(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월28일
(11) 등록번호 10-2171315
(24) 등록일자 2020년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/79 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01) *C07D 213/803* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 213/79 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7037296(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년06월05일
심사청구일자 2020년01월03일
(85) 번역문제출일자 2019년12월17일
(65) 공개번호 10-2019-0141805
(43) 공개일자 2019년12월24일
(62) 원출원 특허 10-2019-7007630
원출원일자(국제) 2012년06월05일
심사청구일자 2019년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/040833
(87) 국제공개번호 WO 2012/170377
국제공개일자 2012년12월13일
(30) 우선권주장
61/493,536 2011년06월06일 미국(US)

(73) 특허권자
아케비아 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 245 스위트 1100
(72) 발명자
란씨어, 크리스토퍼, 엠.
캐나다 온타리오 L7M 3YA, 버링턴, 3326 애버딘 애비뉴
고린, 보리스
캐나다 온타리오 L6H 6A8, 오크빌, 2313 그랜드 라빈 드라이브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

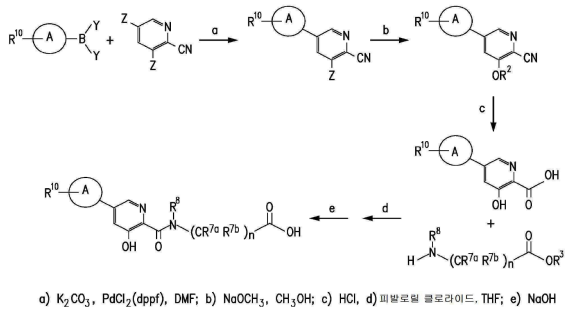
전체 청구항 수 : 총 20 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **[(3-히드록시피리딘-2-카보닐)아미노]알칸산, 에스테르 및 아미드의 제조공정**

(57) 요 약

[(3-히드록시피리딘-2-카보닐)아미노]-알칸산, 유도체, 그 중에서도, 5-아릴 치환 및 5-헤테로아릴 치환 [(3-히드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산의 제조공정이 개시되어 있다. 또한, [(3-히드록시피리딘-2-카보닐)-아미노]아세트산의 프로드러그, 예를 들어, [(3-히드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 에스테르 및 {[3-히드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 아미드의 제조방법이 개시되어 있다. 상기 개시된 화합물들은 프로릴 히드록실라아제 억제제로서 또는 프로릴 히드록실라아제 억제가 요구되는 질환의 치료에 유용하다.

대 표 도



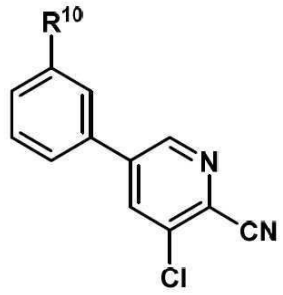
(52) CPC특허분류
B01J 31/24 (2019.01)
C07D 213/803 (2013.01)
C07D 213/81 (2013.01)
B01J 2531/824 (2013.01)
(72) 발명자
오우데네스, 잔
캐나다 온타리오 L4G 6W6, 오로라, 12 우드센드 크레센트
딕슨, 크레이그, 에드워드
캐나다 온타리오 L1M 0G7, 브루클린, 30 코비넬리 드라이브
루, 앨런, 퀴그보
캐나다 온타리오 L5M 7W4, 미씨싸우가, 5120 오스카 피터슨불러바드
콥, 제임스, 덴스모어
미국 인디애나 46143, 그린우드, 1430 사우스 루넌 로드
자누스, 존, 마이클
미국 오하이오 45069, 웨스트 체스터, 7385 데저트 스프링스 코트

명 세 서

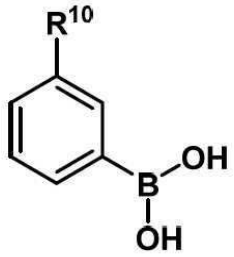
청구범위

청구항 1

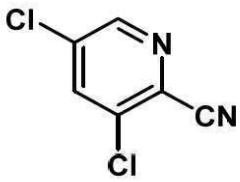
하기 화학식을 갖는 화합물의 제조 방법으로서,



촉매 존재 하에서, 메타 치환된 아릴 보론산:



과 3,5-디클로로-2-시아노피리딘:



을 반응시키는 단계를 포함하고,

여기에서 R^{10}은 Cl 또는 Br인, 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐(II)인 것인, 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

반응은 염기 존재 하에서 수행되는 것인, 제조 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

염기는 LiOH, NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, 또는 $CaCO_3$ 인 것인, 제조 방법.

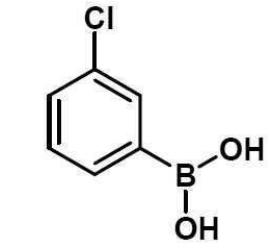
청구항 5

제4항에 있어서,

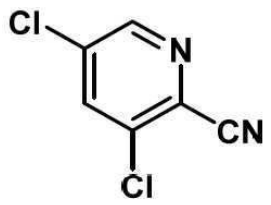
염기는 K_2CO_3 인 것인, 제조 방법.

청구항 6

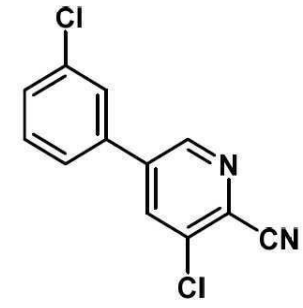
촉매 존재 하에서, (3-클로로페닐)보론산:



을 3,5-디클로로-2-시아노피리딘:



과 반응시켜, 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘:



을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐(II)인 것인, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

반응은 염기 존재 하에서 수행되는 것인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

염기는 LiOH, NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, 또는 $CaCO_3$ 인 것인, 방법.

청구항 10

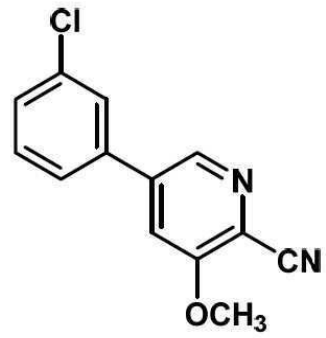
제9항에 있어서,

염기는 K_2CO_3 인 것인, 방법.

청구항 11

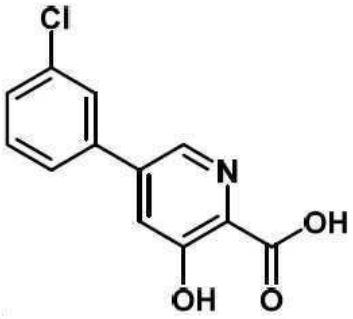
제6항에 있어서,

5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘을 소듐 메톡사이드와 반응시켜 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘:



을 형성하는 단계;

5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘을 브롬화수소산과 반응시켜 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산:

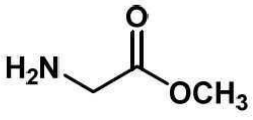


을 형성하는 단계를 더 포함하는 방법.

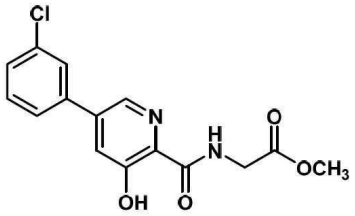
청구항 12

제11항에 있어서,

커플링 시약의 존재 하에서, 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산을 글리신 메틸 에스테르:



와 반응시켜, 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트:



를 형성하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

커플링 시약은 카보닐디이미다졸(CDI), 디시클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), 에틸-(N',N'-디메틸아미노)프로필카보디이미드(EDC), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라에틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), O-(6-클로로벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU), O-(3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(TDBTU), 또는 3-(디에틸포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3*H*)-온(DEPBT)인 것인, 방법.

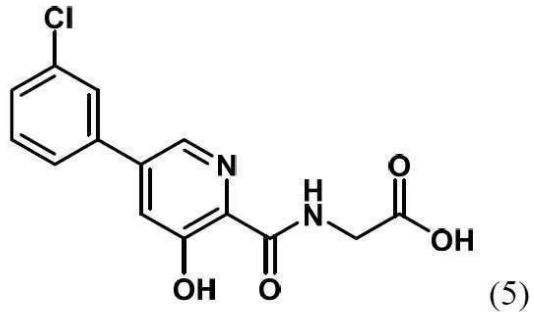
청구항 14

제13항에 있어서, 커플링 시약은 카보닐디이미다졸(CDI)인 것인, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트를 소듐 하이드록사이드와 반응시켜 화합물 (5):

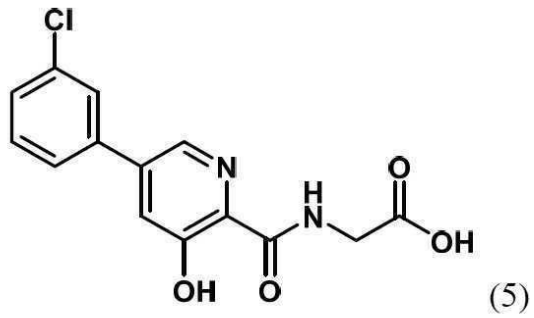


(5)

를 형성하는 단계를 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 16

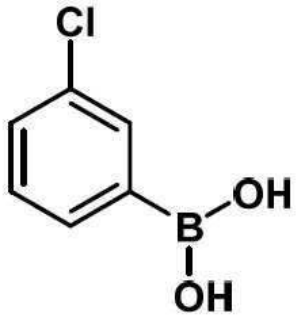
화합물 (5):



(5)

의 제조 방법으로서:

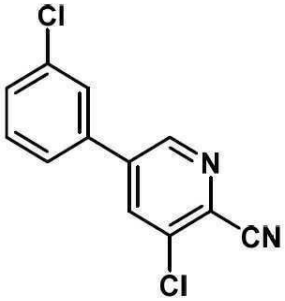
A. 촉매 존재 하에서, (3-클로로페닐)보론산:



을 3,5-디클로로-2-시아노피리딘:



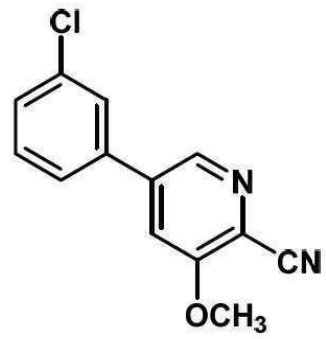
과 반응시켜, 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘:



을 형성하는 단계;

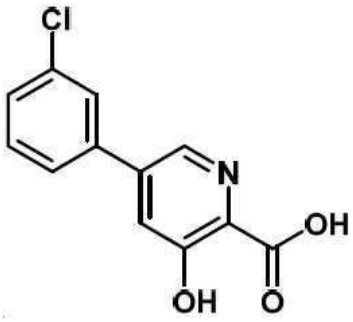
B. 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘을 소듐 메톡사이드와 반응시켜 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시

아노피리딘:



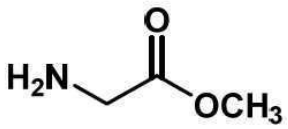
을 형성하는 단계;

C. 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘을 브롬화수소산과 반응시켜 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산:

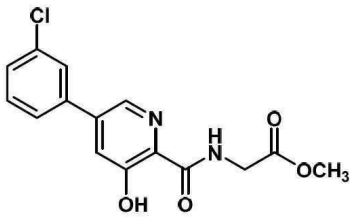


을 형성하는 단계;

D. 커플링 시약의 존재 하에서, 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산을 글리신 메틸 에스테르:

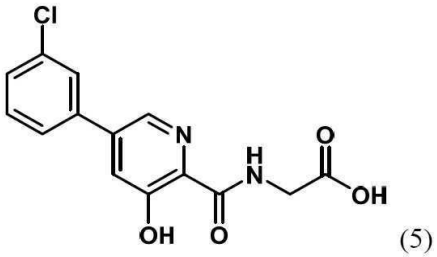


와 반응시켜, 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트:



를 형성하는 단계;

E. 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트를 소듐 하이드록사이드와 반응시켜 화합물 (5):



(5)

를 형성하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

단계 (A)에서의 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐(II)인 것인, 제조 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

단계 (A)에서의 반응은 염기 존재 하에서 수행되는 것인, 제조 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

염기는 LiOH, NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, 또는 $CaCO_3$ 인 것인, 제조 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

염기는 K_2CO_3 인 것인, 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **분야**

[0002] [(3-히드록시피리딘-2-카보닐)아미노]-알칸산, 유도체, 그 중에서도, 5-아릴 치환 및 5-헤테로아릴 치환 [(3-히드록시피리딘-2-카보닐)아미노]아세트산의 제조 공정이 개시되어 있다. 또한, [(3-히드록시피리딘-2-카보닐)-아미노]아세트산의 프로드러그, 예를 들면, [(3-히드록시-2-카보닐)아미노]아세트산 에스테르 및 {[3-히드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산 아미드의 제조 방법이 개시되어 있다.

배 경 기 술

[0003] **우선권**

[0004] 이 출원은 2011년 6월 6일에 출원된 미국 임시출원 번호 제61/493,536호로부터 우선권을 주장하고, 그 전문은 본 명세서에 참고로서 포함되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 명세서에 기재된 재료, 화합물, 조성물, 물품, 및 방법은, 개시된 관련 주제에 관한 특정 측면의 하기 상세

한 설명 및 그 안에 포함된 실시예들을 참고하여 보다 용이하게 이해할 수 있다 .

[0006] 본 재료, 화합물, 조성물, 물품, 장치 및 방법이 개시되고 설명되기 전에, 하기 설명된 측면들은 특정 합성 방법 또는 특정 시약으로 제한되지 않으며, 그것들 자체는, 물론, 달라질 수 있음이 이해된다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 측면을 기술하기 위한 목적으로 사용되며 제한하기 위한 의도가 아님이 또한 이해된다.

[0007] 또한, 이 명세서를 통해, 다양한 공보가 참조된다. 전체로서 이 공보들의 개시내용은, 이것으로 상기 개시된 물질이 관련된 최신 기술을 더욱 완전하게 설명하기 위한 목적으로, 이 명세서에 참고문헌으로서 포함된다.

과제의 해결 수단

[0008] **일반 정의**

[0009] 이 명세서 및 하기 청구항에서, 참조는 다수의 용어로 설명되며, 상기 용어는 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 정의될 수 있다:

[0010] 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서의 모든 퍼센트(percentage), 비(ratio) 및 비율(proportion)은 중량 기준이다. 달리 명시하지 않는 한, 모든 온도는 섭씨 온도(℃)로 나타낸다.

[0011] "약제학적으로 허용가능한"은 비-생물학적으로 또는 그렇지 않으면 바람직하지 못한 것이 아닌 물질을 의미함으로써, 즉, 그 물질은 임상적으로 허용할 수 없는 생물학적 효과를 초래하지 않거나 함유하는 임의의 다른 약학적 구성 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 관련 활성 화합물과 함께 개인에게 투여될 수 있다.

[0012] 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 하나의 구성성분의 중량 퍼센트는, 상기 구성성분이 포함된 제형 또는 조성물의 총 중량에 기초한다.

[0013] 본 명세세에서 일반적으로 사용되는 "혼합물(admixture)" 또는 "혼합(blend)"은 2 이상의 상이한 구성성분의 물리적 조합을 의미한다.

[0014] 이 명세서의 발명의 상세한 설명 및 청구항 전반에 걸쳐, 단어 "포함(comprise)" 및 상기 단어의 다른 형태, "포함(comprising)" 및 "포함(comprises)"는 포함하는 것을 의미하나, 이에 제한되지 않고, 예를 들어, 다른 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 제외할 의도는 아니다.

[0015] 발명의 상세한 설명 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형 "하나(a)", "하나(an)" 및 "상기(the)"는 달리 문맥상 명백히 나타내지 않는 한 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "[(3-히드록시피리딘-2-카보닐)아미노]알칸산"에 대한 언급은 둘 이상의 그러한 [(3-히드록시피리딘-2-카보닐)아미노]알칸산의 혼합물을 포함하며, "상기 화합물"에 대한 언급은 2 이상의 그 화합물의 혼합물을 포함하며, 그것은 광학이성질체 혼합물(라세미 혼합물) 등을 포함할 수 있다.

[0016] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후술되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없는 것을 의미하고, 발명의 상세한 설명은 그 상기 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함한다.

[0017] 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값로부터, 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 표현될 수 있다. 그러한 범위가 표현되는 경우, 다른 측면은 상기 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 이전의 "약"을 사용함으로써, 값들이 근사치로 표현하는 경우, 상기 특정 값은 다른 측면을 형성함이 추가적으로 이해될 것이다. 상기 범위의 각각의 종점(endpoint)은 다른 종점과의 관계에서, 및 상기 다른 종점에 독립적으로 모두 중요하다. 또한, 본 명세서에 개시된 수많은 값들이 있고, 각각의 값은 또한 상기 값 자체에 더하여 특정 값의 "약"으로 본 명세서에 개시되어 있다고 이해된다. 예를 들면, 그 값 "10"이 개시되어 있다면, "약 10" 또한 개시된 것이다. 하나의 값이 개시될 경우, 그 값에 "미만 또는 동일", "그 값을 초과 또는 동일" 및 값들 사이에 가능한 범위 또한 개시되어, 당업자에 의해 적절히 이해된다는 것이 또한 알 수 있다. 예를 들어, 상기 값 "10"이 개시되어 있다면, "10 초과 또는 동일" 뿐만 아니라 "10 미만 또는 동일"까지도 개시된 것이다. 이는 또한 본 출원을 통해 데이터가 수많은 다른 형식으로 제공되고, 이 데이터는 종점과 시작점 및 상기 데이터의 임의의 조합의 범위를 나타내는 것으로 이해된다. 예를 들어, 하나의 특정 데이터 포인트 "10" 및 하나의 특정 데이터 포인트 "15"가 개시되는 경우, 10과 15 초과, 초과 또는 동일, 미만, 미만 또는 동일, 동일이 10과 15 사이뿐만 아니라 개시된 된 것으로 간주된다. 또한, 2 개의 특정 단위 사이의 각각의 단위 또한 개시된 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시하는 경우, 11, 12, 13, 및 14 또한 개시된 것이다.

[0018] 하기의 화학적 계층은 현재 개시의 범위를 설명하고 가능하게 하고, 현재 개시 화합물을 포함하는 단위를 특별

히 지적하고 명확하게 청구하기 위하여 명세서 전반에 걸쳐 사용되며, 그러나, 달리 특별하게 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어는 통상의 기술자의 것과 동일하다. 용어 "하이드로카빌(hydrocarbyl)"은 임의의 탄소 원자-기반의 단위(유기 분자)를 의미하고, 염, 그 중에서도, 카복실레이트염, 4차 암모늄염을 포함하는 무기 원자를 포함하는, 하나 이상의 유기 작용기를 선택적으로 포함하는 단위를 말한다. 상기 용어 "하이드로카빌"의 넓은 의미에 "비고리형 하이드로카빌(acyclic hydrocarbyl)" 및 "고리형 하이드로카빌(cyclic hydrocarbyl)" 종류가 있고, 그 용어들은 하이드로카빌 단위를 고리형 및 비고리형 종류로 나누는데 사용된다.

[0019] 하기 정의에 관한 바와 같이, "고리형 하이드로카빌" 단위는 고리 내에 오직 탄소 원자만을 포함할 수 있거나(즉, 카보사이클릭 및 아릴 고리) 또는 이들 단위는 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다(즉, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 고리). "카보사이클릭" 고리에서, 하나의 고리 내 탄소 원자의 최저 수는 3이다; 사이클로프로필. "아릴" 고리에서, 하나의 고리 내 탄소 원자의 최저 수는 6이다; 페닐. "헤테로사이클릭" 고리에서, 하나의 고리 내 탄소 원자의 최저 수는 1이다; 다이아지리닐, C_1 헤테로사이클릭 고리. 에틸렌 옥사이드는 2 개의 탄소 원자를 포함하고 하나의 C_2 헤테로사이클릭 고리이다. "헤테로아릴" 고리에서, 하나의 고리 내 탄소 원자의 최저 수는 1이다; 1,2,3,4-테트라졸릴, 하나의 C_1 헤테로아릴 고리. 상기 용어 "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 또한 "헤테로아릴 고리"를 포함할 수 있다. 다음은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 상기 용어 "비고리형 하이드로카빌" 및 "고리형 하이드로카빌"에 포함되는 상기 단위들의 비-제한적인 설명이다.

[0020] A. 치환 및 비치환된 비고리형 하이드로카빌:

[0021] 본 발명의 목적상, 상기 용어 "치환 및 비치환된 비고리형 하이드로카빌"은 단위의 3 카테고리를 포함한다:

[0022] 1) 선형 또는 분지형 알킬, 비-제한적인 예로, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), *iso*-프로필(C_3), n-부틸(C_4), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), 등을 포함하고; 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 비-제한적인 예로, 히드록시메틸(C_1), 클로로메틸(C_1), 트리플루오로메틸(C_1), 아미노메틸(C_1), 1-클로로에틸(C_2), 2-히드록시에틸(C_2), 1,2-디플루오로에틸(C_2), 3-카복시프로필(C_3), 등을 포함한다.

[0023] 2) 선형 또는 분지형 알케닐, 비-제한적인 예로, 에테닐(C_2), 3-프로페닐(C_3), 1-프로페닐(*또한* 2-메틸에테닐)(C_3), 이소프로페닐(*또한* 2-메틸에텐-2-일)(C_3), 부텐-4-일(C_4), 등을 포함하고; 치환된 선형 또는 분지형 알케닐, 비-제한적인 예로, 2-클로로에테닐(*또한* 2-클로로바이닐)(C_2), 4-히드록시부텐-1-일(C_4), 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일(C_9), 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-다이엔-2-일(C_9), 등을 포함한다.

[0024] 3) 선형 또는 분지형 알키닐, 비-제한적인 예로, 에티닐(C_2), 프로프-2-인일(*또한* 프로파아질)(C_3), 프로핀-1-일(C_3), 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일(C_7)을 포함하고; 치환된 선형 또는 분지형 알키닐, 비-제한적인 예로, 5-히드록시-5-메틸헥스-3-인일(C_7), 6-히드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일(C_8), 5-히드록시-5-에틸헵트-3-인일(C_9), 등을 포함한다.

[0025] B. 치환 및 비치환된 고리형 하이드로카빌:

[0026] 본 발명의 목적상, 상기 용어 "치환 및 비치환된 고리형 하이드로카빌"은 단위의 5 카테고리를 포함한다:

[0027] 1) 상기 용어 "카보시클릭"은 본 명세서에서 "3 내지 20개의 탄소 원자, 일 구체예에서 3 내지 10개의 탄소 원자, 다른 구체예에서 3 내지 7개의 탄소 원자, 또 다른 구체예에서 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함하는 고리를 포함하고, 여기서 상기 고리에 포함되는 상기 원자들은 탄소 원자에 국한되고, 나아가 각각의 고리는 독립적으로 하나 이상의 수소를 대체할 수 있는 하나 이상의 모이어티로 치환될 수 있다."라고 정의된다. 다음은 단위들의 하기 카테고리들을 포함하는 "치환 또는 비치환된 카보사이클릭 고리"의 비-제한적인 예들이다.

[0028] i) 단일 치환 또는 비치환된 탄화수소 고리를 가진 카보사이클릭 고리, 비-제한적인 예로, 시클로프로필(C_3), 2-메틸-시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 2,3-디히드록시시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5),시클로펜테닐(C_5), 시클로펜타다이에닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헵틸(C_7), 시클로옥타닐(C_8), 2,5-디메틸시클로펜틸(C_5), 3,5-디클로로시클로헥실(C_6), 4-히드록시시클로헥실(C_6), 및 3,3,5-트리메틸시클로헥스-1-일(C_6)을 포함한다.

[0029] ii) 두 개 이상 치환 또는 비치환된 융합된 탄화수소 고리를 가진 카보사이클릭 고리, 비-제한적인 예로, 옥타하이드로펜탈레닐(C_8), 옥타하이드로-1*H*-인데닐(C_9), 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3*H*-인덴-4-일(C_9), 데카하이드로아줄레닐(C_{10})을 포함한다.

[0030] iii) 치환 또는 비치환된 바이사이클릭 탄화수소 고리, 비-제한적인 예로, 바이사이클로-[2.1.1]헥사닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-디메틸[2.2.1]헵탄-2-일, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 및 바이사이클로[3.3.3]운데카닐을 포함한다.

[0031] 2) 상기 용어 "아릴"은 본 명세서에서 "적어도 하나의 페닐 또는 나프틸 고리를 포함하는 단위, 그리고 상기 페닐 또는 나프틸 고리에 융합되는 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리가 존재하지 않으며 나아가 각각의 고리는 하나 이상의 수소 원자를 대체할 수 있는 하나 이상의 모이어티로 독립적으로 치환될 수 있는 것"으로 정의된다. 다음은 단위들의 하기 카테고리들을 포함하는 "치환 및 비치환된 아릴 고리"의 비-제한적인 예들이다:

[0032] i) C_6 또는 C_{10} 치환 또는 비치환된 아릴 고리; 치환 또는 비치환된 페닐 및 나프틸 고리, 비-제한적인 예로, 페닐(C_6), 나프틸렌-1-일(C_{10}), 나프틸렌-2-일(C_{10}), 4-플루오로페닐(C_6), 2-히드록시페닐(C_6), 3-메틸페닐(C_6), 2-아미노-4-플루오로페닐(C_6), 2-(*N*,*N*-디에틸아미노)페닐(C_6), 2-시아노페닐(C_6), 2,6-디-*tert*-부틸페닐(C_6), 3-메톡시페닐(C_6), 8-히드록시나프틸렌-2-일(C_{10}), 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일(C_{10}), 및 6-시아노-나프틸렌-1-일(C_{10})을 포함한다.

[0033] ii) C_8-C_{20} 고리 시스템을 수용하기 위한 1 또는 2 개의 포화된 고리와 융합된 C_6 또는 C_{10} 아릴 고리, 비-제한적인 예로, 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐(C_8), 및 인다닐(C_9)을 포함한다.

[0034] 3) 상기 용어 "헤테로시클릭" 및/또는 "헤테로사이클"은 본 명세서에서 "3 내지 20개의 원자들을 갖는 하나 이상의 고리를 포함하는 단위로서, 하나 이상의 고리에서 하나 이상의 원자가 질소(N), 산소(O), 또는 황(S), 또는 N, O, 및 S의 혼합으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나아가 상기 헤테로 원자를 포함하는 상기 고리는 또한 방향족 고리가 아닌 것"으로 정의된다. 다음은 단위들의 하기 카테고리들을 포함하는 "치환 및 비치환된 헤테로시클릭 고리"의 비-제한적인 예들이다:

[0035] i) 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 단일 고리를 갖는 헤테로시클릭 고리 단위, 비-제한적인 예로, 디아지리닐(C_1), 아지리디닐(C_2), 우라졸릴(C_2), 아제티디닐(C_3), 피라졸리디닐(C_3), 이미다졸리디닐(C_3), 옥사졸리디닐(C_3), 이소옥사졸리닐(C_3), 싸이아졸리디닐(C_3), 이소싸이아졸리닐(C_3), 옥사싸이아졸리디노닐(C_3), 옥사졸리디노닐(C_3), 하이단토이닐(C_3), 테트라하이드로퓨라닐(C_4), 피롤리디닐(C_4), 모르폴리닐(C_4), 피페라지닐(C_4), 피페리디닐(C_4), 디하이드로피라닐(C_5), 테트라하이드로피라닐(C_5), 피페리딘-2-오닐(발레로락탐)(C_5), 2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-아제피닐(C_6), 2,3-디하이드로-1*H*-인돌(C_8), 및 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(C_9)을 포함한다.

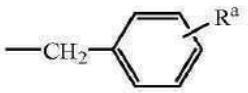
[0036] ii) 두 개 이상의 고리를 가지고 그 중 하나가 헤테로시클릭 고리의 헤테로시클릭 단위, 비-제한적인 예로, 헥사하이드로-1*H*-피롤리지닐(C_7), 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3*H*-벤조[d]이미다졸릴(C_7), 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3*H*-인돌릴(C_8), 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐(C_9), 및 데카하이드로-1*H*-시클로옥타[b]피롤릴(C_{10}).

[0037] 4) 상기 용어 "헤테로아릴"은 본 명세서에서 "5 내지 20개의 원자를 포함하는 하나 이상의 고리를 포함하고, 적어도 하나의 고리에 적어도 하나의 원자가 질소(N), 산소(O), 또는 황(S), 또는 N, O, 및 S의 혼합으로부터 선택된 헤테로원자이며, 나아가 헤테로원자를 포함하는 적어도 하나의 고리가 방향족 고리인 것"으로 정의된다. 헤테로아릴 고리는 1 내지 19개의 탄소 원자로를 포함할 수 있고, 다른 구체예에서 헤테로아릴 고리는 1 내지 9개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 다음은 단위들의 하기 카테고리들을 포함하는 "치환 및 비치환된 헤테로시클릭 고리"의 비-제한적인 예들이다:

[0038] i) 단일 고리를 포함하는 헤테로아릴 고리, 비-제한적인 예로, 1,2,3,4-테트라졸릴(C_1), [1,2,3]트리아졸릴(C_2), [1,2,4]트리아졸릴(C_2), 트리아지닐(C_3), 싸이아졸릴(C_3), 1*H*-이미다졸릴(C_3), 옥사졸릴(C_3), 이소옥사졸릴(C_3), 이소싸이아졸릴(C_3), 퓨라닐(C_4), 싸이오페닐(C_4), 피리미디닐(C_4), 2-페닐피리미디닐(C_4), 피리디닐(C_5), 3-메틸피리디닐(C_5), 및 4-디메틸아미노피리디닐(C_5)을 포함한다.

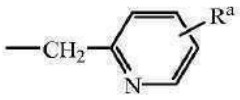
[0039] ii) 2개 이상의 융합된 고리를 가지며 그 중 하나가 헤테로아릴 고리인 헤테로아릴 고리, 비-제한적인 예는 다음을 포함한다: 7*H*-퓨리닐(C_5), 9*H*-퓨리닐(C_5), 6-아미노-9*H*-퓨리닐(C_5), 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐(C_6), 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐(C_6), 피리도[2,3-*d*]피리미디닐(C_7), 2-페닐벤조[d]싸이아졸릴(C_7), 1*H*-인돌릴(C_8), 4,5,6,7-테트라하이드로-1-*H*-인돌릴(C_8), 퀴녹살리닐(C_8), 5-메틸퀴녹살리닐(C_8), 퀴나졸리닐(C_8), 퀴놀리닐(C_9), 8-히드록시-퀴놀리닐(C_9), 및 이소퀴놀리닐(C_9).

[0040] 5) 다른 모이어티, 단위, 또는 C_1-C_6 알켈린 단위 형태의 분자의 핵심에 연결되는 C_1-C_6 테더(tethered) 고리형 하이드로카빌 단위(카보시클릭 단위, C_6 또는 C_{10} 아릴 단위, 헤테로시클릭 단위, 또는 헤테로아릴 단위이든지). 테더 고리형 하이드로카빌 단위의 비-제한적인 예는 하기 화학식을 갖는 벤질 C_1-(C_6)을 포함한다:



[0041]

[0042] 상기 식에서, R^a는 선택적으로 수소에 대한 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기이다. 다른 예는 다른 아릴 단위, 그 중에서도, (2-히드록시페닐)헥실 C_6-(C_6)을 포함하고; 치환 및 비치환된 C_3-C_{10} 알킬렌카보사이클릭 단위, 예를 들어, 시클로프로필메틸 C_1-(C_3), 시클로펜틸에틸 C_2-(C_5), 시클로헥실메틸 C_1-(C_6) 뿐만 아니라, 나프탈렌-2-일메틸 C_1-(C_{10}), 4-플루오로벤질 C_1-(C_6), 2-(3-히드록시페닐)에틸 C_2-(C_6);을 포함한다. 이 카테고리 내에 포함된 것들은 치환 및 비치환된 C_1-C_{10} 알킬렌-헤테로아릴 단위, 예를 들어 하기 화학식을 갖는 2-피콜릴 C_1-(C_6) 단위이다:

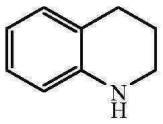


[0043]

[0044] 상기 식에서, R^a는 상기 정의한 바와 같다. 게다가, C_1-C_{12} 테더 고리형 하이드로카빌 단위는 C_1-C_{10} 알킬렌헤테로시클릭 단위 및 알킬렌-헤테로아릴 단위를 포함하고, 비-제한적인 예로, 아지리디닐메틸 C_1-(C_2) 및 옥사졸-2-일메틸 C_1-(C_3)를 포함한다.

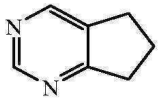
[0045] 본 개시의 목적상, 카보시클릭 고리는 C_3 내지 C_{20}이고; 아릴 고리는 C_6 또는 C_{10}이며; 헤테로시클릭 고리는 C_1 내지 C_9이고; 헤테로아릴 고리는 C_1 내지 C_9이다.

[0046] 본 개시의 목적상, 당업자가 다른 대안의 특징을 가질 수 있다 하더라도, 본 개시의 정의에서 일관성을 제공하기 위해, 단일 헤테로원자를 포함하는, 융합된 고리 단위와 스파이로시클릭 고리, 바이시클릭 고리 등은, 본 명세서에서 고리를 포함하는 헤테로원자에 대응하는 시클릭 패밀리에 포함되는 것으로 특징지어지고 지칭될 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린:



[0047]

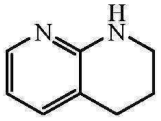
[0048] 은 본 개시의 목적상 헤테로시클릭 단위로 정의된다. 하기 화학식을 갖는 6,7-디하이드로-5*H*-시클로펜타피리미딘:



[0049]

[0050] 은 본 개시의 목적상, 헤테로아릴 단위로 정의된다. 융합된 고리 단위가 비-방향족 고리(헤테로시클릭 고리) 및 아릴 고리(헤테로아릴 고리) 모두에서 헤테로원자를 포함하는 경우, 상기 아릴 고리가 우세해지고 본 발명을 설

명할 목적으로 본 명세서에서 상기 고리가 할당되는 카테고리의 유형을 결정할 것이다. 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 1,2,3,4-테트라하이드로-[1,8]나프트피리딘:

[0051] 

[0052] 은 본 개시의 목적상, 헤테로아릴 단위로 정의된다.

[0053] 상기 용어 "치환된"은 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 상기 용어 "치환된" 은 "치환된 단위 또는 모이어티는 하이드로카빌 단위 또는 모이어티이고, 비고리형 또는 고리형이든지, 그것은 본 명세서에서 이하 정의된 바와 같이 하나의 치환기 또는 몇몇의 치환기에 의해 대체되는 하나 이상의 수소를 갖는다."로 본 명세서에서 설명되는 단위에 적용된다. 상기 단위는, 수소 원자에 대해 치환하는 경우, 하이드로카빌 모이어티의 하나의 수소 원자, 두 개의 수소 원자, 또는 세 개의 수소 원자를 한 번에 대체 가능하다. 게다가, 이 치환기들은 상기 치환기, 새로운 모이어티, 또는 단위를 형성하기 위해 두 개의 인접한 탄소에 두 개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 예를 들어, 단일 수소 원자의 대체가 요구되는 치환된 단위는 할로겐, 하이드록실 등을 포함한다. 두 개의 수소 원자 대체는 카보닐, 옥시미노 등을 포함한다. 인접한 탄소 원자로부터의 두 개의 수소 원자 대체는 에폭시, 등을 포함한다. 세 개의 수소 대체는 시아노 등을 포함한다. 상기 용어 치환된은 하이드로카빌 모이어티, 그 중에서도, 방향족 고리, 알킬 사슬을 지시하기 위해 본 명세서 전반에 걸쳐 사용되고; 치환기에 의해 대체된 하나 이상의 수소 원자를 가질 수 있다. 하나의 모이어티가 "치환된"으로 설명되는 경우 몇몇 수소 원자는 대체될 것이다. 예를 들어, 4-히드록시페닐은 "치환된 방향족 카보시클릭 고리(아릴 고리)"이고, (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 "치환된 C_8 선형 알킬 단위"이며, 3-구아니디노프로필은 "치환된 C_3 선형 알킬 단위"이고, 2-카복시피리디닐은 "치환된 헤테로아릴 단위"이다.

[0054] 다음은 카보시클릭, 아릴, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴 단위에 수소 원자를 치환할 수 있는 단위의 비-제한적인 예들이다:

[0055] i) 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬, 알케닐, 및 알키닐; 메틸(C_1), 에틸(C_2), 에테닐(C_2), 에티닐(C_2), n-프로필 (C_3), *iso*-프로필(C_3), 시클로프로필(C_3), 3-프로페닐(C_3), 1-프로페닐(*또한* 2-메틸에테닐)(C_3), 이소프로페닐(*또한* 2-메틸에텐-2-일)(C_3), 프로프-2-인일(*또한* 프로파질)(C_3), 프로핀-1-일(C_3), n-부틸(C_4), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), 시클로부틸(C_4), 부텐-4-일(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로헥실(C_6);

[0056] ii) 치환 또는 비치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴; 예를 들어, 페닐, 나프틸(또한 본 명세서에서 나프틸렌-1-일(C_{10}) 또는 나프틸렌-2-일(C_{10})로 지칭됨);

[0057] iii) 치환 또는 비치환된 C_7 또는 C_{11} 알킬렌아릴; 예를 들어, 벤질, 2-페닐에틸, 나프틸렌-2-일메틸;

[0058] iv) 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로시클릭 고리; 본 명세서에서 이하 설명된 바와 같음;

[0059] v) 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로아릴 고리; 본 명세서에서 이하 설명된 바와 같음;

[0060] vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$; 예를 들어, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0061] vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$; 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0062] viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$; 예를 들어, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0063] ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; 예를 들어, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0064] x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$; 예를 들어, $-NHCOCH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCOCH_2CH_3$;

[0065] xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$; 예를 들어, $-NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCO_2CH_2CH_3$;

[0066] xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$; 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0067] xiii) 할로겐; -F, -Cl, -Br, 및 -I;

[0068] xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;

[0069] xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;

[0070] xvi) $-(CH_{j'}X_{k'})_aCH_jX_k$; 상기 식에서 X는 할로겐이고, 상기 인덱스 j는 0 내지 2의 정수이고, j+k = 3; j'는 0 내지 2의 정수이고, j'+k' = 2; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0071] xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$; -SH, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, 및 $-CH_2SC_6H_5$;

[0072] xviii)$-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$; 및

[0073] xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$; 예를 들어, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_3C_6H_5$;

[0074] 상기 식에서, 각각의 R^{101}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형, 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬, 페닐, 벤질, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴; 또는 두 개의 R^{101} 단위는 3-7개의 원자를 포함하는 고리를 형성하기 위해 함께 취해질 수 있고; R^{102a} 및 R^{102b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬이고; 상기 인덱스 "a"는 0 내지 4이다.

[0075] 본 명세서에서 위에 정의된 수소에 대한 치환은, 예를 들어, 치환된 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬, 알케닐, 및 알키닐, 치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴, 치환된 C_7 또는 C_{11} 알킬렌아릴, 치환된 C_1-C_9 헤테로시클릭 고리, 치환된 C_1-C_9 헤테로아릴 고리, 및 R^{101}은, 수소에 대한 하나 이상의 다음 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있고:

[0076] i) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 고리형 알킬, 알케닐, 및 알키닐; 메틸(C_1), 에틸(C_2), 에테닐(C_2), 에티닐(C_2), n-프로필(C_3), *iso*-프로필(C_3), 시클로프로필(C_3), 3-프로페닐(C_3), 1-프로페닐(*또한* 2-메틸에테닐)(C_3), 이소프로페닐(*또한* 2-메틸에텐-2-일)(C_3), 프로프-2-인일(*또한 프로파질*)(C_3), 프로핀-1-일(C_3), n-부틸(C_4), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), 시클로부틸(C_4), 부텐-4-일(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로헥실(C_6);

[0077] ii) C_6 또는 C_{10} 아릴; 예를 들어, 페닐, 나프틸(또한 본 명세서에서 나프틸렌-1-일(C_{10}) 또는 나프틸렌-2-일(C_{10})로 지칭됨);

[0078] iii) C_7 또는 C_{11} 알킬렌아릴; 예를 들어, 벤질, 2-페닐에틸, 나프틸렌-2-일메틸;

[0079] iv) C_1-C_9 헤테로시클릭 고리; 본 명세서에서 하기 설명된 바와 같음;

[0080] v) C_1-C_9 헤테로아릴 고리; 본 명세서에서 하기 설명된 바와 같음;

[0081] vi) $-(CR^{202a}R^{202b})_bOR^{201}$; 예를 들어, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0082] vii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)R^{201}$; 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0083] viii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)OR^{201}$; 예를 들어, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0084] ix) $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)N(R^{201})_2$; 예를 들어, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0085] x) $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})C(O)R^{201}$; 예를 들어, $-NHCOCH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCOCH_2CH_3$;

[0086] xi) $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})C(O)_2R^{201}$; 예를 들어, $-NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCO_2CH_2CH_3$;

[0087] xii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})_2$; 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0088] xiii) 할로겐; -F, -Cl, -Br, 및 -I;

[0089] xiv) $-(CR^{202a}R^{202b})_bCN$;

[0090] xv) $-(CR^{202a}R^{202b})_bNO_2$;

[0091] xvi) $-(CH_{j'}X_{k'})_aCH_jX_k$; 여기서 X는 할로겐, 상기 인덱스 j는 0 내지 2의 정수이고, j+k = 3; j'은 0 내지 2의 정수이고, j'+k' = 2; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0092] xvii) $-(CR^{202a}R^{202b})_bSR^{201}$; -SH, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, 및 $-CH_2SC_6H_5$;

[0093] xviii)$-(CR^{202a}R^{202b})_bSO_2R^{201}$; 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$; 및

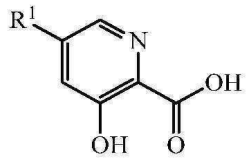
[0094] xix) $-(CR^{202a}R^{202b})_bSO_3R^{201}$; 예를 들어, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_3C_6H_5$;

[0095] 상기 식에서, 각각의 R^{201}은 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형, 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬, 페닐, 벤질, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴이고; 또는 두 개의 R^{201} 단위는 3-7개의 원자로 이루어진 고리를 형성하기 위해 함께 취해질 수 있고; R^{202a} 및 R^{202b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬이고; 상기 인덱스 "b"는 0 내지 4이다.

[0096] 본 개시의 목적상, 상기 용어 "화합물", "유사체" 및 "물질의 구성"은 서로 동등하게 쓰여 본 명세서 전반에 걸쳐 혼용하여 사용된다. 상기 개시된 화합물은 모든 거울상체 형태(enantiomeric form), 부분이성질체 형태(diastereomeric form), 염 등을 포함한다.

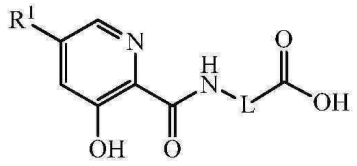
[0097] 본 명세서에서 개시된 화합물들은 모든 염의 형태, 예를 들어, 산성 기, 그 중에서도, 카르복실산의 염뿐만 아니라, 염기성 기, 그 중에서도, 아민의 염을 포함한다. 다음은 양성화된 염기성 기와 염을 형성할 수 있는 음이온의 비-제한적인 예들이다: 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 퓨마레이트, 시트레이트, 등. 다음은 산성 기의 염을 형성할 수 있는 양이온의 비-제한적인 예들이다: 암모늄, 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 비스무트, 라이신, 트로메트아민, 메글루민 등.

[0098] 개시된 공정은 하기 화학식을 갖는 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다:

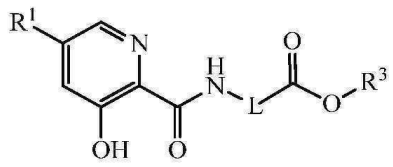
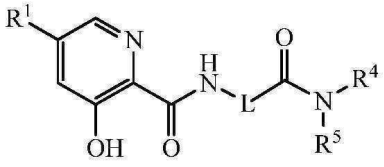
[0099] 

[0100] 상기 식에서. R 및 R^1은 또한 본 명세서에서 정의된다.

[0101] 하기 화학식을 갖는 화합물들:

[0102] 

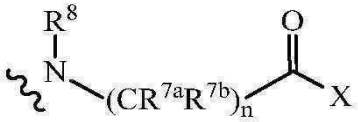
[0103] 상기 식에서, L은 본 명세서에서 정의된 연결기이고, 프로릴 히드로실라아제 억제(길항작용)를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이 화학식의 화합물은 또한 저산소증(hypoxia) 유도 인자-2 알파(HIF-2a)를 안정화시키는 것으로 알려졌다. 하기 화학식을 갖는 에스테르 및 아미드도 또한 밝혀졌다:

[0104]  및 

[0105] 는 위에서 보여진 대응되는 카르복실산으로 생체내(*in vivo*), 시험관(*in vitro*), 생체외(*ex vivo*)에서 가수분해할 수 있다. 이와 같이, 이러한 에스테르 및 아미드는 "프로드러그"로 본 명세서에서 지칭된다.

[0106] **R 단위**

[0107] R 단위는 하기 화학식을 가지며:

[0108] 

[0109] 상기 식에서, X는 다음으로부터 선택된다:

[0110] i) -OH;

[0111] ii) $-OR^3$;

[0112] iii) $-NR^4R^5$; 및

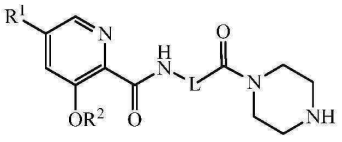
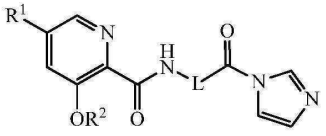
[0113] iv) $-OM^1$.

[0114] R^3는 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬; C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알케닐; 또는 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알키닐, 또는 벤질이다.

[0115] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬; C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알케닐; 또는 C_2-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알키닐; 벤질; 또는 R^4 및 R^5은 3 내지 10원자의 고리를 형성하기 위해 질소 원자와 함께 취해질 수 있고, 상기 고리는 선택적으로 산소(O), 질소(N), 또는 황(S)으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. M^1은 본 명세서에서 하기 추가

적으로 설명되는 바와 같이 양이온을 나타낸다.

[0116] 하나의 고리가 R^4 및 R^5로부터 형성되고, 그 고리가 R^4 및 R^5가 결합되는 질소 원자 이외에 하나의 고리 질소를 포함하는 경우, 상기 질소 원자는 $-NR^9-$ 또는 $=N-$형태를 가질 수 있고, 여기서 R^9는 수소 또는 메틸이 될 수 있다. 이 구체예의 비-제한적인 예들은 하기 화학식을 갖는 화합물들을 포함한다:

[0117]  및 .

[0118] 일 측면에서, X는 하이드록실, -OH이다.

[0119] 다른 측면에서, X는 OR^3이다. 이러한 측면의 하나의 구체예는 X 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^3는 C_1-C_6 선형 알킬, 예를 들어, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), n-부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 및 n-헥실(C_6)이다. 비-제한적인 예로 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, n-프로필 에스테르 등을 포함한다.

[0120] 이러한 측면의 다른 구체예는 X 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^3는 C_3-C_6 분지형 알킬이고, 이의 비-제한적인 예로 *iso*-프로필(C_3), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), 1-메틸부틸(C_5), 2-메틸부틸(C_5), 3-메틸부틸(C_5), 및 4-메틸펜틸(C_6)을 포함한다.

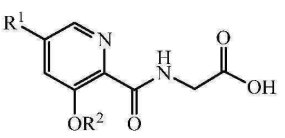
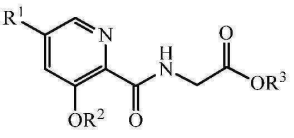
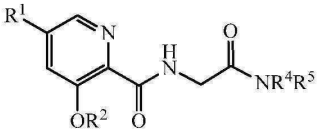
[0121] 이러한 측면의 또 다른 구체예는 X 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^3는 C_3-C_6 시클릭 알킬, 예를 들어, 시클로프로필(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로펜틸(C_5), 및 시클로헥실(C_6)이다.

[0122] 다른 측면에서, X는 $-NR^4R^5$이다. 이러한 측면의 하나의 구체예는 X 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^4 및 R^5는 모두 수소이다; $-NH_2$.

[0123] 이러한 측면의 다른 구체예는 X 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_1-C_4 선형 알킬, C_3-C_4 분지형 알킬, 또는 C_3-C_4 시클릭 알킬, 예를 들어, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), *iso*-프로필(C_3), n-부틸(C_4), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), 및 *tert*-부틸(C_4)로부터 선택된다. 이 구체예의 비-제한적인 예들로 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC_2H_5$, $-N(C_2H_5)_2$, 및 $-N(CH_3)(C_2H_5)$를 포함한다.

[0124] L은 상기 화학식 $-(CR^{7a}R^{7b})_n-$을 갖는 연결 단위로, 여기서 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 상기 인덱스 n은 1 내지 4의 정수이다.

[0125] L 단위의 한 측면에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 모두 수소이고 상기 인덱스 n은 1 내지 4의 정수이며, 즉, $-CH_2-$(메틸렌), $-CH_2CH_2-$(에틸렌), $-CH_2CH_2CH_2-$(프로필렌), 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$(부틸렌)이다. 이러한 측면에 따른 L 단위의 반복은 하기 화학식을 갖는 화합물과 관련이 있다:

[0126] ,  및 .

[0127] L 단위의 다른 측면은 L 단위와 관계된 것으로, 여기서 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 및 *iso*-프로필(C_3)로부터 선택되고 상기 인덱스 n은 1 내지 4의 정수이다. 이러한 측면의 일 구체예는 L 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^{7a}는 수소이고 R^{7b}는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 및 *iso*-프로필(C_3)로부

터 선택되고 상기 인덱스 n은 1 또는 3의 정수이다. 이 구체예의 비-제한적인 예들로 -CH(CH_3)-, -CH_2CH(CH_3)-, -CH(CH_3)CH_2-, -CH(CH_3)CH_2CH_2-, -CH_2CH(CH_3)CH_2-, 및 -CH_2CH_2CH(CH_3)-를 포함한다.

[0128] L 단위의 또 다른 측면은 L 단위와 관계된 것으로, 여기서 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 및 *iso*-프로필(C_3)로부터 선택되고 상기 인덱스 n은 1 내지 4의 정수이다. 이 구체예의 비-제한적인 예로 다음의 화학식 -C(CH_3)$_2$-를 갖는다.

[0129] L 단위의 또 다른 측면에서, L 단위는 본 명세서에서 하기 공정 단계 D의 개시에서 설명된 바와 같이, 아미노산과 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카복시피리딘의 반응으로부터 유래될 수 있다. L의 이러한 측면의 일 구체예는 L 단위와 관련된 것으로, 여기서 R^{7b}는 수소이고 R^{7a}는 수소, 메틸, *iso*-프로필, *iso*-부틸, *sec*-부틸, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 싸이오메틸, 2-(메틸싸이오)에틸, 벤질, (4-히드록시페닐)메틸, 인돌-3-일메틸, 이미다졸=4-일메틸, 3-구니디닐프로필, 4-아미노부틸, 카복시메틸, 2-카복시에틸, 아세트아미드로부터 선택되고, 또는 R^8 및 R^{7a}는 피롤리디닐 고리를 형성하기 위해 예를 들어, 프로린이 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카복시피리딘과 반응할 때, 함께 취해질 수 있다.

[0130] 상기 인덱스 n은 1 내지 4의 임의의 정수가 될 수 있고, 예를 들어 n은 1과 동등할 수 있고, 2와 동등할 수 있고, 3과 동등할 수 있고, 4와 동등할 수 있다.

[0131] R^8은 수소, 메틸(C_1) 또는 에틸(C_2)이다. 하나의 측면에서 R^8은 수소이다. 다른 측면에서 R^8은 메틸(C_1)이다. 또 다른 측면에서 R^8은 에틸(C_2)이다.

[0132] **R^1 단위**

[0133] R^1 단위는 다음으로부터 선택된다:

[0134] i) 치환 또는 비치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴; 및

[0135] ii) 치환 또는 비치환된 C_1-C_9헤테로아릴.

[0136] R^1이 A 고리로 나타내어지는 경우, R^1 단위 또는 그렇지 않으면 R^{10} 단위에 있는 수소 원자에 대한 비-제한적인 치환의 예는 다음을 포함한다:

[0137] i) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬, 알케닐, 및 알키닐; 예를 들어, 메틸(C_1), 에틸(C_2), 에테닐(C_2), 에티닐(C_2), n-프로필(C_3), *iso*-프로필(C_3), 시클로프로필(C_3), 3-프로페닐(C_3), 1-프로페닐(*또한* 2-메틸에테닐)(C_3), 이소프로페닐(*또한* 2-메틸에텐-2-일)(C_3), 프로프-2-인일(*또한* 프로파질)(C_3), 프로핀-1-일(C_3), n-부틸(C_4), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), 시클로부틸(C_4), 부텐-4-일(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로헥실(C_6);

[0138] ii) C_6 또는 C_{10} 아릴; 예를 들어, 페닐, 나프틸(또한 본 명세서에서 나프틸렌-1-일(C_{10}) 또는 나프틸렌-2-일(C_{10})로 지칭됨);

[0139] iii) C_7 또는 C_{11} 알킬렌아릴; 예를 들어, 벤질, 2-페닐에틸, 나프틸렌-2-일메틸;

[0140] iv) C_1-C_9 헤테로시클릭 고리; 본 명세서에서 하기 설명된 바와 같음;

[0141] v) C_1-C_9 헤테로아릴 고리; 본 명세서에서 하기 설명된 바와 같음;

[0142] vi) -($CR^{102a}R^{102b}$)$_a$$OR^{101}$; 예를 들어, -OH, -$CH_2$OH, -$OCH_3$, -$CH_2OCH_3$, -$OCH_2CH_3$, -$CH_2OCH_2CH_3$, -$OCH_2CH_2CH_3$, 및 -$CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0143] vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$; 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0144] viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$; 예를 들어, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0145] ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; 예를 들어, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0146] x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$; 예를 들어, $-NHCOCH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCOCH_2CH_3$;

[0147] xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$; 예를 들어, $-NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCO_2CH_2CH_3$;

[0148] xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$; 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0149] xiii) 할로겐; -F, -Cl, -Br, 및 -I;

[0150] xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;

[0151] xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;

[0152] xvi) $-(CH_{j'}X_{k'})_aCH_jX_k$; 여기서 X는 할로겐, 상기 인덱스 j는 0 내지 2의 정수이고, j+k = 3; 상기 인덱스 j'은 0 내지 2의 정수이고, j'+k' = 2; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0153] xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$; -SH, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, 및 $-CH_2SC_6H_5$;

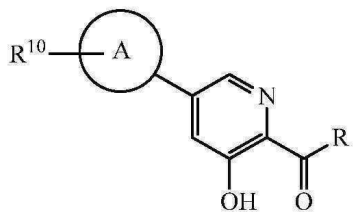
[0154] xviii)$-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$; 및

[0155] xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$; 예를 들어, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_3C_6H_5$; 또는

[0156] xx) 수소에 대한 두 개의 치환은 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클릭 고리를 형성하기 위해 함께 취해질 수 있고, 여기서 상기 고리 치환은 본 명세서의 위에서 (i) 내지 (xix)에서 정의된 하나 이상의 치환기가 될 수 있고 상기 고리는 산소(O), 황(S), 또는 질소(N)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고;

[0157] 상기 식에서 각각의 R^{101}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형, 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬, 페닐, 벤질, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴이고; 또는 두 개의 R^{101} 단위는 3-7개의 원자를 포함하는 고리를 형성하기 위해 함께 취해질 수 있고; R^{102a} 및 R^{102b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬이고; 상기 인덱스 "a" 는 0 내지 4이다.

[0158] 다른 방식으로 말하면, 상기 개시된 공정은 하기 화학식을 갖는 화합물의 형성에 관한 것이다:

[0159] 

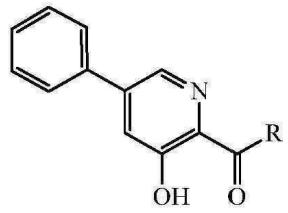
[0160] 상기 식에서, 상기 A 고리는 R^1 단위를 나타내며 여기서 R^1은 다음이 될 수 있고:

[0161] i) 치환 또는 비치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴; 및

[0162] ii) 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로아릴;

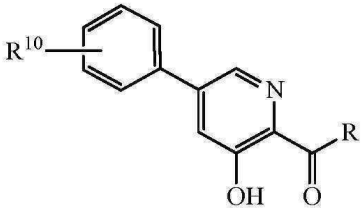
[0163] 상기 식에서, 상기 A 고리에 있는 수소 원자들에 대한 치환기는 독립적으로 선택되고 본 명세서에서 설명된 하나 이상의 R^{10} 단위이다.

[0164] R^1의 일 측면은 치환 또는 비치환된 C_6 아릴, 즉, 치환 또는 비치환된 페닐과 관련이 있다. 이러한 측면의 첫번째 구체예는 페닐과 동등한 R^1, 예를 들어 하기 화학식을 갖는 화합물과 관한 것이다:

[0165] 

.

[0166] R^1의 다른 측면은 하기 화학식을 갖는 치환된 페닐인 R^1 단위와 관한 것이다:

[0167] 

[0168] 상기 식에서, R^{10}은 수소에 대한 1 내지 5의 독립적으로 선택된 치환기를 나타내고; 또는 두 개의 R^{10} 단위는 치환 또는 비치환된 C_4-C_8 시클로알킬 고리, 치환 또는 비치환된 C_6 아릴고리(페닐), 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클릭 고리, 또는 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_5 헤테로아릴 고리를 형성하기 위해 함께 취해질 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 및 헤테로아릴고리는 산소(O), 질소(N), 또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[0169] R^1 단위의 이러한 측면의 일 구체예는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 단위의 R^1에서 치환기를 포함하는 화합물에 관한 것이다:

[0170] i) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0171] ii) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알콕시; 및

[0172] iii) 할로겐: -F, -Cl, -Br, 및 -I.

[0173] 이러한 구체예의 반복은 할로겐인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,3,4-트리플루오로페닐, 2,3,5-트리플루오로페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2,4,5-트리플루오로페닐, 2,4,6-트리플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,3,4-트리클로로페닐, 2,3,5-트리클로로페닐, 2,3,6-트리클로로페닐, 2,4,5-트리클로로페닐, 3,4,5-트리클로로페닐, 및 2,4,6-트리클로로페닐.

[0174] 추가적인 반복은 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형 또는 C_3-C_4 시클릭 알킬인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸

페닐, 2,3-디메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,5-디메틸페닐, 2,6-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 2,3,4-트리메틸페닐, 2,3,5-트리메틸페닐, 2,3,6-트리메틸페닐, 2,4,5-트리메틸페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2,3-디에틸페닐, 2,4-디에틸페닐, 2,5-디에틸페닐, 2,6-디에틸페닐, 3,4-디에틸페닐, 2,3,4-트리에틸페닐, 2,3,5-트리에틸페닐, 2,3,6-트리에틸페닐, 2,4,5-트리에틸페닐, 2,4,6-트리에틸페닐, 2-이소프로필페닐, 3-이소프로필페닐, 및 4-이소프로필페닐.

[0175] 다른 반복은 C_1-C_4 선형, C_3-C_4 분지형 또는 C_3-C_4 시클릭 알콕시인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2,6-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,3,4-트리메톡시페닐, 2,3,5-트리메톡시페닐, 2,3,6-트리메톡시페닐, 2,4,5-트리메톡시페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-에톡시페닐, 2,3-디에톡시페닐, 2,4-디에톡시페닐, 2,5-디에톡시페닐, 2,6-디에톡시페닐, 3,4-디에톡시페닐, 2,3,4-트리에톡시페닐, 2,3,5-트리에톡시페닐, 2,3,6-트리에톡시페닐, 2,4,5-트리에톡시페닐, 2,4,6-트리에톡시페닐, 2-이소프로폭시페닐, 3-이소프로폭시페닐, 및 4-이소프로폭시페닐.

[0176] 또 다른 반복은 C_1-C_4 선형 또는 할로겐으로부터 선택된 각각의 치환기 중 적어도 하나를 포함하는 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: 2-클로로-3-메틸페닐, 2-클로로-4-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸페닐, 2-클로로-6-메틸페닐, 3-클로로-2-메틸페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 3-클로로-5-메틸페닐, 3-클로로-6-메틸페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로-6-메틸페닐, 3-플루오로-2-메틸페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 및 3-플루오로-6-메틸페닐.

[0177] R^1 단위의 이러한 측면의 일 구체예는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것이다:

[0178] i) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;

[0179] ii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$; 및

[0180] iii) $-(CH_{j'}X_{k'})_aCH_jX_k$; 여기서 X는 할로겐이고, 상기 인덱스 j는 0 내지 2의 정수이고, j+k = 3; 상기 인덱스 j'은 0 내지 2의 정수이고, j'+k' = 2이다.

[0181] 이 구체예의 반복은 $-(CH_2)_aCN$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 여기서 상기 인덱스 a는 0 또는 1이고, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성할 수 있다: 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 2-(시아노메틸)페닐, 3-(시아노메틸)페닐, 4-(시아노메틸)페닐, 2,3-디시아노페닐, 3,4-디시아노페닐, 및 3,5-디시아노페닐.

[0182] 이 구체예의 다른 반복은 $-(CH_2)_aNO_2$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 여기서 상기 인덱스 a는 0 또는 1이고, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 4-니트로페닐, 2-(니트로메틸)페닐, 3-(니트로메틸)페닐, 4-(니트로메틸)페닐, 2,3-디니트로페닐, 3,4-디니트로페닐, 및 3,5-디니트로페닐.

[0183] 이 구체예의 또 다른 반복은 $-CH_jX_k$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로; 여기서 X는 할로겐이고, 상기 인덱스 j는 0 내지 2, j+k = 3인 정수이고, 상기 인덱스 a는 0 또는 1이고, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CHClCH_2Cl$, $-CCl_2CHCl_2$, 및 $-CCl_2CCl_3$.

[0184] R^1 단위의 이러한 측면의 일 구체예는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물

에 관한 것이다:

[0185] i) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$;

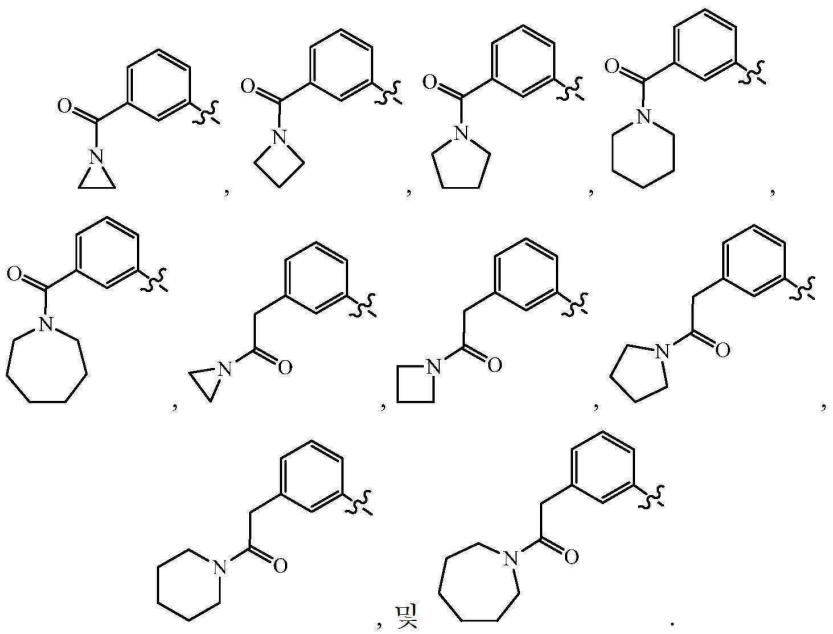
[0186] ii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; 및

[0187] iii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$.

[0188] 이 구체예의 반복은 $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 여기서 상기 인덱스 a는 0 또는 1이고, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: 2-아미노페닐, 3-아미노페닐, 4-아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 3,4-디아미노페닐, 3,5-디아미노페닐, 2-메틸아미노페닐, 3-메틸아미노페닐, 4-메틸아미노페닐, 2,3-(디메틸아미노)페닐, 3,4-(디메틸아미노)페닐, 3,5-(디메틸아미노)페닐, 2,3,4-트리아미노페닐, 2,3,5-트리아미노페닐, 2,3,6-트리아미노페닐, 2,4,5-트리아미노페닐, 2,4,6-트리아미노페닐, 2,4-(디메틸아미노)페닐, 2,5-(디메틸아미노)페닐, 2,6-(디메틸아미노)페닐, 3,4-(디메틸아미노)페닐, 2,3,4-(디메틸아미노)페닐, 2,3,5-(디메틸아미노)페닐, 2,3,6-(디메틸아미노)페닐, 2,4,5-(디메틸아미노)페닐, 3,4,5-(디메틸아미노)페닐, 및 2,4,6-(디메틸아미노)페닐.

[0189] 이 구체예의 다른 반복은 $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 여기서 R^{101}은 수소, C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형 알킬 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬로부터 선택되고, 상기 인덱스 a는 0 또는 1이며, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)N[CH(CH_3)_2]_2$, 및 $-CH_2C(O)N[CH(CH_3)_2]_2$.

[0190] 이 구체예의 다른 반복은 $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로, 여기서 두 개의 R^{101} 단위는 3 내지 7 원자를 갖는 고리를 형성하기 위해 함께 취해지고, 상기 인덱스 a는 0 또는 1이고, 그렇게 함으로써, 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 R^1 단위를 형성한다:

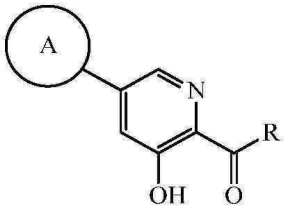


[0191] , 및 .

[0192] 이 구체예의 또 다른 반복은 $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$인 하나 이상의 R^{10} 단위를 포함하는 화합물에 관한 것으로; 여기서 R^{101}은 수소, C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형 알킬 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬로부터 선택되며, 상기 인덱스

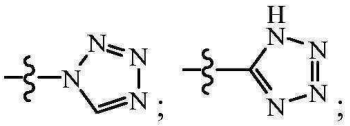
a는 0 또는 1이고, 그렇게 함으로써 R^1 단위의 다음의 비-제한적인 예를 형성한다: $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$, -NHC(O)(시클로프로필), 및 $-CH_2NHC(O)$(시클로프로필).

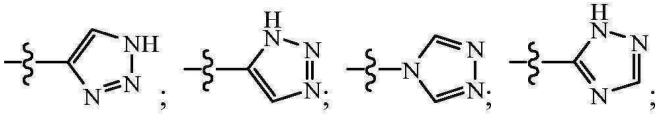
[0193] R^1의 다른 측면은 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로아릴인 R^1 단위와 관한 것이다. 이러한 측면의 일 구체예는 C_1-C_9 헤테로아릴과 동등한 R^1, 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:

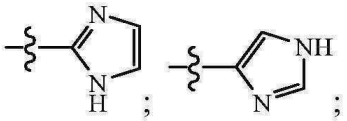
[0194] 

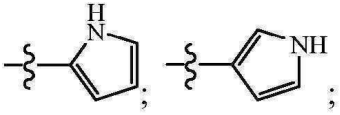
[0195] 상기 식에서, 고리 A는 C_1-C_9 헤테로아릴 단위를 나타내며, 비-제한적인 예로 다음을 포함한다: 1,2,3,4-테트라졸릴(C_1), [1,2,3]트리아졸릴(C_2), [1,2,4]트리아졸릴(C_2), [1,2,4]옥사디아졸릴(C_2), [1,3,4]옥사디아졸릴(C_2), [1,2,4]싸이아디아졸릴(C_2), [1,3,4]싸이아디아졸릴(C_2), 이소싸이아졸릴(C_3), 싸이아졸릴(C_3), 이미다졸릴(C_3), 옥사졸릴(C_3), 이소옥사졸릴(C_3), 피라졸릴(C_3), 피롤릴(C_4), 퓨라닐(C_4), 싸이오페닐(C_4), 트리아지닐(C_3), 피리미디닐(C_4), 피라지닐(C_4), 피리다지닐(C_4), 피리디닐(C_5), 퓨리닐(C_5), 크산티닐(C_5), 하이폭산티닐(C_5), 벤즈이미다졸릴(C_7), 인돌릴(C_8), 퀴나졸리닐(C_8), 퀴놀리닐(C_9), 및 이소퀴놀리닐(C_9).

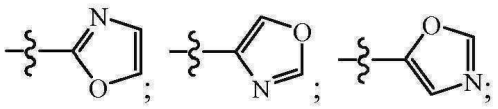
[0196] 이러한 측면의 다른 구체예로 C_1-C_9 헤테로아릴 단위는 임의의 적절한 위치에서 핵심 피리딘 고리와 연결될 수 있고, 그 비-제한적인 예는 다음을 포함한다:

[0197] i) 

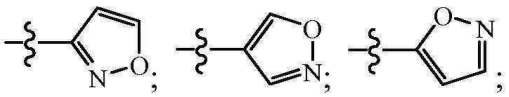
[0199] ii) 

[0200] iii) 

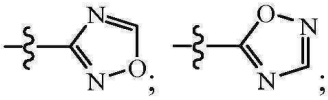
[0201] iv) 

[0202] v) 

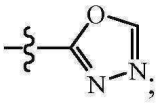
[0203] vi)



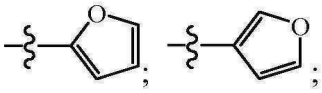
[0204] vii)



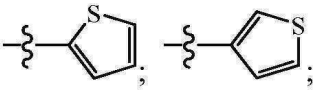
[0205] viii)



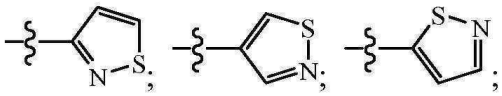
[0206] ix)



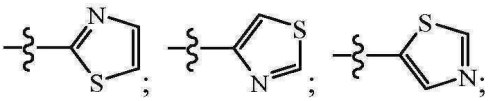
[0207] x)



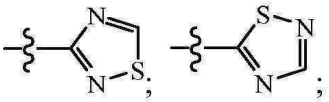
[0208] xi)



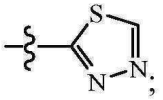
[0209] xii)



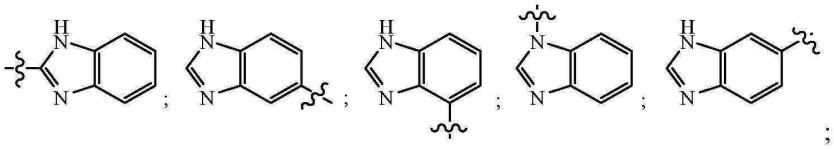
[0210] xiii)



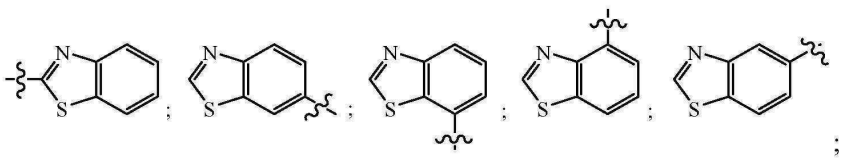
[0211] xiv)



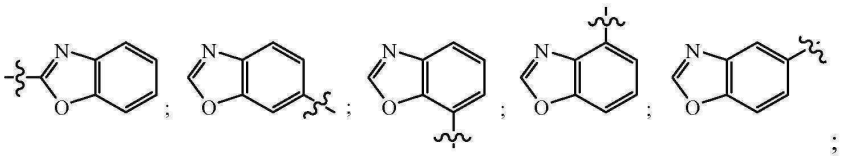
[0212] xv)



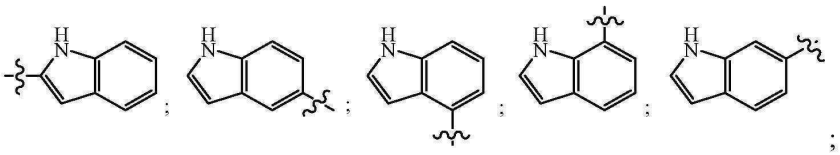
[0213] xvi)



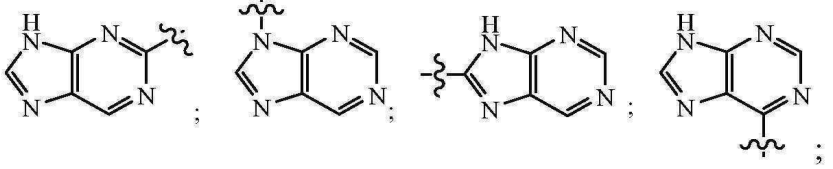
[0214] xvii)



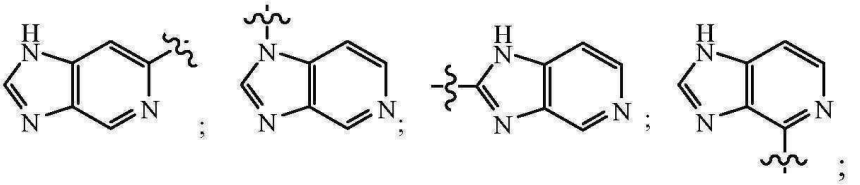
[0215] xviii)



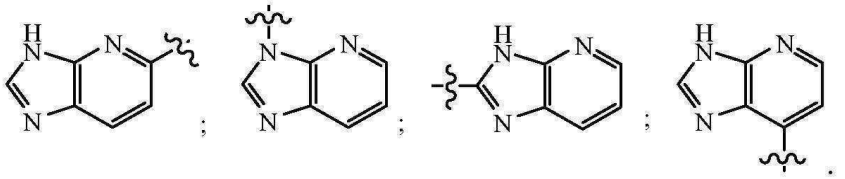
[0216] xiv)



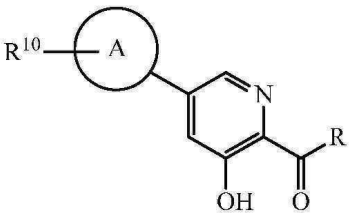
[0217] xv) 및



[0219] xvi)



[0220] 이러한 측면의 다른 구체예는 치환된 C_1-C_9 헤테로아릴과 동등한 R^1 단위, 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 화합물에 관한 것이다:



[0221]

[0222] 상기 식에서, 고리 A는 C_1-C_9헤테로아릴 단위를 나타내며, 비-제한적인 예로 다음을 포함한다: 1,2,3,4-테트라졸릴(C_1), [1,2,3]트리아졸릴(C_2), [1,2,4]트리아졸릴(C_2), [1,2,4]옥사디아졸릴(C_2), [1,3,4]옥사디아졸릴(C_2), [1,2,4]싸이아디아졸릴(C_2), [1,3,4]싸이아디아졸릴(C_2), 이소싸이아졸릴(C_3), 싸이아졸릴(C_3), 이미다졸릴(C_3), 옥사졸릴(C_3), 이소옥사졸릴(C_3), 피라졸릴(C_3), 피롤릴(C_4), 퓨라닐(C_4), 싸이오페닐(C_4), 트리아지닐(C_3), 피리미디닐(C_4), 피라지닐(C_4), 피리다지닐(C_4), 피리디닐(C_5), 퓨리닐(C_5), 크산티닐(C_5), 하이폭산티닐(C_5), 벤즈이미다졸릴(C_7), 인돌릴(C_8), 퀴나졸리닐(C_8), 퀴놀리닐(C_9), 및 이소퀴놀리닐(C_9).

[0223] R^1 C_1-C_9 헤테로아릴 단위에 있는 수소에 대한 치환기의 비-제한적인 예는 다음을 포함한다:

[0224] i) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬, 알케닐, 및 알키닐; 메틸(C_1), 에틸(C_2), 에테닐(C_2), 에티닐(C_2), n-프로필(C_3), *iso*-프로필(C_3), 시클로프로필(C_3), 3-프로페닐(C_3), 1-프로페닐(*또한* 2-메틸에테닐)(C_3), 이소프로페닐(*또한* 2-메틸에텐-2-일)(C_3), 프로프-2-인일(*또한* 프로파질)(C_3), 프로핀-1-일(C_3), n-부틸(C_4), *sec*-부틸(C_4), *iso*-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), 시클로부틸(C_4), 부텐-4-일(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로헥실(C_6);

[0225] ii) C_6 또는 C_{10} 아릴; 예를 들어, 페닐, 나프틸(또한 본 명세서에서 나프틸렌-1-일(C_{10}) 또는 나프틸렌-2-일(C_{10})로 지칭됨);

[0226] iii) C_7 또는 C_{11} 알킬렌아릴; 예를 들어, 벤질, 2-페닐에틸, 나프틸렌-2-일메틸;

[0227] iv) C_1-C_9 헤테로시클릭 고리; 본 명세서에서 하기 기재된 바와 같음;

[0228] v) C_1-C_9 헤테로아릴 고리; 본 명세서에서 하기 기재된 바와 같음;

[0229] vi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$; 예를 들어, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0230] vii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$; 예를 들어, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0231] viii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$; 예를 들어, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0232] ix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$; 예를 들어, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 및 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0233] x) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$; 예를 들어, $-NHCOCH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCOCH_2CH_3$;

[0234] xi) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$; 예를 들어, $-NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_2CH_3$, 및 $-CH_2NHCO_2CH_2CH_3$;

[0235] xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$; 예를 들어, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0236] xiii) 할로겐; -F, -Cl, -Br, 및 -I;

[0237] xiv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$;

[0238] xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$;

[0239] xvi) $-(CH_{j'}X_{k'})_aCH_jX_k$; 여기서 X는 할로겐이고, 상기 인덱스 j는 0 내지 2의 정수이고, j+k = 3; 상기 인덱스 j'은 0 내지 2의 정수이고, j'+k' = 2; 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, 또는 $-CBr_3$;

[0240] xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$; $-SH$, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, 및 $-CH_2SC_6H_5$;

[0241] xviii)$-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$; 예를 들어, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_2C_6H_5$; 및

[0242] xix) $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$; 예를 들어, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, 및 $-CH_2SO_3C_6H_5$;

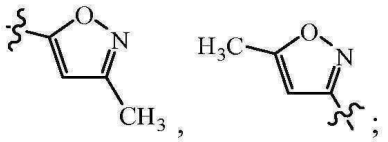
[0243] 상기 식에서, 각각의 R^{101}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형, 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬, 페닐, 벤질, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴이고; 또는 두 개의 R^{101} 단위는 3-7개의 원자를 포함하는 고리를 형성하기 위해 함께 취해질 수 있고; R^{102a} 및 R^{102b}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 선형 또는 C_3-C_4 분지형 알킬이며; 상기 인덱스 "a"는 0 내지 4이다.

[0244] 치환된 C_5-C_9 R^1 헤테로아릴 단위의 비-제한적인 예로 2-메틸싸이아졸-4-일, 2-에틸싸이아졸-4-일, 2-(n-프로필)싸이아졸-4-일, 2-(*iso*-프로필)싸이아졸-4-일, 4,5-디메틸싸이아졸-2-일, 4-에틸-5-메틸싸이아졸-2-일, 4-메

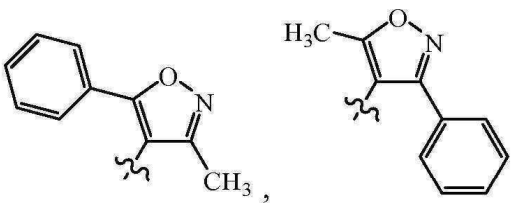
틸-5-에틸싸이아졸-2-일, 4,5-디에틸싸이아졸-2-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일, 4,5-디메틸이미다졸-2-일, 4-에틸-5-메틸이미다졸-2-일, 4-메틸-5-에틸이미다졸-2-일, 4,5-디에틸이미다졸-2-일, 2,5-디메틸싸이아졸-4-일, 2,4-디메틸싸이아졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일, 4,5-디메틸옥사졸-2-일, 4-에틸-5-메틸옥사졸-2-일, 4-메틸-5-에틸옥사졸-2-일, 4,5-디에틸옥사졸-2-일, 2-메틸옥사졸-4-일, 2-에틸옥사졸-4-일, 2-(n-프로필)옥사졸-4-일, 2-(*iso*-프로필)옥사졸-4-일, 2-메틸옥사졸-4-일, 2-에틸옥사졸-4-일, 2-(n-프로필)옥사졸-4-일, 2-(*iso*-프로필)옥사졸-4-일, 5-메틸[1,2,4]옥사다이아졸-3-일, 5-에틸[1,2,4]-옥사다이아졸-3-일, 5-프로필[1,2,4]옥사다이아졸-3-일, 5-시클로프로필[1,2,4]옥사다이아졸-3-일, 3-메틸[1,2,4]옥사다이아졸-5-일, 3-에틸[1,2,4]옥사다이아졸-5-일, 3-(n-프로필)[1,2,4]옥사다이아졸-5-일, 3-(*iso*-프로필)[1,2,4]옥사다이아졸-5-일, 2,5-디메틸싸이아졸-4-일, 2,4-디메틸싸이아졸-5-일, 4-에틸싸이아졸-2-일, 3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일, 4,5-디메틸피리미딘-2-일, 4,5-디에틸피리미딘-2-일, 4-메틸-5-에틸-피리미딘-2-일, 4-에틸-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-(싸이오펜-2-일)피리미딘-2-일, 5-(싸이오펜-2-일)피리미딘-2-일, 4-(싸이오펜-3-일)피리미딘-2-일, 및 5-(싸이오펜-2-일)피리미딘-3-일을 포함한다.

[0245] 치환된 C_2-C_4 5-원자 헤테로아릴 고리의 비-제한적인 예는 다음을 포함한다:

[0246] i)



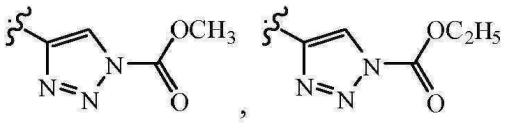
[0247] ii)



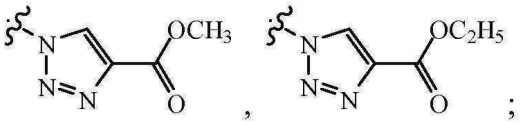
[0248] iii)



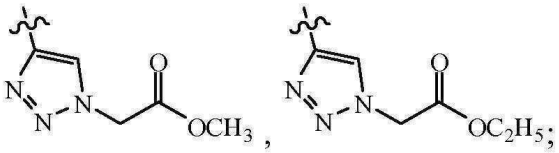
[0249] iv)

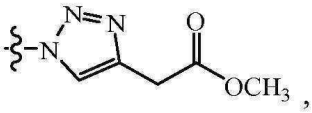
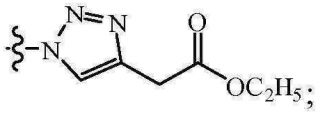


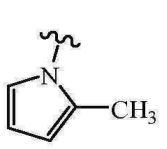
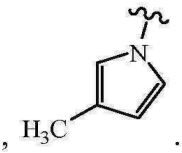
[0250] v)



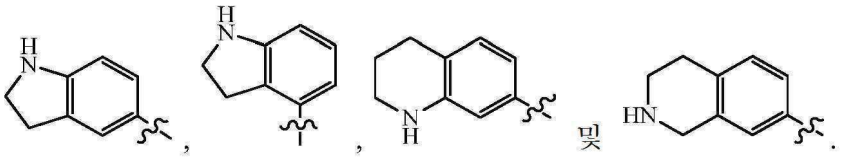
[0251] vi)



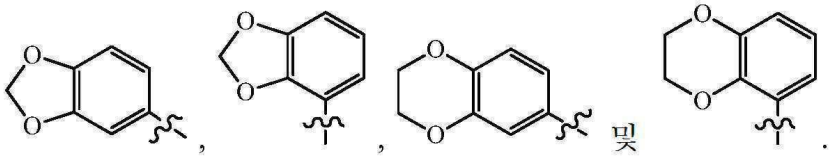
[0252] vii)  및 ;

[0253] viii) , .

[0254] R^1 단위의 또 다른 측면은 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클릭 고리를 형성하기 위해 함께 취해지는, 수소에 대한 두 개의 R^{10} 치환기를 포함하는 고리에 관한 것이다. 이러한 측면의 일 구체예는 R^1 단위에 관한 것으로, 여기서 두 개의 R^{10} 단위는 치환 또는 비치환된 C_7-C_9 헤테로시클릭 R^1 고리 시스템을 형성하기 위해 함께 취해지고, 상기 두 개의 R^{10} 치환기에 의해 형성되는 상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 질소 원자를 포함한다. 이러한 구체예의 비-제한적인 반복은 하기 화학식을 갖는 R^1 단위를 포함한다:

[0255] 

[0256] 이러한 측면의 다른 구체예는 R^1 단위에 관한 것으로, 여기서 두 개의 R^{10} 단위는 치환 또는 비치환된 C_7-C_9 헤테로시클릭 R^1 고리 시스템을 형성하기 위해 함께 취해지며, 상기 두 개의 R^{10} 치환기에 의해 형성되는 상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 산소 원자를 포함한다. 이러한 구체예의 비-제한적인 반복은 하기 화학식을 갖는 R^1 단위를 포함한다:

[0257] 

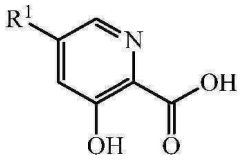
[0258] **R^2 단위**

[0259] R^2 단위는 C_1-C_{12} 선형 알킬 또는 C_3-C_{12} 분지형 알킬로부터 선택된다. 일 구체예에서 R^2는 수소를 나타낼 수 있다. 다른 구체예에서, R^2는 C_1-C_4 선형 알킬이다. 비-제한적인 예는 메틸, 에틸 및 프로필을 포함한다. 하나의 예에서, R^2는 메틸이다. R^2 단위는 본 명세서에서 개시된 공정에서 사용되는 하기 화학식을 갖는 알콕사이드 단위에 관한 것이다:

[0260] 

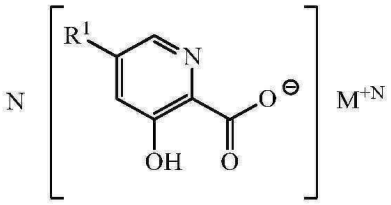
[0261] 상기 알콕사이드와 관련이 있기 때문에, 상기 알콕사이드는 임의의 적절한 근원, 즉, 제조자가 선택할 수 있는 소듐 메톡사이드, 리튬 에톡사이드, 등에서 유래될 수 있다.

[0262] 본 개시의 다른 측면은 하기 화학식을 갖는 중간체의 제조 공정에 관한 것이다:



[0263]

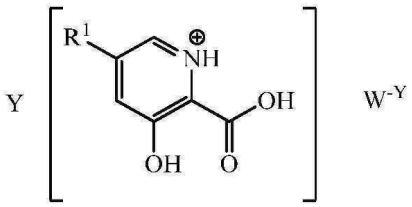
[0264] 상기 식에서, R^1은 상기 정의된 바와 같다. 이러한 측면은 또한 산의 염, 예를 들어, 하기 화학식을 갖는 화합물을 포함한다:



[0265]

[0266] 상기 식에서, M은 양이온을 형성하는 염이고, N은 M의 양전하와 개시된 중간체의 대응 음이온 단위의 수를 나타낸다. 상기 M 단위는 일 구체예에서 무기 양이온, 그 중에서도, 암모늄, 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 비스무스 등을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, M 단위는 유기 양이온 형성 단위, 그 중에서도, 라이신, 오르니틴, 글리신, 알라닌, 또는 다른 아미노산, 기본 유기 화합물, 그 중에서도, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민 등을 포함할 수 있다

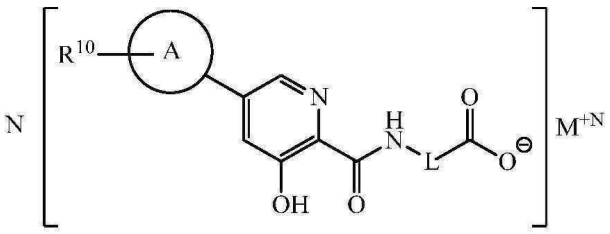
[0267] 본 개시의 다른 측면은 하기 화학식을 갖는 중간체의 제조 공정에 관한 것이다:



[0268]

[0269] 상기 식에서, W는 음이온을 형성하는 염이고 Y는 W의 음전하 및 이러한 염 형태에서 개시된 중간체의 해당 번호의 개수를 나타낸다. 상기 W 단위는 일 구체예에서 무기 음이온, 그 중에서도, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 포스페이트 등을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, W 단위는 유기 음이온 형성 단위, 그 중에서도, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말리에이트, 석시네이트, 타르트레이트, 퓨마레이트, 시트레이트 등을 포함할 수 있다.

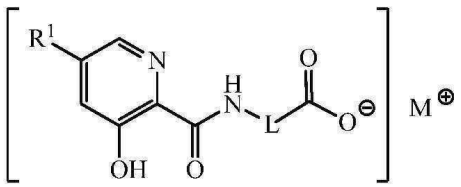
[0270] 일 측면에서, 상기 개시된 프로릴 히드록실라아제 억제제는 하기 화학식을 갖는 약학적으로 허용가능한 염으로 분리될 수 있다:



[0271]

[0272] 상기 식에서, M은 양이온을 형성하는 염이고 N은 M의 양전하 및 상기 염에 존재하는 해당 음이온 단위 수를 나타낸다.

[0273] 상기 개시된 염의 일 측면은 하기 화학식을 갖는 1가 염의 형태에서 프로릴 히드록실라아제 억제제에 관한 것이다:

[0274] 

[0275] 상기 식에서, M은 무기 또는 유기 양이온을 나타낸다. 1가 양이온의 비-제한적인 예는 소듐, 리튬, 포타슘, 암모늄, 은, 화학식 $HN^{+}R^{a}R^{b}R^{c}$를 갖는 유기 양이온을 포함하고, 여기서 R^{a}, R^{b} 및 R^{c}는 각각 독립적이다:

[0277] i) 수소;

[0278] ii) 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬;

[0279] iii) 치환 또는 비치환된 벤질;

[0280] 상기 식에서, 하나 이상의 R^{a}, R^{b} 및 R^{c}는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 단위에 의해 독립적으로 치환될 수 있다:

[0281] i) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알콕시;

[0282] ii) C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 할로알콕시;

[0283] iii) 할로겐;

[0284] iv) 하이드록실;

[0285] v) 싸이오; 또는

[0286] vi) 하나 이상의 R^{a}, R^{b} 및 R^{c}는 양이온, 음이온, 또는 쯔비터이온을 형성할 수 있는 하나 이상의 단위를 포함할 수 있다.

[0287] 이 구체예의 반복은 양이온에 관한 것으로, 여기서 각각의 R^{a}, R^{b} 및 R^{c}가 수소 또는 C_1-C_{12} 선형 알킬이다. 비-제한적인 예는 메틸 암모늄[$HN^{+}H_2(CH_3)$], 디메틸 암모늄[$HN^{+}H(CH_3)_2$], 트리메틸 암모늄[$HN^{+}(CH_3)_3$], 에틸 암모늄[$HN^{+}H_2(CH_2CH_3)$], 디에틸 암모늄[$HN^{+}H(CH_2CH_3)_2$], 트리에틸 암모늄[$HN^{+}(CH_2CH_3)_3$], 디메틸에틸 암모늄[$HN^{+}(CH_3)_2(CH_2CH_3)$], 및 메틸디에틸 암모늄[$HN^{+}(CH_3)(CH_2CH_3)_2$]을 포함한다.

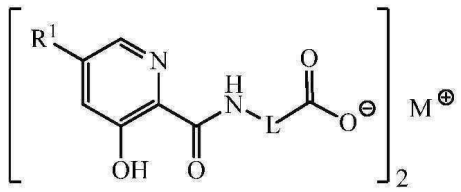
[0288] 이 구체예의 다른 반복은 양이온에 관한 것으로, 여기서 하나 이상의 R^{a}, R^{b} 및 R^{c}가 수소, 비치환된 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬 또는 치환된 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 C_3-C_{12} 시클릭 알킬로부터 선택된다. 일 구체예는 하나 이상의 C_1-C_{12} 선형, C_3-C_{12} 분지형, 또는 히드록시로 치환된 C_3-C_{12} 시클릭 알킬 사슬을 갖는 유기 양이온에 관한 것이다. 비-제한적인 예는 2-히드록시에틸 암모늄(모노에탄올아민의 양이온, 콜리네이트)[$HN^{+}H_2(CH_2CH_2OH)$], 메틸-2-히드록시에틸 암모늄[$H_2N^{+}(CH_3)(CH_2CH_2OH)$], 디(2-히드록시에틸) 암모늄[$H_2N^{+}(CH_2CH_2OH)_2$], 트리(2-히드록시에틸) 암모늄[$HN^{+}(CH_2CH_2OH)_3$], 및 트리스(히드록시메틸)메틸 암모늄(트리스(히드록시메틸)아미노메탄의 양이온)[$H_3N^{+}C[(CH_2OH)]_3$]을 포함한다. 또한, 아미노 당, 예를 들어, n은 1 내지 7인 $H_2N^{+}(CH_3)[(CHOH)_nCH_2OH]$을 가지는 아미노 당으로부터 형성된 양이온을 포함한다. 유기 양이온을 형성하기 위한 적절한 아미노 당의 비-제한적인 예는 메글루민(1-데옥시-1-메틸아미노-소르비톨)이다.

[0289] 이 구체예의 다른 반복은 아미노산으로부터 형성되는 양이온에 관한 것이다. 비-제한적인 예는 라이신, 오르니틴, 아르기닌, 글루타민 등을 포함한다.

[0290] 상기 개시된 안정화제의 염을 형성하기 위한 적절한 유기 아민의 다른 측면은 하나 이상의 3 내지 20개의 원자

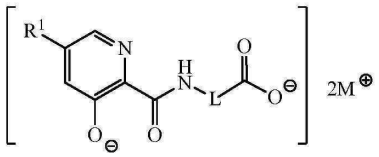
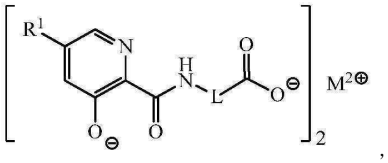
를 포함하고 선택적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있는 헤테로시클릭 고리를 형성하기 위하여 R^a, R^b 및 R^c를 함께 취할 수 있는 아민을 포함한다. 비-제한적인 예는 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 싸이오모르폴린 등을 포함한다.

[0291] 게다가, 2-가 양이온은 이러한 예의 염이 하기 화학식을 갖는 것으로 사용될 수 있다:

[0292] 

[0293] 2-가 양이온의 비-제한적인 예는 칼슘, 마그네슘, 바륨 등을 포함한다.

[0294] 염의 다른 예는 하기 화학식의 2-가 음이온을 포함한다:

[0295]  및 ,

[0296] 상기 식에서, M은 위에서 정의된 바와 같다.

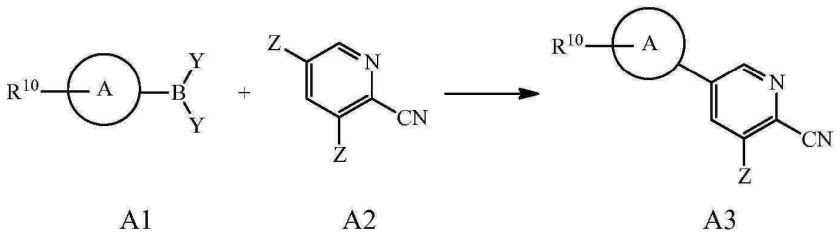
[0297] 본 명세서에서 개시된 중간체의 중요성은 제조자가 본 명세서에서 설명된 최종 공정 단계에서 반응물의 선택에 의하여 1 단계에서 복수의 최종 화합물을 포함하는 혼합물을 제조할 수 있다는데 있다. 예를 들어, 둘 이상의 유사체가 대략적으로 동일한 약리학적 활성을 가실 수 있다 하더라도, 생체이용률과 같은 다른 특성들이 다를 수 있음은 당업자에게 알려져 있다. 최종 유사체들의 혼합물을 형성하기 위하여 상기 개시된 중간체들을 사용하는 것은, 바람직한 특성의 일정한 수준을 제공하기 위하여 상기 분자의 이질적인 약리학적 활성을 활용하는 최종 성분을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합물에서 하나의 유사체는 빠른 생체이용률을 가질 수 있으며, 반면 제2 또는 제3 화합물은 사용자에서 지속적 또는 지속적에 가까운 수준을 가지는 약리학적 활성 성분을 제공할 수 있는 보다 느린 생체이용률을 가진다.

[0298] **공정**

[0299] 본 명세서는 상기 개시된 [(5-페닐-3-히드록시피리딘-2-카보닐)-아미노]알칸산 및 [(5-헤테로아릴-3-히드록시피리딘-2-카보닐)-아미노]알칸산의 제조 공정에 대하여 개시한다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 상기 5-페닐 및 5-헤테로아릴 고리는 수소에 대하여 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

[0300] 다음은 상기 개시된 공정을 포함하는 단계들의 요약이다.

[0301] **단계 A**

[0302] 

A1 A2 A3

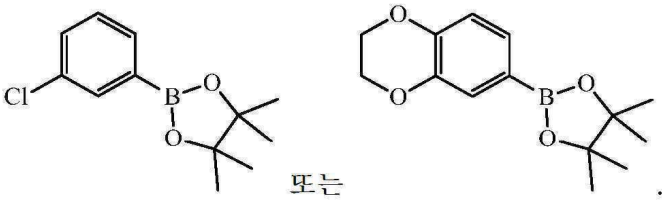
[0303] 단계 A는, 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-할로-2-시아노피리딘, A3를 형성하기 위한, 아릴 또는 헤테로아릴 보레이트 전구체, A1, 및 3,5-디할로-2-시아노피리딘, A2의 축합에 관한 것으로서, 각각의 Z는 독립적으로 클로로 또는 브로모이다.

[0304] 상기 보레이트 전구체, A1은 고리 A를 포함하고, 여기서 고리 A는 다음이 될 수 있고:

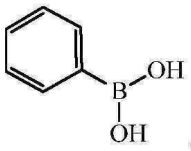
[0305] i) 치환 또는 비치환된 C_6 또는 C_{10} 아릴; 및

[0306] ii) 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로아릴;

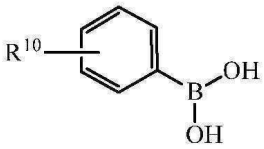
[0307] 상기 식에서, 고리 A의 수소 원자에 대한 상기 치환기는, 독립적으로 선택되고 나아가 본 명세서에서 설명된 하나 이상의 R^{10} 단위이다. Y는 OR^{20}이고, 여기서 R^{20}는 수소 또는 C_1-C_6 선형, C_3-C_6 분지형, 또는 C_3-C_6 시클릭 알킬이며, 또는 두 개의 OR^{20} 단위는 5-원자 내지 7-원자의 C_3-C_6 시클릭 에스테르, 예를 들어 하기 화학식을 갖는 시클릭 에스테르를 형성하기 위하여 함께 취해질 수 있다:

[0308]  또는 .

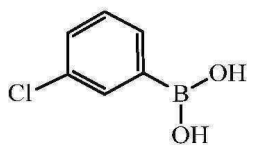
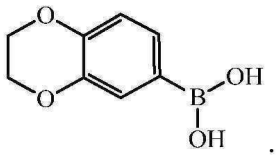
[0309] 보레이트 전구체의 일 측면은 하기 화학식을 갖는 페닐 보론산에 관한 것이다:

[0310] .

[0311] 보레이트 전구체의 다른 측면은 하기 화학식을 갖는 보론산에 관한 것이다:

[0312] 

[0313] 상기 식에서, R^{10}은 본 명세서에서 상기 정의된 1 내지 5개의 치환기를 나타낸다. 이 측면의 비-제한적인 예는 하기 화학식을 갖는 보레이트 전구체를 포함한다:

[0314]  및 .

[0315] 상기 3,5-디할로-2-시아노피리딘, A2는 3,5-디클로로-2-시아노피리딘, 3-클로로-5-브로모-2-시아노피리딘, 3,5-디브로모-2-시아노피리딘 및 3-브로모-5-클로로-2-시아노피리딘으로부터 선택된다.

[0316] 단계 A는 촉매, 예를 들어 스즈키 커플링 촉매의 존재 하에서 수행된다. 제조자는 상기 촉매와 그리고 상기 시약, 즉, 보레이트 전구체 및 3,5-디할로-2-시아노피리딘에 호환되는 조건을 선택할 수 있다(참조, 본 명세서에 전체로서 포함된, Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422; Suzuki, A., *J. Organometallic Chem.* **1999**, *576*, 147-168; Barder, T. E. *et al.*, "Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure," *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685-4696)

[0317] 일 구체예에서, 상기 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)[$PdCl_2$(dppf)]이다.

[0318] 촉매의 다른 카테고리는 하기 일반식 [Pd(X)(κ^2*N,C*-$C_6H_4CH_2NMe_2$)(PR_3)]의 알킬포스핀 리간드를 가진 오르토-메탈화된 촉매를 포함하고, 여기서 R은 Cy이고, X는 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로메탄설포닐, 클로로, 또는 아이오도이며; PR_3는 PCy_2(*o*-biphenyl)이고, X는 트리플루오로아세테이트이다. 이 카테고리의 비-제한적인 예는 [{Pd(μ-TFA)(κ^2*N,C*-$C_6H_4CH_2NMe_2$)}$_2$] 및 [{Pd(TFA)(κ^2*N,C*-$C_6H_4CH=N^iPr$)}$_2$]를 포함한다.

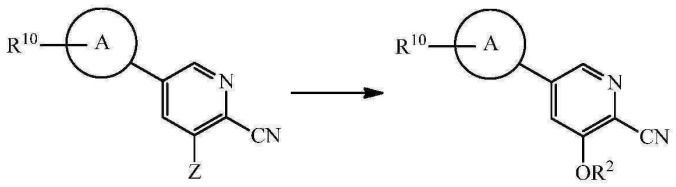
[0319] 상기 촉매는 미리 제조, 예를 들어 화학물질 업체로부터 구입할 수 있으며, 또는 상기 촉매는 인시츄(*in situ*)로 생성될 수 있다. 상기 촉매가 인시츄(*in situ*)로 생성되는 단계 A의 하나의 비-제한적인 예는 다음 절차를 포함한다. $Pd(OAc)_2$(1.5 mmol %), 3,3'-디메틸-1,1'(2,4-비스메틸렌메시틸렌)(4,4,5,6-테트라하이드로피리미디늄) 클로라이드(1.5 mmol %), 보레이트 전구체(1.5 mmol), 3,5-디할로-2-시아노피리딘(1.0 mmol), K_2CO_3(2 mmol), 물(3 mL)-DMF(3 mL)를 작은 슈렝트(Schlenk) 관에 가하고, 상기 혼합물을 80 ℃에서 5 시간 동안 가열한다. 상기 반응의 마지막에 상기 혼합물이 수집되고, 적절한 용매로 추출되어 제거되며, 원하는 생성물이 당업자에게 알려진 방법에 의하여 단리된다.

[0320] 단계 A는 염기 존재 하에서 수행된다. 단계 A에서 사용될 수 있는 적절한 염기의 비-제한적인 예는 LiOH, NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, 및 $CaCO_3$를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 염기는 K_2CO_3이다. 다른 구체예에서, 상기 염기는 Na_2CO_3이다.

[0321] 단계 A는 용매 존재 하에서 선택적으로 수행될 수 있다. 용매의 비-제한적인 예는 물, 포름산, 아세트산; 알코올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 2,2,2-트리클로로에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, *tert*-부탄올 등; 케톤, 예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 디에틸 케톤 등; 에스테르, 예를 들어, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 프로피오네이트, 에틸 프로피오네이트 등; 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르(디글라임), 1,4-다이옥산 등; 알칸, 예를 들어, 펜탄, 이소펜탄, 페트롤리움 에테르, 헥산, 헥산 혼합물, 시클로헥산, 헵탄, 이소헵탄, 옥탄, 이소옥탄 등; 할로겐화된 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름, 카본 테트라클로라이드, 1,1-디클로르에탄, 1,1,1-트리클로르에탄, 1,2-디클로르에탄, 클로로벤젠 등; 방향족성 탄화수소, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 1,2-디메틸벤젠(*ortho*-자일렌), 1,3-디메틸벤젠(*meta*-자일렌), 1,4-디메틸벤젠(*para*-자일렌), 니트로벤젠 등; 쌍극성 비양성자성 용매, 예를 들어, 아세토니트릴, 디메틸설폭시드, *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디에틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N,N*-디에틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 카본 디설피드, 및 헥사메틸포스포라미드; 및 하나 이상의 용매의 혼합물을 포함한다.

[0322] 상기 반응은 원하는 생성물 또는 원하는 생성물을 제공하기 위하여 충분한 임의의 온도에서 수행될 수 있다.

[0323] **단계 B**

[0324] 

A3 B

[0325] 단계 B는 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-알콕시-2-시아노피리딘, B를 형성하기 위하여, 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-할로-2-시아노피리딘, A3의 전환에 관한 것이다.

[0326] 화합물 A3는 하기 화학식을 갖는 알콕사이드와 반응한다:

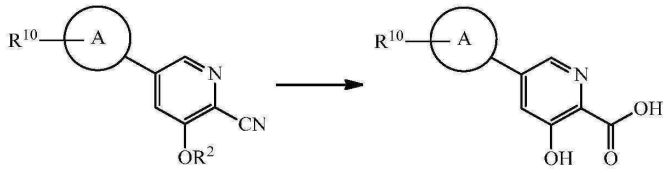
[0327] $^{\ominus}OR^2$

[0328] 상기 식에서, R^2는 C_1-C_{12} 선형 알킬 또는 C_3-C_{12} 분지형 알킬이다. 단계 B의 일 구체예에서, 중간체 A3는 메톡사이드 음이온과 반응할 수 있다. 상기 메톡사이드 음이온은 인시츄(*in situ*)로, 예를 들어, 메탄올에 알칼리 금속을 가함으로써 생성될 수 있다. 하나의 예에서, 단계 B에서 전환되기 위하여 A3의 양에 대하여 소듐 금속을 1 당량 내지 10 당량을 메탄올의 과량에 가할 수 있다. 다른 예에서, 알칼리 금속은 메탄올의 과량에 가하고, 용매가 제거되며, 예를 들어, 단계 B가 메탄올 외에 다른 용매에서 수행되는 경우, 그로부터 얻어진 소듐 메톡사이드가 사용하기 위하여 유지된다.

[0329] 다른 구체예에서, 상기 중간체 A3는 에탄올로부터 생성된 에톡사이드 음이온과 반응할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 상기 중간체 A3 이소프로판올로부터 생성된 이소프로폭시 음이온과 반응할 수 있다.

[0330] 이와 같이, 단계 B는 원하는 생성물 또는 원하는 생성물을 제공하기 위하여 충분한 임의의 온도에서 수행될 수 있다. 게다가, 단계 B는 제조자에 의해 선택된 조건에서 메톡사이드 음이온과 반응하지 않는 임의의 용매 또는 혼합 용매에서 수행될 수 있다.

[0331] **단계 C**

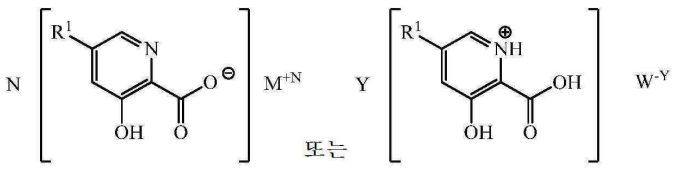


B C

[0332]

[0333] 단계 C는, 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카르복시피리딘, C, (5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시피콜린산)을 형성하기 위하여, 단계 B에서 형성된 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-알콕시-2-시아노피리딘의 전환에 관한 것이다. 이러한 전환은 상기 시아노 모이오티를 카르복실산 모이어티로 그리고 상기 메톡시 모이어티를 하이드록실 모이어티로의 가수분해가 가능한 임의의 산 존재 하에서 수행될 수 있다. 일 구체예에서 48% HBr 수용액이 사용될 수 있다. 다른 구체예에서, 37% HCl 수용액이 사용될 수 있다.

[0334] 화학식을 C를 갖는 상기 화합물은 상기 유리 산(free acid)으로서 또는 염으로서, 예를 들어 하기 화학식을 갖는 화합물로서 단리될 수 있다:

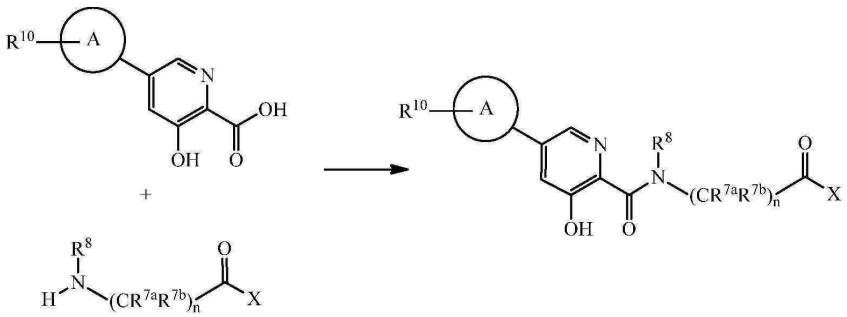


또는

[0335]

[0336] 본 명세서에서 추가적으로 설명된 바와 같이. 단계 C의 상기 생성물의 의도된 용도에 따라, 제조자는 단계 D를 진행할 수 있고, 또는 단계 C의 상기 생성물을 프로릴 히드록실라아제 억제제의 혼합물을 제조하기 위한 용도로 또는 프로릴 히드록실라아제 억제제의 프로드러그를 제조하기 위하여 유지할 수 있다.

[0337] **단계 D**



D1 D2

[0338]

[0339] 단계 D는 단계 C에서 형성된 상기 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카르복시피리딘과 화학식 D1을 갖는 화합물과의 반응에 관한 것으로서, 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같이, 다음 중 하나를 형성하기 위하여, X는 -OH, $-OR^3$, $-NR^4R^5$ 또는 $-OM^1$으로부터 선택된다:

[0340] i) 프로릴 히드록실라아제 억제제;

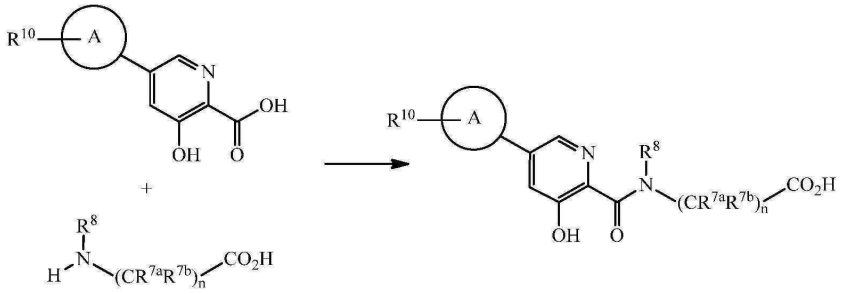
[0341] ii) 프로릴 히드록실라아제 억제제 프로드러그;

[0342] iii) 프로릴 히드록실라아제 억제제의 혼합물;

[0343] iv) 프로릴 히드록실라아제 억제제 프로드러그의 혼합물; 또는

[0344] v) 이들의 적절한 약제학적 염.

[0345] 단계 D의 일 측면은 하기 스킴에 따른 프로릴 히드록실라아제 억제제의 형성에 관한 것이다:

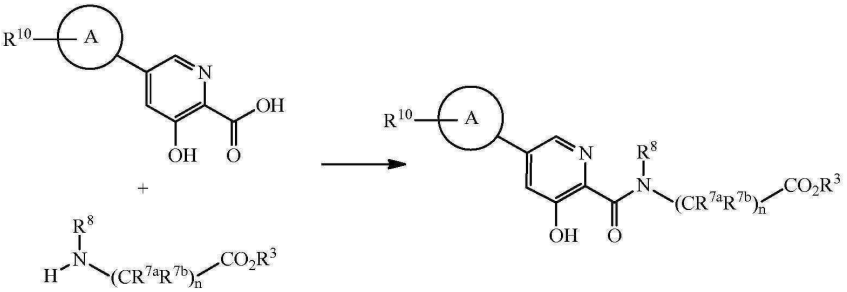


D

[0346]

[0347] 상기 식에서, R^{7a}, R^{7b}, R^{8} 및 상기 인덱스 n은 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같다.

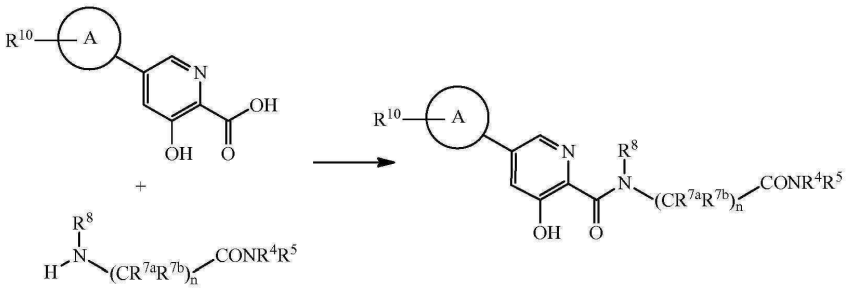
[0348] 단계 D의 다른 측면은 하기 스킴에 따른 프로릴 히드록실라아제 억제제 프로드러그의 형성에 관한 것이다:



[0349]

[0350] 상기 식에서, R^{3}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8} 및 상기 인덱스 n은 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같다.

[0351] 단계 D의 또 다른 측면은 하기 스킴에 따른 프로릴 히드록실라아제 억제제 프로드러그의 형성에 관한 것이다:



[0352]

[0353] 상기 식에서, R^{4}, R^{5}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8} 및 상기 인덱스 n은 본 명세서에서 상기 의된 바와 같다.

[0354] 단계 D는 단계 C에서 제조된 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카르복시피리딘, C와 아미노산, 아미노산 에스테르, 또는 아미드의 커플링에 관한 것이다. 상기 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카르복시피리딘, 아미노산, 아미노산 에스테르, 또는 아미노산 아미드에 호환될 수 있는 임의의 커플링 시약이 원하는 프로릴 히드록실라아제 억제제 또는 이의 프로드러그를 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 커플링 시약의 비-제한적인 예는 카보닐디이미다졸(CDI), 디시클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), 및 에틸-(N',N'-디메틸아미노)프로필카보디이미드(EDC), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라에틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트(TBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), O-(6-클로로벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU), O-(3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(TDBTU), 및 3-(디에틸포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3*H*)-온(DEPBT)을 포함한다. 하나의

반복에서, R^8가 수소가 아닌 경우, 단계 D는 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP)와 같은 적절한 시약으로 수행될 수 있다.

[0355] 단계 D에서 개요가 서술된 상기 반응의 다른 반복은, 상기 5-아릴 또는 5-헤테로아릴-3-히드록시-2-카복시피리딘의 인시츄(*in situ*)로 생성된 혼합 무수물, 예를 들어, 화합물 C와 혼합된 무수물 형성 시약이 반응에 활용된다. 비-제한적인 예는 이소부틸클로로-포르메이트(IBCF), 에틸클로로포르메이트, 이소프로필클로로포르메이트 등을 포함한다. 다른 커플링 시약은 2-클로로-3,6-디메톡시-1,3,5-트리아진, 피발로릴 클로로아드 및 트리포스겐을 포함한다. 다른 반복에서, 아실 클로라이드는 단계 D에서 예시된 상기 커플링을 위하여 화합물 C의 카보닐 모이어티를 활성화하기 위하여 사용될 수 있다.

[0356] 또 따른 구체예에서, THF 내의 피발로릴 클로라이드는 상기 커플링 반응을 촉매화하기 위하여 사용된다.

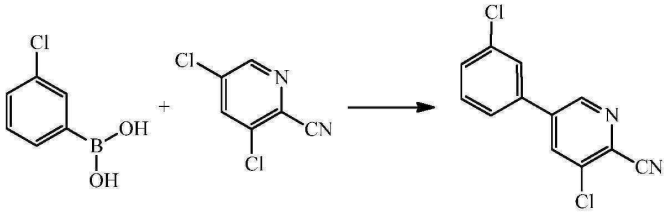
[0357] 유기 또는 무기 염기가 단계 D를 수행하기 위하여 사용될 수 있다. 적절한 유기 염기의 비-제한적인 예는 디이소프로필에틸아민 등을 포함한다.

[0358] 단계 D는 하나 이상의 용매에서 수행될 수 있다. 용매의 비-제한적인 예는 디메틸포름아미드(DMF), 디에틸포름아미드(DEF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디에틸아세트아미드(DEA), 디메틸설폭시드(DMSO), 디옥산, 및 물을 포함한다. 일 구체예에서, 물과 하나 이상의 극성 유기 용매의 혼합물으로, 예를 들어, DMF/물, DMSO/물, 디옥산/물, DMF/디옥산/물 등이 사용될 수 있다.

[0359] 상기 개시된 공정의 일부 구체예에서, 고리 A의 치환기 R^{10}의 유형에 따라, 제조자는 프로드러그를 형성할 수 있고, 그리고 나서 추가적으로 상기 프로드러그를 최종 프로릴 히드록실라아제 억제제로 제조할 수 있다. 예를 들면, 상기 중간체 C는, 즉, 카보벤질옥시, *tert*-뷰톡시카보닐 등이 존재하는 보호기를 ㄱ가갖가지ca진지는 R^{10} 단위를 포함할 수 있다. 그러한 예에서, 프로드러그 형태로 최종 생성물을 형성하고, 그리고 나서 단계 E에서 상기 보호기를 제거하고, 상기 프로드러그를 상기 유리 산으로 가수분해하는 것이 제조자에게 보다 편리할 수 있다. 상기 가수분해는 임의의 적절한 산 또는 염기에서 수행될 수 있다.

[0360] 단계 D의 조건은 상기 시약의 특성을 충족시키기 위하여 수정될 수 있다.

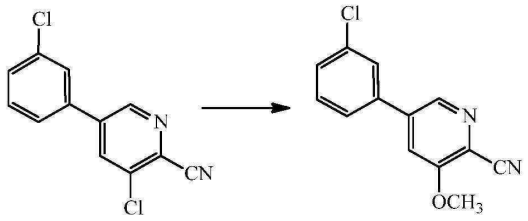
[0361] 본 명세서에서 하기 스킴 I이 도시되고, 실시예 1은 프로릴 히드록실라아제 억제제 에스테르 프로드러그 제조를 위한 상기 개시된 공정의 비-제한적인 예를 기술한다.



1

[0362]

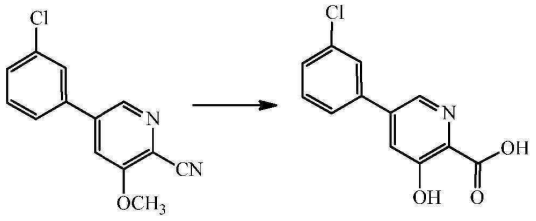
[0363] 시약 및 조건: (a) K_2CO_3, $PdCl_2$(dppf), DMF; 45 ℃, 18 시간.



1 **2**

[0364]

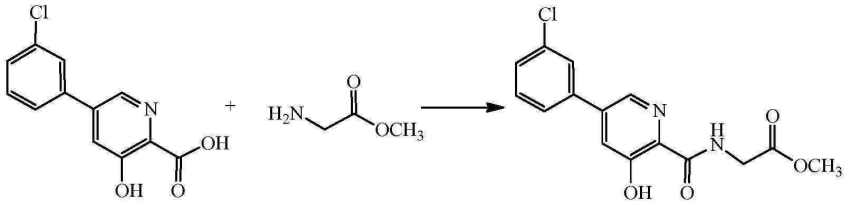
[0365] 시약 및 조건: (b) $NaOCH_3$, CH_3OH; 환류, 20 시간.



2 3

[0366]

[0367] 시약 및 조건: (c) 48% HBr; 환류, 20 시간.



3 4

[0368]

[0369] 시약 및 조건: (d) CDI, DIPEA, DMSO; 실온, 2.5 시간.

발명의 효과

[0370] 상기 개시된 화합물들은 프로릴 히드록시라아제 억제제(prolyl hydroxylase inhibitors)로서 또는 프로릴 히드록실라아제의 억제가 바람직한 질환들을 치료하는데 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0371] 도 1은 개시된 프로릴 히드록실라아제 억제제를 제조하기 위한 일 구체예의 개요를 도시한다.

도 2는 개시된 프로릴 히드록실라아제 억제제 에스테르 프로드러그를 제조하기 위한 일 구체예의 개요를 도시한다.

도 3은 개시된 프로릴 히드록실라아제 억제제 아미드 프로드러그를 제조하기 위한 일 구체예의 개요를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0372] **실시예 1**

[0373] 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트(4)

[0374] 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘(1)의 제조: 자석 교반에 적용되고 그리고 질소 인입구가 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 (3-클로로페닐)보론산(5 g, 32 mmol), 3,5-디클로로-2-시아노피리딘(5.8 g, 34 mmol), K_2CO_3(5.5 g, 40 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐(II)([$PdCl_2$(dppf)])(0.1 g, 0.13 mmol), 디메틸포름아미드(50 mL) 및 물(5 mL)을 채웠다. 상기 반응 용액을 교반시키고, 45 ℃까지 가열시키고, 그 온도에서 18 시간 동안 유지시킨 후, 이동상으로서 에틸아세테이트/메탄올(4:1)을 이용한 TLC 분석 및 반응 성분을 가시화시키기 위한 자외선 435 nm에 의하여 측정된 3,5-디클로로-2-시아노피리딘의 소멸로 반응이 완료된 것으로 결정하였다. 그리고 나서 상기 반응 용액을 실온까지 냉각시키고 그 내용물들을 에틸아세테이트(250 mL)와 포화 염화나트륨 수용액(100 mL) 사이에서 분별시켰다. 유기상을 단리시키고 포화 염화나트륨 수용액(100 mL)으로 2회 세척하였다. 상기 유기상을 4 시간 동안 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 상기 $MgSO_4$를 여과에 의하여 제거하고 감압 하에서 상기 용매를 제거하였다. 그리고 나서 잔류하는 잔사를 실온에서 20 시간 동안 메탄올(50 mL) 중에서 슬러리로 만들었다. 그로부터 얻어지는 고체를 여과에 의하여 수집하고 냉 메탄올(50 mL)로 그 다음에 헥산(60 mL)으로 세척하고 건조시켜 96:4의 비율의 원하는 구조이성질체를 포함하는 혼합물 5.8 g(73 % 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 9.12(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.03(t, 1H), 7.88(m, 1H), 및 7.58(m,

2H).

[0375] 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘(2)의 제조: 자석 교반에 적용되고 환류 응축기 및 질소 인입구가 장착된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘, **1**, (10 g, 40 mmol), 소듐 메톡사이드(13.8 mL, 60 mmol) 및 메탄올(200 mL)을 채웠다. 교반과 함께, 상기 반응 용액을 20 시간 동안 가열시켜 환류시켰다. 이동상으로서 헥산/에틸아세테이트(6:3)을 사용한 TLC 분석 및 상기 반응 성분을 가시화시키기 위한 자외선 435 ㎚에 의하여 측정된 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘의 소멸로 반응이 완료된 것으로 결정하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 물(500 mL)과 결합시켰다. 고체가 형성되기 시작하였다. 상기 혼합물을 0 ℃ 내지 5 ℃까지 냉각시키고 3 시간 동안 교반시켰다. 그로부터 얻어진 고체를 여과에 의하여 수집하고 물로 그 다음에 헥산으로 세척하였다. 그로부터 얻어진 케이크를 진공 속에서 40 ℃에서 건조시켜 황백색(off-white) 고체로서 원하는 생성물 9.4 g(96 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 8.68(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.01(s, 1H) 7.86(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.57(s, 1H) 및 4.09(s, 3H).

[0376] 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카복실산(3)의 제조: 자석 교반에 적용되고 환류 응축기가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘, **2**, (1 g, 4 mmol) 및 48%의 HBr 수용액(10 mL)을 채웠다. 교반하면서, 상기 반응 용액을 20 시간 동안 가열시켜 환류시켰다. 이동상으로서 헥산/에틸아세테이트(6:3)을 사용한 TLC 분석 및 반응 성분들을 가시화시키기 위한 자외선 435㎚에 의하여 측정된 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘의 소멸로 반응이 완료된 것으로 결정하였다. 그리고 나서 교반시키면서 상기 반응 내용물들을 0 ℃ 내지 5 ℃까지 냉각시키고 50% 수산화나트륨 수용액을 천천히 첨가하여 pH를 대략 2로 조정하였다. 그리고 나서 0 ℃ 내지 5 ℃에서 3 시간 동안 교반을 지속시켰다. 그로부터 얻어진 고체를 여과에 의하여 수집하고 물로 그 다음에 헥산으로 세척하였다. 그로부터 얻어진 케이크를 진공 속에서 40 ℃에서 건조시켜 황백색(off-white) 고체로서 원하는 생성물 1.03 g(정량적 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 8.52(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.81(t, 1H), 7.57(s, 1H), 및 7.55(s, 1H).

[0377] 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트(4)의 제조: 자석 교반에 적용되고 질소 인입관이 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카복실산, 3, (1 g, 4 mmol), *N*,*N*′-카보닐디이미다졸(CDI)(0.97 g, 6 mmol) 및 디메틸설폭사이드(5 mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 45 ℃에서 1 시간 동안 교반시키고 그 다음에 실온까지 냉각시켰다. 글리신메틸 에스테르 염산염(1.15 g, 12 mmol)을 첨가하고 후속하여 디이소프로필에틸아민(3.2 mL, 19 mmol)을 적가하였다. 그리고 나서 상기 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반시키고 그 후 물(70㎖)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크의 내용물들을 0 ℃ 내지 5 ℃까지 냉각시키고 상기 용액의 pH가 대략 2가 될 때까지 1N HCl을 가하였다. 상기 용액을 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하고 그 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 16 시간 동안 건조시켰다. 실리카겔(3 g)을 첨가하고 상기 용액을 2 시간 동안 교반시킨 후, 여과에 의하여 고체를 제거하였다. 상기 여과액을 감압 하에서 농축시켜 건조시키고, 그로부터 얻어진 잔사를 2 시간 동안 메탄올(10 mL) 중에 슬러리로 만들었다. 그로부터 얻어진 고체를 여과에 의하여 수집하고, 냉 메탄올(20 mL)로 그 다음에 헥산으로 세척하고, 그로부터 얻어진 케이크를 건조시켜 황백색 고체(off-white)로서 원하는 생성물 0.85 g을 수득하였다. 상기 여과액을 처리하여 제2의 수득물로서 원하는 생성물 0.026 g을 수득하였다. 상기 합해진 수득물들로 원하는 생성물 0.88 g(68 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 12.3(s, 1H), 9.52(t, 1H), 8.56(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.80(q, 2H), 7.55(t, 2H), 4.12(d, 2H), 및 3.69(s, 3H).

[0378] 제조자는 위에서 개시된 합성의 스케일을 용이하게 확대될 수 있다. 상기 기술된 공정을 상업용으로 스케일을 확대시킨 합성법을 본 출원에서 이하에서 기술하였다.

[0379] **실시예 2**

[0380] 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트(4)

[0381] 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘(1)의 제조: 기계적 교반기, 침적관, 온도계 및 질소 인입구가 장착된 20 L 반응기에 (3-클로로페닐)보론산(550 g, 3.52 mol), 3,5-디클로로-2-시아노피리딘(639 g, 3.69 mol), K_2CO_3(5.5 g, 40 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐(II)([$PdCl_2$(dppf)]) (11.5 g, 140 mmol), 디메틸포름아미드(3894 g, 4.125 L)를 채웠다. 상기 반응 용액을 교반시키고 상기 침적관을 통하여 30 분간 질소로 퍼지(purge)시켰다. 그리고 나서 탈기된 물(413 g)을 상기 반응 혼합물에 채우는 한편 50 ℃ 보다

낮은 온도를 25 시간 동안 유지시켰다. 이동상으로서 에틸아세테이트/메탄올(4:1)을 사용한 TLC 분석 및 반응 성분들을 가시화시키기 위한 자외선 435㎚에 의하여 측정된 3,5-디클로로-2-시아노피리딘의 소멸로 반응이 완료된 것으로 결정하였다. 그리고 나서 상기 반응 용액을 5 ℃까지 냉각시키고, 헵탄(940g, 1.375 L)으로 채우고, 30 분간 교반시켰다. 물(5.5 L)을 채우고, 온도가 15℃까지 상승하는 동안 그 혼합물을 추가적으로 1시간 동안 교반시켰다. 고체 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, 물 (5.5 L)로 그 다음에 헵탄(18881 g, 2750 mL)으로 세척하였다. 그로부터 얻어진 케이크를 진공 하에서 18 시간 동안 공기 건조시키고, 그리고 나서 50 ℃에서 4시간 동안 2-프로판올(6908 g, 8800 mL) 및 헵탄(1 g, 2200 mL)의 혼합물과 함께 분쇄시키고, 주변 온도까지 냉각시키고, 그리고 나서 주변 온도에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그리고 나서 상기 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, 냉 2-프로판올(3450 g, 4395 mL)로 그 다음에 헵탄(3010 g, 4400 mL)으로 세척하였다. 그로부터 얻어진 고체를 40 ℃에서 고진공 하에서 64 시간 동안 건조시켜 베이지색 고체로서 원하는 생성물 565.9 g(65 % 수율)을 수득하였다. HPLC에 의한 순도는 98.3이었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 9.12(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.03(t, 1H) 7.88(m, 1H), 및 7.58(m, 2H).

[0382] 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘(2)의 제조: 기계적 교반기, 응축기, 온도계 및 질소 인입구가 장착된 20 L 반응기에 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘, 1, (558 g, 2.24 mol) 및 소듐 메톡사이드(메탄올 25% 용액, 726.0 g, 3.36 mol)을 채웠다. 교반과 함께, 상기 반응 용액을 24 시간 동안 가열시켜 환류시켜서 베이지색의 현탁액을 수득하였다. 이동상으로서 헥산/에틸아세테이트(6:3)을 사용한 TLC 분석 및 반응 성분들을 가시화시키기 위한 자외선 435㎚에 의하여 측정된 5-(3-클로로페닐)-3-클로로-2-시아노피리딘의 소멸로 반응이 완료된 것으로 결정하였다. 상기 반응 혼합물을 5 ℃까지 냉각시키고, 그리고 나서 물(5580 mL)을 채웠다. 그로부터 얻어진 슬러리를 5 ℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 상기 고체 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, 여과액이 pH가 7이 될 때까지 물(5580 mL)로 세척하였다. 상기 여과 케이크를 진공 하에서 16 시간 동안 공기 건조시켰다. 그리고 나서 상기 여과 케이크를 다시 상기 반응기에 채우고, 주변 온도에서 1 시간 동안 MeOH(2210 g, 2794 mL) 중에서 분쇄시켰다. 여과에 의하여 고체를 수집하고, MeOH(882 g, 1116 mL, 5 ℃)로 그 다음에 헵탄(205 mL, 300 mL)으로 세척하고, 45 ℃에서 고진공 하에서 72 시간 동안 건조시켜 황백색(off-white) 고체로서 원하는 생성물 448 g(82 % 수율)을 수득하였다. HPLC에 의한 순도는 97.9 %이었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 8.68(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.01(s, 1H) 7.86(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.57(s, 1H) 및 4.09(s, 3H).

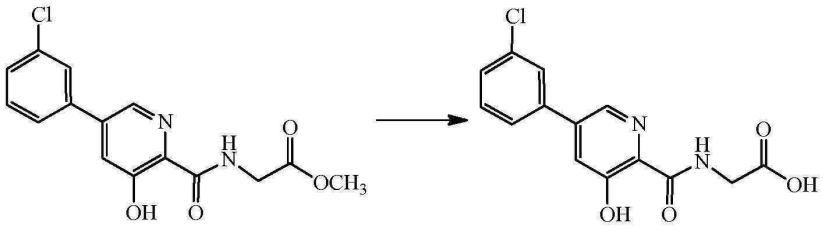
[0383] 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산(3)의 제조: 기계적 교반기, 응축기, 온도계, 질소 인입구 및 25% 수산화나트륨 수용액 트랩이 장착된 20 L 반응기에 5-(3-클로로페닐)-3-메톡시-2-시아노피리딘, 2, (440.6 g, 1.8 mol) 및 37% 염산 수용액(5302 g)을 채웠다. 교반하는 동안, 상기 반응 용액을 24 시간 동안 102 ℃까지 가열시켰다. 별도의 37% 염산 수용액(2653 g)을 첨가하고, 18시간 동안 104 ℃에서 교반시켰다. 그리고 나서 상기 반응 내용물들을 5 ℃까지 냉각시키고, 물(4410 g)을 채우고, 그리고 나서 0 ℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 그로부터 얻어진 침전 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, 상기 여과액이 pH가 6이 될 때까지 물(약 8,000 L의 물)로 세척하였다. 상기 여과 케이크를 감압 하에서 2 시간 동안 건조시켰다. 그리고 나서 상기 케이크를 상기 반응기로 재이송시키고, 주변 온도에서 2 시간 동안 THF(1958 g, 2201 mL) 중에서 분쇄시켰다. 그리고 나서 고체 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, THF(778 g, 875 mL)로 세척하고, 감압 하에서 5 ℃에서 48 시간 동안 건조시켜 황백색(off-white) 고체로서 원하는 생성물 385 g(89 % 수율)을 수득하였다. HPLC에 의한 순도는 96.2 %이었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 8.52(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.81(t, 1H), 7.57(s, 1H), 및 7.55(s, 1H).

[0384] 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세테이트(4)의 제조: 기계적 교반기, 응축기, 온도계 및 질소 인입구가 장착된 20 L 반응기에 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산, 3, (380 g, 1.52 mol) 및 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(295 g, 2.28 mol)을 채웠다. 교반과 함께, 상기 용액을 3 ℃까지 냉각시키고, 11 ℃ 보다 낮은 온도를 유지하면서 트리메틸아세틸 클로라이드(275.7 g, 2.29 mol)를 채웠다. 그리고 나서 그 혼합물을 주변 온도에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그리고 나서 상기 혼합물을 10 ℃까지 냉각시키고, 글리신 메틸 에스테르 염산염(573.3 g, 4.57 mol) 및 THF(1689 g, 1900 mL)를 채우고, 그리고 나서 DIPEA(590.2 g, 4.57 mol)를 채우고, 주변 온도에서 16 시간 동안 교반시켰다. 그리고 나서 상기 혼합물에 EtOH(1500 g, 1900 mL)를 채우고, 감압 하에서 약 5.8 L의 반응 부피로 농축시켰다. 상기 EtOH 첨가 및 농축을 2번 더 반복하였다. 그리고 나서 물(3800 g)을 가하고, 그 혼합물을 주변 온도에서 16 시간 동안 교반시켰다. 그로부터 얻어진 고체 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, EtOH(300 g, 380 mL)와 물(380 g)의 혼합물로, 그 다음에 물(3800 g)로 세척하고, 감압 하에서 50 ℃에서 18 시간 동안 건조시켜서 황백색(off-white) 고체로서 원하는 생성물

443 g(91 % 수율)을 수득하였다. HPLC에 의한 순도는 98.9 %이었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 12.3(s, 1H), 9.52(t, 1H), 8.56(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.80(q, 2H), 7.55(t, 2H), 4.12(d, 2H), 및 3.69(s, 3H).

[0385] 본 명세서에서 하기 스킴 II의 개요 및 실시예 2는 상기 개시된 에스테르 프로드러그로부터 프로릴 히드록실라아제 억제제를 제조하는 공정의 비-제한적인 예를 기술한다..

[0386] 스킴 II



[0387]

[0388] 시약 및 조건: (a) NaOH, THF; 2시간.

[0390] **실시예 3**

[0391] {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세트산(5)

[0392] {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세트산(5)의 제조: 50 mL 플라스크에 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}-아세테이트, 4, (0.45 g, 1.4 mmol), 테트라하이드로퓨란(4.5 mL) 및 1M NaOH(4.5 mL, 4.5 mmol)를 채웠다. 그 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 이동상으로서 헥산/에틸아세테이트(6:3)을 사용한 TLC 분석 및 반응 성분들을 가시화시키기 위한 자외선 435㎚에 의하여 반응이 종결되었다는 것을 결정하였다. 상기 반응 용액을 진한 염산으로 pH 1까지 조정하고, 그 용액을 테트라하이드로퓨란 전부가 제거될 때까지 진공 하에서 35 ℃에서 가열시켰다. 상기 용액을 농축시킴에 따라 슬러리가 형성된다. 효과적인 교반과 함께 1M NaOH를 천천히 가하여 pH를 약 2까지 조정하였다. 형성되는 고체를 여과에 의하여 수집하고, 물로 그 다음에 헥산으로 세척하고, 그리고 나서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 원하는 생성물 0.38 g(88 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 12.84(s, 1H), 12.39(s, 1H), 9.39(t, 1H), 8.56(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.81(m, 2H), 7.55(q, 2H), 및 4.02(d, 2H).

[0393] 제조자는 위에서 개시된 합성의 스케일을 용이하게 확대될 수 있다. 상기 기술된 공정을 상업용으로 스케일을 확대시킨 합성법을 본 출원에서 이하에서 기술하였다.

[0394] **실시예 4**

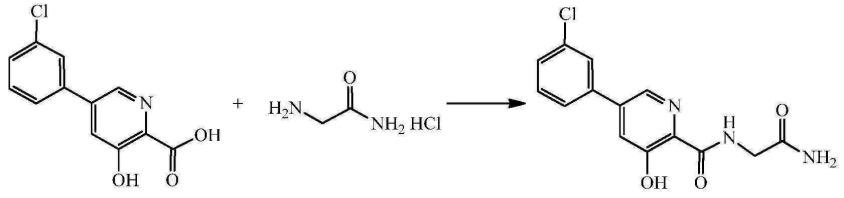
[0395] {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세트산(5)

[0396] {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}아세트산(5)의 제조: 기계적 교반기, 응축기, 온도계 및 질소 인입구가 장착된 20 L 반응기에 메틸 {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-일]아미노}-아세테이트, 4, (440 g, 1.42 mol), 테트라하이드로퓨란(3912 g, 4400 mL) 및 1M NaOH(4400 mL)를 채웠다. 그 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 이동상으로서 헥산/에틸아세테이트 (6:3)을 사용한 TLC 분석 및 반응 성분들을 가시화시키기 위한 자외선 435㎚에 의하여 반응이 종결되었다는 것을 결정하였다. 상기 반응 용액은 2M HCl(2359 g)을 천천히 첨가하여 pH 2로 산성화시켰다. 그로부터 얻어진 혼합물을 감압 하에서 약 7.5 L의 부피까지 농축시켰다. 웨어(ware)(2210 g)를 첨가하고, 그 용액을 주변 온도까지 냉각시키고, 18 시간 동안 교반시켰다. 고체 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, 물(6 L)로 세척하였다. 조 생성물을 상기 반응기로 재이송시키고, 70 ℃에서 16 시간 동안 2215 g의 탈이온수와 함께 분쇄시켰다. 그 혼합물을 주변 온도까지 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과에 의하여 단리시키고, 물(500 mL)로 세척하고, 감압 하에서 70 ℃에서 20 시간 동안 건조시켜 황백색(off-white) 고체로서 원하는 생성물 368 g(87 % 수율)을 수득하였다. HPLC에 의한 순도는 99.3 %이었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 12.84(s, 1H), 12.39(s, 1H), 9.39(t, 1H), 8.56(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.81(m, 2H), 7.55(q, 2H), 및 4.02(d, 2H).

[0397] 본 명세서에서 하기 스킴 III의 개요 및 실시예 3은 기술된 프로릴 히드록실라아제 아미드 프로드러그를 제조하

는 방법의 비-제한적인 예를 기술한다.

[0398] 스킴 III



3 6

[0399]

[0400] 시약 및 조건: (a) EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; 실온.

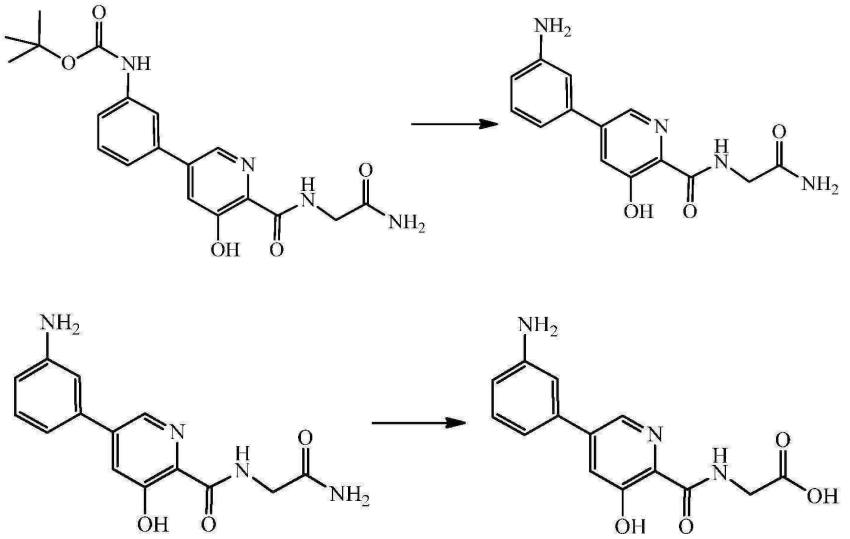
[0402] **실시예 5**

[0403] 5-(3-클로로페닐)-*N*-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드

[0404] 5-(3-클로로페닐)-*N*-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드(6)의 제조: 실온에서 N_2 하에서 5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르복실산, 3, (749 mg, 3 mmol) DMF(20 mL) 용액에 1-(3-디메틸-아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDCI)(0.925 g, 5.97 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)(0.806 g, 5.97 mmol)을 첨가하였다. 그로부터 얻어진 용액을 15분 동안 교반시키고, 그리고 나서 2-아미노아세트아미드 염산염(0.66 g, 5.97 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(1.56 mL, 8.96 mmol)을 가하였다. 상기 반응을 TLC로 모니터하고, 상기 반응이 종료되었을 때 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, H_2O를 가하였다. 상기 생성물은 보통의 워크-업에 의하여 단리시킬 수 있다: 화합물 (6)에 대하여 하기의 데이터가 보고되었다. ^{1}H NMR(250㎒, DMSO-d_6) δ ppm 12.46(1H, s), 9.17(1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.55(1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.93(1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.75-7.84(2H, m), 7.49-7.60(3H, m), 7.18(1H, s), 3.91(2H, d, *J* = 5.9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 306 $[M+H]^+$.

[0405] 본 명세서에서 하기 스킴 IV는 R^{10} 보호기의 제거 후 아미드 프로드러그의 프로릴 히드록실라아제 억제제로의 가수분해의 비-제한적인 예를 묘사한다.

[0406] 스킴 IV

[0407] 

5

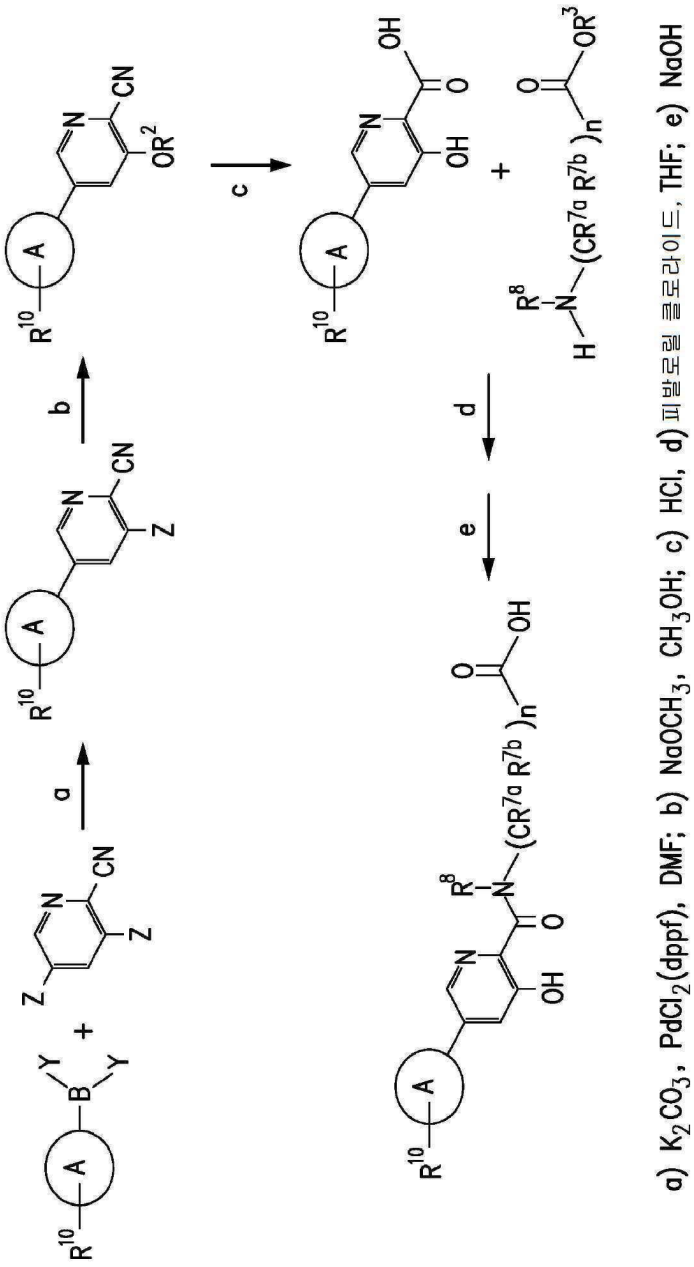
[0408]

[0409] 비록 본 개시의 특정 구체예들이 설명되고 기술되기는 하였으나, 본 개시의 정신 및 관점으로부터 벗어남이 없이 여러 다른 변화들 및 변경들이 이루어질 수 있다는 것은 당해 기술분야의 통상의 기술자들에게는 자명한 것일 수 있다. 따라서 본 개시의 관점 내에 속하는 모든 이러한 변화들 및 변경들이 첨부된 특허청구범위들로 보

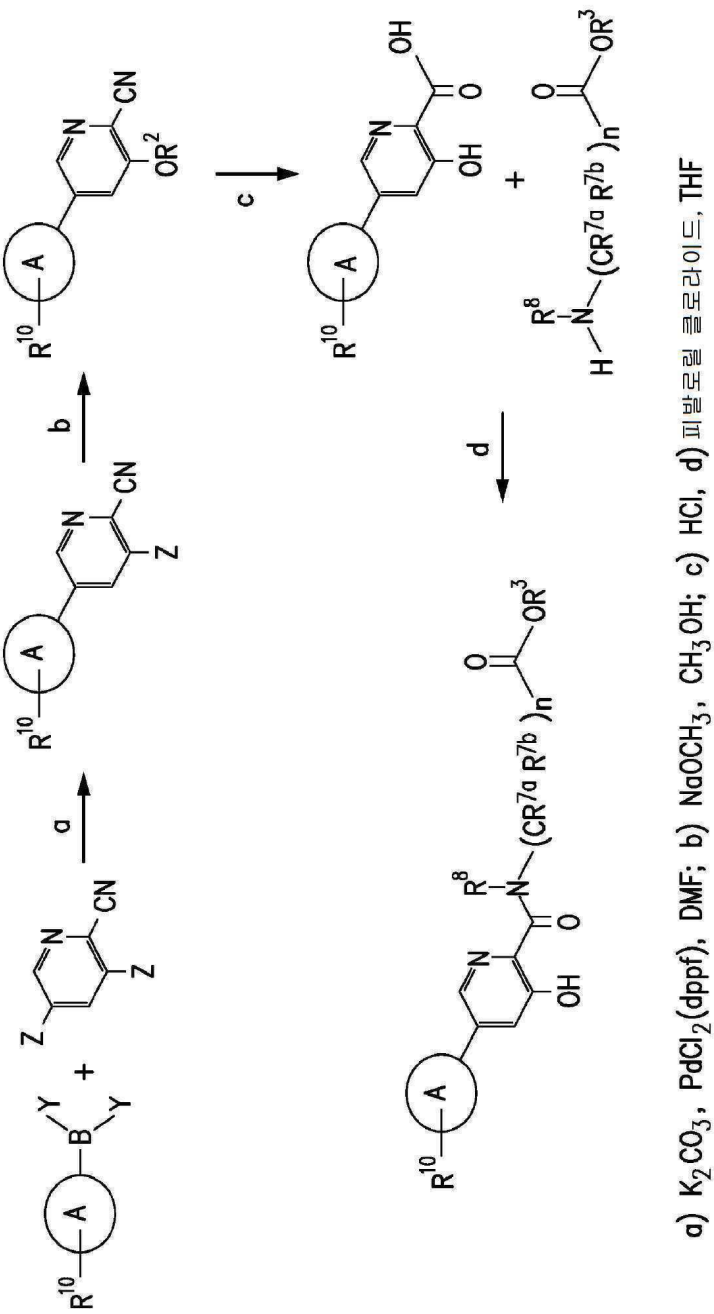
호되는 것으로 의도된다.

도면

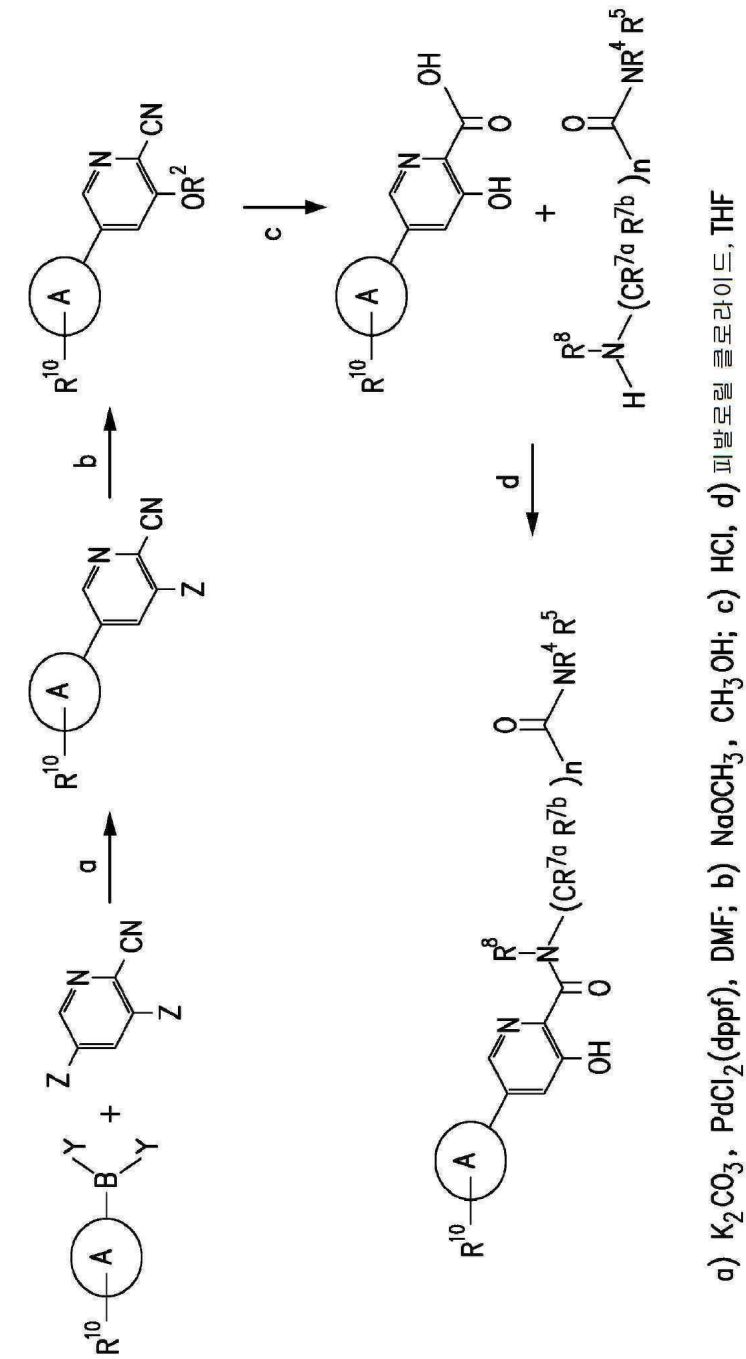
도면1



도면2


a
b
c
d
a) K_2CO_3, $PdCl_2(dppf)$, DMF; b) $NaOCH_3$, CH_3OH; c) HCl, d) 피발로릴 클로라이드, THF

도면3


a
b
c
d
a) K_2CO_3, $PdCl_2(dppf)$, DMF; b) $NaOCH_3$, CH_3OH; c) HCl, d) 피발로릴 클로라이드, THF