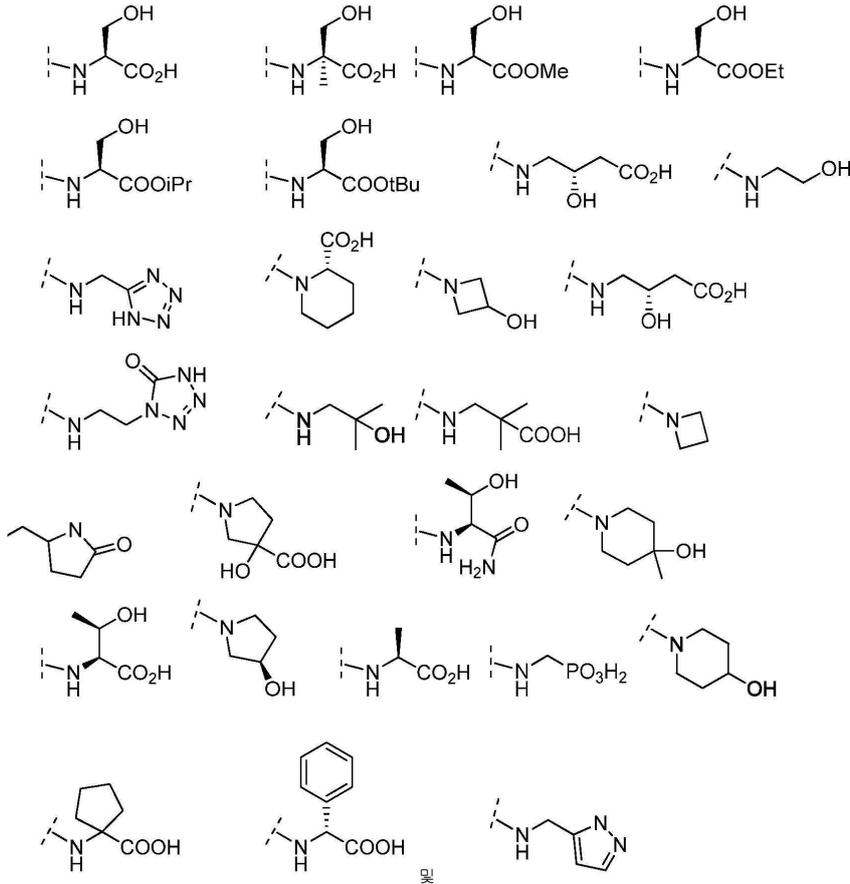


[0106]

[0107] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0108] 일부 구체예에서, R⁴는 이다.

[0109] 일부 구체예에서, R³는 NR^gR^h 및 C₄₋₆ 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₄₋₆ 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^y로 임의로 치환되고, R^g는 H, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^h는 OH, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, COO-C₁₋₈ 알킬, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅₋₆ 헤테로사이클릴 및 PO₃H₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 -C₁₋₈ 알킬이고, 여기서 C₅₋₆ 헤테로아릴 및 C₅₋₆ 헤테로사이클릴은 OH, B(OH)₂, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-OH, C₁₋₄알킬-SO₂NH₂, C₁₋₄알킬 CONH₂, C₁₋₄알킬-CONOH, C₁₋₄알킬-PO₃H₂, 및 C₁₋₄알킬-COOH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, C₅₋₆ 헤테로사이클릴은 추가로 옥소로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, R³는 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 질소 원자를 통해 연결되고, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 1 내지 3개의 R^y로 임의로 치환되고, 각각의 R^y는 독립적으로 -CO₂H, CONOH, PO₃H₂, OH, SO₂NH₂, CONH₂, 및 COO-C₁₋₈알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R³는 NHR^h이고, 여기서 R^h는 OH, COOH, CONH₂, PO₃H₂, 테트라졸릴, 테트라졸로닐, 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 -C₁₋₈ 알킬이다. 일부 구체예에서, R³는



[0110]

[0111] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0112] 일부 구체예에서, R³는 -NR^gR^h이다. 일부 구체예에서, R^h가 결합되는 N에 결합된 R^h는 1-3개의 천연 아미노산 및 0-2개의 비천연 아미노산을 포함하는 모노-, 디- 또는 트리-펩티드이고, 여기서

[0113] 비천연 아미노산은 C₂₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₃ 알킬-구아니디닐, 및 C₁₋₄ 알킬-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 알파 탄소 치환기를 갖고,

[0114] 각각의 천연 또는 비천연 아미노산의 알파 탄소는 메틸기로 임의로 추가로 치환되고,

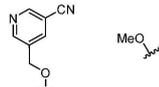
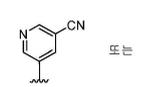
[0115] 모노-, 디-, 또는 트리-펩티드의 말단 모이어티는 C(O)OH, C(O)O-C₁₋₆ 알킬, 및 PO₃H₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0116] 일부 구체예에서, R^h의 각각의 천연 아미노산은 독립적으로 세린, 알라닌, 글리신, 리신, 아르기닌, 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 아스파라테이트, 아스파라긴, 히스티딘, 및 류신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0117] 일부 구체예에서, R¹은 1 내지 3개의 R^x로 임의로 치환되는 페닐이고, R^{6a}은 H이고, R⁴는 0-C₁₋₄ 알킬, 0-C₁₋₆ 알킬-CN, 페닐, 피리디닐, -O-C₁₋₂ 알킬-피리디닐, -O-C₁₋₂ 알킬-피리미디닐, -O-C₁₋₂ 알킬-피리다지닐, 및 -O-C₁₋₂ 알킬-페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 피리디닐, 페닐, 피리미디닐 및 피리다지닐은 1 내지 2개의 R^z로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^z는 독립적으로 할로젠, -CN, -CO₂Rⁿ, -NRⁿR^p, -ORⁿ, 및 임의로 OH로 치환되는 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R³는 R^gR^h 및 C₄₋₆ 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, C₄₋₆ 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^y로 임의로 치환되고, 여기서 R^g는 H, C₁₋₈ 할로알킬 및 C₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^h는 OH, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, COO-C₁₋₈ 알킬, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅₋₆ 헤테

로사이클릴 및 PO₃H₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 -C₁₋₈ 알킬이고, 여기서 C₅₋₆ 헤테로아릴 및 C₅₋₆ 헤테로사이클릴은 OH, B(OH)₂, COOH, SO₂NH₂, CONH₂, CONOH, PO₃H₂, COO-C₁₋₈알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-OH, C₁₋₄알킬-SO₂NH₂, C₁₋₄알킬 CONH₂, C₁₋₄알킬-CONOH, C₁₋₄알킬-PO₃H₂, 및 C₁₋₄알킬-COOH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, C₅₋₆ 헤테로사이클릴은 추가로 임의로 옥소로 치환된다.

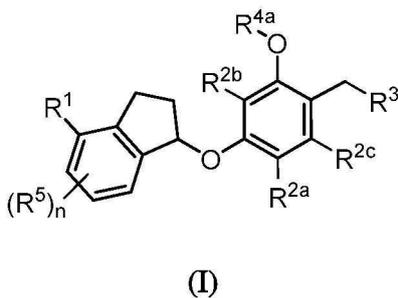
[0118] 일부 구체예에서, R¹은 1 또는 2개의 R^x로 임의로 치환되는 페닐이고, 여기서 각각의 R^x는 독립적으로 할로젠, C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 알킬, O-C₁₋₈ 할로알킬, -NR^aR^b, 및 CN로부터 선택되고, 여기서 R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 모두 H이고, R^{2a}는 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -CN, -OMe 및 OEt로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{6a}는 H이고, m은 0이고,

n은 0이고, R⁴는   또는  이고, R³는 NHR^h, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 질소 원자를 통해 연결되고, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 1 내지 3개의 R^y로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^y는 독립적으로 CO₂H, CONOH, PO₃H₂, OH, SO₂NH₂, CONH₂, 및 COO-C₁₋₈알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^h는 OH, COOH, CONH₂, PO₃H₂, 테트라졸릴, 테트라졸로닐, 및 피라졸릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 C₁₋₈ 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{2a}는 할로젠이다.

[0119] 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 ++ 또는 +++의 활성을 갖는 표 2의 화합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 +++의 활성을 갖는 표 2의 화합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 ++의 활성을 갖는 표 2의 화합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 +의 활성을 갖는 표 2의 화합물로부터 선택된다.

[0120] 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 ++ 또는 +++의 활성을 갖는 표 3의 화합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 +++의 활성을 갖는 표 3의 화합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 ++의 활성을 갖는 표 3의 화합물로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 +의 활성을 갖는 표 3의 화합물로부터 선택된다.

[0121] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식(I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0122]

[0123] 상기 식에서,

[0124] R¹은 C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환되고;

[0125] 각각의 R^x는 독립적으로 할로젠, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -O-X¹-OR^a, -O-X¹-CO₂R^a, -O-X¹-CONR^aR^b, -X¹-OR^a, -X¹-NR^aR^b, -X¹-CO₂R^a, -X¹-

CONR^aR^b , $-\text{SF}_5$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^1 은 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^c 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^x 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0126] 각각의 R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^e$, $-\text{CONR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OR}^e$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{OR}^e$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{CO}_2\text{R}^e$, $-\text{O}-\text{X}^2-\text{CONR}^e\text{R}^f$, $-\text{X}^2-\text{OR}^e$, $-\text{X}^2-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{X}^2-\text{CO}_2\text{R}^e$, $-\text{X}^2-\text{CONR}^e\text{R}^f$, $-\text{SF}_5$, 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^2 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127] R^3 는 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 및 C_{4-8} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{4-8} 헤테로사이클릴은 1 내지 6개의 R^y 로 임의로 치환되고;

[0128] R^e 는 H 또는 C_{1-8} 알킬로부터 선택되고;

[0129] R^h 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- C_{4-8} 헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴, C_{1-8} 알킬-OH, 및 C_{1-8} 알킬-COOH로부터 선택되고, 여기서 C_{1-8} 알킬은 OH 또는 COOH로 임의로 치환되고, 여기서 C_{5-10} 헤테로아릴은 OH, COOH, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, 및 C_{1-4} 알킬-COOH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 C_{4-8} 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^w 치환기로 임의로 치환되고;

[0130] 각각의 R^w 치환기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-4} 알킬-COOH 및 옥소로부터 선택되고;

[0131] 각각의 R^y 는 독립적으로 $-\text{CN}$, $-\text{R}^i$, $-\text{CO}_2\text{R}^j$, $-\text{CONR}^j\text{R}^k$, $-\text{CONHC}_{1-4}$ 알킬-OH, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{NR}^j-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $\text{R}^j\text{C}(\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{OR}^j$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^j\text{R}^k$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- OR^j , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- NR^jR^k , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CO_2R^j , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CONR^jR^k , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- OR^j , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- NR^jR^k , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CO_2R^j , $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- CONR^jR^k 및 SF_5 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^j 및 R^k 는 독립적으로 수소; OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 알킬, 및 OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환되는 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^i 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 OH 또는 CO_2H 로 임의로 치환될 수 있고;

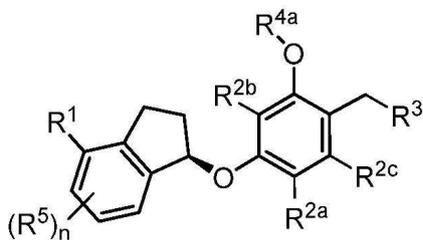
[0132] R^{4a} 는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{5-10} 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^z 로 임의로 치환되고;

[0133] 각각의 R^z 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^m$, $-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{CONR}^n\text{R}^p$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^p$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})_2\text{R}^m$, $-\text{NR}^n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$, $-\text{NR}^n\text{R}^p$, $-\text{OR}^n$, $-\text{O}-\text{X}^3-\text{OR}^n$, $-\text{O}-\text{X}^3-\text{NR}^n\text{R}^p$, $-\text{O}-\text{X}^3-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{O}-\text{X}^3-\text{CONR}^n\text{R}^p$, $-\text{X}^3-\text{OR}^n$, $-\text{X}^3-\text{NR}^n\text{R}^p$, $-\text{X}^3-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{X}^3-\text{CONR}^n\text{R}^p$, $-\text{SF}_5$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^p$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^3 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^n 및 R^p 은 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^m 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 두 개의 R^z 치환기가 인접하는 원자 상에 있는 경우, 이들은 결합하여 옥소로 임의로 치환되는 융합된 5원 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0134] 아래첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0135] 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^q$, $-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^s$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})_2\text{R}^q$, $-\text{NR}^r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{OR}^r$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{OR}^r$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^4-\text{OR}^r$, $-\text{X}^4-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{X}^4-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{SF}_5$ 및 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^s$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X^4 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^r 및 R^s 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^q 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

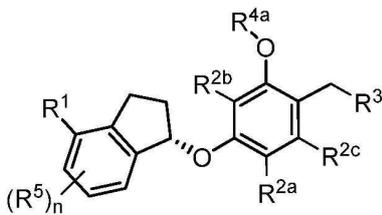
[0136] 일부 구체예에서, 하기 화학식(1a)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(1a)

[0137]

[0138] 일부 구체예에서, 하기 화학식(1b)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(1b)

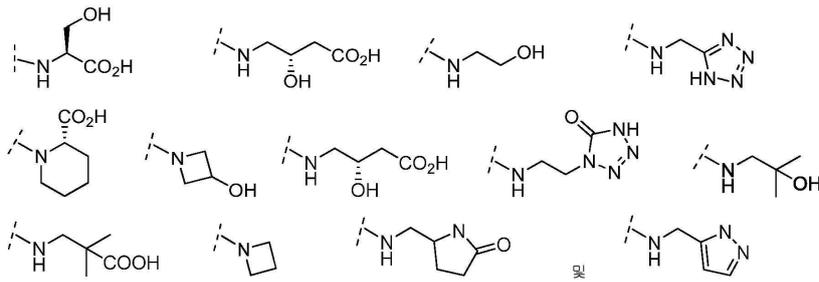
[0139]

[0140] 일부 구체예에서, R^1 은 C_{6-10} 아릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴 및 티에닐은 1

내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환된다.

- [0141] 일부 구체예에서, R^1 은 페닐 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 티에닐은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, R^1 은 1 내지 5개의 R^x 치환기로 치환되는 페닐이다. 일부 구체예에서, R^1 은 비치환된 페닐이다.
- [0142] 일부 구체예에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, 할로젠, $-CN$, $-R^d$, $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-X^2-OR^e$, $-X^2-NR^eR^f$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, X^2 는 C_{1-4} 알킬렌이고; 각각의 R^e 및 R^f 는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 및 C_{1-8} 할로알킬로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 질소 원자와 결합하여 고리원으로서 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖고, 옥소로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 각각의 R^d 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 및 C_{1-8} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0143] 일부 구체예에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 독립적으로 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-3} 할로알킬, $-CN$, $-OMe$ 및 OEt 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0144] 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c} 는 둘 모두 H이고, R^{2a} 는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-3} 할로알킬, $-CN$, $-OMe$ 및 OEt 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0145] 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c} 는 둘 모두 H이고, R^{2a} 는 할로젠이다.
- [0146] 일부 구체예에서, R^{2b} 및 R^{2c} 는 둘 모두 H이고, R^{2a} 는 Cl이다.
- [0147] 일부 구체예에서, n은 0, 1 또는 2이다. 일부 구체예에서, n은 0 또는 1이다. 일부 구체예에서, n은 0이다.
- [0148] 일부 구체예에서, R^3 는 NR^gR^h 및 C_{4-8} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^g 는 H이고, C_{4-8} 헤테로사이클릴은 N을 통해 연결되고, 1 내지 6개의 R^y 로 임의로 치환된다.
- [0149] 일부 구체예에서, R^3 는 NR^gR^h 및 C_{4-8} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^g 는 H이고, R^h 는 $-C_{1-8}$ 알킬-테트라졸, $-C_{1-8}$ 알킬-피라졸, $-C_{1-8}$ 알킬-피롤리딘, C_{1-8} 알킬-OH, 및 C_{1-8} 알킬-COOH로부터 선택되고, 여기서 C_{1-8} 알킬은 OH 또는 COOH로 임의로 치환되고, 테트라졸은 OH로 임의로 치환되고, 피롤리딘은 옥소로 임의로 치환되고, C_{4-8} 헤테로사이클릴은 아제티딘 또는 피페리딘이고, N을 통해 연결되고, OH 또는 COOH로 임의로 치환된다.
- [0150] 일부 구체예에서, R^3 는 NR^gR^h 및 C_{4-8} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^g 는 H이고, R^h 는 $-C_{1-4}$ 알킬-테트라졸, $-C_{1-4}$ 알킬-피라졸, $-C_{1-4}$ 알킬-피롤리딘, C_{1-4} 알킬-OH, 및 C_{1-4} 알킬-COOH로부터 선택되고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 OH 또는 COOH로 임의로 치환되고, 테트라졸은 OH로 임의로 치환되고, 피롤리딘은 옥소로 임의로 치환되고, C_{4-8} 헤테로사이클릴은 아제티딘 또는 피페리딘이고, N을 통해 연결되고, OH 또는 COOH로 임의로 치환된다.

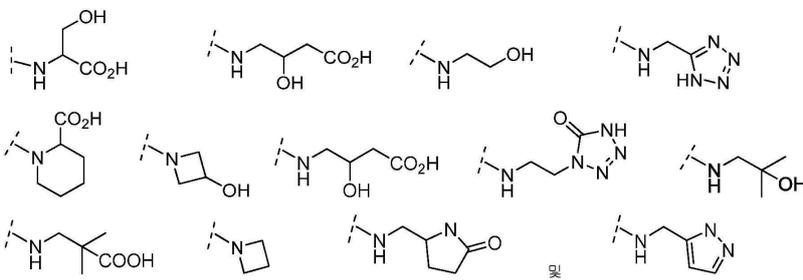
[0151] 일부 구체예에서, R³은



[0152]

[0153] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 일부 구체예에서, R³은



[0155]

[0156] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0157] 일부 구체예에서, R^{4a}는 -C₁₋₂알킬-C₆₋₁₀아릴 및 -C₁₋₂알킬-C₅₋₁₀ 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀아릴 및 C₅₋₁₀ 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, R^{4a}는 -C₁₋₂알킬-C₅₋₆ 헤테로아릴이고, 여기서 C₅₋₆ 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^z로 임의로 치환된다. 일부 구체예에서, R^{4a}는 1 내지 3개의 R^z로 임의로 치환되는 -CH₂-C₅₋₁₀ 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, R^{4a}는 1 내지 3개의 R^z로 임의로 치환되는 -CH₂-C₅₋₆ 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, R^{4a}는 1 내지 2개의 R^z로 임의로 치환되는 -CH₂-피리디닐이다.

[0158] 일부 구체예에서, R^{4a}는



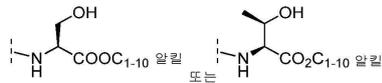
또는 이다.

[0159] 상기 제공된 화합물 외에, 그러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 소듐, 아연, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이dra바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, 염산, 탄산, 모노하이드로겐탄산, 인산, 모노하이드로겐인산, 디하이드로겐인산, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설포산, 아르기네이트, 글루쿠론산 및 갈락투론산으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 소듐, 염산, 탄산, 모노하이드로겐탄산, 디하이드로겐인산, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설포산, 아르기네이트, 글루코론

산 및 갈락투론산으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 또는 염산이다.

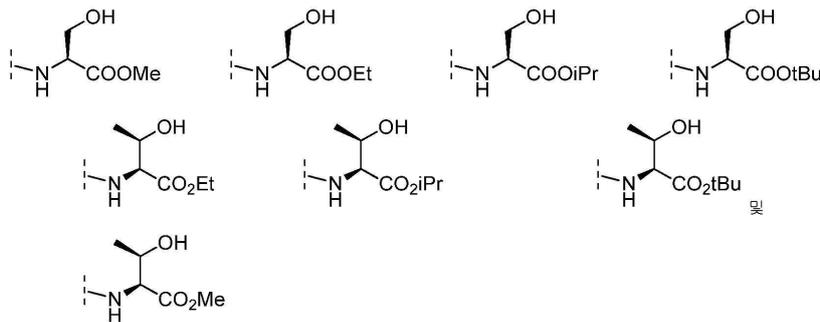
[0160] 염 형태에 더하여, 본 개시내용은 프로드러그 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 본 개시내용의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 겪는 화합물이다. 또한, 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시내용의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학 시약을 갖는 경피 패치 저장소에 배치되는 경우 본 개시내용의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0161] 에스테르가 상응하는 카복실산에 대해 프로드러그로서 사용될 수 있다. C₁₋₁₀ 알킬 에스테르 또는 C₁₋₁₀ 할로알킬 에스테르가 상응하는 카복실산에 대해 프로드러그로서 사용될 수 있다. 하기 에스테르가 사용될 수 있다: 3차-부틸 에스테르, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소프로필 에스테르. 더욱 구체적으로, 에스테르 프로드러그는 그것들의 질소를 통해 분자의 나머지에 연결되는 트레오닌 또는 세린 프로드러그 에스테르와 같이 R³ 기로서 사용될 수 있다. 더욱 구체적으로, 하기 프로드러그가 R³에 대해 사용될 수 있다:



[0162]

[0163] 더욱 구체적으로, 하기 프로드러그가 R³에 대해 사용될 수 있다:



[0164]

[0165] **약학적 조성물**

[0166] 본원에서 제공된 화합물에 더하여, 그러한 화합물의 조성물은 통상적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유할 것이다.

[0167] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 명시된 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 상용성이어야 하며, 이의 수용자에게 해롭지 않아야 하는 것을 의미한다.

[0168] 다른 구체예에서, 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0169] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학 요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역 요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0170] 본 개시내용의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 및 약물 전달 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분과 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요에 따라 생성물을

요망되는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성의 목표 화합물은 질량의 과정 또는 상태에 대해 요망되는 효과를 발생시키기에 충분한 양으로 포함된다.

[0171] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전 및 미국 특허 출원 2002-0012680호에 기재된 바와 같은 자가 에멀전화, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭서, 용액, 협측 패치, 경구 젤, 츄잉 껌, 씹을 수 있는 정제, 기포 분말 및 기포 정제의 형태일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 조성물은 약학적으로 세련되고 풍미가 좋은 제조물을 제공하기 위해 감미제, 착색제, 착색제, 항산화제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 장용으로 또는 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 당리 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0172] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린, 다양한 평균 크기의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, PEG400, PEG4000) 및 특정 계면활성제, 예컨대 크레모포(cremophor) 또는 솔루톨(solutol)과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 팜코유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 또한, 에멀전은 비-수혼화성 성분, 예를 들어, 오일로 제조될 수 있고, 계면활성제, 예를 들어, 모노- 또는 디-글리세라이드, PEG 에스테르 등으로 안정화될 수 있다.

[0173] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트레거캔스 및 검 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0174] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 낙화생유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 상기 기재된 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0175] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0176] 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 수증유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 무기질유, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 자연-발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트레거캔스, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

- [0177] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스과 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 보존제, 및 착향제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로덱스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.
- [0178] 약학적 조성물은 멸균 주사용 용액 또는 유지성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균의 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중 용액으로 존재할 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균의 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사용 물질의 제조에서 이용된다.
- [0179] 본 개시내용의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 보통의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 내에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비 자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의해 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 발명의 화합물의 경피 전달은 이온삼투 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본 개시내용의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 국소 적용은 또한 구강 세척액 및 양치액의 사용을 포함하는 것을 의미한다.
- [0180] 본 개시내용의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 적합한 폴리머인 담체에 결합될 수 있다. 이러한 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시메틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리메틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하기에 유용한 생분해성 폴리머 부류인 담체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리엡실론 카프롤락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르쏘에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양쪽성 블록 코폴리머와 결합될 수 있다. 폴리머 및 반투과성 폴리머 매트릭스는 성형품, 예를 들어, 밸브, 스텐트, 관류, 보철물 등으로 형성될 수 있다. 본 개시내용의 일 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-그래프트 장치로서 형성되는 폴리머 또는 반투과성 폴리머 매트릭스에 결합된다.
- [0181] **질병 및 질환의 치료 방법**
- [0182] 본 개시내용의 화합물은 면역조절제로서 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 시험관내 및 생체내 둘 모두의 다양한 환경에서 작용제, 길항제, 부분 작용제, 역작용제, PD-1 및/또는 PD-L1의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 PD-L1의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 CD80/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 시험관내 또는 생체내에서 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-1과 CD80 및/또는 PD-1과 PD-L2 간의 상호작용을 억제하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 VISTA 및/또는 TIM-3을 억제하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제 및 VISTA 및/또는 TIM-3의 억제제일 수 있다. 일부 구체예에서, PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제인 것 외에, 본 개시내용의 화합물은 CTLA-4 및/또는 BTLA 및/또는 LAG-3 및/또는 KLRG-1 및/또는 2B4 및/또는 CD160 및/또는 HVEM 및/또는 CD48 및/또는 E-카드헤린(cadherin) 및/또는 MHC-II 및/또는 갈렉틴(galectin)-9 및/또는 CD86 및/또는 PD-L2 및/또는 VISTA 및/또는 TIM-3 및/또는 CD80의 억제제일 수 있다.
- [0183] 본 개시내용의 화합물은 수용액, 및 다르게는 리간드와 수용체의 결합에 적합한 조건 하에서 상호 작용하는 수용체와 접촉될 수 있다. 수용체는 현탁액(예를 들어, 분리된 막 또는 세포 제제), 배양되거나 분리된 세포, 또는 조직 또는 기관에 존재할 수 있다.
- [0184] 바람직하게는, 수용체와 접촉되는 본 개시내용의 화합물의 양은 예를 들어 ELISA를 사용하여 측정되는 경우 시험관내 PD-1/PD-L1 결합을 억제하기에 충분해야 한다. 수용체는 용액 또는 현탁액에, 배양되거나 분리된 세포 제제에, 또는 환자 내에 존재할 수 있다.
- [0185] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 T 세포 활성화의 복원 및 증대에 유용하다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 환자의 면역 반응을 증진시키는데 유용하다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 암

및 전염병과 같은 다양한 치료 영역에서 질환 또는 질병의 진행을 치료하거나, 예방하거나, 지연시키는데 유용하다.

- [0186] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용 조절에 반응성인 상태를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0187] 일부 구체예에서, 환자의 PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물 또는 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0188] 일부 구체예에서, 면역 반응을 증진시키고/거나, 자극시키고/거나, 조절하거나/하고 증가시키는 것을 필요로 하는 피검체에게서 면역 반응을 증진시키고/거나, 자극시키고/거나, 조절하거나/하고 증가시키는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물 또는 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0189] 일부 구체예에서, 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 것을 필요로 하는 피검체에게서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물 또는 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0190] 일부 구체예에서, 치료를 필요로 하는 피검체를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물 또는 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물을 피검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0191] 일부 구체예에서, 피검체는 감염성 질환, 세균성 감염성 질환, 바이러스성 감염성 질환, 진균성 감염성 질환, 고형 종양, 혈액성 악성 종양, 면역 질환, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 앓고 있다. 일부 구체예에서, 질병 또는 질환은 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 임파선 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 전립선 암, 거세 저항성 전립선 암, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종 섬유육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 혈관 육종, 림프관 육종, 운할막종, 수막종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 연조직 육종, 육종, 폐혈증, 담즙 종양, 기저 세포 암종, 흉선 신생질, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 자궁암, 부신의 암, 간 감염, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 신경 종양, 여포 중심 림프종, 대장암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 상피 세포 비소 세포 폐암(SCLC), 비-편평 상피암, 결장 직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 췌장 암종, 췌장암, 췌장 관세포 암종(Pancreatic ductal adenocarcinoma), 두경부의 편평 세포 암종, 두경부암, 위장관, 위암, HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 헤르페스 바이러스, 유두종 바이러스, 인플루엔자, 골암, 피부암, 직장암, 항문 부위의 암, 고환암, 난관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장 암, 내분비계암, 요도암, 음경암, 방광암, 신장암, 요관암, 신장 골반 암, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 표피암, 석면증(abestosis), 암종, 선암, 유두상 암종, 낭샘암종, 기관지유래암종, 신세포암, 이행세포암종, 용모암종, 정상피종, 태생성 암종, 빌름스 종양, 다형선종, 간세포 유두종, 신장 관상 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 임파관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0192] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제의 치료 유효량이 추가로 피검체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학 요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역 요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 CCX354, CCX9588, CCX140,

CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0193] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 감염성 질병을 억제하는데 사용될 수 있다. 감염성 질병은 인플루엔자, 헤르페스(Herpes) 지아르디아(Giardia), 말라리아, 레슈마니아(Leishmania), 간염 바이러스(A, B, 및 C)에 의한 병원성 감염, 헤르페스 바이러스(예를 들어, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr virus), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스(flavivirus), 에코바이러스(echovirus), 라이노바이러스(rhinovirus), 콕사키 바이러스(coxsackie virus), 코르노바이러스(cornovirus), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 생물거리 바이러스(mumps virus), 로타바이러스(rotavirus), 홍역 바이러스(measles virus), 풍진 바이러스(rubella virus), 파보바이러스(parvovirus), 우두 바이러스(vaccinia virus), HTLV 바이러스, 땡기열 바이러스(dengue virus), 유두종 바이러스(papillomavirus), 연속종 바이러스(molluscum virus), 폴리오바이러스(poliovirus), 공수병 바이러스(rabies virus), JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스(arboviral encephalitis virus), 세균성 클라미디아(chlamydia), 리케치아 세균, 마이코박테리아, 포도상 구균, 연쇄상 구균, 폐렴 구균, 수막 구균 및 콩코시(conococci), 클렙시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(serratia), 슈도모나스(pseudomonas), 대장균, 레지오넬라(legionella), 디프테리아(diphtheria), 살모넬라, 바실러스(bacilli), 콜레라(cholera), 과산화수소, 보툴리누스 식중독, 탄저병, 전염병, 렙토스피라병(leptospirosis), 및 라임병 박테리아에 의한 병원성 감염, 진균 칸디다(알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피칼리스(tropicalis) 등), 크립토코쿠스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페르길루스(Aspergillus)(푸미가투스(fumigatus), 니제르(niger) 등), 무코칼스 속(Genus Mucorales)(무코(mucor), 압시디아(absidia), 리조푸스(rhizophus)), 스포로트릭스 쉐키(Sporothrix schenkii), 블라스토미세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 파라코코시디오이디스 브라실리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 코시디오메스 이미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라즈마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)에 의한 병원성 감염, 및 기생충 엔타모에바 히스토리티카(Entamoeba histolytica), 대장 발란티디움(Balantidium coli), 파울러자유아메바(Naegleria fowleri), 아칸트아메바(Acanthamoeba) sp., 기아르디아 람비아(Giardia lamblia), 크립토스포리디움(Cryptosporidium) sp., 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii), 삼일열원충(Plasmodium vivax), 바베시아 마이크로티(Babesia microti), 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 레슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 톡소플라즈마 곤디(Toxoplasma gondi), 쥐모양 선충(nippostrongylus brasiliensis)에 의한 병원성 감염을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0194] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 HIV 감염을 억제하거나, AIDS 진행을 지연시키거나, HIV 바이러스 저장소를 없애거나 증상 또는 HIV 감염 및 AIDS의 중증도를 줄이는데 사용될 수 있다.

[0195] 본 개시내용의 화합물은 피검체의 암 및 전암 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0196] 본원에서 제공되는 치료 방법은 일반적으로, 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 적합한 환자는 본원에서 확인되는 질환 또는 질병에 걸려 있거나 걸리기 쉬운(즉, 예방적 치료) 환자를 포함한다. 본원에서 기술된 바와 같이 치료에 전형적인 환자는 포유동물, 특히 영장류, 특히 인간을 포함한다. 다른 적합한 환자는 애완 반려 동물, 예컨대 개, 고양이, 말 등 또는 가축, 예컨대, 소, 돼지, 양 등을 포함한다.

[0197] 일반적으로, 본원에서 제공되는 치료 방법은 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 개시내용의 화합물(들)은 바람직하게는 환자(예를 들어, 인간)에게 정맥내, 경구적으로 또는 국소적으로 투여된다. 유효량은 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하기에 충분한 양 및/또는 환자에 의해 나타나는 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양일 수 있다. 바람직하게는, 투여되는 양은 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하기에 충분히 높은 화합물(또는 화합물이 프로드러그인 경우, 이의 활성 대사물)의 혈장 농도를 생성하기에 충분하다. 치료 섭생은 사용되는 화합물 및 치료할 특정 병태에 따라 달라질 수 있으며, 대부분의 질환의 치료를 위해 1일 4회 또는 그 미만의 투여 횟수가 바람직하다. 일반적으로, 일일 2회의 투여 섭생이 더욱 바람직하고, 일일 1회 투여가 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 치료 섭생은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설물, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 및 치료 중인 특정 질병의 중증도, 뿐만 아니라 처방하는 의료인의 판단을 포함하는 여러 인자에 좌우될 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 투여량의 사용이 바람직하다. 환자는 일반적으로 치료 또는 예방되는 병태에 적합한 의

학적 또는 수의학 기준을 사용하여 치료 효과를 모니터링할 수 있다.

[0198]

조합

[0199]

본 개시내용의 화합물 및 그 밖의 약물을 포함하는 병용 약제는 두 성분이 단일 제형에 함유되거나, 별도의 제형으로 투여되는 조합 제제로서 투여될 수 있다. 별도의 제형에 의한 투여는 동시 투여 및 일정 시간 간격을 통한 투여를 포함한다. 일정 시간 간격으로 투여하는 경우, 본 개시내용의 화합물을 먼저 투여한 후, 다른 약물이 투여되거나, 다른 약물을 먼저 투여한 후 본 개시내용의 화합물을 투여할 수 있다. 각각의 약물의 투여 방법은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0200]

다른 약물의 투여량은 임상적으로 사용된 투여량에 기초하여 적절하게 선택될 수 있다. 본 개시내용의 화합물과 다른 약제의 킴파운드 비율은 투여 대상, 투여 방법, 투여 시간, 치료할 질환, 증상 및 이들의 조합에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 다른 약물은 본 개시내용의 화합물 1 질량부를 기준으로 하여 0.01 내지 100 질량부의 양으로 사용될 수 있다. 다른 약물은 2종 이상의 임의의 약물을 적절한 비율로 조합한 것일 수 있다.

[0201]

본원에 기재된 화합물은 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학 요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역요법제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제 및 항증식제와 같은 하나 이상의 치료제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 이들 치료제는 화합물, 항체, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 형태일 수 있다.

[0202]

본원에서 기술되는 화합물은 하나 이상의 치료용 항체, 이중 특이성 항체 및 "항체-유사" 치료용 단백질(예컨대, DART®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체), 항체-약물 컨쥬게이트(ADC), 바이러스, 종양분해 바이러스(oncolytic virus), 유전자 변형제 또는 에디터(editor), 예컨대 CRISPR(CRISPR Cas9 포함), 징크 핑거 핵산 효소(zinc finger nuclease) 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), CAR (키메라 항원 수용체) T 세포 면역치료제 또는 이들의 임의의 조합물과 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0203]

화학 요법제의 예는 알킬화제, 니트로소우레아제, 항대사제, 항암 항생제, 식물성 알칼로이드, 토포이소머라아제 억제제(topoisomerase inhibitor), 호르몬 약물, 호르몬 길항제, 아로마타제 억제제, P-당단백 억제제, 백금 착물 유도체, 그 밖의 면역요법 약물 및 그 밖의 항암제를 포함한다.

[0204]

본원에서 기술되는 화합물은 부수적으로 또는 혼합물 형태로, 백혈구 감소증(호중구 감소증) 치료제, 혈소판 감소증 치료제, 구토방지 및 암 통증 중재 약물과 같은 암 치료 보조제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0205]

본원에서 기술되는 화합물은 키나제 억제제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0206]

일 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 부수적으로 또는 혼합물 형태로 다른 면역조절제 및/또는 강화제와 함께 사용될 수 있다. 면역조절제의 예는 시토카인, 백신 및 애주번트를 포함한다. 면역 반응을 자극하는 이들 시토카인, 백신 및 애주번트의 예는 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 인터페론- α , 베타, 또는 감마, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly (I:C) 및 CPG를 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 강화제는 사이클로포스파미드 및 사이클로포스파미드의 유사체, 항-TGF 및 이마티닙(imatinib) (Gleevac), 유사분열 억제제, 예컨대 파클리탁셀(paclitaxel), 수니티닙(Sunitinib)(Sutent) 또는 그 밖의 항혈관형성제, 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸(letrozole), A2a 아데노신 수용체(A2AR) 길항제, 혈관신생 억제제, 안트라사이클린(anthracycline), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 독소루비신(doxorubicin), TLR4 길항제, 및 IL-18 길항제를 포함한다.

[0207]

일부 구체예에서, 본원에서 기술되는 화합물은 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, ChemR23, C5aR, C5a, 및 C5 중 하나 이상의 조절제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 일부 구체예에서, 조절제는 길항제이다.

[0208]

일부 구체예에서, 본원에서 기술되는 화합물은 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 중 하나 이상과 함께 사용되거나 조합될 수 있다.

[0209]

투여량

[0210]

일당 체중 킬로그램 당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg 정도의 투여 수준이 PD-1/PD-L1 상호작용을 포함하는 병태의 치료 또는 예방에 유용하다(일당 인간 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 방식에 의거하여 달라질 것이다. 투여

단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 경구, 경피, 정맥내, 또는 피하 투여되는 화합물의 경우, 5 ng(나노그램)/mL-10 µg(마이크로그램)/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하는데 투여되어야 하는 화합물의 충분한 양, 더욱 바람직하게는 20 ng-1 µg/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하는데 충분한 화합물이 투여되어야 하고, 가장 바람직하게는 50 ng/ml-200 ng/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하는데 충분한 화합물이 투여되는 것이 바람직하다. (관절염의 치료를 위해) 활액막에 직접 주입하기 위해서는, 약 1 마이크로몰의 국소 농도를 달성하는데 충분한 화합물이 투여되어야 한다.

[0211] 또한 투여 횟수는 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질병에 의거하여 달라질 수 있다. 그러나, 대부분의 질환의 치료를 위해 1일 4회, 1일 3회 또는 그 미만의 투여 섭생이 바람직하고, 일일 1회 또는 일일 2회의 투여 섭생이 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설률, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 치료 중인 특정 질병의 중증도를 포함하는 여러 인자, 및 처방하는 의료인의 판단을 포함하는 그 밖의 인자에 좌우될 것으로 이해될 것이다.

[0212] 본 개시내용의 또 다른 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 시험관내 및 생체 내에서의 다양한 비약학적 용도에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 PD-1/PD-L1 상호작용 활성에 대한 분석에서 양성 대조군으로서, 즉 후보 제제의 PD-1 및/또는 PD-L1로의 결합 능력을 결정하기 위한 표준으로서, 또는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 영상 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)을 위한 방사성트레이서(radiotracer)로서 사용될 수 있다.

[0213] 또한, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 본 개시내용의 범위 내에 있다. 키트는 적어도 하나의 추가 시약을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 있거나 키트와 함께 제공되거나, 달리 키트에 수반되는 임의의 글 또는 기록된 자료를 포함한다.

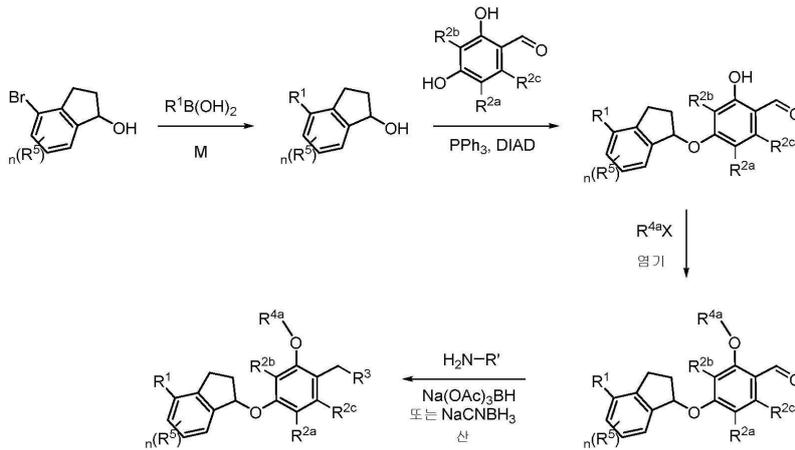
[0214] **일반 합성 절차**

[0215] 구체예는 또한 본 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는데 유용한 공정 및 중간체에 관한 것이다.

[0216] 구체예의 방법에서 유용한 예시적인 화학적 실체가 이제 본원에서 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 도식 및 후술되는 특정 실시예를 참조하여 기술될 것이다. 기술자들은 본원에서 다양한 화합물을 얻기 위해, 최종 요망하는 치환기가 요망하는 생성물을 얻기 위해 경우에 따라 보호하거나 보호 없이 반응식을 통해 갖게 되도록 출발 물질을 적합하게 선택할 수 있음을 인식할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 요망하는 치환기 대신에, 반응도식을 통해 갖게 될 수 있고, 경우에 따라 요망하는 치환기로 치환될 수 있는 적합한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 추가로, 당업자는 하기 도식에 도시된 변환이 특정 펜던트 기의 작용성과 양립할 수 있는 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0217] 본 개시내용의 화합물의 대표적인 합성이 하기 도식 및 후술되는 특정 실시예에 기술된다. 도식 1 및 2는 본 개시내용의 추가의 구체예로서 제공되며 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 본 개시내용의 화합물을 제조하는데 사용되었고, 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)을 갖는 추가의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 일반 방법을 예시한다. 방법론은 다양한 작용성과 양립가능하다.

[0218] 도식 1



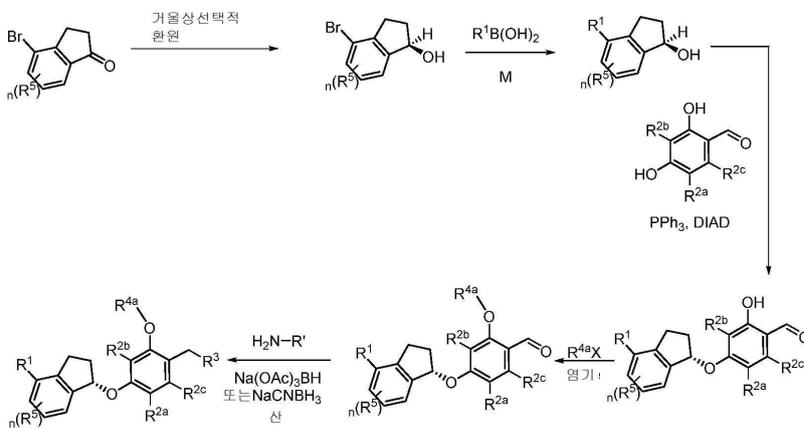
[0219]

[0220]

인단 고리의 4-위치에서 커플링은 적합한 4-브로모인단을 및 보론산 또는 에스테르를 사용하여 전이 금속 매개된 커플링을 통해 달성될 수 있다. 후속 단계에서, 에테르 결합이 적합한 시약, 예컨대 트리페닐 포스핀 및 디이소프로필 또는 디에틸 아조디카복실레이트를 사용하여 형성될 수 있다. 페놀 중간체의 알킬화는 상응하는 알킬 할라이드 또는 메실레이트 시약을 사용하여 달성될 수 있다. 하기 환원적 아미노화는 아세트산과 같은 약산의 존재 하에 적합한 일차 또는 이차 아민(H_2N-R' 로서 표시됨) 및 환원제, 예컨대 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여 달성될 수 있다. 환원적 아미노화에 추가되는 아민기는 상기 도식에서 R^3 으로서 표시된다. 도식 1에서 보여지는 변환은 특정 펜던트기의 작용성에 양립 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[0221]

도식 2



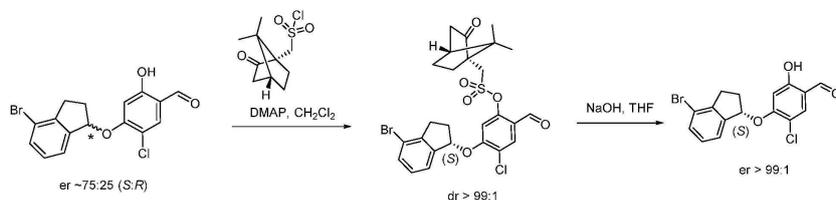
[0222]

[0223]

4-브로모인단은 화합물이 보론을 함유하는 키랄 환원제를 사용하여 그것의 광학적으로 순수한 4-브로모인단을 유도체로 거울상선택적으로 환원될 수 있다. 인단 고리의 4-위치에서 커플링은 적합한 4-브로모인단을 및 보론산 또는 에스테르를 사용하여 전이 금속 매개된 커플링을 통해 달성될 수 있다. 후속 단계에서, 에테르 결합이 적합한 시약, 예컨대 트리페닐 포스핀 및 디이소프로필 또는 디에틸 아조디카복실레이트를 사용하여 형성될 수 있다(이러한 경우, 반응이 형태의 반전을 유도하지만, 일부 라세미화가 관찰되었다). 페놀 중간체의 알킬화는 적합한 알킬 할라이드 또는 메실레이트 시약을 사용하여 달성될 수 있다. 환원적 아미노화가 아세트산과 같은 약산의 존재 하에 적합한 일차 또는 이차 아민(H_2N-R' 로서 표시됨) 및 환원제, 예컨대 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여 달성될 수 있다. 환원적 아미노화에 추가되는 아민기는 상기 도식에서 R^3 으로서 표시된다. 도식 2에서 보여지는 변환은 특정 펜던트기의 작용성에 양립 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다. 도식 2에 표시된 입체 중심에 대해 반대 입체중심을 갖는 제1 단계에서 얻어진 인단

올 유도체는 적합한 키랄 환원제를 사용하여 제조될 수 있고, 순서에서 합성 단계의 나머지는 반대 입체중심을 갖는 최종 화합물을 얻기 위한 임의의 변경 없이 수행될 수 있다.

[0224] **도식 3**



[0225]

여로서, 농화된 키랄 중간체의 광학 순도가 도식 3에 기술된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0227] **실시예**

[0228] 하기 실시예는 화학식 (II), (IIa), (IIb), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 본 개시내용의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 하기 실시예는 청구된 개시내용을 예시하기 위해 제공되나, 이를 제한하지는 않는다.

[0229] 하기 이용되는 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)와 같은 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있다. ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400 MHz NMR 분광계에서 기록되었다. 유의한 피크는 TMS에 비해 제공되며, 다중성(s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 콰르텟(quartet); m, 멀티플렛(multiplet)) 및 양성자의 수의 순서로 표로 작성된다. 질량분광법 결과는 전하에 비한 질량의 비로 보고된다. 실시예에서, 단일 m/z 값은 가장 흔한 원자 동위원소를 함유하는 M+H(또는, 기재된 바와 같이 M-H) 이온에 대해 보고된다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 예상 식에 해당한다. 전기분무 이온화(ESI) 질량 분광법 분석은 샘플 전달을 위해 HP1100 HPLC를 이용한 Hewlett-Packard MSD 전기분무 질량 분광계에서 수행되었다. 일반적으로, 분석물은 0.1 mg/mL으로 메탄올 또는 CH₃CN에 용해되었고, 1 마이크로리터가 전달 용매와 함께 100 내지 1000 달톤을 스캐닝하는 질량 분광계로 주입되었다. 모든 화합물은 전달 용매로서 1% 포름산을 갖는 아세토니트릴/물을 이용하여 양성 또는 음성 ESI 모드에서 분석될 수 있었다.

[0230] 하기 약어가 실시예 및 본 개시내용의 설명 전체에 걸쳐 이용된다: TLC는 박층 크로마토그래피를 의미한다.

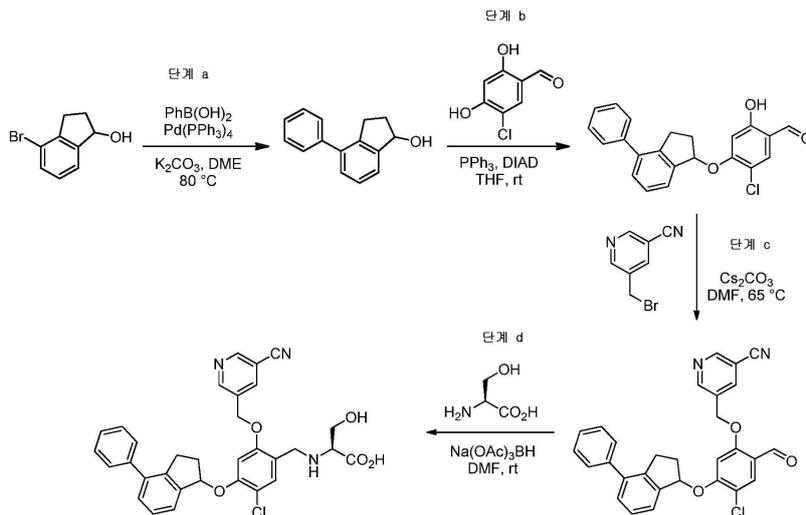
[0231] 본 개시내용의 범위 내의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 반응을 이용하여 하기 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 당업자는 또한 본 개시내용의 표적 화합물을 합성하기 위해 대안적 방법이 이용될 수 있고, 본 문헌의 본문 내에 기재된 접근법은 총망라된 것이 아니라, 관심 화합물에 대한 널리 적용 가능하고 실시 가능한 경로를 제공하는 것을 인지할 것이다.

[0232] 본 특허에서 청구된 특정 분자는 특정 거울상이성질체가 명시되지 않는 한, 다양한 거울상이성질체 및 부분입체 이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들 화합물의 모든 상기 변이체가 청구된다.

[0233] 본문에서 주요 화합물을 합성하기 위해 이용되는 실험 절차의 상세한 설명은 이들을 확인하는 물리적 데이터 뿐만 아니라 이와 관련된 구조적 도면에 의해 기재되는 분자를 초래한다.

[0234] 당업자는 또한 유기 화학의 표준 작업 절차 동안 산 및 염기가 종종 이용되는 것을 인지할 것이다. 모 화합물의 염은 본 특허 내에 기재된 실험 절차 동안 이들이 필요한 고유의 산도 또는 염기도를 갖는 경우에 종종 생성된다.

[0235] **실시예 1: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성**



[0236]

[0237]

단계 a: DME (10 mL) 중의 4-브로모인단-1-올 (500 mg, 2.34 mmol)의 용액에 페닐보론산 (286 mg, 2.34 mmol), K_2CO_3 (969 mg, 7.02 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 질소 가스로 1분 동안 버블링시켰다. 이후, $Pd(PPh_3)_4$ (271 mg, 0.234 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 가스로 추가 1분 동안 버블링시키고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-페닐인단-1-올을 얻었다. MS: $C_{15}H_{13}$ $[M-OH]^-$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 193.1, 실측치 193.1.

[0238]

단계 b: THF (5 mL) 중의 4-페닐인단-1-올 (418 mg, 1.99 mmol)의 용액에 실온에서 5-클로로-2,4-디하이드록시-벤즈알데하이드 (309 mg, 1.791 mmol) 및 PPh_3 (521 mg, 1.99 mmol)를 첨가하였다. 형성된 용액을 0°C로 냉각시킨 후, THF (2 mL) 중의 DIAD (402 mg, 1.99 mmol)를 서서히 적가하였다. 형성된 용액을 교반하면서 실온으로 가온되게 하였다. 실온에서 12시간 후, 휘발물질을 진공 하에 증발시켰다. 형성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-2-하이드록시-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: $C_{22}H_{16}ClO_3$ $[M-H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 360.1, 실측치 360.0 (음성 모드).

[0239]

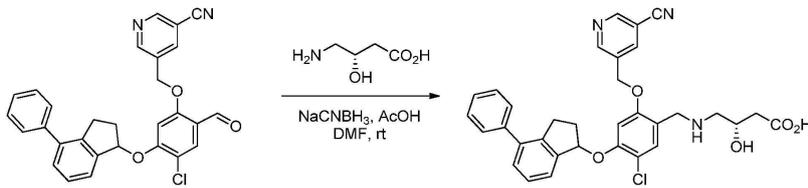
단계 c: DMF (5 mL) 중의 5-클로로-2-하이드록시-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-벤즈알데하이드 (100 mg, 0.274 mmol)의 용액에 5-(브로모메틸)피리딘-3-카보니트릴 (108 mg, 0.549 mmol)을 첨가한 후, Cs_2CO_3 (178 mg, 0.549 mmol)를 첨가하였다. 이후, 형성된 현탁액을 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. $C_{29}H_{22}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 481.1, 실측치 481.3.

[0240]

단계 d: DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, xx mmol)의 용액에 (2S)-2-아미노-3-하이드록시-프로판산 (100 mg) 및 $Na(OAc)_3BH$ (100 mg, xx mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/$ IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 (2S)-2-[[5-클로로-2-[[5-시아노-3-피리딜]메톡시]-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 얻었다. MS: $C_{32}H_{29}ClN_3O_5$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 570.2, 실측치 570.1. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 8H), 7.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.35 (q, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.34 - 3.14 (m, 1H), 2.98 (ddd, $J = 16.2, 8.2, 5.3$ Hz,

1H), 2.56 (dq, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H).

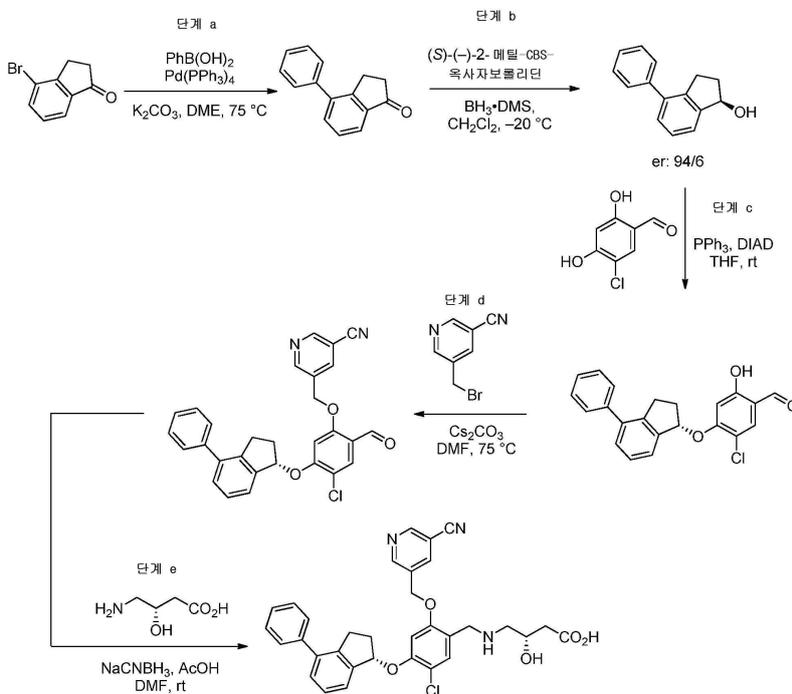
[0241] 실시예 2: (3S)-4-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성



[0242]

[0243] DMF (3 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (120 mg, 0.25 mmol)의 용액에 (3S)-4-아미노-3-하이드록시-부탄산 (200 mg, 1 mmol) 및 AcOH (100 μ L)을 첨가한 후, NaCNBH₃ (100 mg, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (3S)-4-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산을 얻었다. MS: C₃₃H₃₁C₁N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 584.2, 실측치 584.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 7.57 - 7.28 (m, 9H), 7.11 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 2H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H).

[0244] 실시예 3: (3S)-4-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성



[0245]

[0246] 단계 a: DME (15 mL) 중의 4-브로모인단-1-온 (3 g, 2.34 mmol)의 용액에 페닐보론산 (1.73 g, 14.2 mmol) 및 K₂CO₃ (5.9 g, 42.6 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 질소 가스로 1분 동안 버블링시킨 후, Pd(PPh₃)₄ (1.64 g, 1.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 추가 1분 동안 버블링시키고, 이어서 75°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고

(MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-페닐인단-1-올을 얻었다. MS: C₁₅H₁₃O [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 209.1, 실측치 209.3.

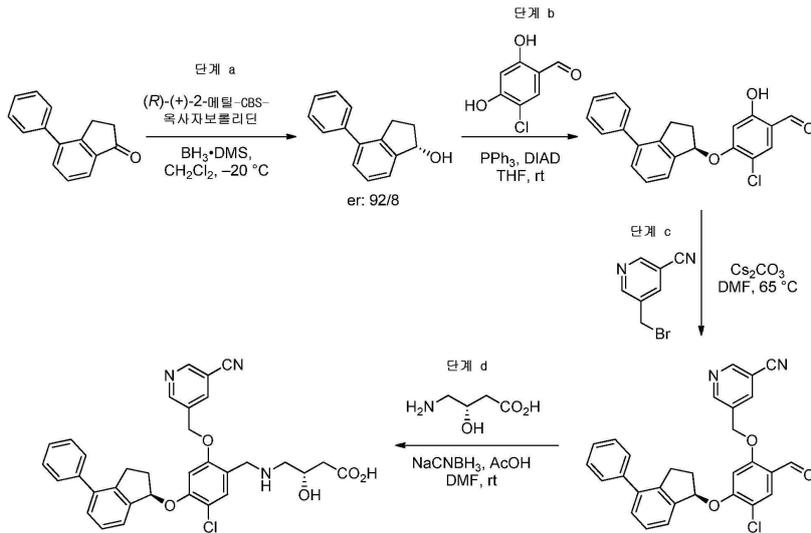
[0247] 단계 b: (S)-(-)-2-메틸-CBS (Corey-Bakshi-Shibata)-옥사자보롤리딘 (900 μL, 0.887 mmol, THF 중 1 M)에 BH₃·DMS (443 μL, 0.887 mmol, THF 중 2 M 용액)를 질소 대기 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂ (5 mL)로 희석한 후, BH₃·DMS (16.3 mL, 32.52 mmol, THF 중 2 M 용액)를 첨가하였다. 혼합물을 -20°C로 냉각시킨 후 CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 4-페닐인단-1-올 (1.23 g, 5.913 mmol)을 적가하였다. 2시간 동안 -20°C에서 교반한 후, 반응물을 조심스럽게 MeOH (10 mL)를 첨가함으로써 킨칭시켰다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (1R)-4-페닐인단-1-올 (er: 94/6)을 얻었다. 거울상이성질체 비를 상응하는 (S)-모셔 에스테르((S)-Mosher's ester)의 ¹⁹F NMR 분석에 의해 결정하였다. MS: C₁₅H₁₃ [M-OH]⁻에 대한 (ES) m/z 이론치 193.1, 실측치 193.1.

[0248] 단계 c: THF (10 mL) 중의 (1R)-4-페닐인단-1-올 (840 mg, 4.0 mmol)의 용액에 실온에서 5-클로로-2,4-디하이드록시-벤즈알데하이드 (690 mg, 4.0 mmol)를 첨가한 후, PPh₃ (1.05 g, 4 mmol)를 첨가하고, 형성된 용액을 0°C로 냉각시켰다. THF (3 mL) 중의 DIAD (808 mg, 4.0 mmol)를 서서히 적가하고, 형성된 용액을 교반하면서 실온으로 가온되게 하였다. 실온에서 12시간 후, 휘발물질을 진공 하에 증발시키고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-2-하이드록시-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₂₂H₁₆ClO₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 363.1, 실측치 363.0. 대략 22%의 라세미화가 반응 동안에 관찰되었고, 얻어진 생성물의 거울상이성질체 비 (er)는 ~3.5:1였다. 실시예 10, 12, 13, 14 및 15에서 기술된 모든 최종 화합물을 er: ~3.5:1을 갖는 이 중간체를 사용하여 제조하였다.

[0249] 단계 d: DMF (5 mL) 중의 5-클로로-2-하이드록시-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드 (178 mg, 0.489 mmol)의 용액에 5-(브로모메틸)피리딘-3-카보니트릴 (192 mg, 0.978 mmol) 및 Cs₂CO₃ (318 mg, 0.978 mmol)를 첨가한 후, 형성된 현탁액을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴, er: ~3.5:1을 얻었다. MS: C₂₉H₂₂ClN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 481.1, 실측치 481.1.

[0250] 단계 e: DMF (4 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (66 mg, 0.1375 mmol)의 용액에 (2S)-2-아미노-3-하이드록시-프로판산 (33 mg, 0.275 mmol), AcOH (20 μL, 0.1375 mmol)를 첨가한 후, NaCNBH₃ (20 mg, 0.206 mmol)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (3S)-4-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산, dr (부분입체이성질체 비): ~3.5:1을 얻었다. MS: C₃₃H₃₁ClN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 584.2, 실측치 584.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 7.57 - 7.28 (m, 9H), 7.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 2H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H).

[0251] 실시예 4: (3S)-4-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성



[0252]

[0253]

단계 a: (R)-(+)-2-메틸-CBS (Corey-Bakshi-Shibata)-옥사자보롤리딘 (900 μL , 0.887 mmol, THF 중 1 M 용액)에 질소 대기 하에 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (443 μL , 0.887 mmol, THF 중 2 M 용액)를 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (5 mL)로 희석하고, $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (16.3 mL, 32.52 mmol, THF 중 2 M 용액)를 첨가한 후, -20°C 로 냉각시켰다. 이후, CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 4-페닐인단-1-온 (1.23 g, 5.913 mmol)을 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 -20°C 에서 교반하였다. 반응물을 MeOH (10 mL)를 조심스럽게 첨가함으로써 킨칭시켰다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 형성된 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (1S)-4-페닐인단-1-올 (er 92/8)을 얻었다. 거울상이성질체 비를 상응하는 (S)-모서 에스테르의 ^{19}F NMR 분석에 의해 결정하였다. MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}$ [M-OH] $^-$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 193.1, 실측치 193.1.

[0254]

단계 b: THF (10 mL) 중의 (1S)-4-페닐인단-1-올 (840 mg, 4 mmol)의 용액에 실온에서 5-클로로-2,4-디하이드록시-벤즈알데하이드 (690 mg, 4 mmol)를 첨가한 후, PPh_3 (1.05 g, 4 mmol)를 첨가하였다. 형성된 용액을 0°C 로 냉각시킨 후 THF (3 mL) 중의 DIAD (808 mg, 4 mmol)를 서서히 적가하였다. 용액을 실온으로 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-2-하이드록시-4-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClO}_3$ [M-H] $^-$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 363.1, 실측치 363.0. 대략 17%의 라세미화가 반응 동안에 관찰되었고, 얻어진 생성물의 거울상이성질체 비는 ~5:1였다.

[0255]

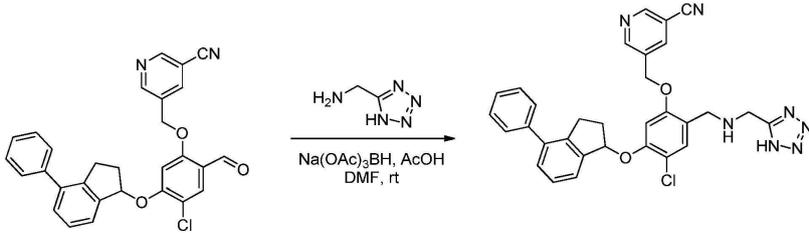
단계 c: DMF (5 mL) 중의 5-클로로-2-하이드록시-4-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드 (340 mg, 0.934 mmol)의 용액에 5-(브로모메틸)피리딘-3-카보니트릴 (366 mg, 1.868 mmol)을 첨가한 후, Cs_2CO_3 (607 mg, 1.868 mmol)를 첨가하였다. 이후, 형성된 현탁액을 75°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴, er ~5:1을 얻었다. MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 481.1, 실측치 481.0.

[0256]

단계 d: DMF (5 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (304 mg, 0.633 mmol)의 용액에 (2S)-2-아미노-3-하이드록시-프로판산 (301 mg, 2.53 mmol) 및 AcOH (152 μL , 2.53 mmol)를 첨가한 후, NaCNBH_3 (159 mg, 2.53 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl_3/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$)에 의해 정제하여 (3S)-4-[[5-클로

로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산, dr ~5:1을 얻었다. MS: C₃₃H₃₁C₁N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 584.2, 실측치 584.2. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 7.57 - 7.28 (m, 9H), 7.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 2H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H).

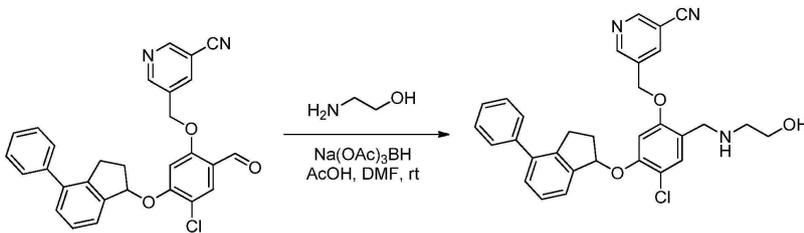
[0257] 실시예 5: 5-[[4-클로로-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-2-[(1H-테트라졸-5-일메틸아미노)메틸]페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



[0258]

[0259] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 1H-테트라졸-5-일메탄아민 (100 mg, 0.99 mmol), AcOH (100 μL, 1.66 mmol)를 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-2-[(1H-테트라졸-5-일메틸아미노)메틸]페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₃₁H₂₇C₁N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 564.2, 실측치 564.2. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.94 (dd, J = 2.9, 2.1 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.26 (m, 8H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.43 - 3.14 (m, 1H), 2.98 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 2.55 (ddt, J = 14.2, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.14 (ddt, J = 13.3, 8.2, 4.8 Hz, 1H).

[0260] 실시예 6: 5-[[4-클로로-2-[(2-하이드록시에틸아미노)메틸]-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성

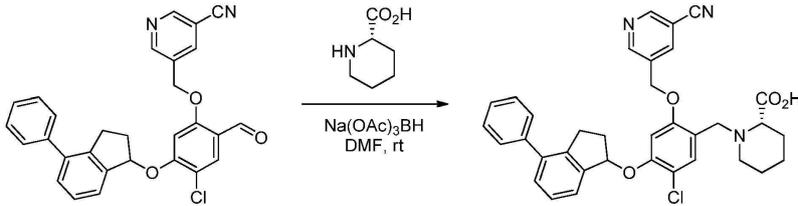


[0261]

[0262] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 2-아미노에탄올 (100 μL, 1.64 mmol)을 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-[(2-하이드록시에틸아미노)메틸]-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₃₁H₂₉C₁N₃O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 526.2, 실측치 526.2.

[0263] 실시예 7: (2S)-1-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-페닐]메틸]피페리딘-

2-카복실산의 합성



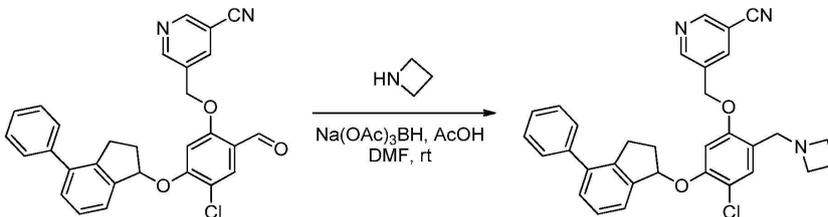
[0264]

[0265]

DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 (2S)-피페리딘-2-카복실산 (100 mg, 0.775 mmol)을 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (2S)-1-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-페닐]메틸]피페리딘-2-카복실산을 얻었다. MS: C₃₅H₃₃C₁N₃O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 594.2, 실측치 594.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 9H), 7.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.89 - 4.68 (m, 1H), 4.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.57 (dt, J = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.14 (tt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.61 (s, 2H).

[0266]

실시예 8: 5-[[2-(아제티딘-1-일메틸)-4-클로로-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



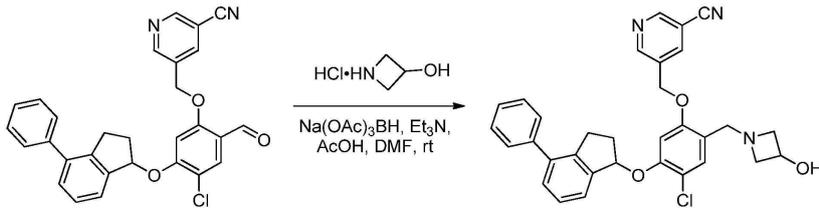
[0267]

[0268]

DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 아제티딘 (100 μL, 1.49 mmol), AcOH (100 μL, 1.64 mmol)을 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 5-[[2-(아제티딘-1-일메틸)-4-클로로-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₃₂H₂₉C₁N₃O₂ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 522.2, 실측치 522.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.96 (dd, J = 15.9, 2.1 Hz, 2H), 8.40 (td, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 9H), 7.10 (s, 1H), 6.00 (dd, J = 6.5, 4.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25 - 4.04 (m, 4H), 3.36 - 3.13 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 2.41 (dt, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H).

[0269]

실시예 9: 5-[[4-클로로-2-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸]-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



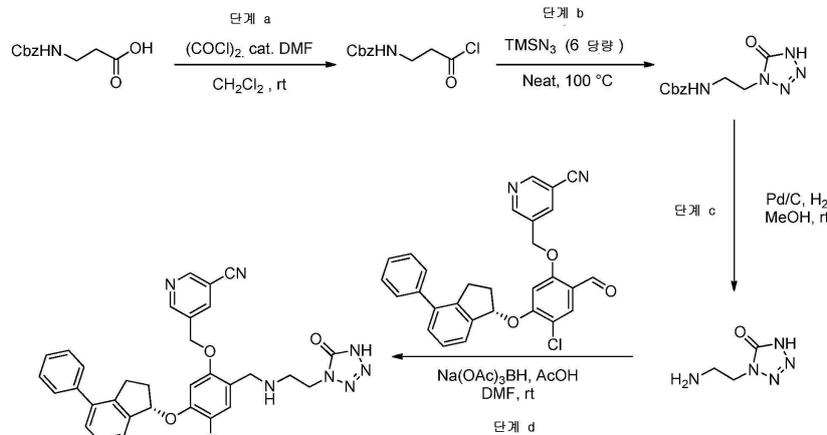
[0270]

[0271]

DMF (3 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (140 mg, 0.292 mmol)의 용액에 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (127 mg, 1.2 mmol), Et₃N (406 μL, 2.92 mmol), AcOH (200 μL, 2.92 mmol)를 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (186 mg, 0.876 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸]-5-(4-페닐인단-1-일)옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₃₂H₂₉ClN₃O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 538.2, 실측치 538.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.96 (dd, J = 19.5, 2.0 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 9H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.57 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.34 - 3.13 (m, 1H), 2.98 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H).

[0272]

실시예 10: 5-[[4-클로로-2-[[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸아미노]메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



[0273]

[0274]

단계 a: 옥살릴 클로라이드 (5.7 mL, 67.26 mmol)를 CH₂Cl₂ (75 mL) 중에 용해된 3-(벤질옥시카보닐아미노)프로판산 (5 g, 22.42 mmol)에 실온에서 서서히 첨가한 후, 몇방울의 DMF를 첨가하여 반응에 촉매작용하였다(즉시 가스 발생이 관찰되었음). 2시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 추가의 CH₂Cl₂ (50 mL)를 첨가하고, 진공 하에 농축시킨 후 고진공 펌프에서 건조시켜 벤질 N-(3-클로로-3-옥소-프로필)카바메이트를 얻고, 이를 임의의 추가의 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다. MS (산 클로라이드를 MeOH로 켄칭시킨 후): C₁₂H₁₅NO₄Na [메틸 에스테르, M+Na]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 260.1, 실측치 260.3.

[0275]

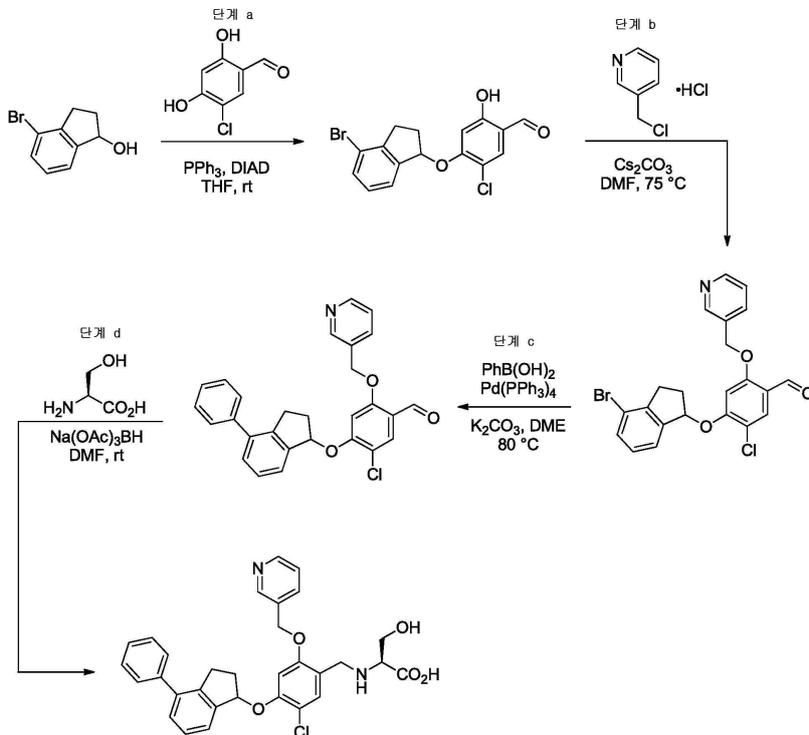
단계 b: 절차에 대한 안전 고지: 아지드 화합물은 잠재적으로 폭발성이다. 이 반응을 폭발 방패 뒤에서 수행하였다. TMSN₃ (2.4 mL, 18 mmol)를 벤질 N-(3-클로로-3-옥소-프로필)카바메이트 (723 mg, 6 mmol)에 실온에서 서서히 첨가하였다(가스 발생이 관찰되었음). 형성된 반응 혼합물을 가열하고, 밤새 100 °C에서 교반하였다. 휘발 물질을 진공 하에 제거하고, 미정제 생성물을 직접 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 벤질 N-[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸]카바메이트를 얻었다. MS: C₁₁H₁₄N₅O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES)

m/z 이론치 264.1, 실측치 264.4 (또한, $[M+Na]^+$ 에 대해 의미있는 피크가 관찰되었음).

[0276] 단계 c: MeOH (10 mL) 중의 벤질 N-[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸]카바메이트 (250 mg, 0.95 mmol)에 파르쉐이커 플라스크(Parr shaker flask) 중의 10% Pd/C (200 mg)에 첨가하고, 형성된 현탁액을 수소 가스로 2회 퍼징시키고, 실온에서 수소 가스 (60 psi) 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH (15 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 4-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-온을 얻고, 이를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다. MS: $C_3H_8N_5O$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 130.1, 실측치 130.3.

[0277] 단계 d: DMF (4 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴 (100 mg, 0.208 mmol)의 용액에 4-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-온 (50 mg, 0.387 mmol), AcOH (50 μ L, 0.53 mmol)을 첨가한 후, $Na(OAc)_3BH$ (90 mg, 0.424 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/IPA$ (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-[[2-(5-옥소-1H-테트라졸-4-일)에틸아미노]메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴, er: ~3.5:1를 얻었다. MS: $C_{32}H_{29}ClN_7O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 594.2, 실측치 594.5. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.96 (dd, $J = 27.3, 2.0$ Hz, 2H), 8.47 - 8.38 (m, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 5H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.00 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.98 (td, $J = 8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H).

[0278] 실시예 11: (2S)-2-[[5-클로로-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-2-(3-피리딜메톡시)페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0279]

[0280] 단계 a: THF (30 mL) 중의 4-브로모인단-1-올 (5.3 g, 24.91 mmol)의 용액에 실온에서 5-클로로-2,4-디하이드록시-벤즈알데하이드 (4.3 g, 24.91 mmol)를 첨가한 후, PPh_3 (6.5 g, 24.91 mmol)를 첨가하고, 형성된 용액을 얼음조에서 냉각시켰다. THF (10 mL) 중의 DIAD (5.03 g, 24.91 mmol)를 0°C에서 서서히 적가하고, 형성된 용액을 교반하면서 실온으로 가온되게 하였다. 실온에서 12시간 후, 휘발물질을 진공 하에 증발시키고, 형성된

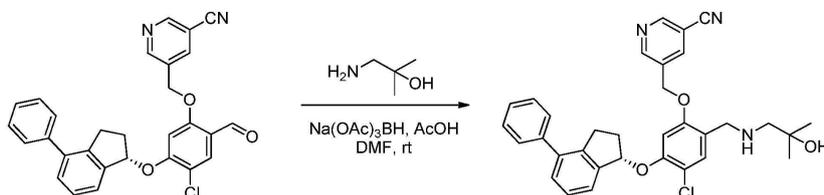
잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모인단-1-일)옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₁₆H₁₁BrClO₃ [M-H]⁻에 대한 (ES) m/z 이론치 365.0, 실측치 364.9 (음성 모드).

[0281] 단계 b: DMF (3 mL) 중의 4-(4-브로모인단-1-일)옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (250 mg, 0.683 mmol)의 용액에 3-(클로로메틸)피리딘 하이드로클로라이드 (225 mg, 1.37 mmol)를 첨가한 후, Cs₂CO₃ (444 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(4-브로모인단-1-일)옥시-5-클로로-2-(3-피리딜메톡시)벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₂₂H₁₈BrClNO₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 458.0, 실측치 458.4.

[0282] 단계 c: DME (5 mL) 중의 4-(4-브로모인단-1-일)옥시-5-클로로-2-(3-피리딜메톡시)벤즈알데하이드 (312 mg, 0.683 mmol)의 용액에 페닐보론산 (150 mg, 1.02 mmol), K₂CO₃ (283 mg, 2.05 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 질소 가스로 1분 동안 버블링시켰다. 이후, Pd(PPh₃)₄ (80 mg, 0.0683 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 가스로 추가 1분 동안 버블링시키고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 80% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-2-(3-피리딜메톡시)벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₂₈H₂₃ClNO₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 456.1, 실측치 456.2.

[0283] 단계 d: DMF (3 mL) 중의 5-클로로-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-2-(3-피리딜메톡시)벤즈알데하이드 (55 mg)의 용액에 (2S)-2-아미노-3-하이드록시-프로판산 (100 mg)을 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (2S)-2-[[5-클로로-4-(4-페닐인단-1-일)옥시-2-(3-피리딜메톡시)페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 얻었다. MS: C₃₁H₃₀ClN₂O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 545.2, 실측치 545.4. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 5H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.20 (ddd, J = 16.4, 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H).

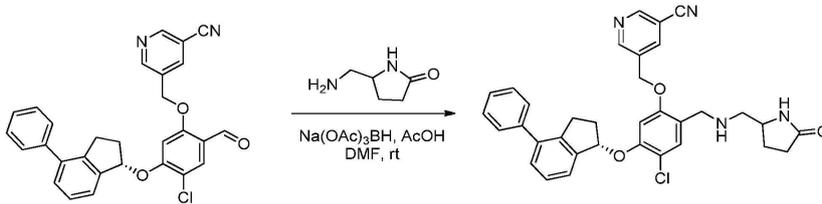
[0284] 실시예 12:
5-[[4-클로로-2-[[2-하이드록시-2-메틸-프로필]아미노]메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



[0285] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 (100 mg, 0.89 mmol), AcOH (100 μL, 1.64 mmol)을 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-[[2-하이드록시-2-메틸-프로필]아미노]메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴, er: ~3.5:1을 얻

었다. MS: $C_{33}H_{33}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 554.2, 실측치 554.5. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.96 (dd, $J = 19.1, 2.0$ Hz, 2H), 8.42 (dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.27 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 6.02 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 3H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.15 (ddt, $J = 13.4, 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 6H).

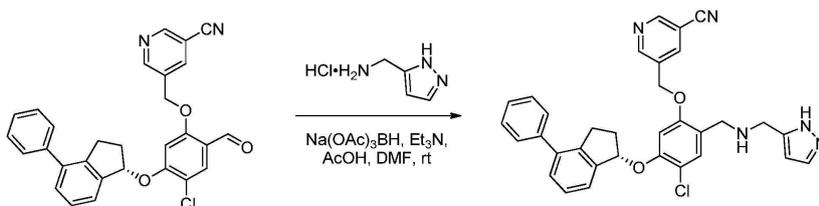
[0287] 실시예 13: 5-[[4-클로로-2-[[5-옥시피롤리딘-2-일]메틸아미노]메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



[0288]

[0289] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 (100 mg, 0.877 mmol), AcOH (100 μ L, 1.66 mmol)를 첨가한 후, $Na(OAc)_3BH$ (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/IPA$ (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-[[5-옥시피롤리딘-2-일]메틸아미노]메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴, er: ~3.5:1을 얻었다. MS: $C_{34}H_{32}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 579.2, 실측치 579.5. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.97 (dd, $J = 18.3, 2.0$ Hz, 2H), 8.39 (td, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.23 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.99 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.47 - 2.26 (m, 3H), 2.13 (ddt, $J = 13.2, 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H).

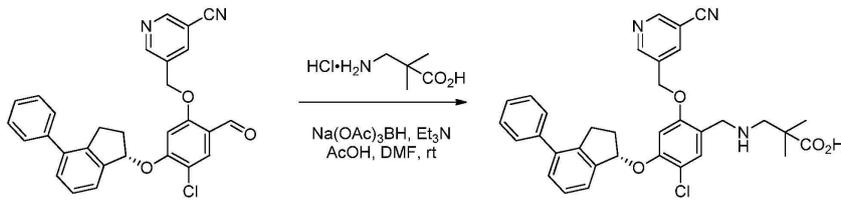
[0290] 실시예 14: 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-2-[(1H-피라졸-5-일)메틸아미노]메틸]페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴의 합성



[0291]

[0292] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 1H-피라졸-5-일메탄아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.75 mmol), Et_3N (100 μ L, 0.723 mmol), AcOH (100 μ L, 1.66 mmol)를 첨가한 후, $Na(OAc)_3BH$ (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/IPA$ (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-2-[(1H-피라졸-5-일)메틸아미노]메틸]페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴, er: ~3.5:1을 얻었다. MS: $C_{33}H_{29}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 562.2, 실측치 562.5. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.93 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 2H), 8.33 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 - 7.26 (m, 9H), 7.10 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 10.5$ Hz, 4H), 3.34 - 3.14 (m, 1H), 2.98 (ddd, $J = 16.2, 8.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.55 (ddt, $J = 13.9, 8.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.14 (ddt, $J = 13.3, 8.5, 5.0$ Hz, 1H).

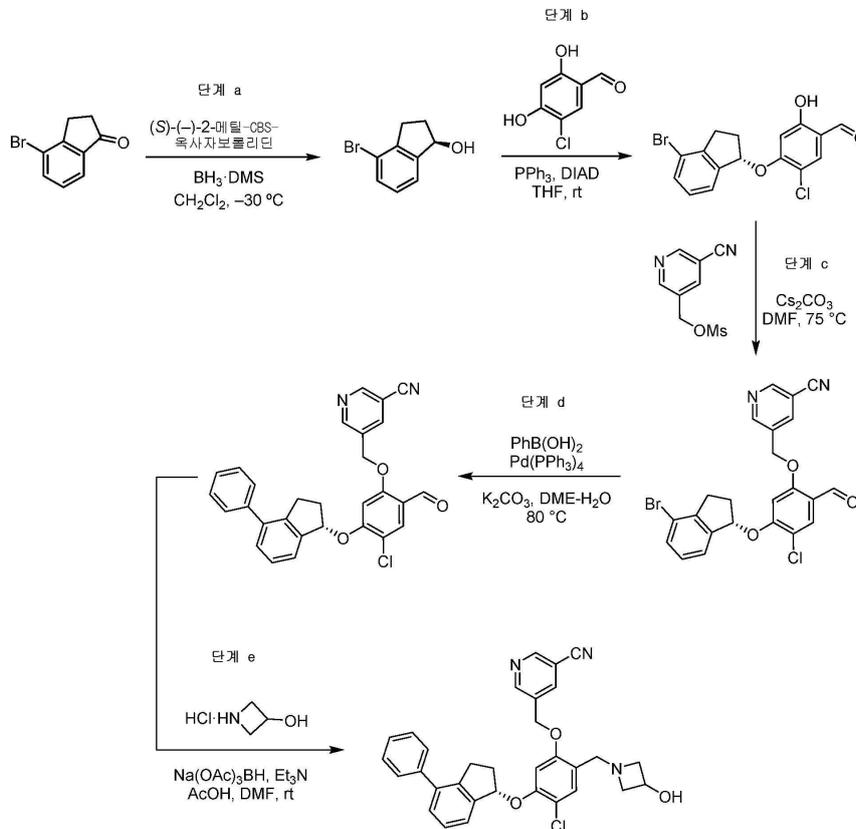
[0293] 실시예 15: 3-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-2,2-디메틸-프로판산의 합성



[0294]

[0295] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴 (50 mg, 0.104 mmol)의 용액에 3-아미노-2,2-디메틸-프로판산 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.653 mmol), Et₃N (100 μL, 0.723 mmol), AcOH (100 μL, 1.66 mmol)를 첨가한 후, Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/IPA (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 3-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-2,2-디메틸-프로판산, er: ~3.5:1을 얻었다. MS: C₃₄H₃₃C₁N₃O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 582.2, 실측치 582.5. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 7H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 6.5, 4.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.09 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.45 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.9 Hz, 6H).

[0296] 실시예 16: (5-[[4-클로로-2-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴의 합성



[0297]

[0298] 단계 a: 내부 온도계가 구비된 500 mL 삼목 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 (S)-(-)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리

딘 (7.1 mL, 7.1 mmol, 1M THF) 및 보란-디메틸 설파이드 (3.6 mL, 7.2 mmol, 2M THF)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (60 mL)로 희석하였다. 보란-디메틸 설파이드 (130 mL, 260 mmol, 2M THF)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 -30°C로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (40 mL) 중의 4-브로모인단-1-올 (13.6 g, 64.4 mmol)의 용액을 -30°C 내지 -20°C의 내부 온도를 유지하면서 25분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 1 시간 후, 반응물을 메탄올 (50 mL)의 적가에 의해 조심스럽게 켄칭시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 미정제 고형물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc)에 의해 정제하였다. 형성된 순수한 (R)-4-브로모인단-1-올을 1:5 EtOAc/헥산 (100 mL)로부터 재결정화시켜 99.2% ee를 갖는 생성물을 얻었다. 거울상이성질체 과량을 1.2 mL/min의 유량 및 헥산 중 5% 이소프로판올의 등용매 이동상으로 RegisCell 250 x 4.6 mm 컬럼에서 분리되는 피크의 적분에 의해 결정하였다. MS: C₉H₉BrO [M-OH]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 197.0, 실측치 197.2. 키랄 HPLC: 7(R)-4-브로모인단-1-올을 헥산 중 5% IPA를 사용하여 용리시켰다: t_R = 7.63 min.

[0299] 단계 b: THF (100 mL) 중의 (R)-4-브로모인단-1-올 (11.2 g, 52.6 mmol), 5-클로로-2,4-다하이드록시-벤즈알데하이드 (9.1 g, 52.6 mmol), 및 트리페닐포스핀 (13.8 g, 52.6 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 THF (25 mL) 중의 디이소프로필 아조디카복실레이트 (10.3 mL, 52.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 3일 동안 점차적으로 실온으로 가온되게 하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 형성된 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드를 얻었다. 대략 22%의 라세미화가 반응 동안에 관찰되었고, 얻어진 생성물의 거울상이성질체 비는 ~3.5:1였다. 거울상이성질체 비를 1 mL/min의 유량 및 헥산 중 50% 이소프로판올의 등용매 이동상으로 RegisCell 250 x 4.6 mm 컬럼에서 분리되는 피크의 적분에 의해 결정하였다(요망하는 거울상이성질체 t_R = 6.68 min, 원치않은 거울상이성질체 t_R = 5.45 min). 실시예 17 내지 36에서 기술된 모든 최종 화합물을 er: ~3.5:1을 갖는 이 중간체를 사용하여 제조하였다. MS: C₁₆H₁₂BrClO₃ [M-H]⁻에 대한 (ES) m/z 이론치 365.0, 실측치 365.1.

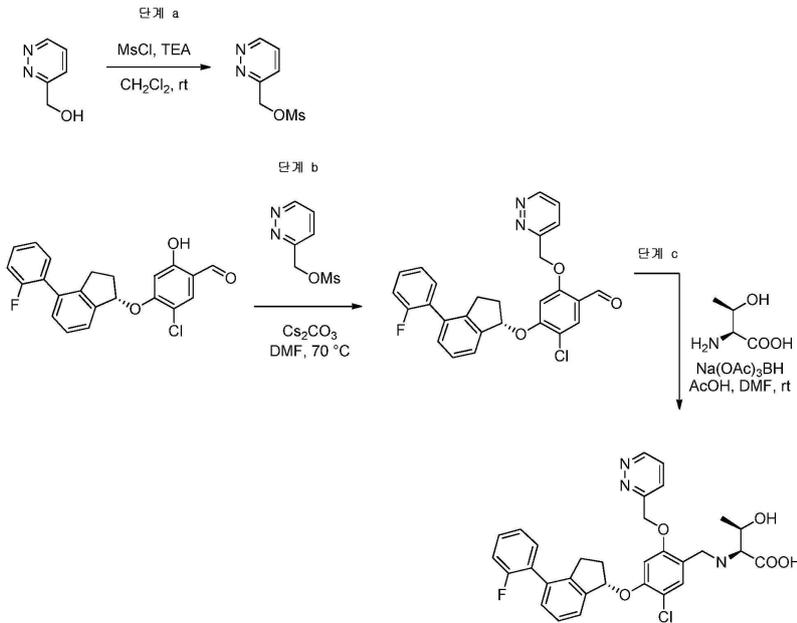
[0300] 단계 c: DMF (12 mL) 중의 4-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (2.0 g, 5.4 mmol)의 용액에 (5-시아노-3-피리딜)메틸 메탄설포네이트 (1.5 g, 7.1 mmol)를 첨가한 후, Cs₂CO₃ (3.5 g, 11 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2 × 25 mL)로 재추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[5-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₂₃H₁₆BrClN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 483.0, 실측치 483.2.

[0301] 단계 d: 1,2-디메톡시에탄 (10 mL) 중의 5-[[5-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (0.83 g, 1.7 mmol)의 용액에 페닐보론산 (0.22 g, 1.8 mmol), 수성 2M K₂CO₃ (1.3 mL, 2.6 mmol)를 첨가하고, 형성된 혼합물을 질소 가스로 몇분 동안 버블링시켰다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.10 g, 0.086 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₂₉H₂₁ClN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 481.1, 실측치 481.4.

[0302] 단계 e: DMF (3 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (150 mg, 0.31 mmol)의 용액에 아세티딘-3-올 하이드로클로라이드 (130 mg, 1.2 mmol), 트리에틸아민 (0.40 mL, 2.9 mmol), 아세트산 (0.20 mL, 2.9 mmol), 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (190 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (5-[[4-클로로-2-[(3-하이드록시아세티딘-1-일)메틸]-5-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 디-트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. 최종 화합물의 부분입체이성질체 비는 단계 b에 사용된 거울상이성질체 비에 기초하여 ~3:1인 것으로 추정된다.

er: ~3.5:1. MS: C₂₂H₂₈ClN₃O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 538.2, 실측치 538.5. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40-4.28 (m, 2H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

[0303] 실시예 17: (2S,3R)-2-[[[5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-(피리다진-3-일메톡시)페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성



[0304]

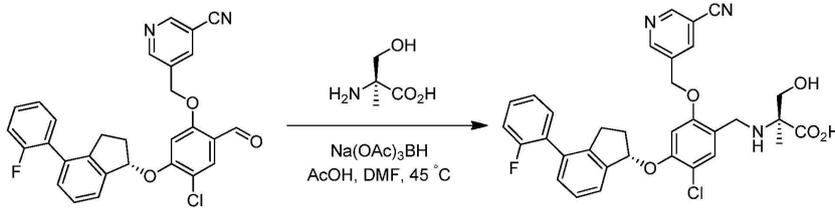
[0305] 단계 a: CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 피리다진-3-일메탄올 (500 mg, 4.5 mmol) 및 트리에틸아민 (1.26 mL, 9.1 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (0.60 mL, 7.8 mmol)를 적가에 의해 첨가하였다. 형성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 유기상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 용매를 진공 하에 합한 유기층으로부터 제거하였다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2-클로로피리미딘-5-일)메틸 메탄설포네이트를 얻었다.

[0306] 단계 b: DMF (3 mL) 중의 5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (150 mg, 0.393 mmol) 및 피리다진-3-일메틸 메탄설포네이트 (111 mg, 0.56 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트 (255 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-2-[(2-클로로피리미딘-5-일)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₂₇H₂₁ClFN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 475.1, 실측치 475.2.

[0307] 단계 c: DMF (3 mL) 중의 5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-(피리다진-3-일메톡시)벤즈알데하이드 (50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 (2S,3R)-2-아미노-3-하이드록시-부탄산 (100 mg, 0.57 mmol) Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.49 mmol) 및 아세트산 (0.10 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 45°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (5 mL)로 희석하고, 물 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 2:1 CHCl₃/i-PrOH (30 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (15 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S,3R)-2-[[[2-[[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]아세틸]아미노]-3-하이드록시-부탄산, dr: ~3.5:1을 얻었다. MS: C₃₁H₃₀ClFN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 578.2, 실측치 578.3. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ. ¹H NMR

(400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (ddd, J = 2.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.14 (m, 8H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 5.60 - 5.45 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.14 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.52 (dq, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.07 (ddq, J = 13.3, 8.9, 5.0, 4.6 Hz, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 3H).

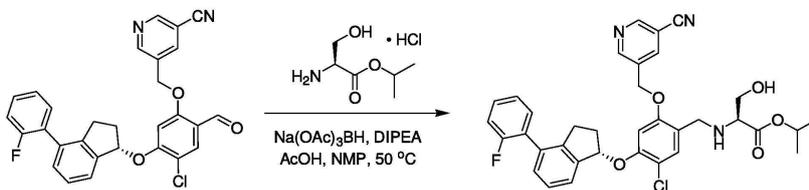
[0308] 실시예 18: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-2-메틸-프로판산의 합성



[0309]

[0310] DMF (3 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴 (50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 (2S)-2-아미노-3-하이드록시-2-메틸-프로판산 (100 mg, 0.84 mmol) Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.49 mmol) 및 아세트산 (0.10 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 45°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (5 mL)로 희석하고, 물 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 2:1 CHCl₃/i-PrOH (30 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (15 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-2-메틸-프로판산, dr: ~3.5:1을 얻었다. MS: C₃₃H₃₀ClFN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 602.2, 실측치 602.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.14 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.00 (dd, J = 6.6, 4.4 Hz, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 16.2, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.43 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.44 (s, 3H).

[0311] 실시예 19: 1-메틸에틸 (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판오에이트의 합성

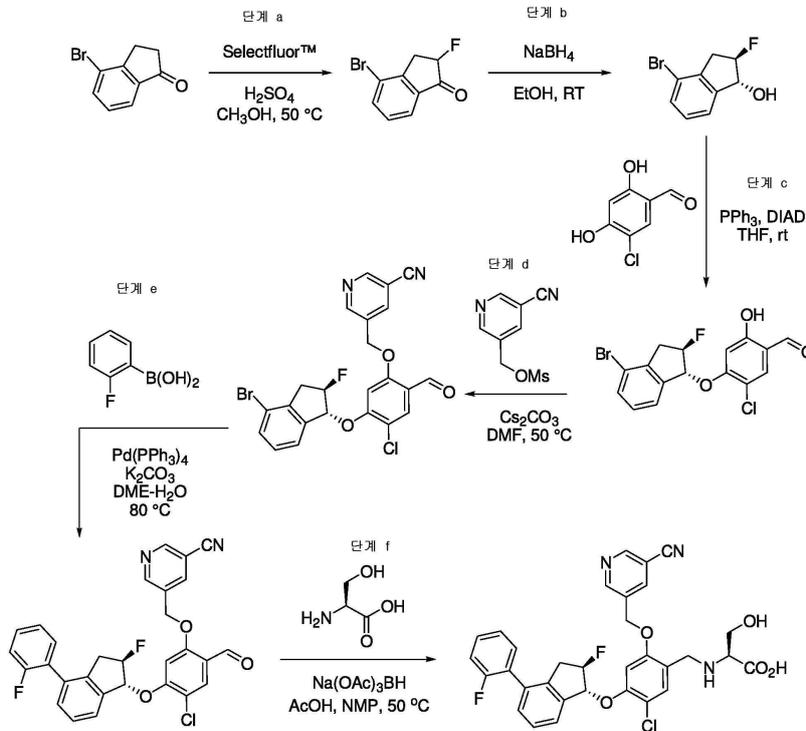


[0312]

[0313] NMP (1 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴 (67 mg, 0.13 mmol)의 용액에 L-세린 이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드 (110 mg, 0.59 mmol, J. Med. Chem. 53(19), 6625-6837; 2010의 절차에 따라 제조됨), N-에틸-N-(프로판-2-일)프로판-2-아민 (0.09 mL, 0.50 mmol), Na(OAc)₃BH (100 mg, 0.49 mmol) 및 아세트산 (0.10 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 50°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (5 mL)로 희석하고, 물 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 1-메틸에틸 (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판오에이트를 트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. 염을 Agilent Technologies PL-HC03 MP SPE 카트리지를 통해 정제된 분획을 통과시킴으로써 중화시켜서 중성 형태를 얻었다.

dr: ~3.5:1. MS: $C_{35}H_{33}ClFN_3O_5$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 630.2, 실측치 630.2. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45-7.17 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 6H).

[0314] 실시예 20: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1R,2R)-2-플루오로-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0315]

[0316] 단계 a: 메탄올 (110 mL) 중에 용해된 4-브로모인단-1-온 (10 g, 47 mmol)의 용액에 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아자니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (Selectfluor™, 25 g, 71 mmol) 및 98% 황산 (0.25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 17시간 동안 50°C에서 교반한 후, 그것을 여과하여 백색 고형물을 제거하였다. 용매를 진공 하에 여액으로부터 제거하고, 미정제 고형물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 6% MTBE)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-브로모인단-1-온을 얻었다. MS: C_9H_7BrFO $[M + H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 279.0, 실측치 279.2.

[0317] 단계 b: 에탄올 (40 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로인단-1-온 (2.0 g, 8.7 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (380 mg, 10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 실온에서 교반한 후, 포화된 중탄산나트륨 수용액 (10 mL)을 첨가하여 퀸칭시켰다. 에탄올을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 고형물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-2-플루오로인단-1-올을 얻었다. MS: C_9H_7BrF $[M - OH]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 213.0, 실측치 213.0. 이 생성물을 임의로 트랜스 형태, rel-(1R,2R)-4-브로모-2-플루오로인단-1-올로 지정하였다.

[0318] 단계 c: THF (40 mL) 중의 rel-(1R,2R)-4-브로모-2-플루오로인단-1-올 (1.2 g, 5.3 mmol), 5-클로로-2,4-다이드록시벤즈알데하이드 (0.96 g, 5.6 mmol), 및 트리페닐포스핀 (1.5 g, 5.7 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 THF (40 mL) 중의 DIAD (1.2 g, 5.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 16시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 형성된 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-[rel-(1R,2R)-4-브로모-2-플루오로-인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드를 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 11.25 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (s, 1H), 6.20 (dd, $J = 16$ Hz, 2.8 Hz), 5.65-

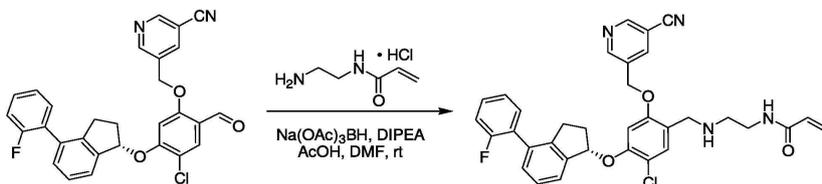
5.47 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.21-3.03 (m, 1H).

[0319] 단계 d: DMF (4 mL) 중의 4-[rel-(1R,2R)-4-브로모-2-플루오로-인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (340 mg, 0.87 mmol)의 용액에 (5-시아노-3-피리딜)메틸 메탄설포네이트 (300 mg, 1.4 mmol)를 첨가한 후, Cs₂CO₃ (1.0 g, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기층을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[5-[rel-(1R,2R)-4-브로모-2-플루오로-인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₂₃H₁₆BrClFN₂O₃ [M + H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 501.0, 실측치 501.0.

[0320] 단계 e: DME (5 mL) 중의 5-[[5-[rel-(1R,2R)-4-브로모-2-플루오로-인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (270 mg, 0.54 mmol)의 용액에 2-플루오로페닐보론산(120 mg, 0.86 mmol), K₂CO₃ (240 mg, 1.7 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 수분 동안 질소 가스와 함께 버블링시켰다. 이후, Pd(PPh₃)₄(110 mg, 0.096 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-[rel-(1R,2R)-2-플루오로-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₂₉H₂₀ClF₂N₂O₃ [M + H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 517.1, 실측치 517.1.

[0321] 단계 f: DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[rel-(1R,2R)-2-플루오로-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.097 mmol)의 용액에 L-세린 (100 mg, 0.95 mmol), Na(OAc)₃BH (105 mg, 0.50 mmol) 및 아세트산 (0.10 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (5 mL)로 희석하고, 물 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[rel-(1R,2R)-2-플루오로-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 얻었다. 중성 형태를 얻기 위해, 정제된 HPLC 분획을 중탄산나트륨으로 염기성 화시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH 중에 용해시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최종적으로 물/아세트니트릴로부터 동결건조시켜 분말을 얻었다. MS:C₃₂H₂₇ClF₂N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 606.2, 실측치 606.2. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 16 Hz, 3.7 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 3H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 1H).

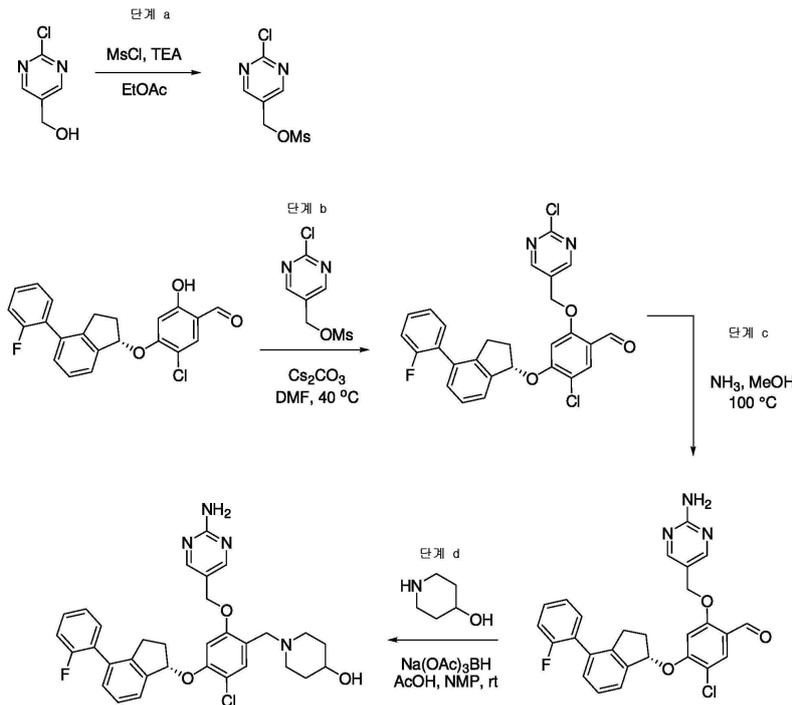
[0322] 실시예 21: N-[2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]에틸]프로프-2-엔아미드의 합성



[0323] DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (54 mg, 0.11 mmol)의 용액에 N-(2-아미노에틸)프로프-2-엔아미드 하이드로클로라이드 (104 mg, 0.69 mmol, Analytical Chemistry, 86 (5), 2429-2435; 2014)의 절차에 따라 제조됨, N-에틸-N-(프로판-2-일)프로판-2-아민 (0.12 mL, 0.69 mmol), Na(OAc)₃BH (96 mg, 0.45 mmol) 및 아세트산 (16 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (5 mL)로 희석하고, 물 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-

H₂O)에 의해 정제하여 N-[2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]에틸]프로프-2-엔아미드를 트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. 염을 Agilent Technologies PL-HCO3 MP SPE 카트리지를 통해 정제된 분획을 통과시킴으로써 중화시켜서 중성 형태를 얻었다. er: ~3.5:1. MS: C₃₄H₃₁ClFN₄O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 597.2, 실측치 597.5. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 6.8Hz, 4.0 Hz), 5.71 (dd, J = 6.4 Hz, 5.6 Hz, 1H), 5.42 (m, 2H), 3.52 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H).

[0325] 실시예 22: 1-[[2-[(2-아미노피리미딘-5-일)메톡시]-5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸]피페리딘-4-올의 합성



[0326]

[0327] 단계 a: EtOAc (20 mL) 중의 (2-클로로피리미딘-5-일)메탄올 (710 mg, 4.9 mmol) 및 트리에틸아민 (1.8 mL, 13 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 메탄설폰닐 클로라이드 (0.60 mL, 7.8 mmol)를 적가에 의해 첨가하였다. 형성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 유기상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 용매를 진공 하에 합한 유기층으로부터 제거하였다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 (2-클로로피리미딘-5-일)메틸 메탄설폰네이트를 얻었다. MS: C₆H₈ClN₂O₃S [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 223.0, 실측치 223.0.

[0328] 단계 b: DMF (2 mL) 중의 5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (200 mg, 0.52 mmol) 및 (2-클로로피리미딘-5-일)메틸 메탄설폰네이트 (200 mg, 0.90 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트 (400 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-2-[(2-클로로피리미딘-5-일)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₂₇H₂₀Cl₂FN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 509.1, 실측치 509.2.

[0329] 단계 c: 4 mL 유리 바이알내 THF (1 mL) 중의 5-클로로-2-[(2-클로로피리미딘-5-일)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드 (50 mg, 0.098 mmol)의 용액에 메탄올 중 7M 암모니아 (1.4 mL, 9.8 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 테플론으로 라이닝된 스크류캡으로 고정시키고, 100°C에서 4시간 동안 유지되는 알루미늄 가열 블록에 넣었다. 용매를 반응 혼합물로부터 제거하고, 2-[(2-아미노피리미딘-5-일)메톡시]-5-클로

로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드의 미정제 잔류물을 정제 없이 사용하였다. MS: $C_{27}H_{22}ClFN_2O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 490.1, 실측치 490.2.

[0330]

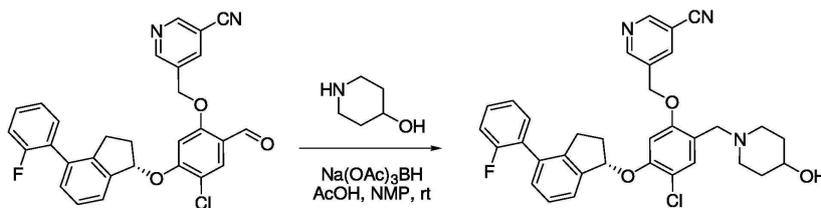
단계 d: NMP (1 mL) 중의 미정제 2-[(2-아미노피리미딘-5-일)메톡시]-5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드 (50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 4-하이드록시피페리딘 (113 mg, 1.1 mmol), $Na(OAc)_3BH$ (125 mg, 0.59 mmol), 및 아세트산 (0.075 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 추가 6시간 50°C에서 교반하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/i-PrOH$ (5 mL)로 희석하고, 물 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 1-[[2-[(2-아미노피리미딘-5-일)메톡시]-5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸]피페리딘-4-올을 트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. 염을 Agilent Technologies PL-HCO3 MP SPE 카트리지를 통해 정제된 분획을 통과시킴으로써 중화시켜 중성 형태를 얻었다. er: ~3.5:1. MS: $C_{32}H_{33}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 575.2, 실측치 575.4. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.45 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.45-7.14 (m, 7H), 6.07 (dd, $J = 6.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H).

[0331]

실시예

23:

5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-[(4-하이드록시-1-피페리딜)메틸]페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴의 합성



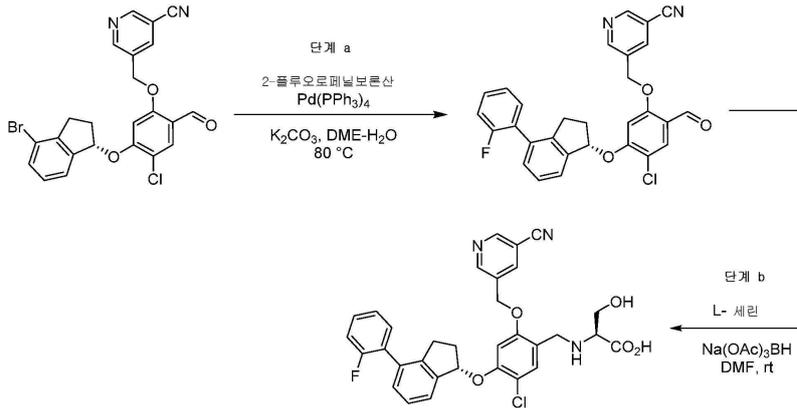
[0332]

[0333]

NMP (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴 (170 mg, 0.34 mmol)의 용액에 4-하이드록시피페리딘 (256 mg, 2.5 mmol), $Na(OAc)_3BH$ (253 mg, 1.2 mmol) 및 아세트산 (0.040 mL, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 1일 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/i-PrOH$ (12 mL)로 희석하고, 물 (4 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-[(4-하이드록시-1-피페리딜)메틸]페녹시]메틸]피리딘-3-카보닐트릴, er: ~3.5:1을 얻었다. MS: $C_{34}H_{32}ClFN_3O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 584.2, 실측치 584.4. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 5H), 7.21-7.09 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H).

[0334]

실시예 24: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0335]

[0336]

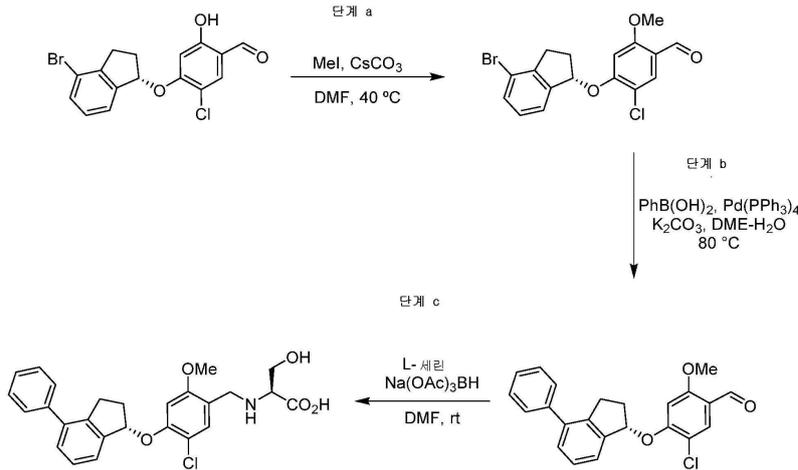
단계 a: 1,2-디메톡시에탄 (10 mL) 중의 5-[[5-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (570 mg, 1.2 mmol)의 용액에 2-플루오로페닐보론산 (250 mg, 1.8 mmol), 수성 2M K₂CO₃ (1.20mL, 3.5 mmol)를 첨가하고, 형성된 혼합물을 질소 가스로 몇분 동안 버블링시켰다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (140 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 40% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: C₂₉H₂₀ClFN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 499.1, 실측치 499.1.

[0337]

단계 b: DMF (3 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 L-세린 (100 mg, 0.95 mmol) 및 소듐 트리아세톡시boro하이드라이드 (150 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 디-트리플루오로아세트산 염, dr: ~3.5:1로서 얻었다. MS: C₃₂H₂₇ClFN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 588.2, 실측치 588.4. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H).

[0338]

실시예 25: (2S)-2-[[5-클로로-2-메톡시-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0339]

[0340]

단계 a: DMF (1 mL) 중의 4-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (200 mg, 0.54 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (130 μ L, 2.1 mmol)을 첨가한 후, Cs₂CO₃ (360 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 디클로로메탄 (15 mL)으로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2 \times 20 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 4-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-메톡시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₁₇H₁₄BrClO₃ [M+Na]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 403.0, 실측치 403.2.

[0341]

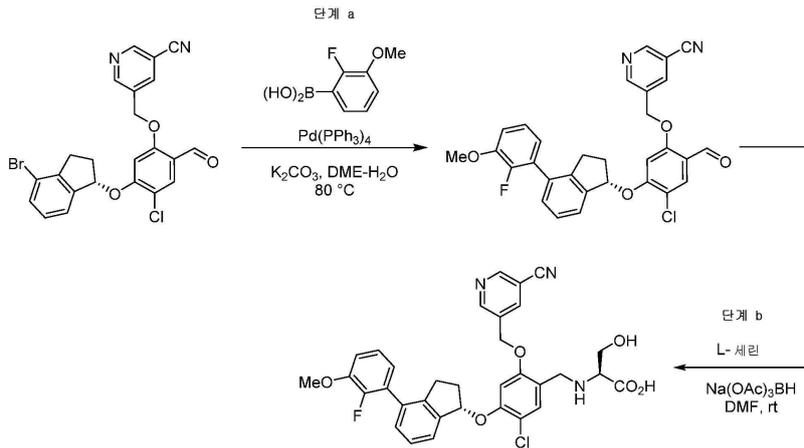
단계 b: DME (5 mL) 중의 4-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-메톡시-벤즈알데하이드 (210 mg, 0.54 mmol)의 용액에 페닐보론산 (79 mg, 0.65 mmol), 수성 2M K₂CO₃ (0.41 mL, 0.81 mmol)를 첨가하고, 형성된 혼합물을 질소 가스로 몇분 동안 버블링시켰다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (31 mg, 0.81 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 핵산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-2-메톡시-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드를 얻었다. MS: C₂₃H₁₉ClO₃ [M+Na]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 401.1, 실측치 401.3.

[0342]

단계 c: DMF (3 mL) 중의 5-클로로-2-메톡시-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-벤즈알데하이드 (100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 L-세린 (100 mg, 0.95 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (150 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 CHCl₃/i-PrOH (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하여 (2S)-2-[[5-클로로-2-메톡시-4-[(1S)-4-페닐인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 디-트리플루오로아세트산 염, dr: ~3.5:1로서 얻었다. MS: C₂₆H₂₆ClNO₆ [M+Na]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 490.1, 실측치 490.3. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.48-7.37 (m, 6H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.98 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.59 (ddt, J = 13.9, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H).

[0343]

실시예 26: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



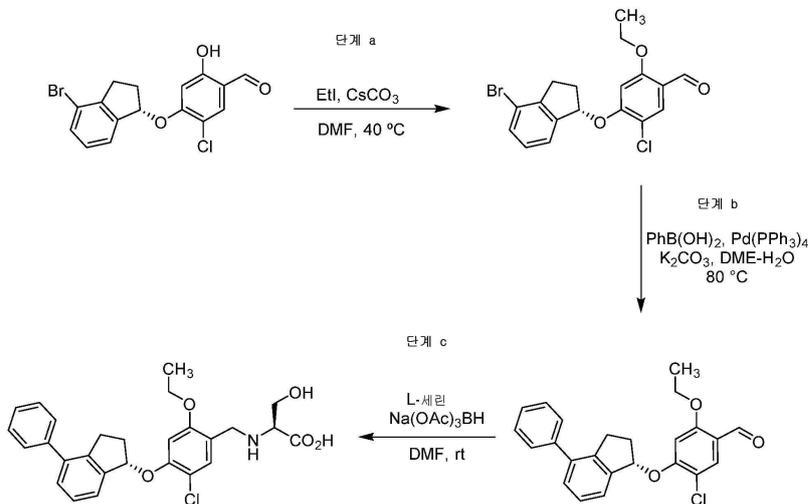
[0344]

[0345]

(2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성을 실시예 24와 유사한 경로로 수행하되, 단계 a에서 2-플루오로페닐보론산을 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: C₃₃H₂₉ClFN₃O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 618.2, 실측치 618.4. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 19.5, 7.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23-7.04 (m, 3H), 6.89 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H).

[0346]

실시예 27: (2S)-2-[[5-클로로-2-에톡시-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



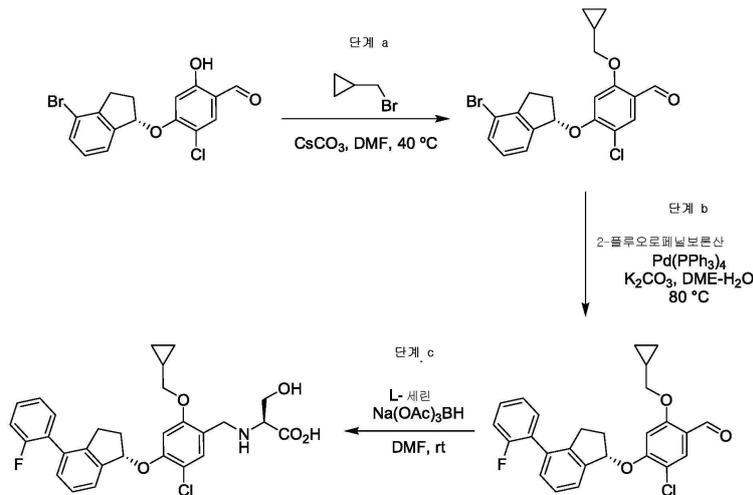
[0347]

[0348]

(2S)-2-[[5-클로로-2-에톡시-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성을 실시예 25와 유사한 경로로 수행하되, 단계 a에서 아이오도메탄을 아이오도에탄을 대체하고, 단계 b에서 페닐보론산을 2-플루오로페닐보론산으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: C₂₇H₂₇ClFNO₅ [M+Na]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 522.2, 실측치 522.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.39 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.14 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 1H), 3.31 (r s, 1H), 3.22- 3.09 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.57 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0349]

실시예 28: (2S)-2-[[5-클로로-2-(사이클로프로필메톡시)-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0350]

[0351]

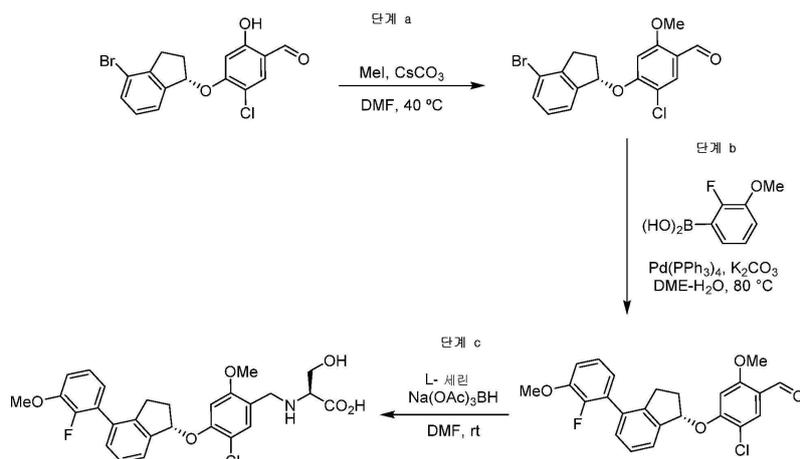
(2S)-2-[[5-클로로-2-(사이클로프로필메톡시)-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성을 실시예 25와 유사한 경로로 수행하되, 단계 a에서 아이오도메탄을 사이클로프로필메틸 브로마이드로 대체하고, 단계 b에서 페닐보론산을 2-플루오로페닐보론산으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: C₂₉H₂₉ClFNO₅ [M+Na]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 548.2, 실측치 548.4. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 17.8, 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.06-5.94 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H).

[0352]

실시예

29:

(2S)-2-[[5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-2-메톡시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



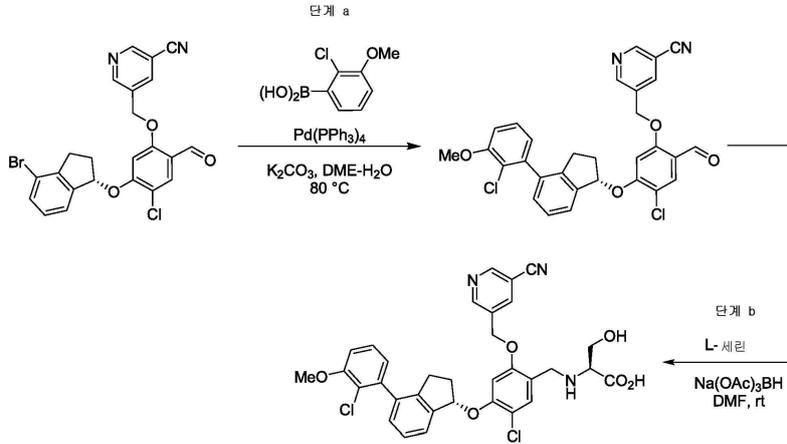
[0353]

[0354]

(2S)-2-[[5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-2-메톡시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성을 실시예 25와 유사한 경로로 수행하되, 단계 b에서 페닐보론산을 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: C₂₇H₂₇ClFNO₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 516.2, 실측치 516.4. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.44 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12 (td, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, J =

6.5, 4.3 Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.61 (dq, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.17 (ddt, $J = 13.3, 9.1, 5.0$ Hz, 1H).

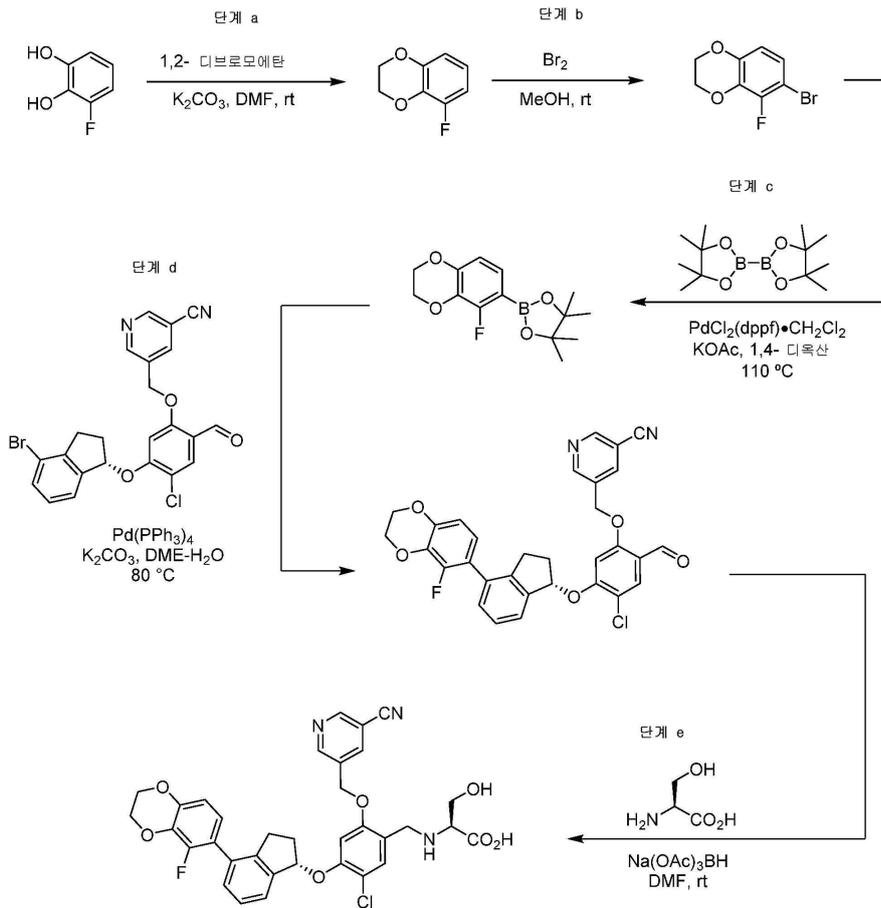
[0355] 실시예 30: (2S)-2-[[5-클로로-4-[(1S)-4-(2-클로로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0356]

[0357] (2S)-2-[[5-클로로-4-[(1S)-4-(2-클로로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성을 실시예 24와 유사한 경로로 수행하되, 단계 a에서 2-플루오로페닐보론산을 2-클로로-3-메톡시페닐보론산으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: $C_{33}H_{29}Cl_2N_3O_6$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 634.2, 실측치 634.4. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.27(m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15-7.07 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.06-2.90 m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 1H).

[0358] 실시예 31: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0359]

[0360]

단계 a: DMF (50 mL) 중의 3-플루오로카테콜 (5.30 g, 41.2 mmol) 및 K₂CO₃ (17.1 g, 124 mmol)의 용액에 1,2-디브로모에탄 (3.90 mL, 45.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반되게 두었다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.78-6.71 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 4.40-4.24 (m, 4H).

[0361]

단계 b: 메탄올 (25 mL) 중의 5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신 (1.0 g, 6.5 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 브롬 (1.2 g, 0.40 mL, 7.8 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 24시간 동안 교반한 후, 포화된 소듐 메타바이설파이트 수용액 (100mL)을 첨가하고, 용액을 디클로로메탄 (3 × 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 6-브로모-5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.96 (ddt, *J* = 9.0, 7.0, 0.5 Hz, 1H), 6.59 (ddt, *J* = 9.0, 2.1, 0.5 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 4H).

[0362]

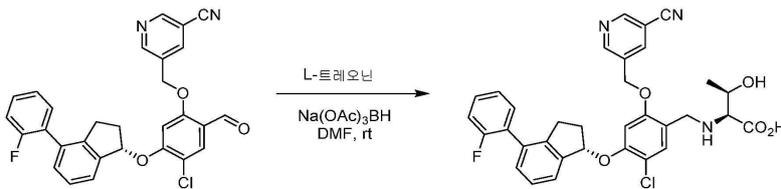
단계 c: 1,4-디옥산 (15mL) 중의 6-브로모-5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신 (705 mg, 3.02 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.53 g, 6.04 mmol), 및 포타슘 아세테이트 (890 mg, 9.06 mmol)의 용액에 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물 (244 mg, 0.299 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 가열하고, 3시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (30 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc (3 × 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ

7.19-7.02 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J = 8.4, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 12H).

[0363] 단계 d: 1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 중의 5-[[5-[(1S)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액 및 수성 2M K_2CO_3 (0.40 mL, 0.80 mmol)에 2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (120 mg, 0.41 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 질소 가스로 몇분 동안 버블링시켰다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (25 mg, 0.020 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: $C_{31}H_{22}ClFN_2O_5$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 557.1, 실측치 557.4.

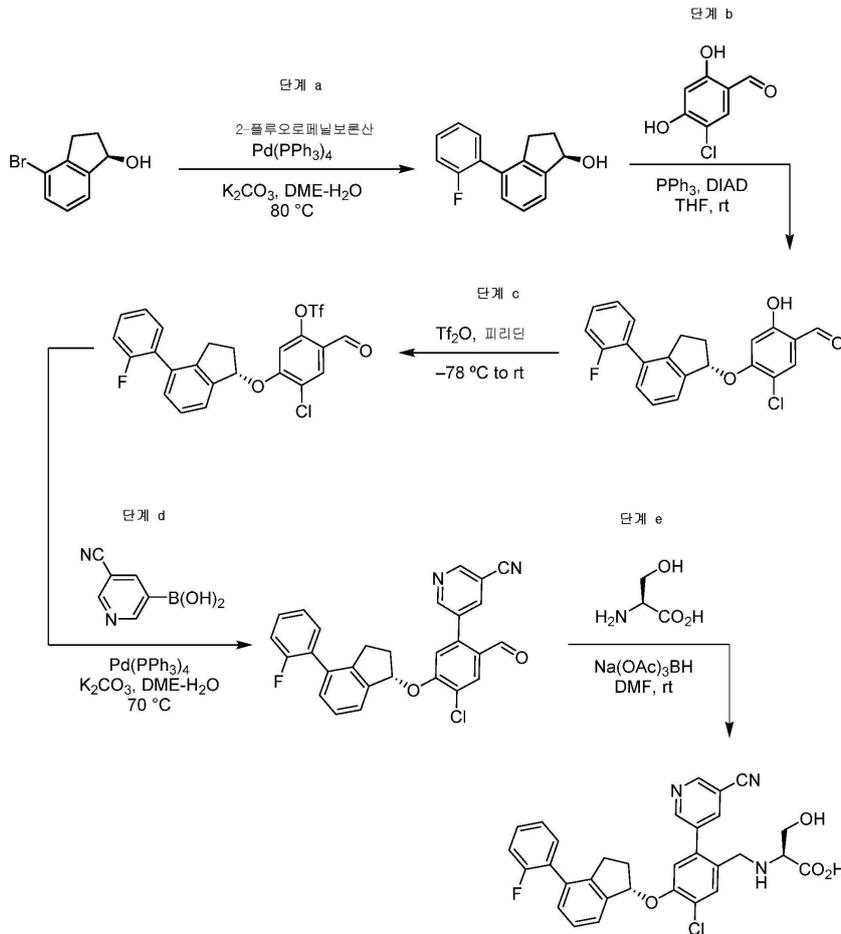
[0364] 단계 e: DMF (3 mL) 중의 5-[[4-클로로-5-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (47 mg, 0.084 mmol)의 용액에 L-세린 (70 mg, 0.67 mmol) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (90 mg, 0.42mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/i-PrOH$ (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 디-트리플루오로아세트산 염, dr: ~3.5:1로서 얻었다. MS: $C_{34}H_{29}ClFN_3O_7$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 646.2, 실측치 646.4. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.18 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 6.05-5.98 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 4.01 (s, 4H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.90-2.69 (m, 1H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.25-1.97 (m, 1H).

[0365] 실시예 32: (2S,3R)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성



[0366] [0367] (2S,3R)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성을 실시예 24와 유사한 경로로 수행하되, 단계 b에서 L-세린을 L-트레오닌으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: $C_{33}H_{29}ClFN_3O_5$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 602.2, 실측치 602.5. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.03 (dd, $J = 6.5, 4.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.57 (dq, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 13.4, 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

[0368] 실시예 33: (2S)-2-[[5-클로로-2-(5-시아노-3-피리딜)-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0369]

[0370]

단계 a: 1,2-디메톡시에탄 (50 mL) 및 물 (30 mL) 중의 (R)-4-브로모인단-1-올 (5.0 g, 24 mmol)의 용액에 2-플루오로페닐보론산 (4.3, 31 mmol) 및 K₂CO₃ (8.1 g, 59 mmol)를 첨가하고, 형성된 혼합물을 몇분 동안 질소 가스로 버블링시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.81g, 0.71 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 (1R)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-올을 얻었다.

MS: C₁₅H₁₃FO [M-OH]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 211.1, 실측치 211.2.

[0371]

단계 b: THF (100 mL) 중의 (R)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-올 (5.4 g, 24 mmol), 5-클로로-2,4-디하이드록시-벤즈알데하이드 (4.1 g, 24 mmol), 및 트리페닐포스핀 (6.2 g, 24 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 THF (10 mL) 중의 디이소프로필 아조디카복실레이트 (4.8 g, 24 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 실온으로 점차적으로 가온되게 하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 형성된 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-하이드록시-벤즈알데하이드를 얻었다. 대략 22%의 라세미화가 반응 동안에 관찰되었고, 얻어진 생성물의 거울상이성질체 비 (er)는 ~3.5:1였다. MS: C₂₂H₁₆ClFO₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 383.1, 실측치 383.3.

[0372]

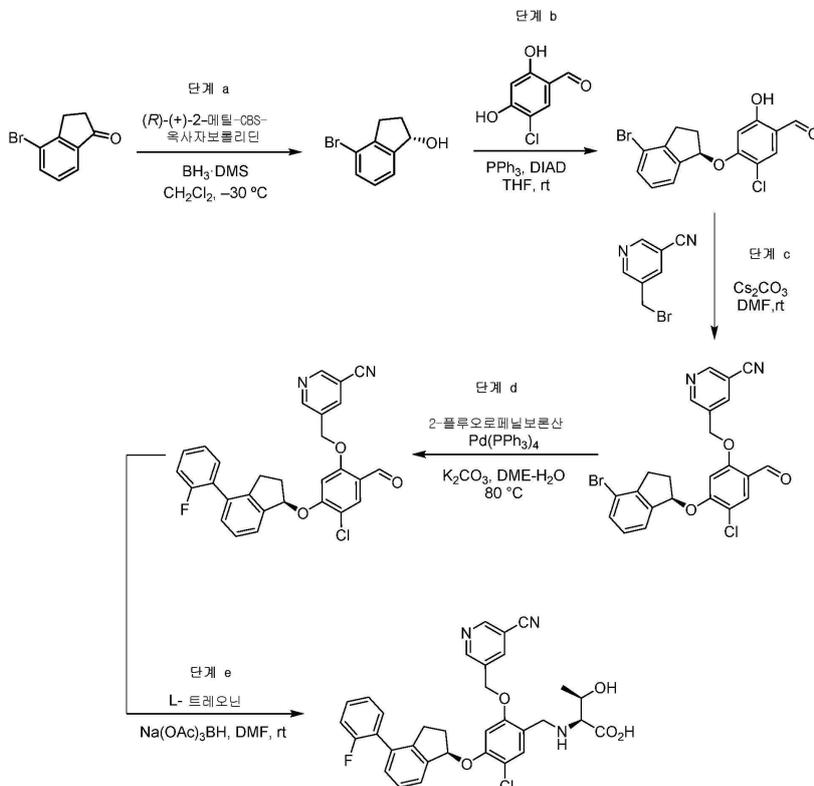
단계 c: 디클로로메탄 (10 mL) 중의 5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (1.0 g, 2.6 mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 순차적으로 피리딘 (1.0 mL, 12 mmol) 및 트리플산 무수물 (0.87 mL, 5.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 2시간 후, 몇밀리미터의 포화된 NaHCO₃ 수용액을 조심스럽게 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 혼합물을 물 (30mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 [4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로

페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페닐] 트리플루오로메탄설포네이트를 얻었다. MS: $C_{23}H_{15}ClF_4O_5S$ $[M+Na]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 537.0, 실측치 537.2.

[0373] 단계 d: 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중의 [4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페닐] 트리플루오로메탄설포네이트 (100 mg, 0.19 mmol) 및 2M K_2CO_3 (0.30 mL, 0.60 mmol)의 용액에 5-시아노피리딘-3-보론산 (35 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 질소 가스로 몇분 동안 버블링시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (44 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 (5-[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페닐]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: $C_{28}H_{18}ClFN_2O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 469.1, 실측치 469.4.

[0374] 단계 e: DMF (2 mL) 중의 (5-[4-클로로-5-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페닐]피리딘-3-카보니트릴 (30 mg, 0.064 mmol)의 용액에 L-세린 (60 mg, 0.57 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (60 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/i-PrOH$ (30 mL)로 희석하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하여 ((2S)-2-[[5-클로로-2-(5-시아노-3-피리딜)-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산을 디-트리플루오로아세트산 염으로서 얻었다. dr: ~3.5:1. MS: $C_{31}H_{25}ClFN_3O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 (ES) m/z 이론치 558.2, 실측치 558.4. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54-7.11 (m, 8H), 6.05 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.03-3.84 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H).

[0375] 실시예 34: (2S,3R)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1R)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산의 합성

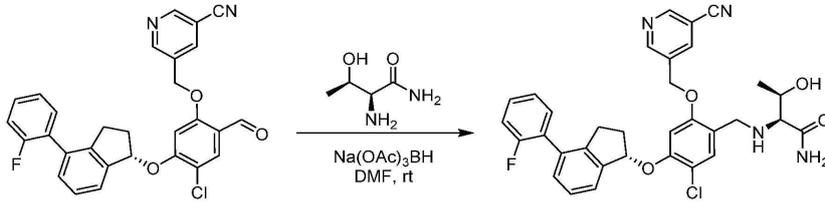


[0376]

- [0377] 단계 a: 내부 온도계가 구비된 1-L 삼목 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 (R)-(+)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (3.2 mL, 3.2 mmol, 1M THF) 및 보란-디메틸 설파이드 (1.6 mL, 3.2 mmol, 2M THF)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하였다. 보란-디메틸 설파이드 (60 mL, 120 mmol, 2M THF)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 -30°C로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (50 mL) 중의 4-브로모인단-1-올 (5.0 g, 23.6 mmol)의 용액을 -30°C 내지 -20°C의 내부 온도를 유지하면서 25분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 메탄올 (50 mL)의 적가에 의해 조심스럽게 쉐킷시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 미정제 고형물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc)에 의해 정제하였다. 형성된 정제된 고형물을 1:5 EtOAc/헥산 (100 mL)으로부터 재결정화시켜 98.2% ee을 갖는 생성물을 얻었다. 거울상이성질체 과량을 1.2 mL/min의 유량 및 헥산 중 5% 이소프로판올의 등용매 이동상으로 RegisCell 250 x 4.6 mm 컬럼에서 분리되는 피크의 적분에 의해 결정하였다. MS: C_9H_9BrO [M-OH+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 197.0, 실측치 197.2. 키랄 HPLC: (S)-4-브로모인단-1-올을 헥산 중의 5% IPA를 사용하여 용리시켰다: $t_R = 6.62$ min.
- [0378] 단계 b: THF (25 mL) 중의 (S)-4-브로모인단-1-올 (1.7 g, 7.9 mmol), 5-클로로-2,4-디하이드록시-벤즈알데하이드 (1.3g, 7.9 mmol), 및 트리페닐포스핀 (2.1 g, 7.9 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 THF (5 mL) 중의 디이소프로필 아조디카복실레이트 (1.7 mL, 8.7 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 3일 동안 실온으로 점차적으로 가온되게 하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 형성된 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 4-[(1R)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드를 얻었다. 대략 17%의 라세미화가 반응 동안에 관찰되었고, 얻어진 생성물의 거울상이성질체 비는 ~5:1였다. MS: $C_{16}H_{12}BrClO_3$ [M-H]⁻에 대한 (ES) m/z 이론치 365.0, 실측치 365.1.
- [0379] 단계 c: DMF (12 mL) 중의 4-[(1R)-4-브로모인단-1-일]옥시-5-클로로-2-하이드록시-벤즈알데하이드 (0.84 g, 2.29 mmol)의 용액에 5-(브로모메틸)니코티노니트릴 (0.54 g, 2.75 mmol)을 첨가한 후, Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.58 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 2:1 $CHCl_3/i$ -PrOH (30 mL)로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성층을 2:1 $CHCl_3/i$ -PrOH (2 × 15 mL)로 재추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 1:1 CH_2Cl_2 /헥산 (10 mL) 중에 현탁시키고, 여과하여 5-[[5-[(1R)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: $C_{23}H_{16}BrClN_2O_3$ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 483.0, 실측치 483.2.
- [0380] 단계 d: 1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 중의 5-[[5-[(1R)-4-브로모인단-1-일]옥시-4-클로로-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (282 mg, 0.58 mmol)의 용액에 2-플루오로페닐보론산 (122 mg, 0.87 mmol), 수성 2M K_2CO_3 (1.30 mL, 2.58 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 질소 가스로 몇분 동안 버블링시켰다. 이후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (100 mg, 0.086 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 5-[[4-클로로-5-[(1R)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-2-포르밀-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴을 얻었다. MS: $C_{29}H_{20}ClFN_2O_3$ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 499.1, 실측치 499.1.
- [0381] 단계 e: DMF (2 mL) 중의 5-[[4-클로로-2-포르밀-5-[(1R)-4-페닐인단-1-일]옥시-페녹시]메틸]피리딘-3-카보니트릴 (31 mg, 0.062 mmol)의 용액에 L-트레오닌 (50 mg, 0.42 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0.1% TFA를 지닌 CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 2:1 $CHCl_3/i$ -PrOH (30 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 (15 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S,3R)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1R)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄산, dr: ~5:1을 얻었다. MS: $C_{33}H_{29}ClFN_3O_5$ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 602.2, 실측치 602.5. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.00

(dd, $J = 6.3, 4.4$ Hz, 1H), 5.47-5.26 (m, 2H), 4.35-4.05 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 16.3, 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 16.3, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.63-2.46 (m, 1H), 2.13 (ddt, $J = 13.3, 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H).

[0382] 실시예 35: (2S,3R)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄아미드의 합성

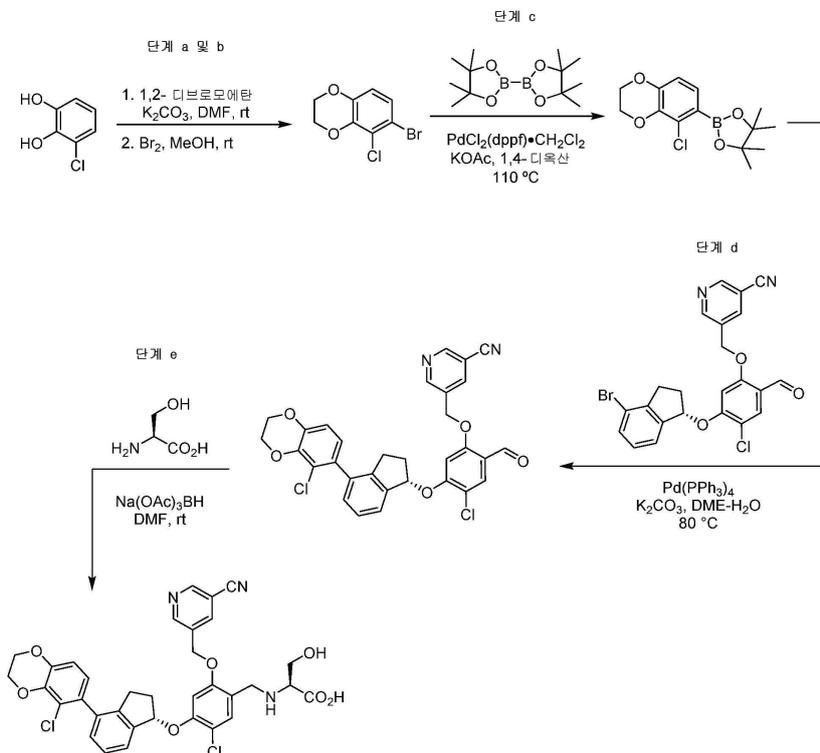


[0383]

[0384] (2S,3R)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-부탄아미드의 합성을 실시예 24와 유사한 경로로 수행하되, 단계 b에서 L-세린을 (2S,3R)-2-아미노-3-하이드록시부탄아미드 하이드로클로라이드로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: $C_{33}H_{30}ClFN_4O_4$

[M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 601.2, 실측치 601.2. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.01-5.85 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0385] 실시예 36: (2S)-2-[[5-클로로-4-[(1S)-4-(5-클로로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성

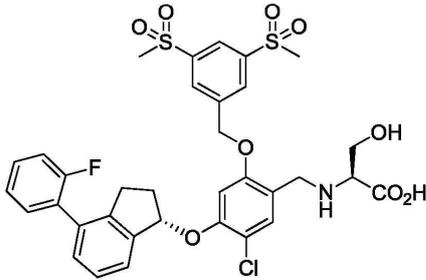


[0386]

[0387] (2S)-2-[[5-클로로-4-[(1S)-4-(5-클로로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성을 실시예 31과 유사한 경로로 수행하되, 단계 a에서 3-플루오로카테콜을 3-클로로카테콜으로 대체하였다. dr: ~3.5:1. MS: $C_{34}H_{29}Cl_2N_3O_7$ [M+H]⁺에 대한 (ES)

m/z 이론치 662.2, 실측치 662.1. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.06-5.92 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 3H), 4.35-4.18 (m, 3H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.17-1.92 (m, 1H).

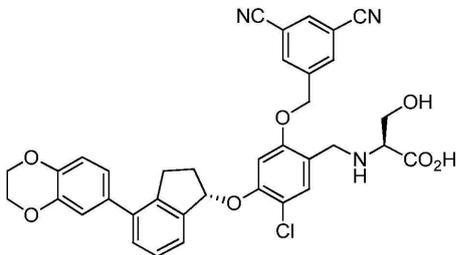
[0388] 실시예 37: (2S)-2-[[2-[[[3,5-비스(메틸설포닐)페닐]메톡시]-5-클로로-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0389]

[0390] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 718.1 [M+H], ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.47 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 6.6, 4.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H).

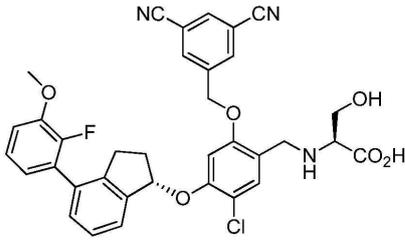
[0391] 실시예 38: ((2S)-2-[[5-클로로-2-[(3,5-디시아노페닐)메톡시]-4-[(1S)-4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0392]

[0393] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 652.1 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.27 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 5.95 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.00 (dd, J = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 6.9, 3.9 Hz, 1H), 3.39 - 3.11 (m, 2H), 2.96 (ddd, J = 16.2, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H).

[0394] 실시예 39: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(3,5-디시아노페닐)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



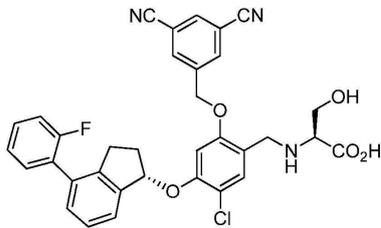
[0395]

[0396]

표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 642.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.24 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H).

[0397]

실시예 40:
(2S)-2-[[5-클로로-2-[(3,5-디시아노페닐)메톡시]-4-[(1S)-4-(2-플루오로페닐)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



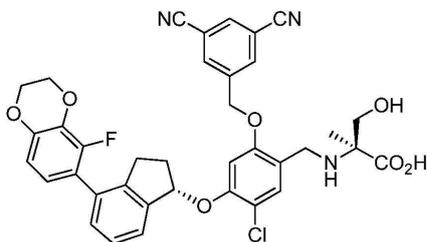
[0398]

[0399]

표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 612.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.24 (s, 2H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 - 7.14 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.47 - 4.25 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 16.6, 4.2 Hz, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H).

[0400]

실시예 41: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(3,5-디시아노페닐)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-2-메틸-프로판산의 합성



[0401]

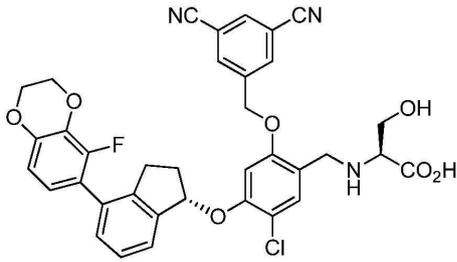
[0402]

표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 684.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.26 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.01 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.56 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

[0403]

실시예 42: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(3,5-디시아노페닐)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조

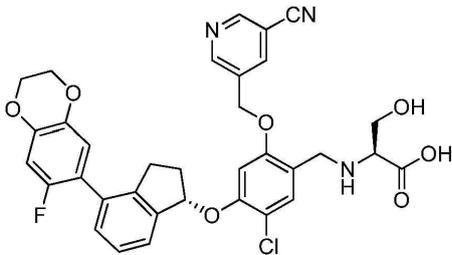
디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0404]

[0405] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 670.0 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.24 (dd, J = 1.4, 0.8 Hz, 2H), 8.19 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.84 - 6.69 (m, 2H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 - 4.23 (m, 6H), 4.09 - 3.85 (m, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H).

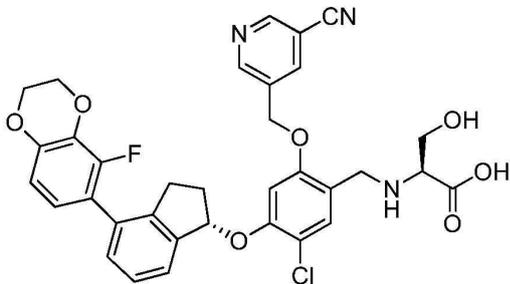
[0406] 실시예 43: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(3,5-디시아노페닐)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



[0407]

[0408] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하였다. MS: 646.2 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.37 - 4.17 (m, 6H), 4.01 - 3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.16 - 2.06.

[0409] 실시예 44: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성

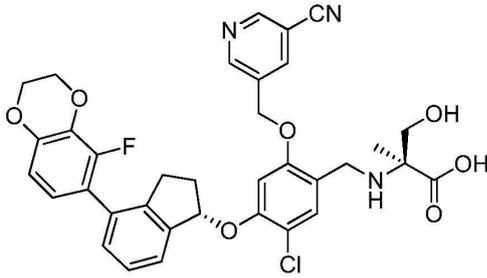


[0410]

[0411] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 646.2 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 2H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 5H), 4.25 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.8, 7.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 7.1, 3.9 Hz, 1H), 3.02 (dt,

$J = 14.1, 8.0 \text{ Hz, 1H}$), $2.88 - 2.76 \text{ (m, 1H)}$, $2.57 - 2.49 \text{ (m, 1H)}$, $2.15 - 2.05 \text{ (m, 1H)}$.

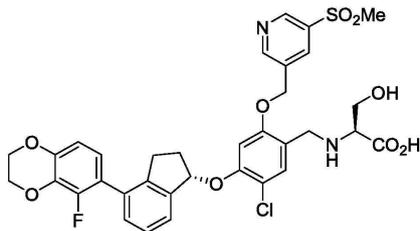
[0412] 실시예 45: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-2-메틸-프로판산의 합성



[0413]

[0414] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하였다. MS: 660.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.99 (d, $J = 2.1 \text{ Hz, 1H}$), 8.90 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.46 (t, $J = 2.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 2H}$), 4.33 (s, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 12.1 \text{ Hz, 1H}$), 3.74 (d, $J = 12.0 \text{ Hz, 1H}$), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

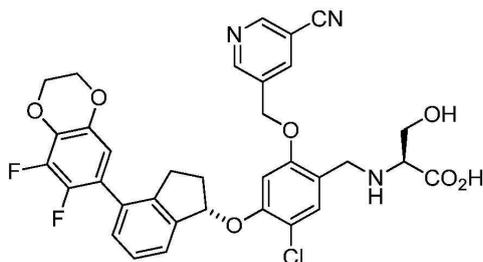
[0415] 실시예 46: (5-클로로-4-(((S)-4-(5-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시)-2-((5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)메톡시)벤질)-L-세린의 합성



[0416]

[0417] 표제 화합물을 실시예 3과 유사한 경로에 따라 제조하였다. MS: 699.0.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.08 (dd, $J = 21.4, 2.1 \text{ Hz, 2H}$), 8.54 (t, $J = 2.1 \text{ Hz, 1H}$), 7.53 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 2H), 6.02 (dd, $J = 6.5, 4.4 \text{ Hz, 1H}$), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, $J = 15.1 \text{ Hz, 6H}$), 4.01 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.02 (ddd, $J = 16.2, 8.5, 5.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (td, $J = 13.6, 6.2 \text{ Hz, 1H}$), 2.19 - 2.07 (m, 1H).

[0418] 실시예 47: (2S)-2-[[5-클로로-2-[(5-시아노-3-피리딜)메톡시]-4-[(1S)-4-(5,6-디플루오로-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-7-일)인단-1-일]옥시-페닐]메틸아미노]-3-하이드록시-프로판산의 합성



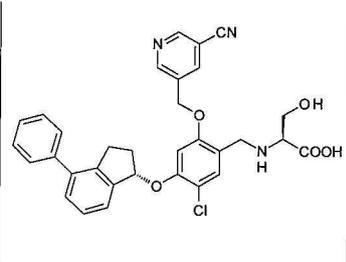
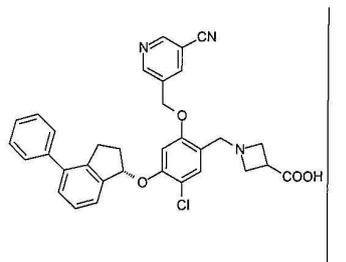
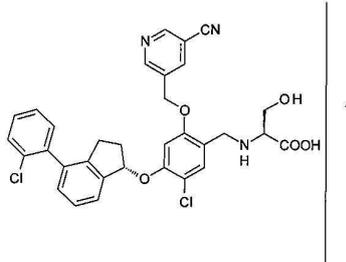
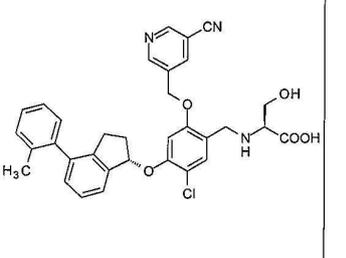
[0419]

[0420] 표제 화합물을 실시예 11과 유사한 경로에 따라 제조하되, 도식 3에 기술된 광학적으로 농화된 중간체를 사용하

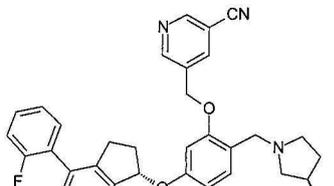
였다. MS: 664.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 5H), 4.20 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 1H).

[0421] 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된 추가의 화합물이 제조되고, 표 1A, 표 1B, 및 표 1C에 제공된다.

[0422] 표 1A

화합물 구조식	¹ H NMR	MS: (ES) <i>m/z</i> (M+H)
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.04 - 5.99 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 1H).	570.4
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 4H), 3.65 (td, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.98 (ddd, <i>J</i> = 16.2, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 1H).	566.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.08 - 5.96 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 3.02 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H).	626.3
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.11 - 5.96 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 4H).	606.4

[0424]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.12 – 5.92 (m, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 3H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.66 – 2.48 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 1H).	<p>588.2</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.10 – 2.77 (m, 1H), 2.65 – 2.45 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H).	<p>600.3</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dt, <i>J</i> = 11 Hz, 0.94 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44–7.17 (m, 7H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.08–6.02 (m, 1H), 5.43–5.39 (m, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.64–2.53 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H).	<p>570.3</p>

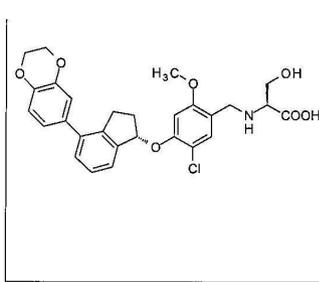
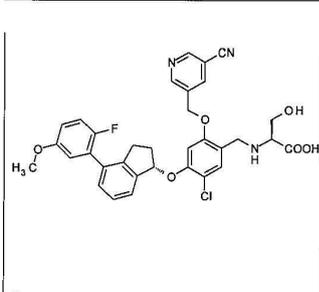
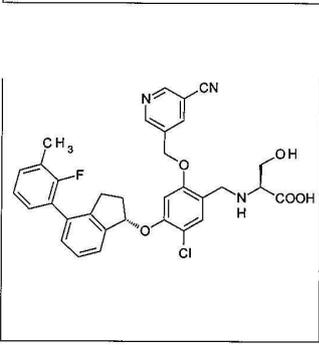
[0425]

	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (d, $J = 1.8$ Hz 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45–7.17 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 6.05 (dd, $J = 6.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55–4.44 (m, 2H), 3.51–3.41 (m, 1H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.65–2.53 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H).	<p>614.3</p>
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.98 – 6.81 (m, 3H), 6.05 – 5.81 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.34 (q, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.28 (d, $J = 0.5$ Hz, 4H), 4.02 – 3.99 (m, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 3.06 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.46 (m, 1H), 2.27 – 1.97 (m, 1H).	<p>628.4</p>
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.98 (d, $J = 1.8$ Hz 1H), 8.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45–7.17 (m, 7H), 7.15–7.11 (m, 1H), 6.08–6.03 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.41–4.17 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.51–3.34 (m, 1H), 3.11–2.96 (m, 2H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.65–2.54 (m, 1H), 2.27–1.98 (m, 2H), 1.87–1.58 (m, 2H).	<p>584.3</p>

[0426]

	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44–7.30 (m, 5H), 7.29–7.17 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.05 (dd, $J = 6.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.43–5.40 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 7H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H).	<p>528.3</p>
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45–7.16 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 6.05 (dd, $J = 6.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47–4.38 (m, 2H), 3.72–3.50 (m, 2H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.42–2.07 (m, 3H).	<p>598.3</p>
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.90 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.39–7.22 (m, 5H), 7.21–7.09 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.00–5.96 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70–4.53 (m, 1H), 4.43–4.29 (m, 4H), 4.02–3.89 (m, 2H), 3.22–3.19 (m, 1H), 3.01–2.93 (m, 1H), 2.59–2.48 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H).	<p>556.3</p>

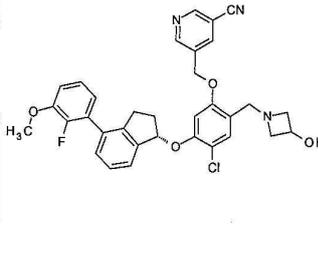
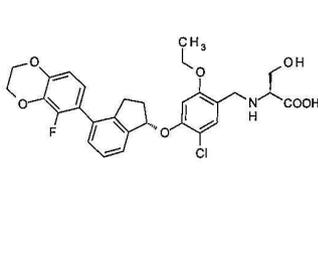
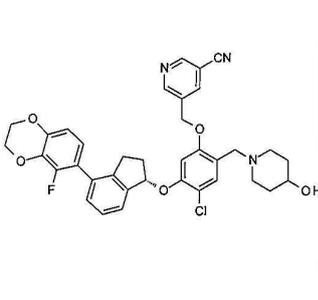
[0427]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 3H), 6.04 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (dq, <i>J</i> = 13.4, 6.5, 6.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H).	548.4
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 7.15 – 7.01 (m, 2H), 6.94 (dt, <i>J</i> = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 6.11 – 6.00 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.34 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 3H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.59 (dt, <i>J</i> = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 1H).	618.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.15 (td, <i>J</i> = 7.4, 6.8, 4.9 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.57 (dq, <i>J</i> = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 2.14 (td, <i>J</i> = 8.5, 3.7 Hz, 1H).	602.5

[0428]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.04 – 8.95 (m, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (q, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 4.47 – 4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.22 – 2.98 (m, 1H), 2.79 (ddd, <i>J</i> = 16.6, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.58 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.11 (m, 1H).	636.3
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.12 (td, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 3H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.8 Hz, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 2.59 (dq, <i>J</i> = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 2.16 (ddt, <i>J</i> = 13.3, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	552.4
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.43–8.38 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31–7.23 (m, 3H), 7.12–7.07 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 3H), 6.01–5.97 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70–4.53 (m, 1H), 4.43–4.29 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.02–3.89 (m, 2H), 3.22–3.14 (m, 1H), 3.01–2.93 (m, 1H), 2.59–2.48 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H).	596.4

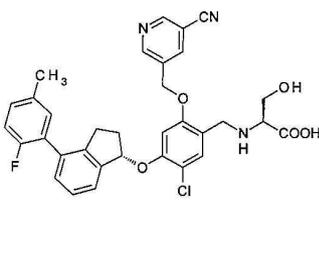
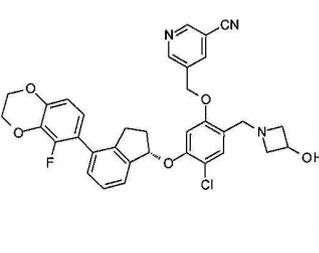
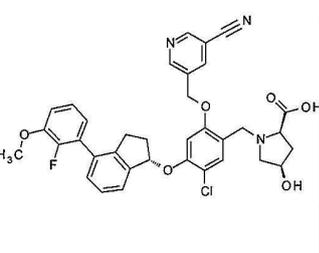
[0429]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (s, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.43–8.41 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.20–7.06 (m, 3H), 6.92–6.87 (m, 1H), 6.05–6.00 (m, 1H), 5.41–5.37 (m, 2H), 4.60–4.53 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.38–4.28 (m, 3H), 4.00–3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.06–2.95 (m, 1H), 2.89–2.77 (m, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H).	586.3
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80–6.69 (m, 2H), 6.02–5.90 (m, 1H), 4.34–4.31 (m, 5H), 4.26–4.11 (m, 3H), 4.02 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.08–2.96 (m, 1H), 2.91–2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.22–2.11 (m, 1H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	580.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 10.8, 7.2 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.85–6.71 (m, 2H), 6.04 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 4.35–4.32 (m, 4H), 4.31 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.14–2.93 (m, 2H), 2.89–2.74 (m, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.22–2.10 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H).	642.5

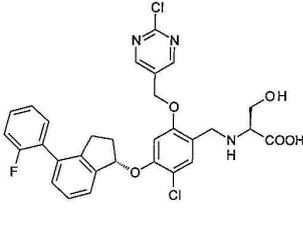
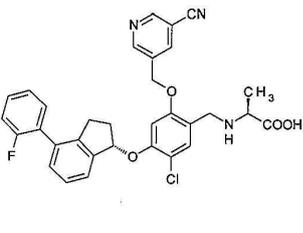
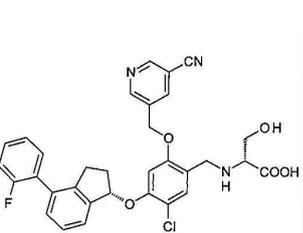
[0430]

	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 – 7.12 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).</p>	<p>594.3</p>
	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40–7.28 (m, 3H), 7.21–7.08 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.08–6.03 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.53–4.37 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.07–2.97 (m, 2H), 2.89–2.79 (m, 2H), 2.65–2.53 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H).</p>	<p>644.4</p>
	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.09 – 5.96 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.34 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.05 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H).</p>	<p>634.4</p>

[0431]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 3.10 – 2.90 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 – 2.05 (m, 1H).	602.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> = 20.7 Hz, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 6H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.93 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H).	614.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42–7.27 (m, 3H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.46–5.34 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.43–4.37 (m, 2H), 3.50–3.44 (m, 1H), 3.08–2.97 (m, 1H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H).	644.4

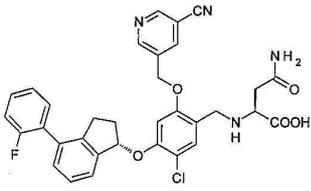
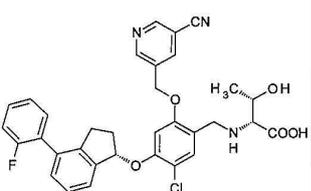
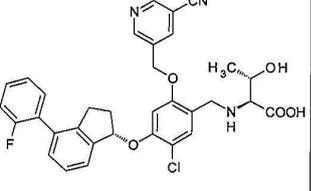
[0432]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.18 – 5.96 (m, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 2H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 24.0, 7.4 Hz, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H).	<p>598.3</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.48 – 7.14 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 6.15 – 5.93 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.83 (m, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.24 – 1.89 (m, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	<p>594.4</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 7.26 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.00 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.02 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.56 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.12 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.6, 4.4 Hz, 1H).	<p>588.4</p>

[0433]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.95 (dd, <i>J</i> = 22.8, 2.0 Hz, 2H), 8.42 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 3H), 7.24 – 7.03 (m, 3H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.3 Hz, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 4.44 – 4.15 (m, 2H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.90 – 2.71 (m, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 1H), 2.14 (tt, <i>J</i> = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	<p>632.4</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 5.43 – 5.31 (m, 2H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.58 (dq, <i>J</i> = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 8.9, 4.3 Hz, 1H).	<p>618.4</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.46 – 4.16 (m, 3H), 4.08 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 1H), 2.89 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.44 (m, 4H), 2.32 – 2.02 (m, 1H).	<p>630.5</p>

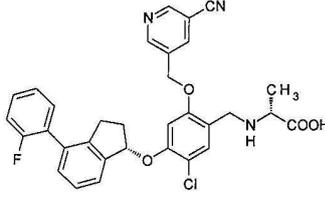
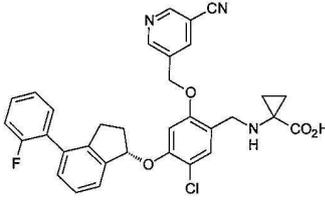
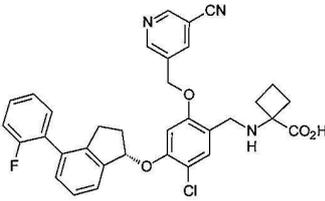
[0434]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 18.2, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.09 – 6.02 (m, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 4H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 17.5, 8.3 Hz, 2H), 2.68 – 2.49 (m, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 1H).
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 6.08 – 5.89 (m, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 1H), 2.97 – 2.75 (m, 1H), 2.67 – 2.43 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.10 – 5.98 (m, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.66 – 2.50 (m, 1H), 2.14 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 1.23 (dd, <i>J</i> = 6.5, 0.7 Hz, 3H).

[0435]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.07 – 6.00 (m, 1H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.73 (m, 1H), 2.73 – 2.50 (m, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).	602.5
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.08 – 5.95 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.43 – 4.09 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.97 – 2.68 (m, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 2.25 – 2.00 (m, 1H).	588.4
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.02 – 8.93 (m, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 1H), 7.51 – 7.12 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.10 – 5.93 (m, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 4.20 – 3.91 (m, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 3.40 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 1H).	602.3

[0436]

	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.10 (m, 7H), 7.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 2.97 – 2.74 (m, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 1H), 2.25 – 2.06 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 3H).	<p>594.2</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.41 – 7.07 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.65 (m, 1H), 2.59 – 2.32 (m, 1H), 2.21 – 1.94 (m, 1H), 1.35 – 1.16 (m, 2H), 1.01 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H).	<p>606.2</p>
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.13 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 5.98 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 5.38 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.01 (ddd, <i>J</i> = 16.3, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, <i>J</i> = 16.2, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dddd, <i>J</i> = 11.6, 6.4, 5.2, 2.9 Hz, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.02 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H).	<p>598.2</p>

[0437]

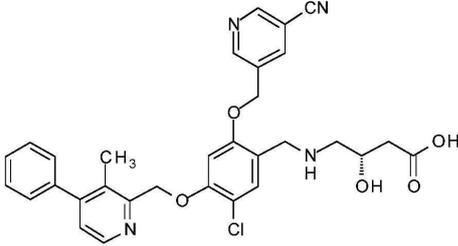
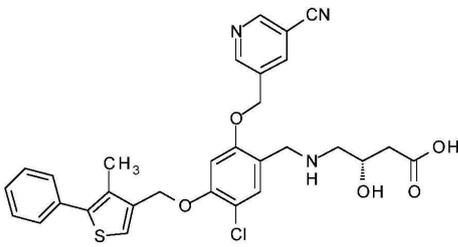
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48–7.35 (m, 5H), 7.32–7.19 (m, 3H), 6.10 (dd, $J = 16$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.49–5.29 (m, 3H), 4.44–4.28 (m, 2H), 4.12–4.04 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.44–3.32 (m, 1H), 3.16–3.02 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	620.2
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45–7.31 (m, 6H), 7.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.21–3.93 (m, 2H), 3.83–3.68 (m, 1H), 3.68–3.56 (m, 1H), 3.09–2.96 (m, 1H), 2.90–2.76 (m, 1H), 2.63–2.47 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).	572.1
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 15.5, 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80–6.66 (m, 1H), 6.05–5.88 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.90–4.55 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.33–4.30 (m, 2H), 4.23–4.12 (m, 1H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.04–2.66 (m, 2H), 2.59–2.48 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.30–1.25 (m, 3H).	676.1

[0438]

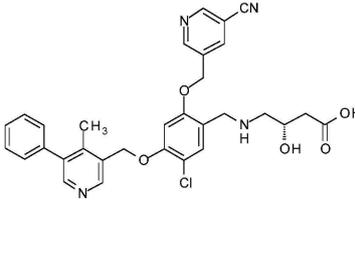
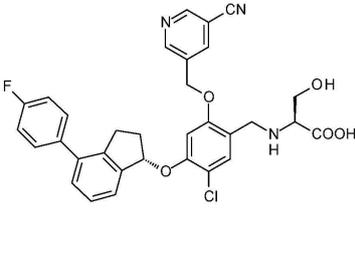
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ 9.06–8.94 (m, 1H), 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (td, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.46–7.11 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.00 (dd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.10–2.90 (m, 1H), 2.82 (ddd, $J = 16.2, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.66–2.41 (m, 1H), 2.36–1.96 (m, 3H), 1.96–1.55 (m, 6H).	612.1
--	---	-------

[0439]

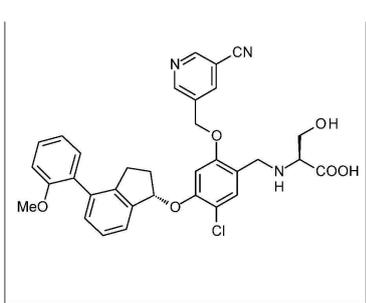
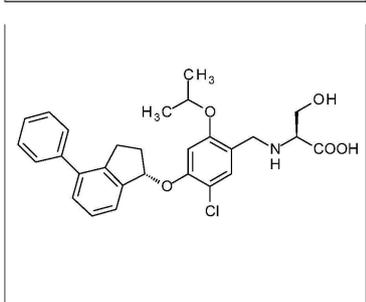
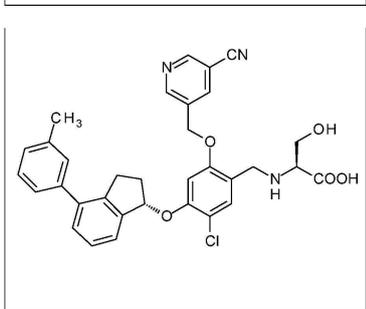
[0440] 표 1B

화합물 구조식	MS: (ES) <i>m/z</i> (M+H)	RP HPLC <i>R_t</i> (min)
	573.1	2.48
	578.1	2.49

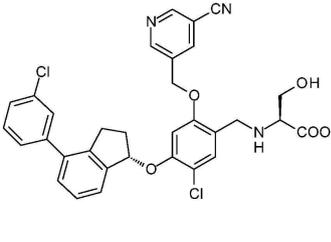
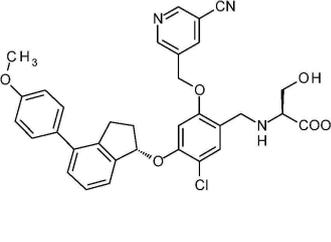
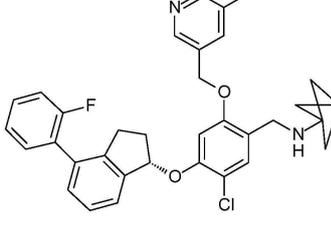
[0441]

	<p>573.1</p>	<p>2.2</p>
	<p>588</p>	<p>1.71</p>

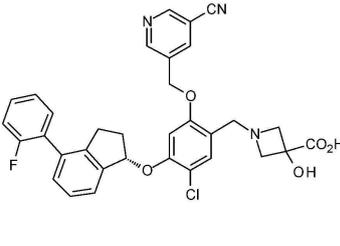
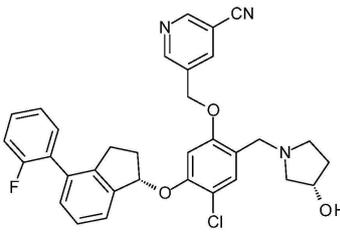
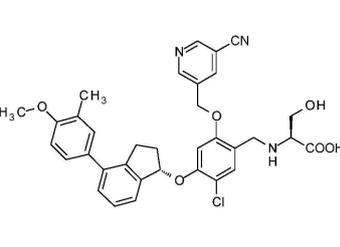
[0442]

	<p>600.0</p>	<p>1.58</p>
	<p>518.4</p>	<p>2.32</p>
	<p>584</p>	<p>1.72</p>

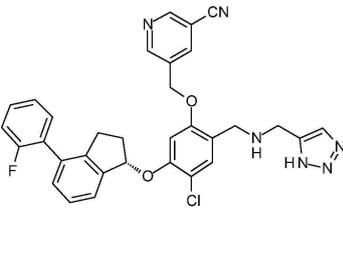
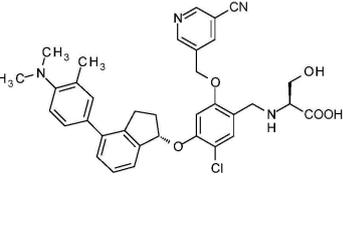
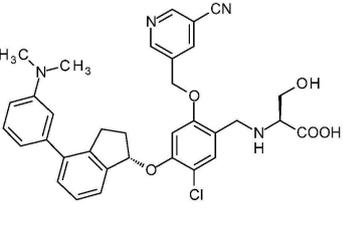
[0443]

	<p>603.9.</p>	<p>1.82</p>
	<p>600.3</p>	<p>2.23</p>
	<p>566.4</p>	<p>2.68</p>

[0444]

	<p>600.3.</p>	<p>3.54*</p>
	<p>570.3</p>	<p>3.42*</p>
	<p>636.5</p>	<p>2.13</p>

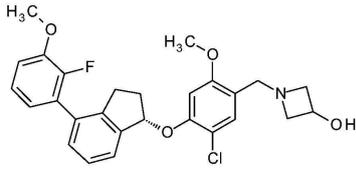
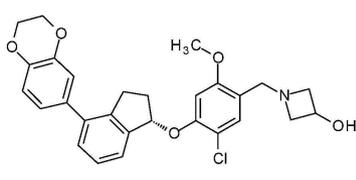
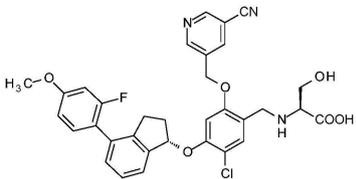
[0445]

	<p>581.3.</p>	<p>2.28</p>
	<p>627.5</p>	<p>1.29</p>
	<p>613.5</p>	<p>1.57</p>

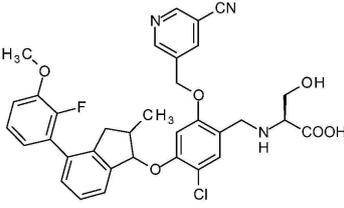
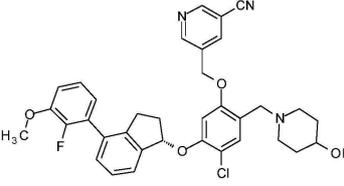
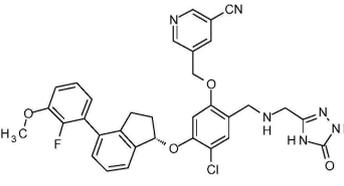
[0446]

	612.5.	2.4
	612.5	2.31
	620.4	2.25

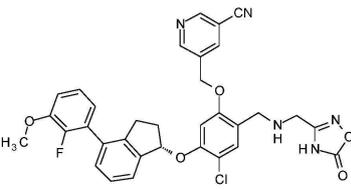
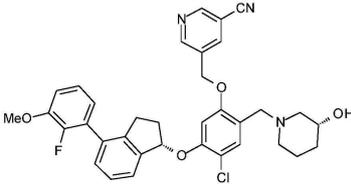
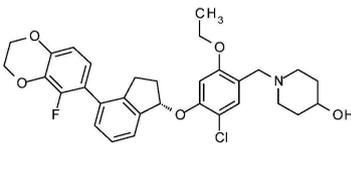
[0447]

	<p>484.4</p>	<p>1.91</p>
	<p>494.4</p>	<p>2</p>
	<p>618.5</p>	<p>2.05</p>

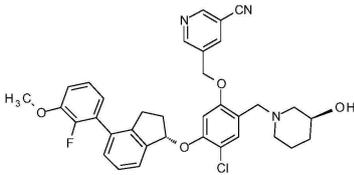
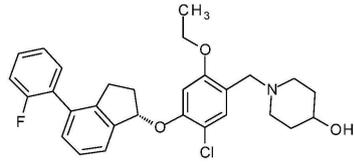
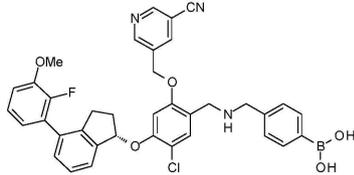
[0448]

	<p>632.3.</p>	<p>2.95</p>
	<p>614.2</p>	<p>3.65*</p>
	<p>627.4</p>	<p>3.45*</p>

[0449]

	628.4.	3.55*
	614.4	3.82*
	554.5	2.16

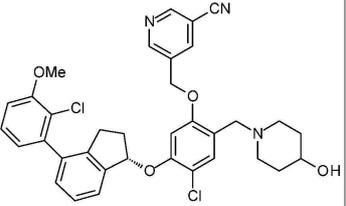
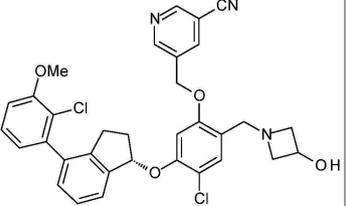
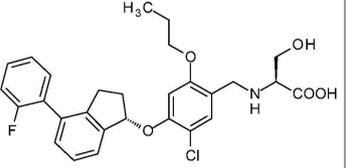
[0450]

	<p>614.4.</p>	<p>3.89*</p>
	<p>496.3</p>	<p>4.3*</p>
	<p>664.4</p>	<p>2.73</p>

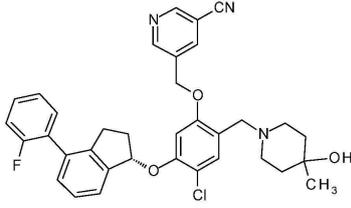
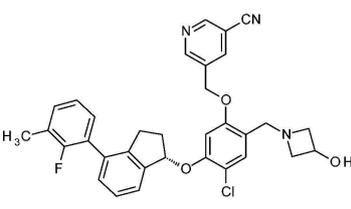
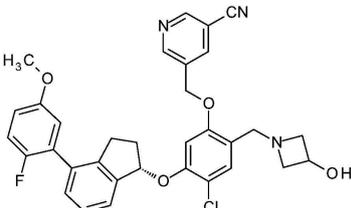
[0451]

	602.4.	2.2
	672.4	2.44
	614.4	2.35

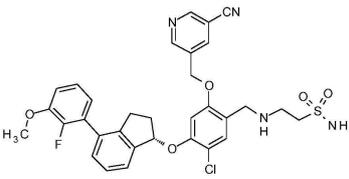
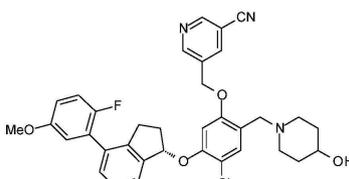
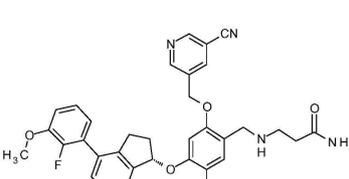
[0452]

	<p>630.4.</p>	<p>2.33</p>
	<p>602.4</p>	<p>2.65</p>
	<p>536.5</p>	<p>2.19</p>

[0453]

	<p>598.4.</p>	<p>3.79*</p>
	<p>570.5</p>	<p>2.27</p>
	<p>586.5</p>	<p>2.16</p>

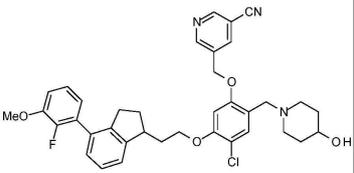
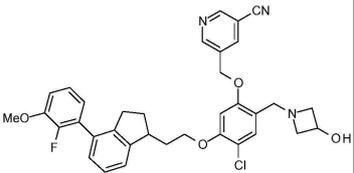
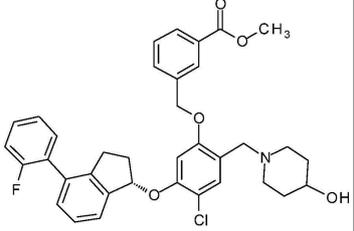
[0454]

	<p>637.3.</p>	
	<p>614.5</p>	<p>2.36</p>
	<p>601.4</p>	<p>3.46*</p>

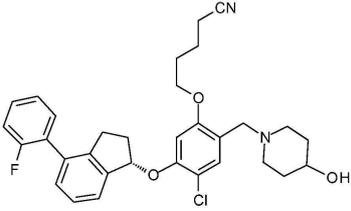
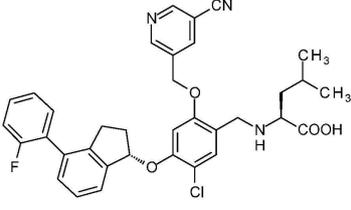
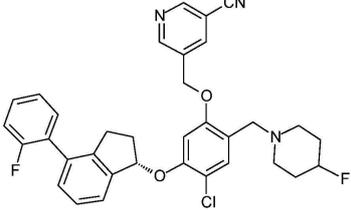
[0455]

	<p>644.4.</p>	<p>2.75</p>
	<p>616.4</p>	<p>3.17</p>
	<p>657.4</p>	<p>2.55</p>

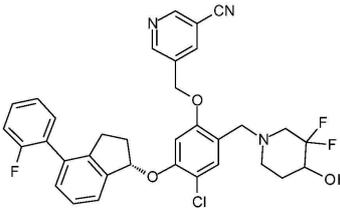
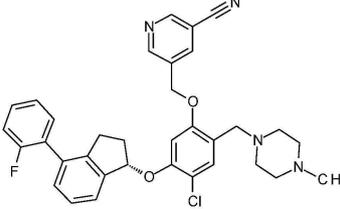
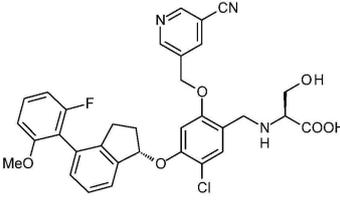
[0456]

	<p>642.5.</p>	<p>2.37</p>
	<p>614.5</p>	<p>2.01</p>
	<p>616.4</p>	<p>4.05*</p>

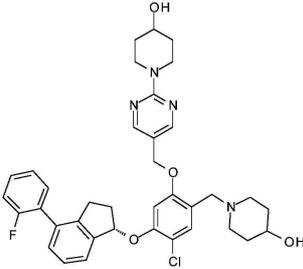
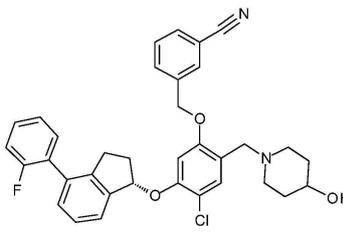
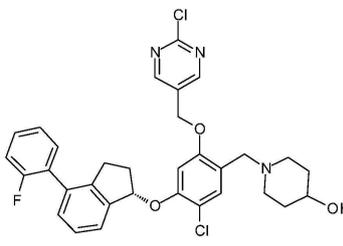
[0457]

	549.3	3.75
	614.5	2.35
	586.4.	2.87

[0458]

	<p>620.4</p>	<p>2.73</p>
	<p>583.4</p>	<p>3.84*</p>
	<p>640.5</p>	<p>2.07</p>

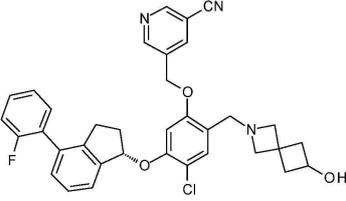
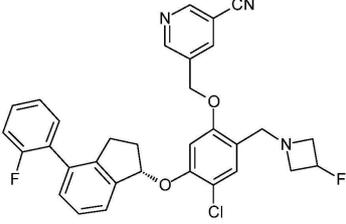
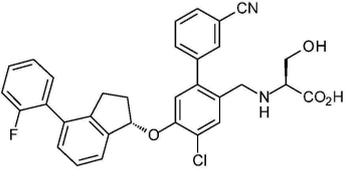
[0459]

	<p>659.4</p>	<p>3.57*</p>
	<p>583.2</p>	<p>3.81*</p>
	<p>594.4</p>	<p>3.92*</p>

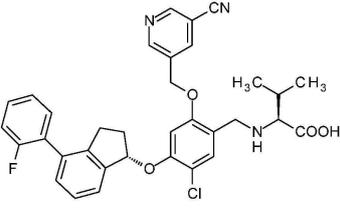
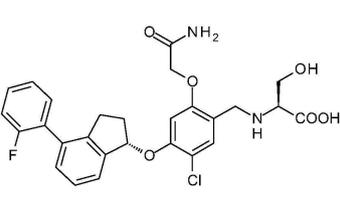
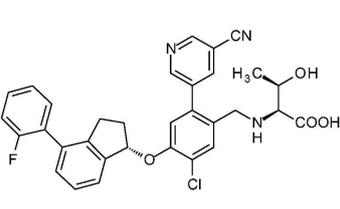
[0460]

	<p>602.2</p>	<p>3.86*</p>
	<p>602.4</p>	<p>1.76</p>
	<p>559.4</p>	<p>3.17*</p>

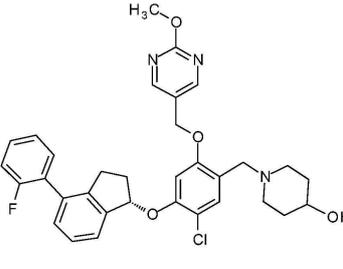
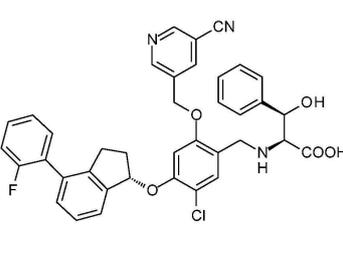
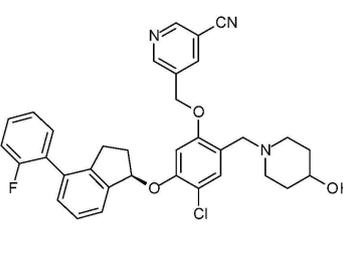
[0461]

	<p>596.3</p>	<p>2.19</p>
	<p>558.3</p>	<p>2.47</p>
	<p>557.4</p>	<p>2.4</p>

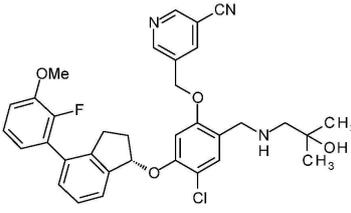
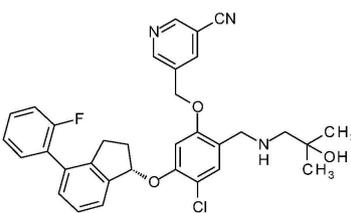
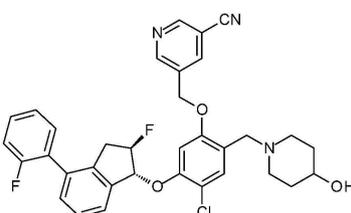
[0462]

	600.4	2.25
	529.4	1.81
	572.4	2.09

[0463]

	<p>590.4</p>	<p>3.57*</p>
	<p>664.4</p>	<p>2.52</p>
	<p>584.5</p>	<p>2.26</p>

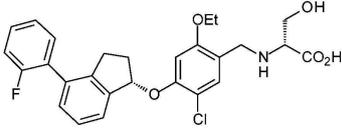
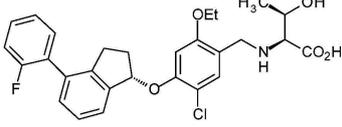
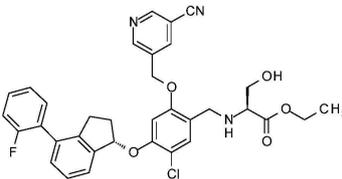
[0464]

	602.4	2.46
	572.3	2.42
	602.2	3.56*

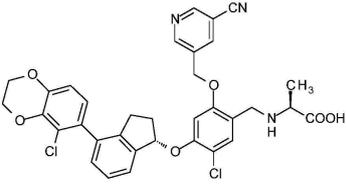
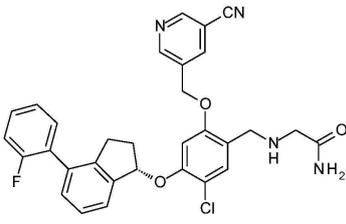
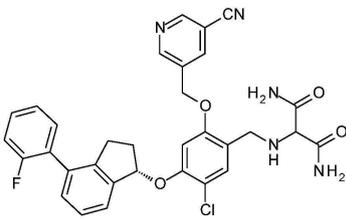
[0465]

	<p>620.1</p>	<p>2.27</p>
	<p>573.2</p>	<p>2.08</p>
	<p>506.2</p>	<p>2.62</p>

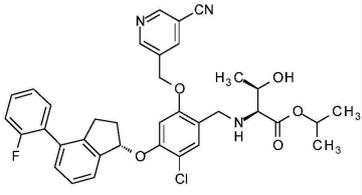
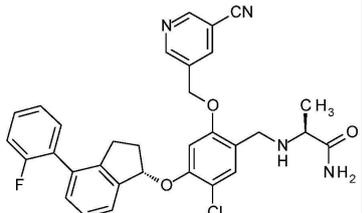
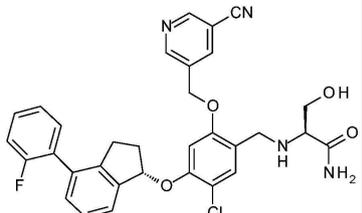
[0466]

	522	2.48
	514.1	2.39
	616.2	2.45

[0467]

	668.1	2.5
	557.2	1.98
	600.2	2.37

[0468]

	<p>644.2</p>	<p>3.97*</p>
	<p>571.2</p>	<p>2.08</p>
	<p>587.2</p>	<p>2.28</p>

[0469]

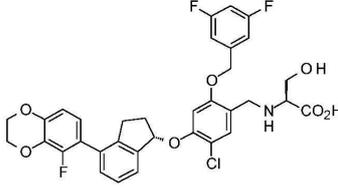
	603.2	2.28
	516.2	2.36
	536.2	2.78

[0470]

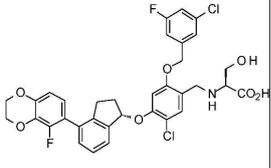
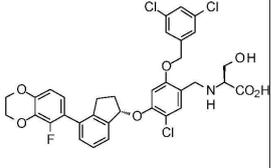
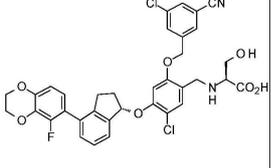
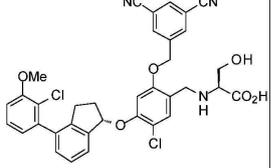
	638.2	2.67
	634.2	2.57

[0471]

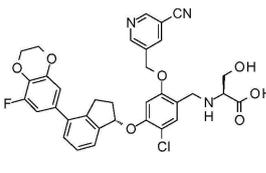
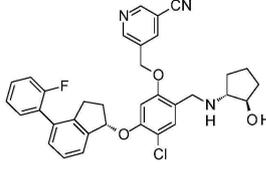
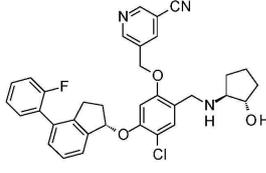
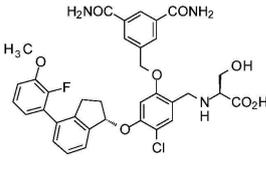
[0472] 표 1C

화합물 구조식	MS: (ES) <i>m/z</i> (M+H)	RP HPLC <i>R_t</i> (min)
	656.1	2.51

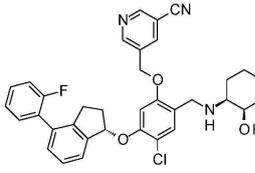
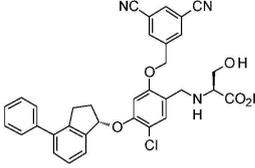
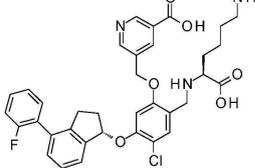
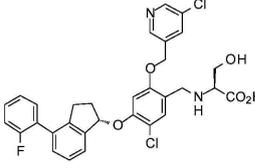
[0473]

	672	2.72
	688	2.81
	679	2.49
	658	2.38

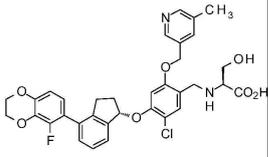
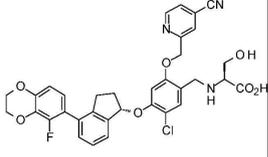
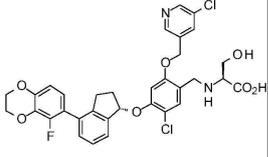
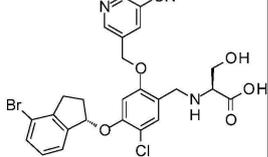
[0474]

	646.1	3.49*
	584.1	2.42
	584.1	2.99
	678.2	1.9

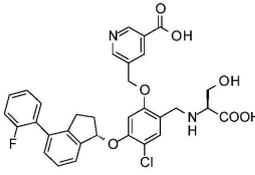
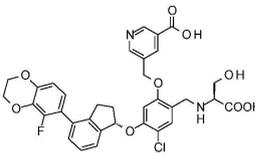
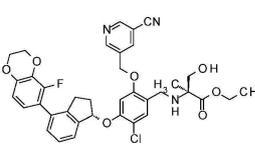
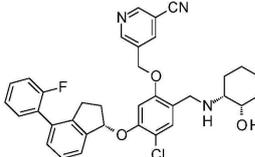
[0475]

	598.2	3.18
	594.2	2.57
	648.2	2.05
	597	2.53

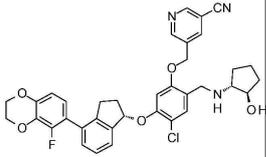
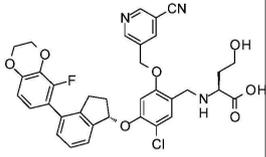
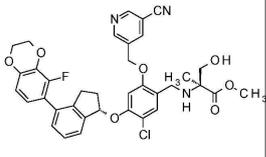
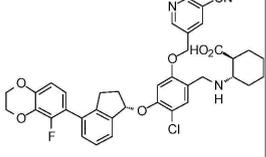
[0476]

	635	1.93
	646.2	2.45
	655	2.49
	572	3.46*

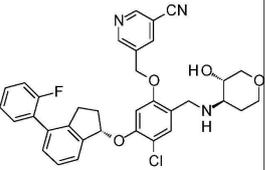
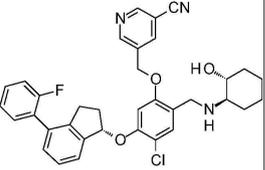
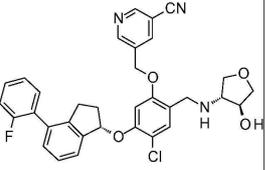
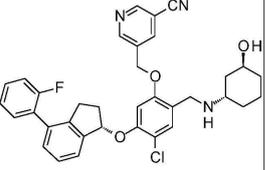
[0477]

	607.2	2.01
	665	2.23
	688.2	4.18*
	598.2	3.12

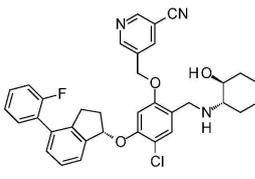
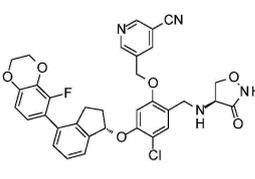
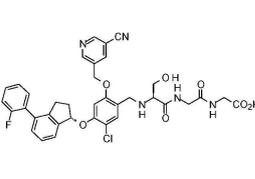
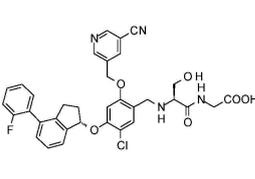
[0478]

	642.1	2.55
	660.1	2.21
	674.1	4.41*
	684.1	2.767

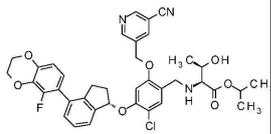
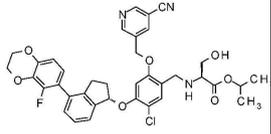
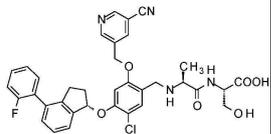
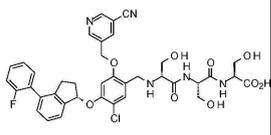
[0479]

	600.1	2.51
	598.2	2.61
	586.2	2.43
	598.2	

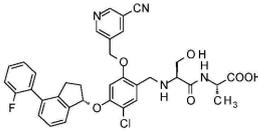
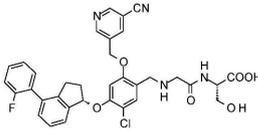
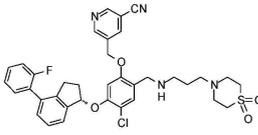
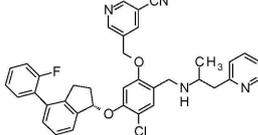
[0480]

	598.2	2.5
	643.2	2.49
	702.2	2.2
	645.1	2.22

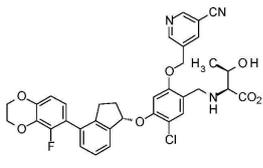
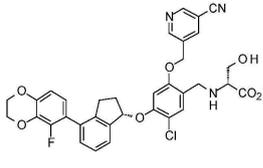
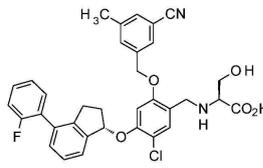
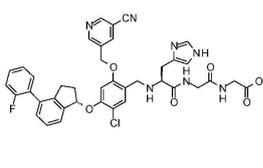
[0481]

	<p>702.1</p>	<p>4.11*</p>
	<p>688.2</p>	<p>2.63</p>
	<p>659.2</p>	<p>2.13</p>
	<p>762.2</p>	<p>2.23</p>

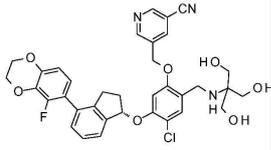
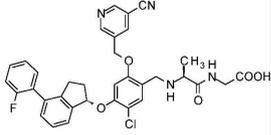
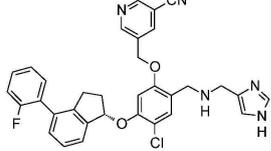
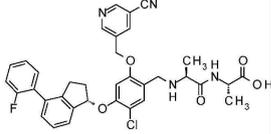
[0482]

	<p>659.2</p>	<p>2.17</p>
	<p>645.1</p>	<p>2.22</p>
	<p>675.1</p>	<p>2.39</p>
	<p>619.2</p>	<p>2.67</p>

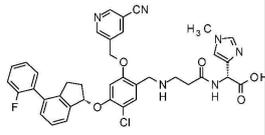
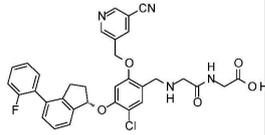
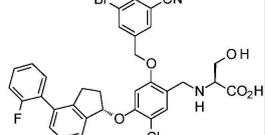
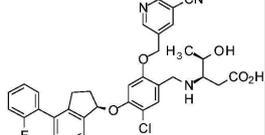
[0483]

	<p>660</p>	<p>2.26</p>
	<p>646.2</p>	<p>2.38</p>
	<p>601.2</p>	<p>2.7</p>
	<p>752.2</p>	<p>2.48</p>

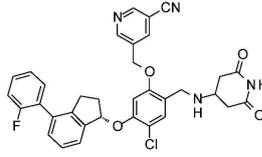
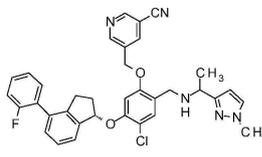
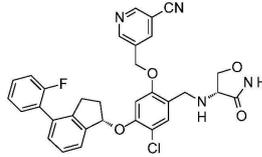
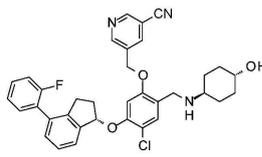
[0484]

	662.2	2.31
	629.2	2.62
	580.1	2.11
	643.2	2.53

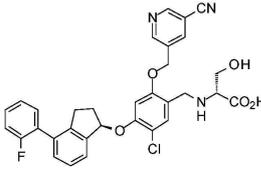
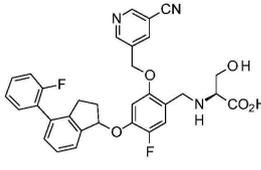
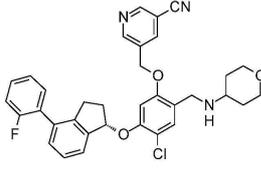
[0485]

	<p>[M+Na]733.2</p>	<p>2.34</p>
	<p>615.1</p>	<p>2.45</p>
	<p>667</p>	<p>2.68</p>
	<p>597 (M-19)</p>	<p>2.72</p>

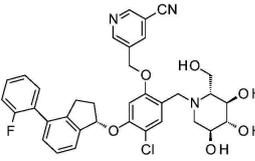
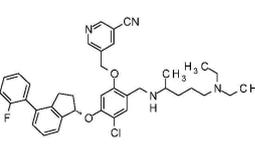
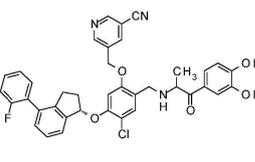
[0486]

	<p>[M+Na] 633.1</p>	<p>2.49</p>
	<p>608.2</p>	<p>2.85</p>
	<p>585.1</p>	<p>2.52</p>
	<p>598.2</p>	<p>2.52</p>

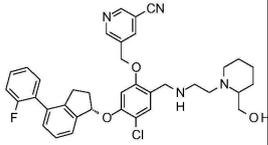
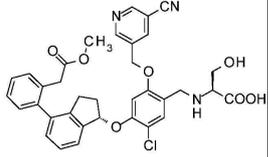
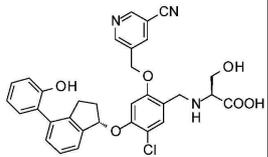
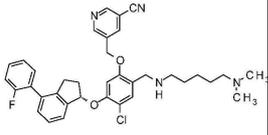
[0487]

	589	2.4
	572.1	2.27
	598.2	2.6
	584.2	2.29

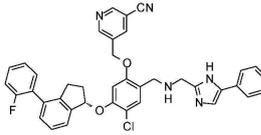
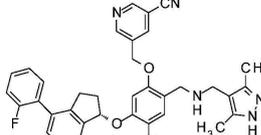
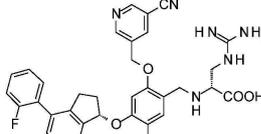
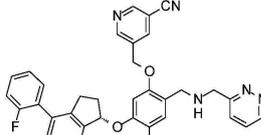
[0488]

	646.2	2.14
	641.3	2.2
	594.1	2.46
	664.2	2.34

[0489]

	<p>641.2</p>	<p>2.04</p>
	<p>642.2</p>	<p>2.28</p>
	<p>586.1</p>	<p>2.02</p>
	<p>613.2</p>	<p>1.99</p>

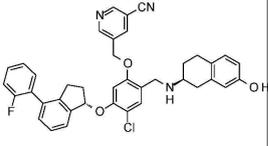
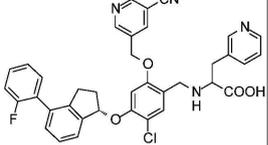
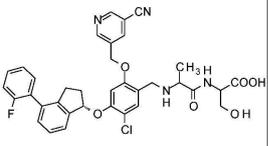
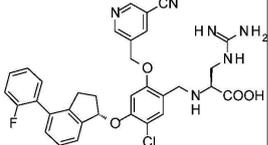
[0490]

	<p>656.2</p>	<p>2.62</p>
	<p>608.2</p>	<p>2.77</p>
	<p>629.2</p>	<p>1.94</p>
	<p>592.2</p>	<p>2.46</p>

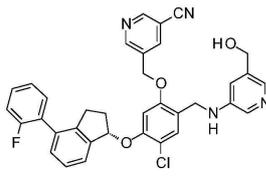
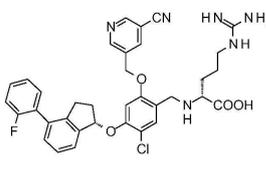
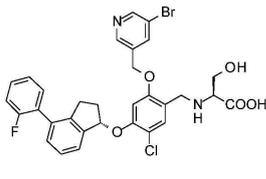
[0491]

	<p>631.2.</p>	<p>2.57</p>
	<p>679.2.</p>	<p>2.04</p>
	<p>643.2</p>	<p>3.35</p>
	<p>659.2.</p>	<p>1.86</p>

[0492]

	649.2.	2.52
	659.2.	2.12
	659.2.	2.12
	629.1.	2.16

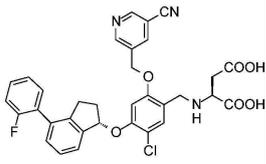
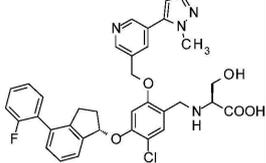
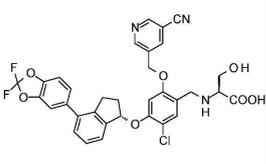
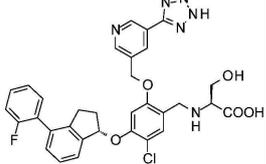
[0494]

	607.2.	2.52
	657.2.	1.64
	600.1.	2.54
	641.0.	2.42

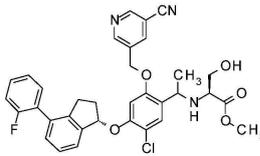
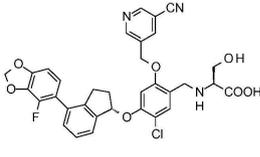
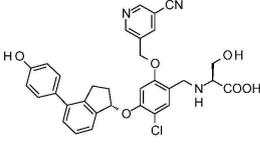
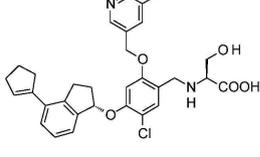
[0495]

	645.1.	2.36
	664.2.	2.34
	638.2.	2.02
	615.1.	2.37

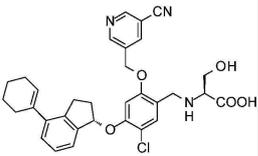
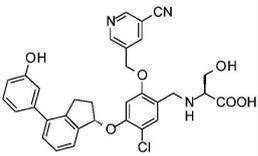
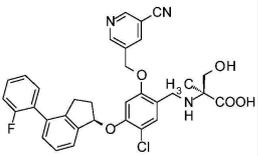
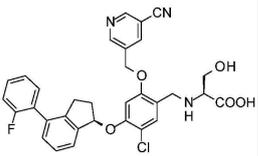
[0496]

	616.1.	2.23
	643.2.	2.35
	650.1	2.66
	631.2.	2.13

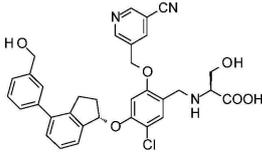
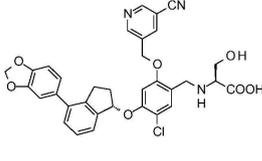
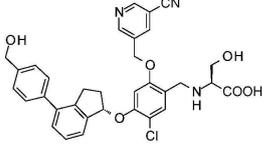
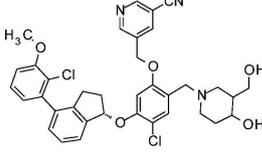
[0497]

	<p>638.1.</p>	<p>2.41</p>
	<p>632.1</p>	<p>2.26</p>
	<p>586.0.</p>	<p>1.99</p>
	<p>560.1.</p>	<p>2.53</p>

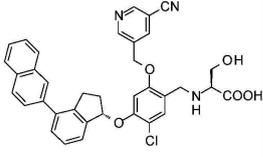
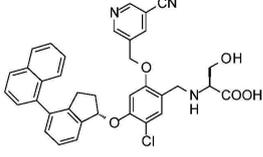
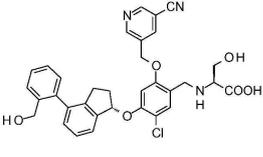
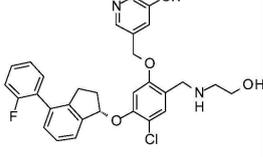
[0498]

	596.1	2.64
	586.1.	1.8
	602.1.	2.27
	588.1.	2.41

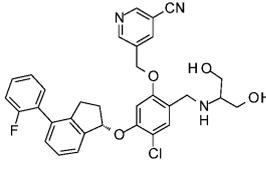
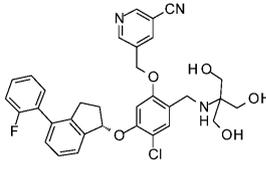
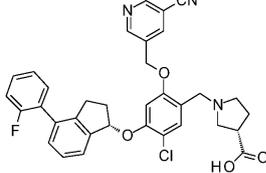
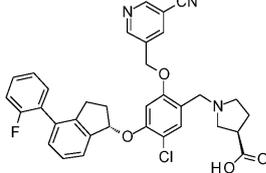
[0500]

	600.1	2.03
	614.1	2.35
	600.1	1.91
	660.1	3.62*

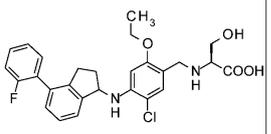
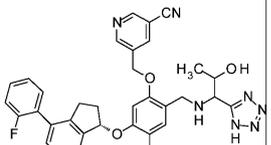
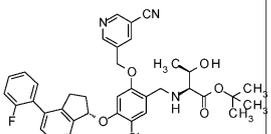
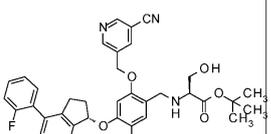
[0501]

	620.1	2.79
	620.1	2.68
	600.0	1.74
	544.2	3.62

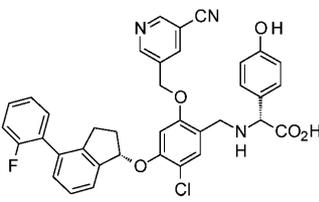
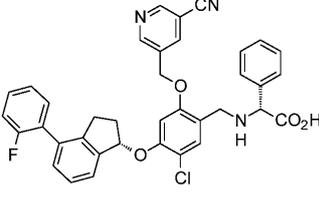
[0502]

	574.2	3.57
	604.1	3.48
	598.2.	2.45
	598.2.	2.32

[0503]

	394.1	4.49*
	626.2	2.38
	658.2	2.58
	644.2	2.78

[0504]

	650.1	2.4
	634.1	2.64

[0505]

[0506] 표 1B 및 표 1C에서 체류 시간의 결정을 위해 사용된 역상 HPLC 조건:

[0507] 컬럼: ZORBAX (SB-C18 2.1 x 50 mm, 5 μm)

[0508] 이동상 A: 95% H₂O, 5% MeCN (0.1% 포름산을 지님)

[0509] 이동상 B: 5% H₂O, 95% MeCN (0.1% 포름산을 지님)

[0510] 유량: 1.0 mL/min

[0511] 구배: 3.5분 내에 20 내지 100% B (*없는 R₁에 대해) 또는 5.5분 내에 20 내지 100% B (*있는 R₁에 대해)

[0512] **실시예 48: 효소-결합 면역흡착 분석 - ELISA**

[0513] 플레이트를 4°C에서 밤새 1 μg/mL의 PBS 중의 인간 PD-L1(R & D로부터 얻음)로 코팅하였다. 그 후, 웰을 37°C에서 1시간 동안 0.05% TWEEN-20을 갖는 PBS(W/V) 중의 2% BSA를 함유하는 PBS로 블로킹하였다. 플레이트를 PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하고 샘플을 ELISA 플레이트에서 희석 배지로 1:5로 희석하였다. 인간 PD-1 및 비오틴 0.3 μg/mL (ACRO Biosystems)를 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. 제2 블록에 37°C에서 10분 동안 PBS(W/V)/0.05% TWEEN-20 중에 2% BSA를 함유하는 PBS를 첨가하고, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. 스트렙타비딘-HRP를 37°C에서 1시간 동안 첨가한 후, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. TMB 기질을 첨가하고 37°C에서 20분 동안 반응시켰다. 정지 용액(2N 수성 H₂SO₄)을 첨가하였다. 흡광도는 마이크로플레이트 분광광도계를 사용하여 450nm에서 판독하였다. 그 결과가 표 2 및 표 3에 나타난다.

[0514] 표 2 및 표 3의 화합물을 실시예에 기술된 방법으로 제조하고, 하기 분석에 따라 평가하였다. 화합물의 IC₅₀을 하기 표 2 및 표 3에 나타내었다:

[0515] +, 20000 nM ≥ IC₅₀ ≥ 500 nM;

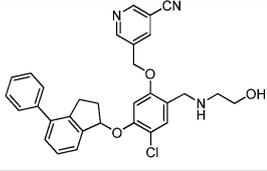
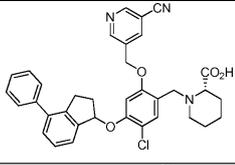
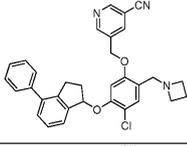
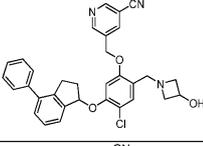
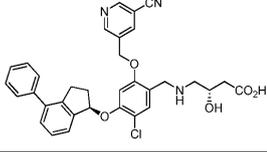
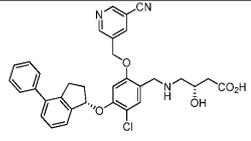
[0516] ++, 500 nM > IC₅₀ ≥ 100 nM;

[0517] +++, 100 nM > IC₅₀.

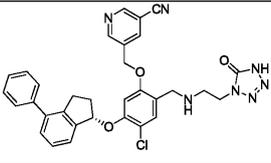
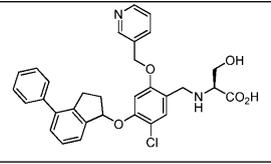
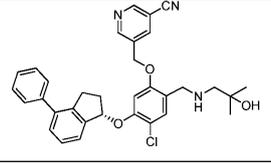
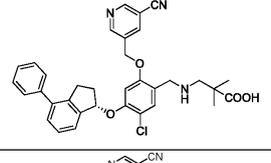
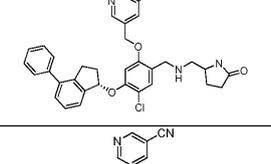
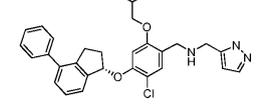
[0518] **표 2**

화합물 번호	화합물 구조식	ELISA IC ₅₀ (nM)
1.001		+++
1.002		++
1.003		+++

[0519]

<p>1.004</p>		<p>+++</p>
<p>1.005</p>		<p>+++</p>
<p>1.006</p>		<p>++</p>
<p>1.007</p>		<p>++</p>
<p>1.008</p>		<p>+++</p>
<p>1.009</p>		<p>+++</p>

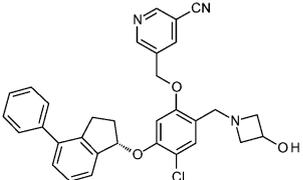
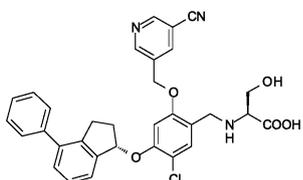
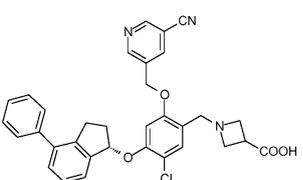
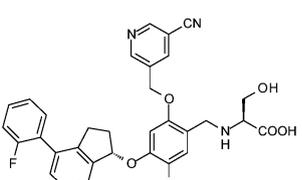
[0520]

1.010		++
1.011		+
1.012		+
1.013		+
1.014		++
1.015		+

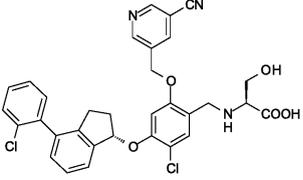
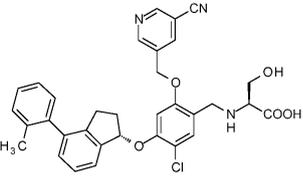
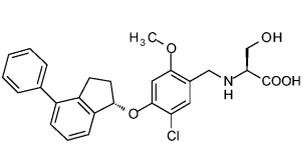
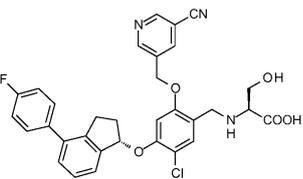
[0521]

화합물 번호	화합물 구조식	ELISA IC ₅₀ (nM)
--------	---------	--------------------------------

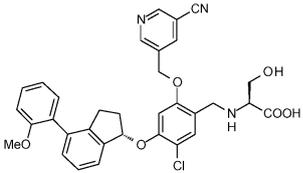
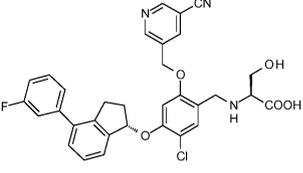
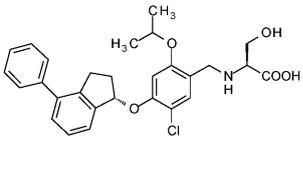
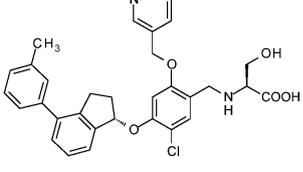
[0522]

<p>2.001</p>		<p>++</p>
<p>2.002</p>		<p>+++</p>
<p>2.003</p>		<p>+++</p>
<p>2.004</p>		<p>+++</p>

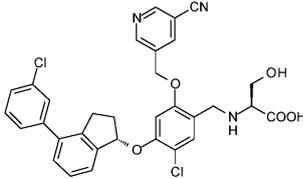
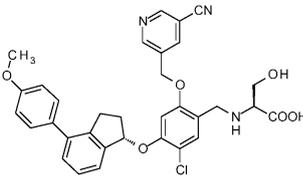
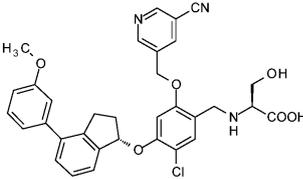
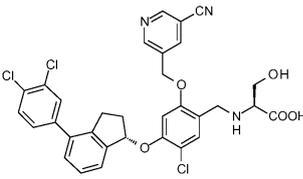
[0523]

<p>2.005</p>		<p>+++</p>
<p>2.006</p>		<p>+++</p>
<p>2.007</p>		<p>++</p>
<p>2.008</p>		<p>++</p>

[0524]

<p>2.009</p>		<p>+</p>
<p>2.010</p>		<p>+++</p>
<p>2.011</p>		<p>+</p>
<p>2.012</p>		<p>+</p>

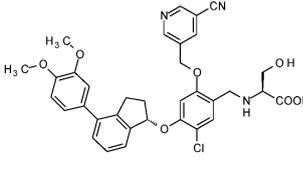
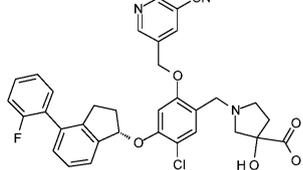
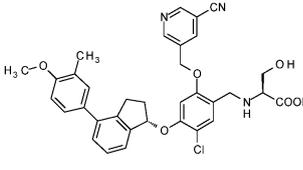
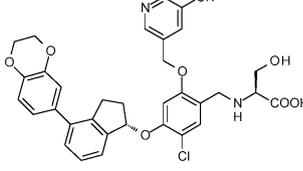
[0525]

<p>2.103</p>		<p>++</p>
<p>2.014</p>		<p>++</p>
<p>2.015</p>		<p>+++</p>
<p>2.016</p>		<p>+</p>

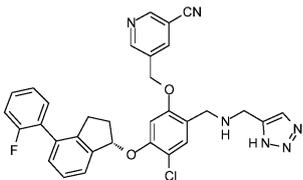
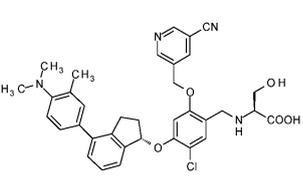
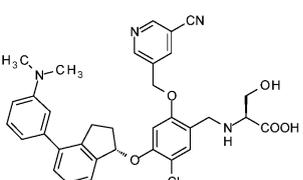
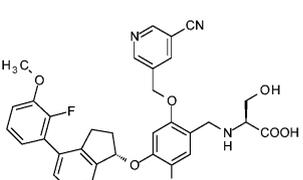
[0526]

2.017		+
2.018		++
2.019		+++
2.020		++

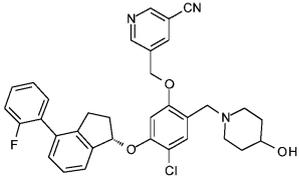
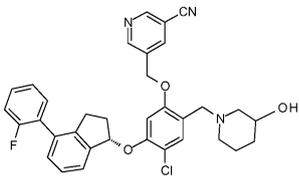
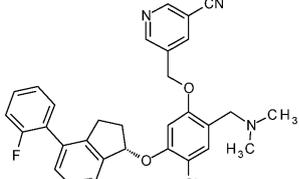
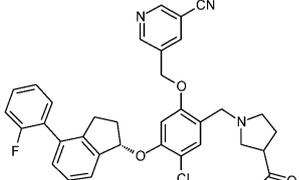
[0527]

<p>2.021</p>		<p>+</p>
<p>2.022</p>		<p>+++</p>
<p>2.023</p>		<p>++</p>
<p>2.024</p>		<p>+++</p>

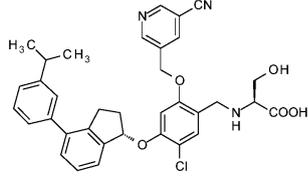
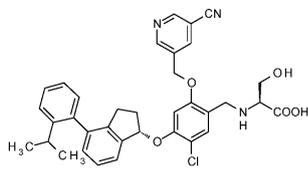
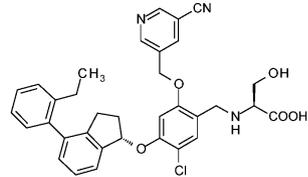
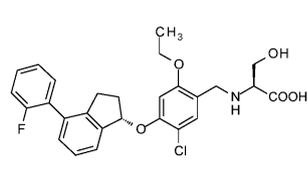
[0528]

<p>2.025</p>		<p>++</p>
<p>2.026</p>		<p>+</p>
<p>2.027</p>		<p>+</p>
<p>2.028</p>		<p>+++</p>

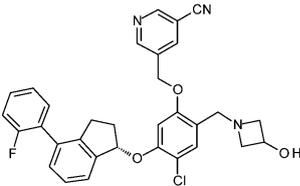
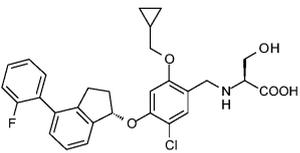
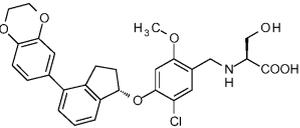
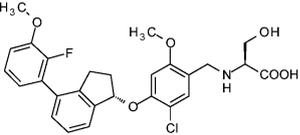
[0529]

<p>2.029</p>		<p>+++</p>
<p>2.030</p>		<p>++</p>
<p>2.031</p>		<p>+++</p>
<p>2.032</p>		<p>+++</p>

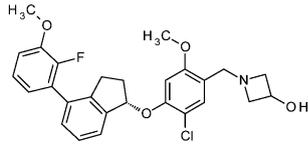
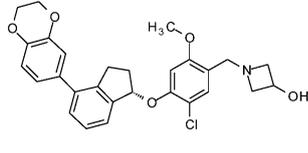
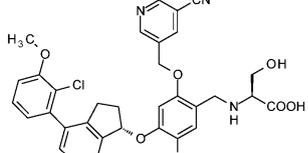
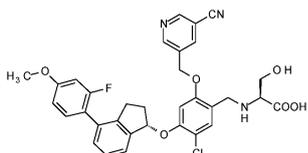
[0530]

<p>2.033</p>		<p>+</p>
<p>2.034</p>		<p>++</p>
<p>2.035</p>		<p>++</p>
<p>2.036</p>		<p>+++</p>

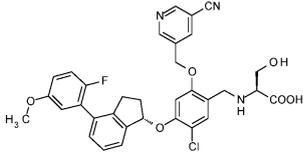
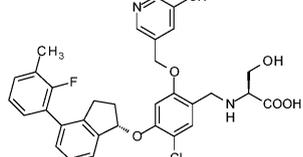
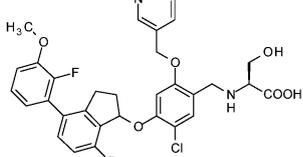
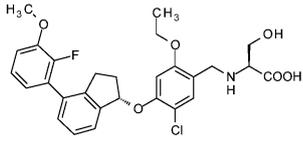
[0531]

<p>2.037</p>		<p>+++</p>
<p>2.038</p>		<p>++</p>
<p>2.039</p>		<p>+++</p>
<p>2.040</p>		<p>+++</p>

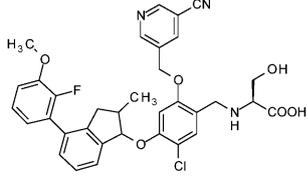
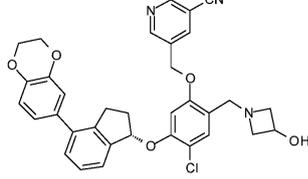
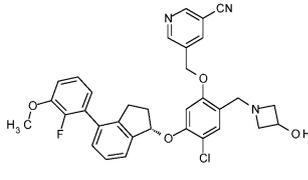
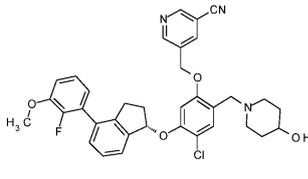
[0532]

<p>2.041</p>		<p>+</p>
<p>2.042</p>		<p>+</p>
<p>2.043</p>		<p>+++</p>
<p>2.044</p>		<p>++</p>

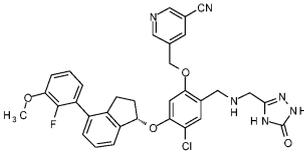
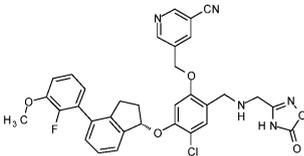
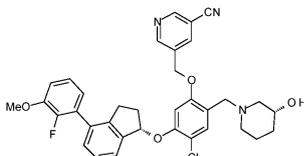
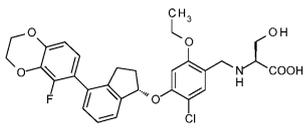
[0533]

<p>2.045</p>		<p>+++</p>
<p>2.046</p>		<p>+++</p>
<p>2.047</p>		<p>+++</p>
<p>2.048</p>		<p>+++</p>

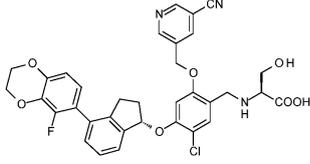
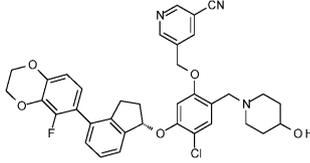
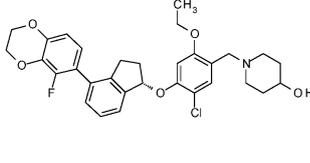
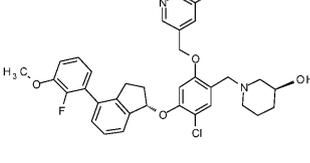
[0534]

<p>2.049</p>		<p>+</p>
<p>2.050</p>		<p>+++</p>
<p>2.051</p>		<p>+++</p>
<p>2.052</p>		<p>++</p>

[0535]

<p>2.053</p>		<p>++</p>
<p>2.054</p>		<p>+</p>
<p>2.055</p>		<p>++</p>
<p>2.056</p>		<p>+++</p>

[0536]

<p>2.057</p>		<p>+++</p>
<p>2.058</p>		<p>+++</p>
<p>2.059</p>		<p>+</p>
<p>2.060</p>		<p>++</p>

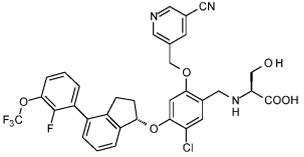
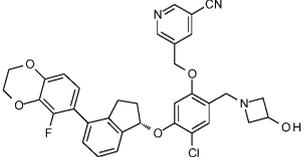
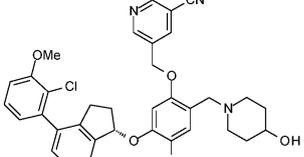
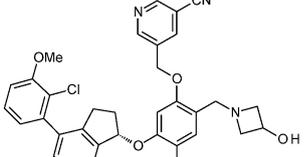
[0537]

<p>2.061</p>		<p>+</p>
<p>2.062</p>		<p>+</p>
<p>2.063</p>		<p>+++</p>
<p>2.064</p>		<p>+++</p>

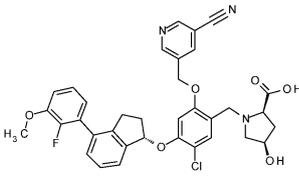
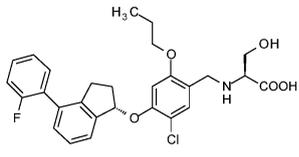
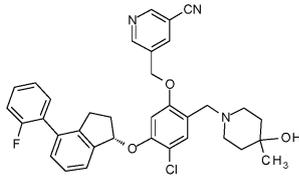
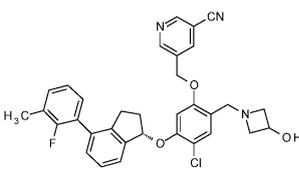
[0538]

<p>2.065</p>		<p>+++</p>
<p>2.066</p>		<p>+</p>
<p>2.067</p>		<p>+++</p>
<p>2.068</p>		<p>++</p>

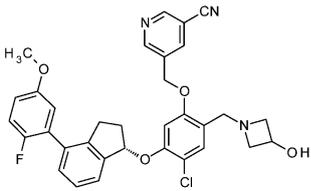
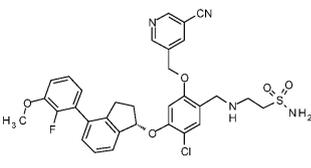
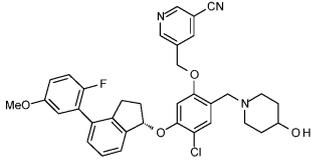
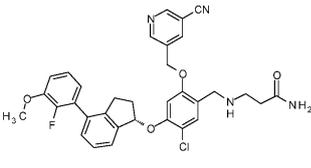
[0539]

<p>2.069</p>		<p>+</p>
<p>2.070</p>		<p>+++</p>
<p>2.071</p>		<p>++</p>
<p>2.072</p>		<p>++</p>

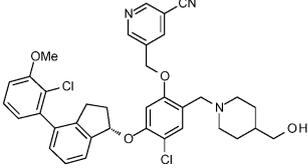
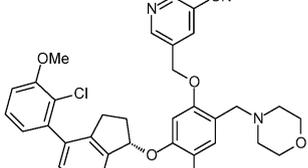
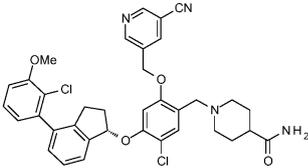
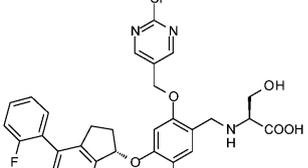
[0540]

<p>2.073</p>		<p>+++</p>
<p>2.074</p>		<p>++</p>
<p>2.075</p>		<p>++</p>
<p>2.076</p>		<p>++</p>

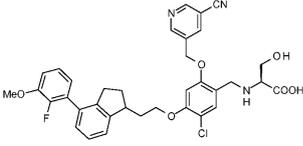
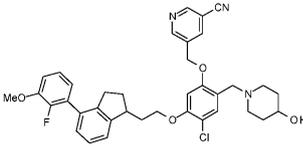
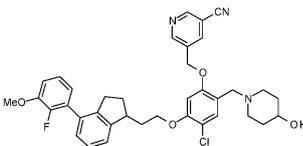
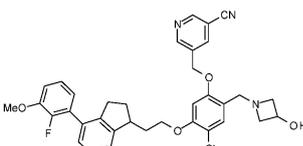
[0541]

<p>2.077</p>		<p>++</p>
<p>2.078</p>		<p>+</p>
<p>2.079</p>		<p>++</p>
<p>2.080</p>		<p>++</p>

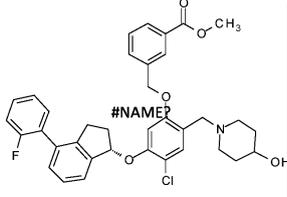
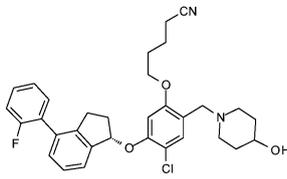
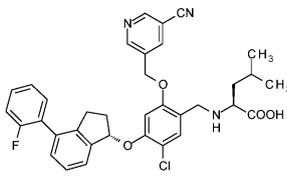
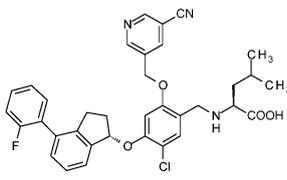
[0542]

<p>2.081</p>		<p>++</p>
<p>2.082</p>		<p>+</p>
<p>2.083</p>		<p>++</p>
<p>2.084</p>		<p>+++</p>

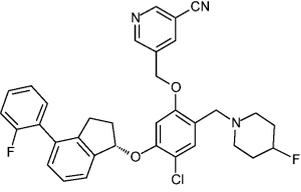
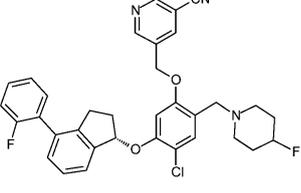
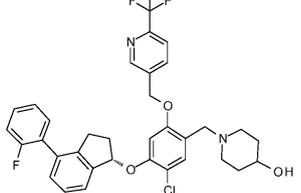
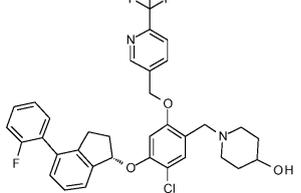
[0543]

<p>2.085</p>		<p>+</p>
<p>2.086</p>		<p>+</p>
<p>2.087</p>		<p>+</p>
<p>2.088</p>		<p>+</p>

[0544]

<p>2.089</p>		<p>+</p>
<p>2.090</p>		<p>++</p>
<p>2.091</p>		<p>++</p>
<p>2.092</p>		<p>++</p>

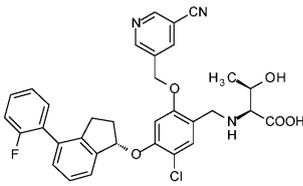
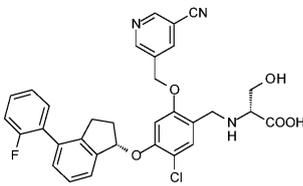
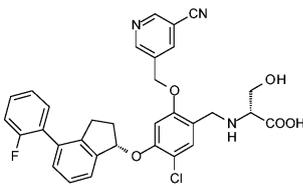
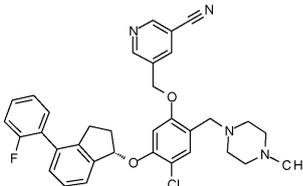
[0545]

2.093		+
2.094		++
2.095		+
2.096		+

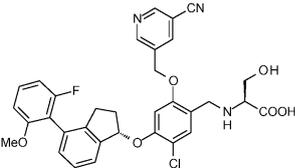
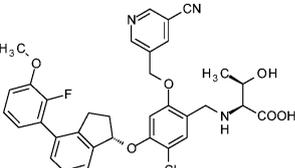
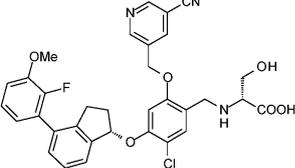
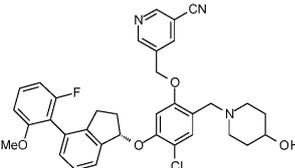
[0546]

2.097		+
2.098		+++
2.099		+++
2.100		+++

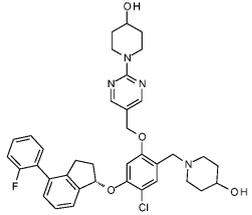
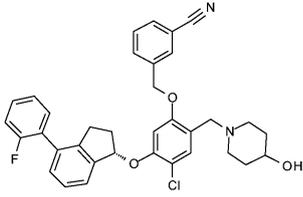
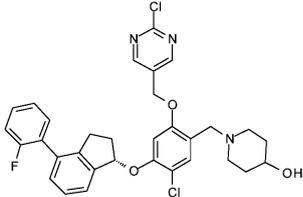
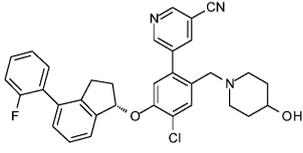
[0547]

<p>2.101</p>		<p>+++</p>
<p>2.102</p>		<p>+++</p>
<p>2.103</p>		<p>+++</p>
<p>2.104</p>		<p>+</p>

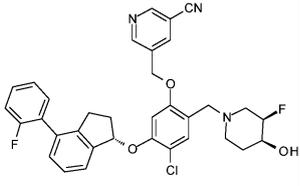
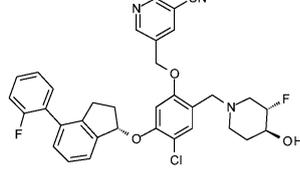
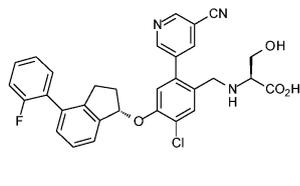
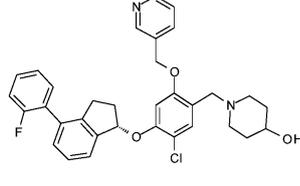
[0548]

<p>2.105</p>		<p>++</p>
<p>2.106</p>		<p>+++</p>
<p>2.107</p>		<p>+++</p>
<p>2.108</p>		<p>+</p>

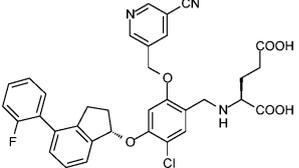
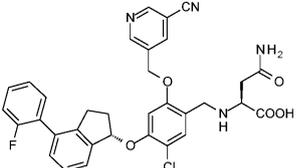
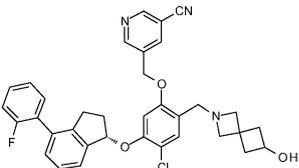
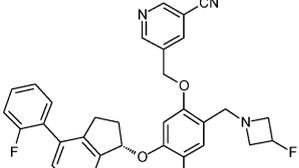
[0549]

<p>2.109</p>		<p>+</p>
<p>2.110</p>		<p>+</p>
<p>2.111</p>		<p>++</p>
<p>2.112</p>		<p>+</p>

[0550]

<p>2.113</p>		<p>+</p>
<p>2.114</p>		<p>+</p>
<p>2.115</p>		<p>+++</p>
<p>2.116</p>		<p>+</p>

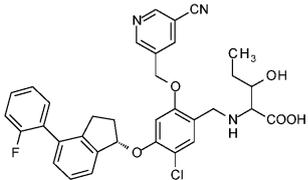
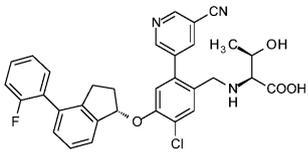
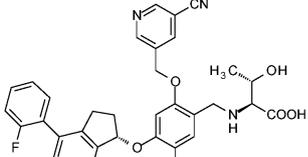
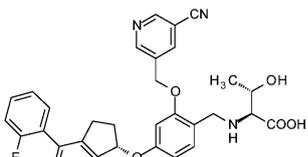
[0551]

<p>2.117</p>		<p>+++</p>
<p>2.118</p>		<p>+++</p>
<p>2.119</p>		<p>++</p>
<p>2.120</p>		<p>+</p>

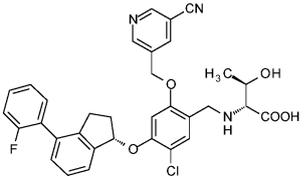
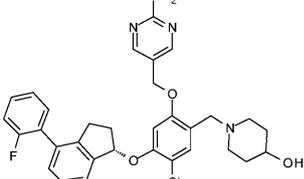
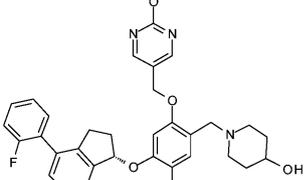
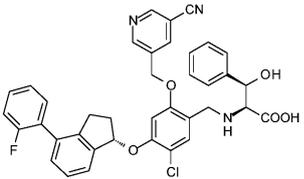
[0552]

<p>2.121</p>		<p>++</p>
<p>2.122</p>		<p>+++</p>
<p>2.123</p>		<p>++</p>
<p>2.124</p>		<p>+</p>

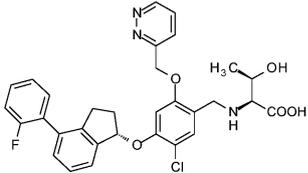
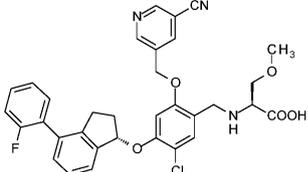
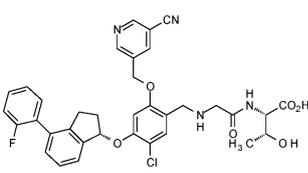
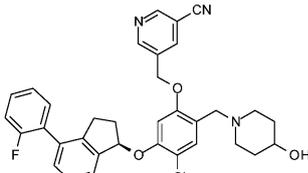
[0553]

2.125		+++
2.126		++
2.127		+++
2.128		+++

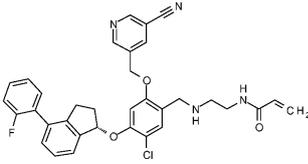
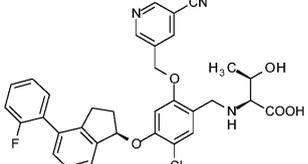
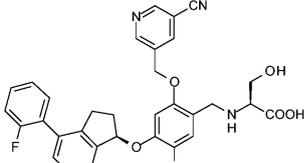
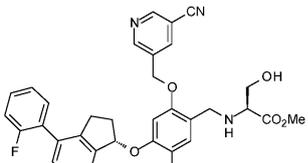
[0554]

<p>2.129</p>		<p>+++</p>
<p>2.130</p>		<p>++</p>
<p>2.131</p>		<p>++</p>
<p>2.132</p>		<p>++</p>

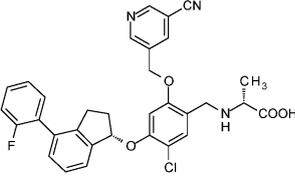
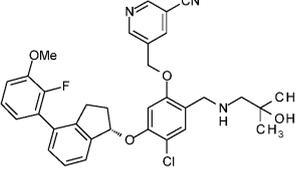
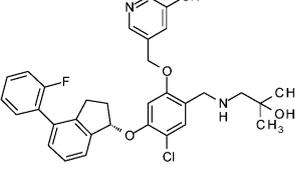
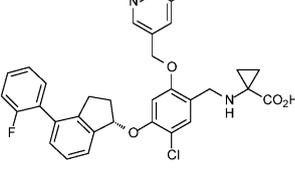
[0555]

<p>2.133</p>		<p>++</p>
<p>2.134</p>		<p>+++</p>
<p>2.135</p>		<p>++</p>
<p>2.136</p>		<p>++</p>

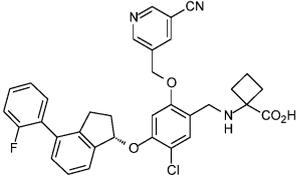
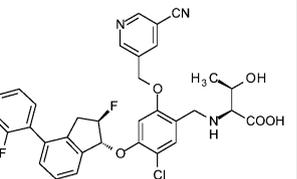
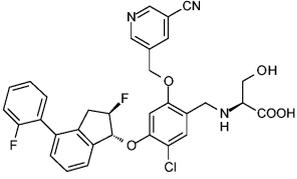
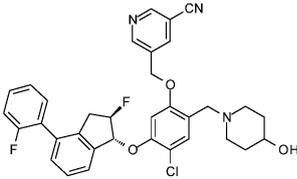
[0556]

<p>2.137</p>		<p>++</p>
<p>2.138</p>		<p>+++</p>
<p>2.139</p>		<p>+++</p>
<p>2.140</p>		<p>+++</p>

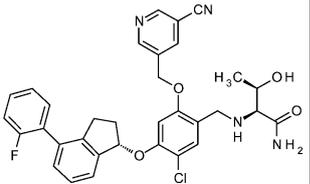
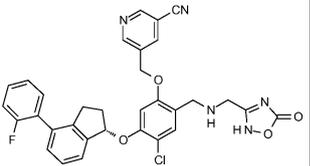
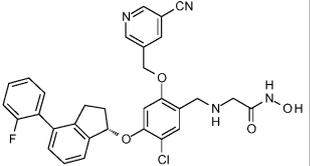
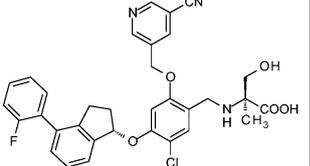
[0557]

<p>2.141</p>		<p>+++</p>
<p>2.142</p>		<p>++</p>
<p>2.143</p>		<p>++</p>
<p>2.144</p>		<p>+++</p>

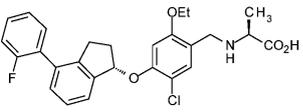
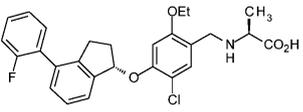
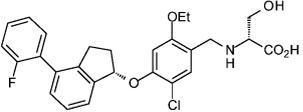
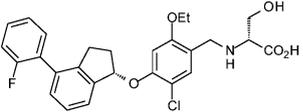
[0558]

<p>2.145</p>		<p>+++</p>
<p>2.146</p>		<p>+++</p>
<p>2.147</p>		<p>+++</p>
<p>2.148</p>		<p>+</p>

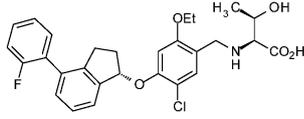
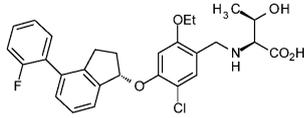
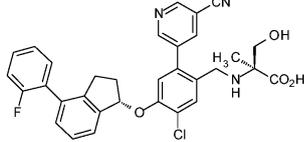
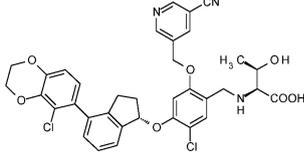
[0559]

2.149		++
2.150		++
2.151		+
2.152		+++

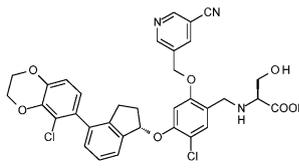
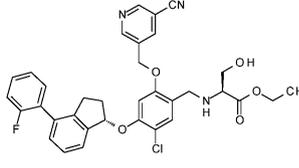
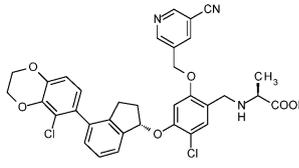
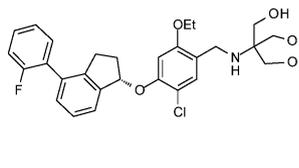
[0560]

<p>2.153</p>		<p>++</p>
<p>2.154</p>		<p>++</p>
<p>2.155</p>		<p>++</p>
<p>2.156</p>		<p>++</p>

[0561]

<p>2.157</p>		<p>++</p>
<p>2.158</p>		<p>++</p>
<p>2.159</p>		<p>+++</p>
<p>2.160</p>		<p>+++</p>

[0562]

<p>2.161</p>		<p>+++</p>
<p>2.162</p>		<p>+</p>
<p>2.163</p>		<p>++</p>
<p>2.164</p>		<p>+++</p>

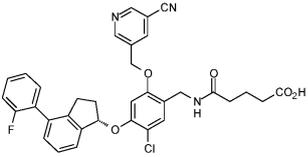
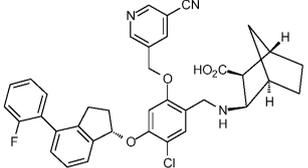
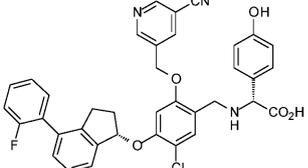
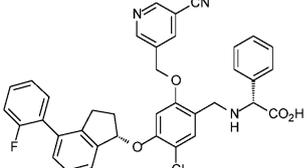
[0563]

<p>2.165</p>		<p>+++</p>
<p>2.166</p>		<p>++</p>
<p>2.167</p>		<p>++</p>
<p>2.168</p>		<p>++</p>

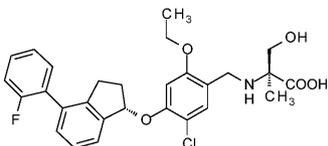
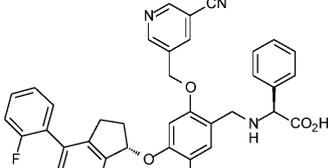
[0564]

<p>2.169</p>		<p>+</p>
<p>2.170</p>		<p>+</p>
<p>2.171</p>		<p>++</p>
<p>2.172</p>		<p>+</p>

[0565]

2.173		+
2.174		+
2.175		++
2.176		+++

[0566]

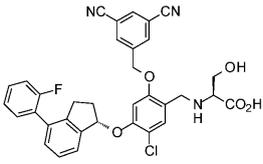
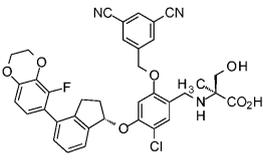
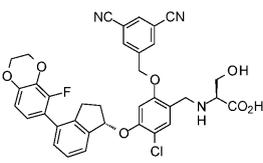
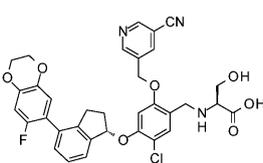
2.177		++
2.178		++

[0567]

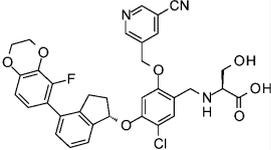
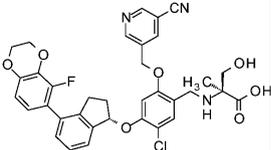
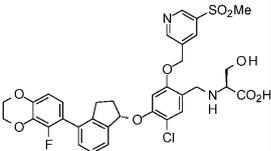
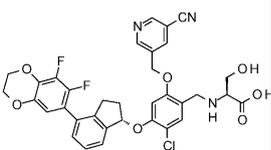
[0568] 표 3: 구조식 및 활성

화합물 번호	화합물 구조식	ELISA IC ₅₀ (nM)
3.001		+++
3.002		+++
3.003		+++

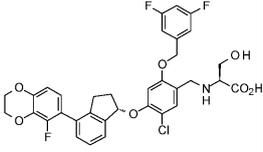
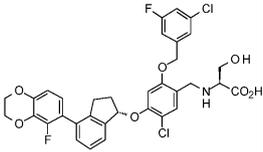
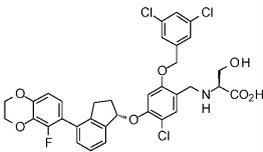
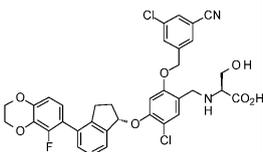
[0569]

3.004		+++
3.005		+++
3.006		+++
3.007		+++

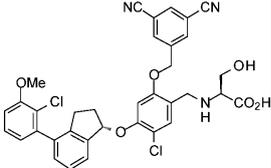
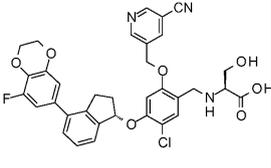
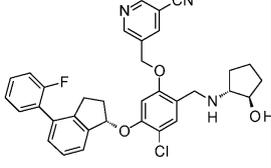
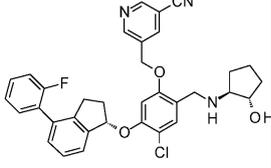
[0570]

<p>3.008</p>		<p>+++</p>
<p>3.009</p>		<p>+++</p>
<p>3.010</p>		<p>+++</p>
<p>3.011</p>		<p>+++</p>

[0571]

<p>3.012</p>		<p>+</p>
<p>3.013</p>		<p>+</p>
<p>3.014</p>		<p>+</p>
<p>3.015</p>		<p>+++</p>

[0572]

<p>3.016</p>		<p>+++</p>
<p>3.017</p>		<p>+++</p>
<p>3.018</p>		<p>+++</p>
<p>3.019</p>		<p>+++</p>

[0573]

<p>3.020</p>		<p>+++</p>
<p>3.021</p>		<p>+++</p>
<p>3.022</p>		<p>+++</p>
<p>3.023</p>		<p>++</p>

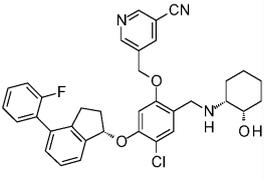
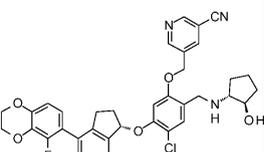
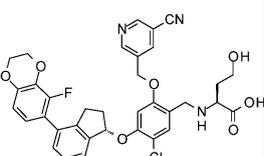
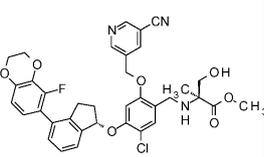
[0574]

<p>3.024</p>		<p>+++</p>
<p>3.025</p>		<p>+++</p>
<p>3.026</p>		<p>+++</p>
<p>3.027</p>		<p>+++</p>

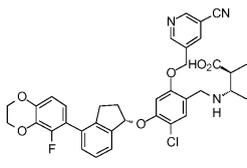
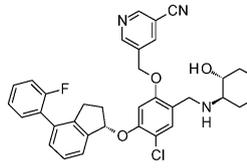
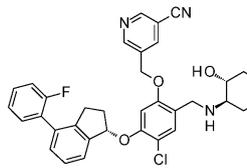
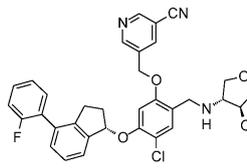
[0575]

<p>3.028</p>		<p>+</p>
<p>3.029</p>		<p>++</p>
<p>3.030</p>		<p>++</p>
<p>3.031</p>		<p>++</p>

[0576]

<p>3.032</p>		<p>+++</p>
<p>3.033</p>		<p>+++</p>
<p>3.034</p>		<p>+++</p>
<p>3.035</p>		<p>++</p>

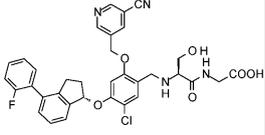
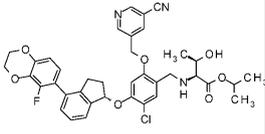
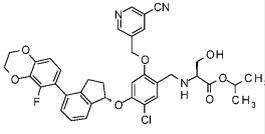
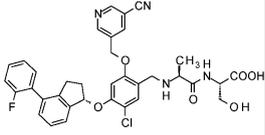
[0577]

<p>3.036</p>		<p>++</p>
<p>3.037</p>		<p>+++</p>
<p>3.038</p>		<p>+++</p>
<p>3.039</p>		<p>+++</p>

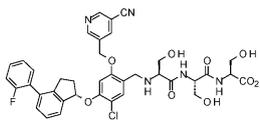
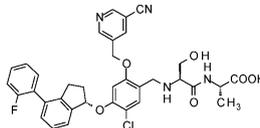
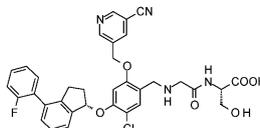
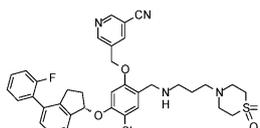
[0578]

<p>3.040</p>		<p>+++</p>
<p>3.041</p>		<p>+++</p>
<p>3.042</p>		<p>+</p>
<p>3.043</p>		<p>+++</p>

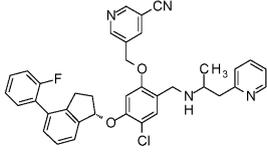
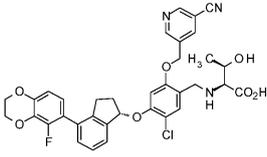
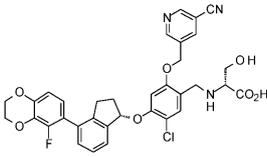
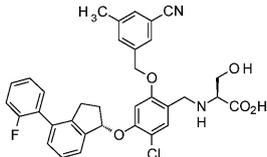
[0579]

<p>3.044</p>		<p>+++</p>
<p>3.045</p>		<p>+</p>
<p>3.046</p>		<p>+</p>
<p>3.047</p>		<p>+++</p>

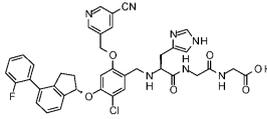
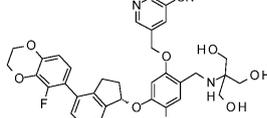
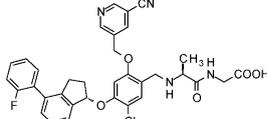
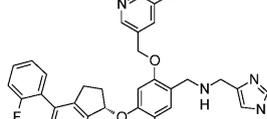
[0580]

<p>3.048</p>		<p>+++</p>
<p>3.049</p>		<p>+++</p>
<p>3.050</p>		<p>++</p>
<p>3.051</p>		<p>++</p>

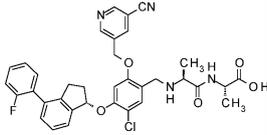
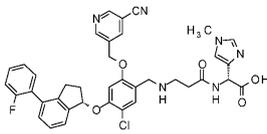
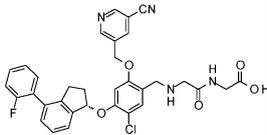
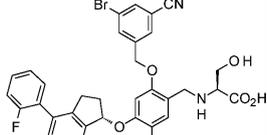
[0581]

<p>3.052</p>		<p>++</p>
<p>3.053</p>		<p>+++</p>
<p>3.054</p>		<p>+++</p>
<p>3.055</p>		<p>++</p>

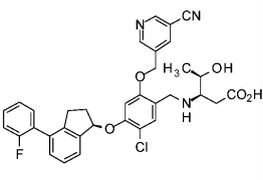
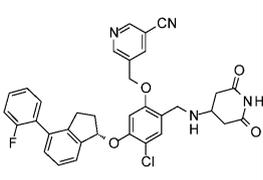
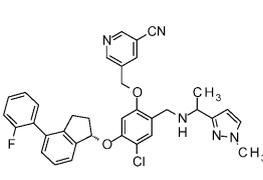
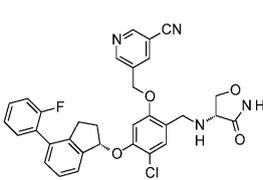
[0582]

<p>3.056</p>		<p>+</p>
<p>3.057</p>		<p>+++</p>
<p>3.058</p>		<p>++</p>
<p>3.059</p>		<p>+++</p>

[0583]

<p>3.060</p>		<p>+++</p>
<p>3.061</p>		<p>++</p>
<p>3.062</p>		<p>+++</p>
<p>3.063</p>		<p>+++</p>

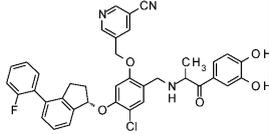
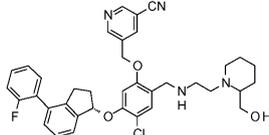
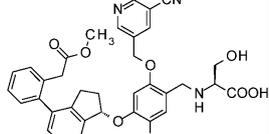
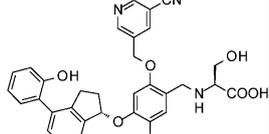
[0584]

<p>3.064</p>		<p>+</p>
<p>3.065</p>		<p>+</p>
<p>3.066</p>		<p>++</p>
<p>3.067</p>		<p>+</p>

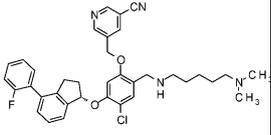
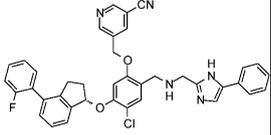
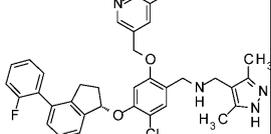
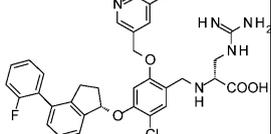
[0585]

<p>3.068</p>		<p>+++</p>
<p>3.069</p>		<p>+++</p>
<p>3.070</p>		<p>+++</p>
<p>3.071</p>		<p>+++</p>

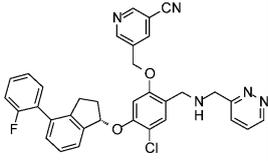
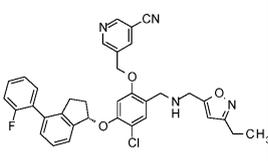
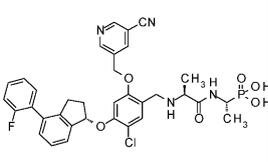
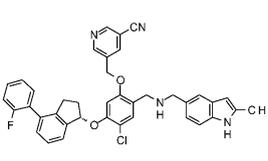
[0586]

<p>3.076</p>		<p>++</p>
<p>3.077</p>		<p>++</p>
<p>3.078</p>		<p>+</p>
<p>3.079</p>		<p>++</p>

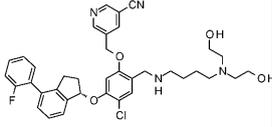
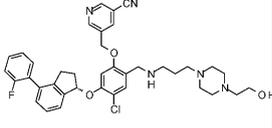
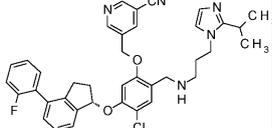
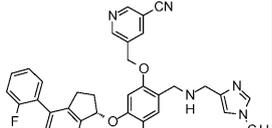
[0588]

<p>3.080</p>		<p>+++</p>
<p>3.081</p>		<p>+</p>
<p>3.082</p>		<p>++</p>
<p>3.083</p>		<p>+++</p>

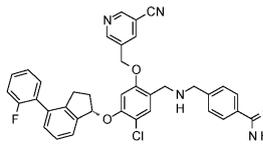
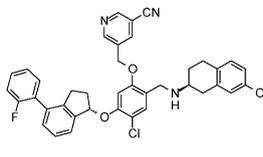
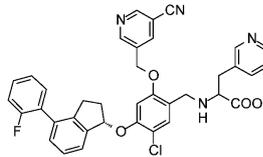
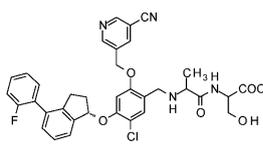
[0589]

<p>3.084</p>		<p>+++</p>
<p>3.085</p>		<p>+</p>
<p>3.086</p>		<p>+++</p>
<p>3.087</p>		<p>+</p>

[0590]

<p>3.088</p>		<p>++</p>
<p>3.089</p>		<p>++</p>
<p>3.090</p>		<p>++</p>
<p>3.091</p>		<p>+++</p>

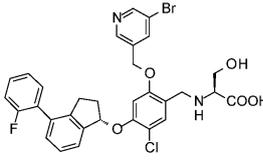
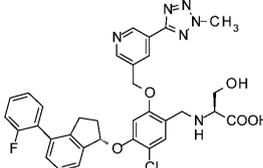
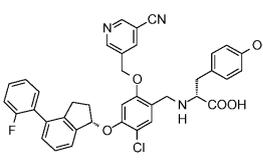
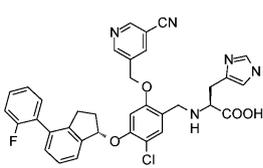
[0591]

<p>3.092</p>		<p>++</p>
<p>3.093</p>		<p>++</p>
<p>3.094</p>		<p>+++</p>
<p>3.095</p>		<p>+++</p>

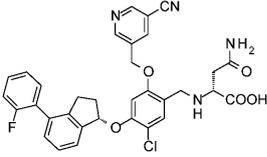
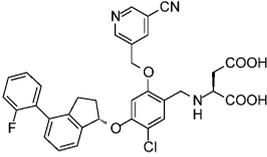
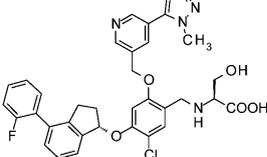
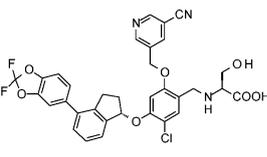
[0592]

<p>3.096</p>		<p>++</p>
<p>3.097</p>		<p>+</p>
<p>3.098</p>		<p>++</p>
<p>3.099</p>		<p>++</p>

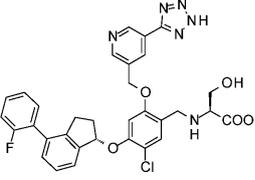
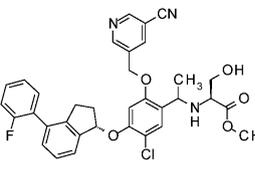
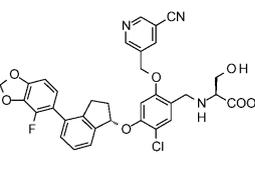
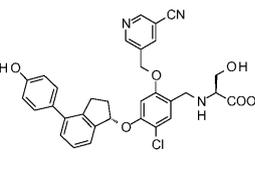
[0593]

<p>3.100</p>		<p>+++</p>
<p>3.101</p>		<p>++</p>
<p>3.102</p>		<p>+</p>
<p>3.103</p>		<p>++</p>

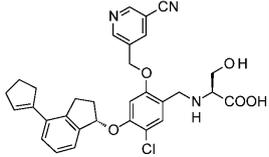
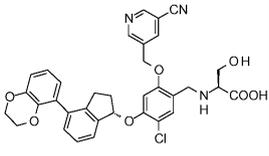
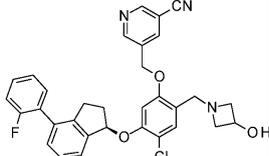
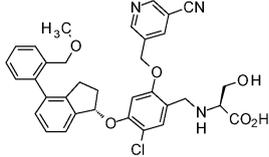
[0594]

<p>3.104</p>		<p>+++</p>
<p>3.105</p>		<p>++</p>
<p>3.106</p>		<p>++</p>
<p>3.107</p>		<p>+</p>

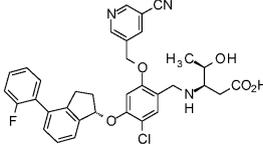
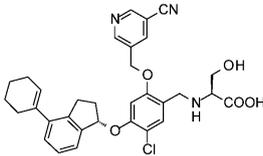
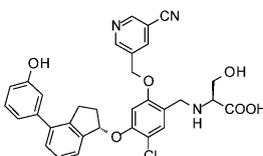
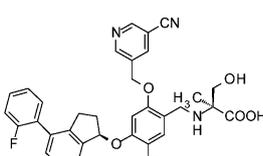
[0595]

<p>3.108</p>		<p>++</p>
<p>3.109</p>		<p>+</p>
<p>3.110</p>		<p>+++</p>
<p>3.111</p>		<p>+</p>

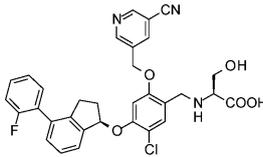
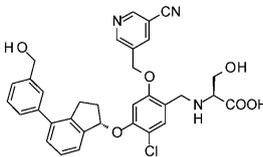
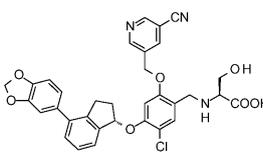
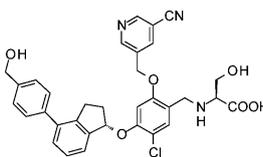
[0596]

<p>3.112</p>		<p>++</p>
<p>3.113</p>		<p>+</p>
<p>3.114</p>		<p>+</p>
<p>3.115</p>		<p>+</p>

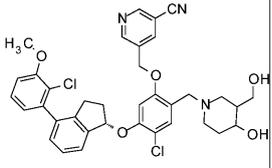
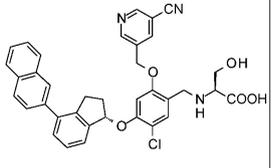
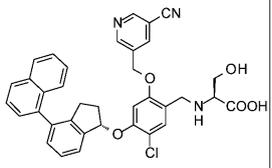
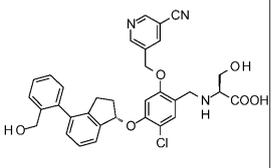
[0597]

<p>3.116</p>		<p>+</p>
<p>3.117</p>		<p>+++</p>
<p>3.118</p>		<p>+++</p>
<p>3.119</p>		<p>+++</p>

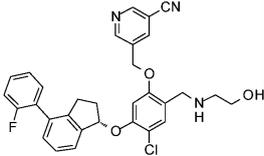
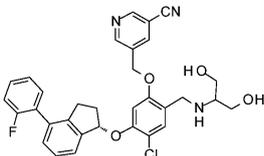
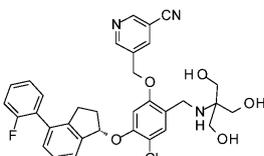
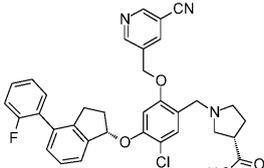
[0598]

<p>3.120</p>		<p>+++</p>
<p>3.121</p>		<p>+</p>
<p>3.122</p>		<p>+++</p>
<p>3.123</p>		<p>+</p>

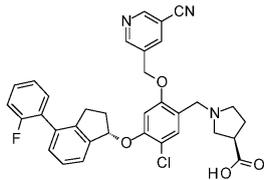
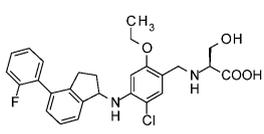
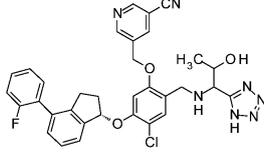
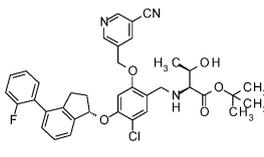
[0599]

<p>3.124</p>		<p>++</p>
<p>3.125</p>		<p>+</p>
<p>3.126</p>		<p>++</p>
<p>3.127</p>		<p>+++</p>

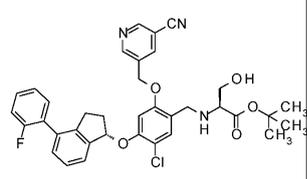
[0600]

<p>3.128</p>		<p>+++</p>
<p>3.129</p>		<p>+++</p>
<p>3.130</p>		<p>+++</p>
<p>3.131</p>		<p>+++</p>

[0601]

3.132		+++
3.133		++
3.134		+++
3.135		+

[0602]

3.136		+
-------	---	---

[0603]