



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년12월02일

(11) 등록번호 10-2050712

(24) 등록일자 2019년11월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 239/30* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 239/30 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7027093(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2010년06월17일
 심사청구일자 2018년10월19일
- (85) 번역문제출일자 2018년09월19일
 (65) 공개번호 10-2018-0108856
 (43) 공개일자 2018년10월04일
 (62) 원출원 특허 10-2017-7002581
 원출원일자(국제) 2010년06월17일
 심사청구일자 2017년02월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/038988
 (87) 국제공개번호 WO 2010/148197
 국제공개일자 2010년12월23일
- (30) 우선권주장
 61/187,713 2009년06월17일 미국(US)
 61/287,781 2009년12월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02007084557 A1

- (73) 특허권자
 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노
 던 애비뉴 50
- (72) 발명자
 샤리프슨 폴
 미국 매사추세츠주 01701 프레이밍햄 닥터머스 드
 라이브 7
 클라크 마이클 피.
 미국 매사추세츠주 01742 콩코드 케니 레인 30
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 58 항

심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 바이러스 복제의 억제제

(57) 요약

화학식 I로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 생물학적 시료 또는 환자에게 투여함을 포함하는, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법, 및 환자에서의 인플루엔자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 화학식 I의 의미는 본원 명세서에서 기술된다. 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공되며, 여기서 화학식 IA의 의미는 본원 명세서에서 기술된다. 상기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

반다라지 유폴 케이.

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 베이즈 로드 11

벤티엘 랜디 에스.

미국 매사추세츠주 02420 렉싱턴 매사추세츠 애비뉴 314

코트 존 제이.

미국 매사추세츠주 01460 리틀턴 어니스 드라이브 27

덩 홍보

미국 매사추세츠주 01772 사우스버러 우드랜드 로드 178

드루투 이와나

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 페어뷰 애비뉴 38

더피 존 피.

미국 매사추세츠주 01532 노스버러 캐리지 힐 로드 175

파머 루크

미국 매사추세츠주 02035 폭스보로 하우 레인 19

가오 화이

미국 매사추세츠주 02474 알링턴 유닛 넘버 7 셉머 스트리트 82

구 원진

미국 매사추세츠주 02144 소머빌 에이피티.209 하일랜드 애비뉴 288

제이콥스 딜런 에이치.

미국 매사추세츠주 02149 에버렛 에이피티.37 웨스트 스트리트 17

케네디 조셉 엠.

미국 매사추세츠주 02129 찰스타운 샵316 9쓰 스트리트 103

레데보어 마크 더블유.

미국 매사추세츠주 01720 액턴 포크너 힐 로드 36

레드포드 브라이언

미국 매사추세츠주 02766 노턴 메이플 스트리트 53

말테 프랑스와

미국 매사추세츠주 01876 텍스베리 랜돌프 드라이브 24

페롤라 엠마누엘레

미국 매사추세츠주 02445 브록클린 유닛 3 래너크 로드 6

왕 텐성

미국 매사추세츠주 01742 콩코드 던바 웨이 2

워너메이커 엠. 우즈

미국 매사추세츠주 01740 볼턴 룡 힐 로드 213

번 랜들

미국 매사추세츠주 01778 웨일랜드 챔버턴 로드 7

저우 이

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 디어링 애비뉴 5

린 차오

미국 매사추세츠주 01890 윈체스터 던 로드 4

장 민

미국 매사추세츠주 02420 렉싱턴 사우스 린지 애비뉴 5

존스 스티븐

미국 매사추세츠주 02136 하이드 파크 셉머 스트리트 68

게르만 우르술라 에이.

미국 매사추세츠주 02459 뉴턴 나이트게일 패스 7

살리투로 프란체스코 지.

미국 매사추세츠주 01752 말버러 베이커 드라이브 25

광 앤 맥-이

미국 매사추세츠주 02138 캄브릿지 선셋 로드 45

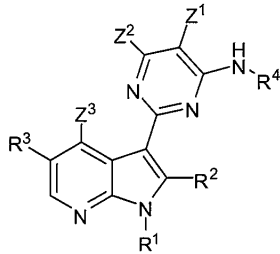
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 IA의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 IA



상기 화학식 IA에서,

Z^1 은 -F, -Cl, 또는 -H이고;

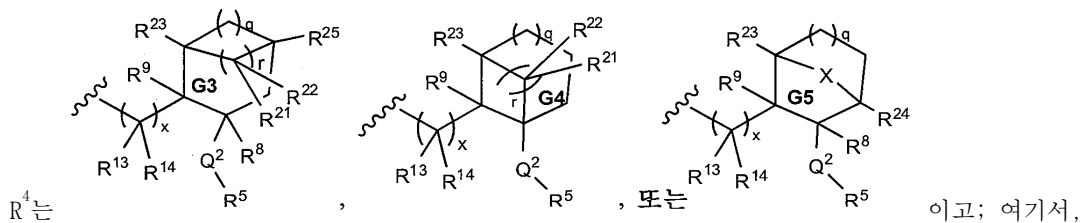
Z^2 는 -H이고;

Z^3 은 -H이고;

R^1 은 -H이고;

R^2 는 -H이고;

R^3 은 -H, -Cl, 또는 -F이고;



환 **G3** 및 환 **G4**는 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 5-10원 비-방향족 브릿징된 환이고;

환 **G5**는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 5-10원 비-방향족 브릿징된 환이고;

X는 $-NR^E-$ 이고;

Q^2 는 독립적으로 결합, -O-, -S-, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$, 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고;

J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 옥소, $-NCO$, 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^A 또는 2개의 J^B 는 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)과 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4-8원 환을 형성하고;

Q^1 은 독립적으로 결합, -O-, -S-, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$,

$-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $-\text{NRSO}_2-$, $-\text{NRSO}_2\text{NR}'-$, 또는 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-\text{Y}^1-$ 이고;

Y^1 은 독립적으로 결합, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $-\text{NRSO}_2-$, 또는 $-\text{NRSO}_2\text{NR}'-$ 이고;

R^5 는, i) $-\text{H}$; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 또는 iii) 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된, C_3-C_{10} 비-방향족 카보사이클, 또는 6-10원 카보사이클릭 아릴 그룹이거나; 또는 iv) 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된, 4-10원 비-방향족 헤테로사이클, 또는 5-10원 헤테로아릴 그룹이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^6 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

R^8 및 R^9 는 각각 $-\text{H}$ 이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 각각 $-\text{H}$ 이고;

R^{e} 는 $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

임의로, R' 는 R^5 및 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 5-7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 옥소, R^{a} , $-\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{SR}^{\text{b}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{NR})\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{OCONR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRCO}_2\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR}^{\text{b}})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{NRSO}_2\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{NRSO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}})_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{a}}$, 및 $-\text{CO}_2\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4-8원 환을 형성하고;

J^{E1} 은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, C_1-C_6 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알

킬), 및 $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^a 는 독립적으로:

i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, $-O(C_1-C_6\text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 4-8원 비-방향족 헤테로사이클, 5-10원 헤테로아릴 그룹, 및 6-10원 카보사이클릭 아릴 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐 그룹[여기서, R^a 로 표시된 상기 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐 그룹의 상기 치환체에 대한 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; R^a 로 표시된 상기 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 C_2-C_6 알키닐 그룹의 상기 치환체에 대한 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 및 카보사이클릭 아릴 그룹은 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다];

ii) 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 또는 4-8원 비-방향족 헤테로사이클; 또는

iii) 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된, 5-10원 헤테로아릴, 또는 6-10원 카보사이클릭 아릴 그룹이고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-H$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5-7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

p는 1, 2, 3, 또는 4이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

x는 0, 1, 또는 2이고;

r은 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Q^2 가 독립적으로 $-O-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-SO_2-$, 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 인, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, Q^2 가 독립적으로 $-O-$ 또는 $-CO_2-$ 인, 화합물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, R^3 이 -Cl 또는 -F인, 화합물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로판 환을 형성하고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 환 **G3** 내지 환 **G5**는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬), 및 -CO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 환 **G3** 내지 환 **G5**는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄-알킬), -CO₂H, C₁-C₄ 알콕시, 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제3항, 제7항, 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 감소용 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항, 제7항, 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 치료용 약제학적 조성물.

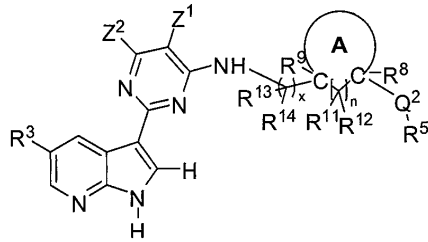
청구항 15

제1항 내지 제3항, 제7항, 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제용 약제학적 조성물.

청구항 16

하기 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 II



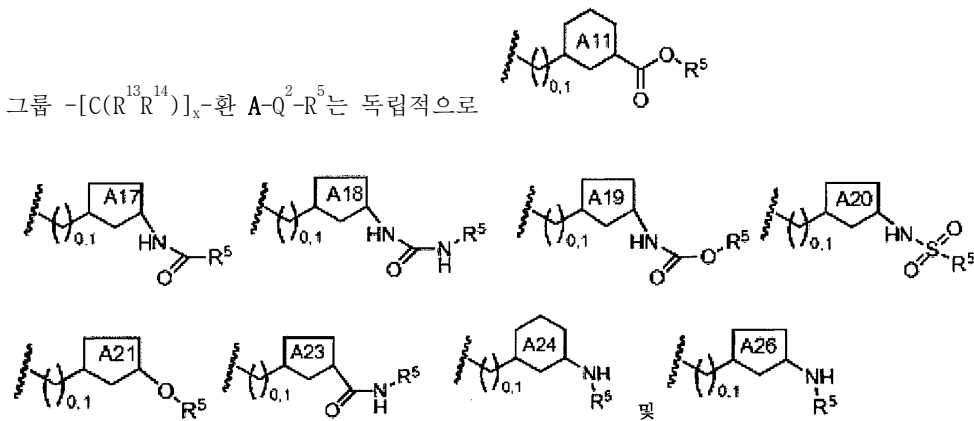
상기 화학식 II에서,

Z¹은 -F이고;

Z²는 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R³은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃), 또는 -N(CH₃)₂이고;

그룹 $-[C(R^{13}R^{14})]_x$ -환 A-Q-R⁵는 독립적으로



로부터 선택되고;

R⁵는 독립적으로

i) -H;

ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4-8원 비-방향족 헤테로사이클, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆-지방족 그룹; 또는

iii) 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬), 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된, C₅-C₆ 비-방향족 카보사이클, 4-7원 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 그룹, 또는 5-6원 헤테로아릴 환이고;

여기서 R⁵의 상기 치환체에 대한 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^5 로 나타낸 상기 C_1-C_6 -지방족 그룹의 상기 치환체에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

n 은 1이고;

x 는 0 또는 1이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 -H이고;

단,

Q^2-R^5 가 $-OR^5$ 또는 $-NHR^5$ 인 환 A21 및 환 A26은 -H 이외의 하나 이상의 치환체로 추가로 치환된다.

청구항 17

제16항에 있어서,

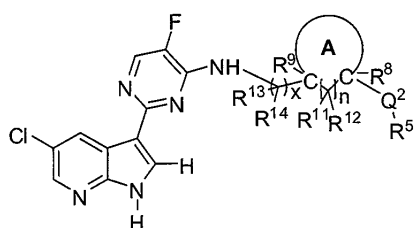
Z^2 가 -H이고;

R^3 이 -H, -F, 또는 -Cl인, 화합물.

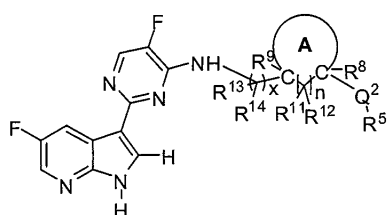
청구항 18

제16항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 XIA 또는 XIB로 표시되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 XIA



화학식 XIB



상기 화학식 XIA 및 XIB에서

환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알콕시, $-\text{CO}_2\text{H}$, 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

청구항 19

제16항에 있어서, x가 0인, 화합물.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 감소용 약제학적 조성물.

청구항 21

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 치료용 약제학적 조성물.

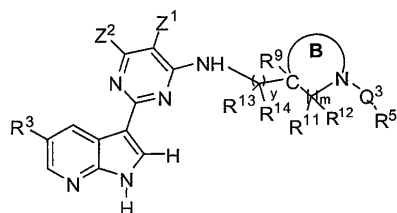
청구항 22

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제용 약제학적 조성물.

청구항 23

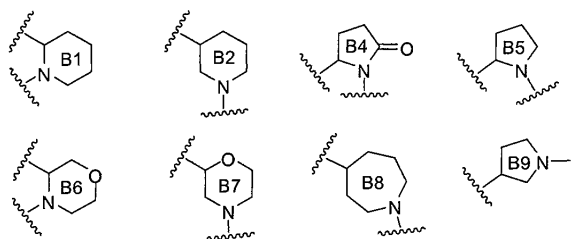
하기 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 III



상기 화학식 III에서,

환 B는 독립적으로



로부터 선택되고, 여기서 환 B는 임의로 독립적으로 치환되고;

Q^3 은 각각 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, 또는 $-(\text{CR}^{6,7})_p-\text{Y}^1-$ 이고;

Z^1 은 $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CN}$ 이고;

Z^2 은 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, 또는 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$,

$-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^3 은 $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고;

R^5 는 독립적으로

i) $-\text{H}$;

ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4-8원 비-방향족 헤테로사이클, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족 그룹; 또는

iii) 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된, C_3-C_7 비-방향족 카보사이클, 4-7원 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 그룹, 또는 5-6원 헤테로아릴 환이고;

여기서 R^5 의 상기 치환체에 대한 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^6 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;

Y^1 은 독립적으로 결합, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $-\text{NRSO}_2-$, 또는 $-\text{NRSO}_2\text{NR}'-$ 이고;

p 는 1, 2, 3, 또는 4이고;

m 는 0, 1, 또는 2이고;

y 는 0 또는 1이고;

단,

Q^3 이 $-\text{C}(\text{O})-$ 인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 페닐 그룹; 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 그룹이고;

Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 페닐 그룹; 또는 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴 그룹이다.

청구항 24

삭제

청구항 25

제23항에 있어서, R^3 이 -H, -Cl, 또는 -F인, 화합물.

청구항 26

제23항에 있어서,

Z^1 이 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, 또는 -CN이고;

Z^2 가 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서,

Z^1 이 -H, -F, 또는 -CN이고;

Z^2 가 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 28

제23항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 하이드록시, 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

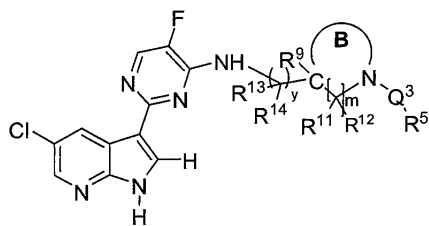
청구항 30

제23항에 있어서, R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 사이클로프로판 환을 형성하는, 화합물.

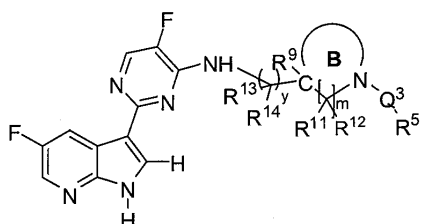
청구항 31

제23항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 XIIA 또는 XIIB로 표시되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 XIIA



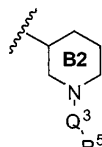
화학식 XIIB



청구항 32

제23항에 있어서, m이 0인, 화합물.

청구항 33



제23항에 있어서, 그룹 $-[C(R^{13}R^{14})]_x$ -환 B-Q³-R⁵가 구조를 가지며, 여기서 환 B2는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H, 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

청구항 34

제23항 및 제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 감소용 약제학적 조성물.

청구항 35

제23항 및 제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 치료용 약제학적 조성물.

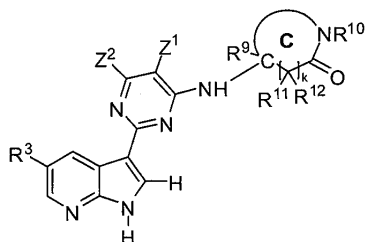
청구항 36

제23항 및 제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제용 약제학적 조성물.

청구항 37

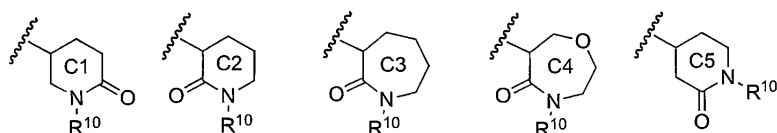
하기 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 IV



상기 화학식 IV에서,

환 C는 독립적으로



로부터 선택되고, 여기서 환 C1 내지 환 C5는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

Z¹은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃, -OCH₃, 또는 -CN이고;

Z²는 -H, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)₂이고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R³은 -H, -Cl, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이고;

R¹⁰은 독립적으로 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시, C₂-C₆ 알콕시알콕시, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4-8원 비-방향족 헤테로사이클, 및 5-6원 헤테로아릴 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹이고; 여기서, R¹⁰으로 표시되는 상기 C₁-C₆ 알킬 그룹의 상기 치환체에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 시아노알킬, C₂-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시, 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 38

삭제

청구항 39

제37항에 있어서, R^3 이 -H, -Cl, 또는 -F인, 화합물.

청구항 40

제37항에 있어서,

Z^1 은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃, 또는 -CN이고;

Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인, 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서,

Z^1 은 -H, -F, 또는 -CN이고;

Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인, 화합물.

청구항 42

제37항에 있어서, R^{10} 이 독립적으로 -H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆-알콕시알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, 또는 C₁-C₆ 시아노알킬인, 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, R^{10} 이 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬인, 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R^{10} 은 -H 또는 C₁-C₆-알킬인, 화합물.

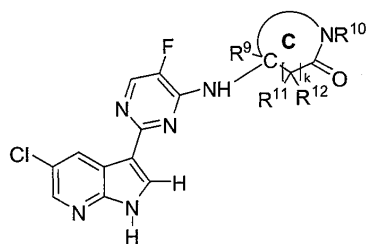
청구항 45

제37항에 있어서, 환 C1 내지 환 C5는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H, 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되는, 화합물.

청구항 46

제37항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 XIII으로 표시되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 XIII



청구항 47

제37항 및 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 감소용 약제학적 조성물.

청구항 48

제37항 및 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 치료용 약제학적 조성물.

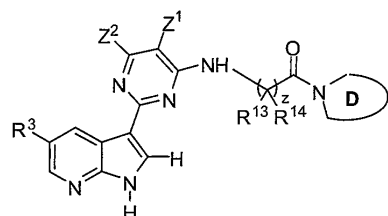
청구항 49

제37항 및 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제용 약제학적 조성물.

청구항 50

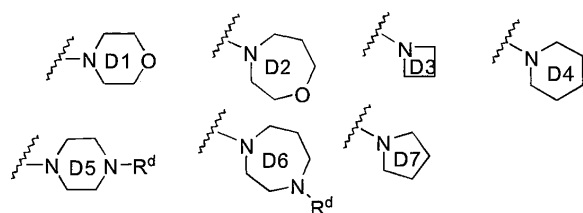
하기 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 V



상기 화학식 V에서,

환 D는 독립적으로



로부터 선택되고, 여기서 환 D1 내지 환 D7은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^d 는 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, 또는 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 알킬 잔기는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고;

Z^1 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 -CN이고;

Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^3 은 -H, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시, 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

z 는 1 또는 2이다.

청구항 51

삭제

청구항 52

제50항에 있어서, R^3 이 -H, -Cl, 또는 -F인, 화합물.

청구항 53

제50항에 있어서,

Z^1 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, 또는 -CN이고;

Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서,

Z^1 은 -H, -F, 또는 -CN이고;

Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 55

제50항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 하이드록시, 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 56

제55항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

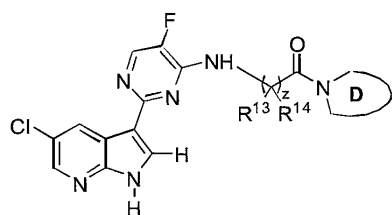
청구항 57

삭제

청구항 58

제50항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 XIV로 표시되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 XIV



청구항 59

제58항에 있어서, z 가 1인, 화합물.

청구항 60

제50항에 있어서, 환 **D1** 내지 환 **D7**이 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ 알킬), $-NH(C_1-C_2$ 알킬) $_2$, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 하이드록시알콕시, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알콕시알콕시, $-CO_2H$, 및 $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되는, 화합물.

청구항 61

제50항, 제52항 내지 제56항, 및 제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 감소용 약제학적 조성물.

청구항 62

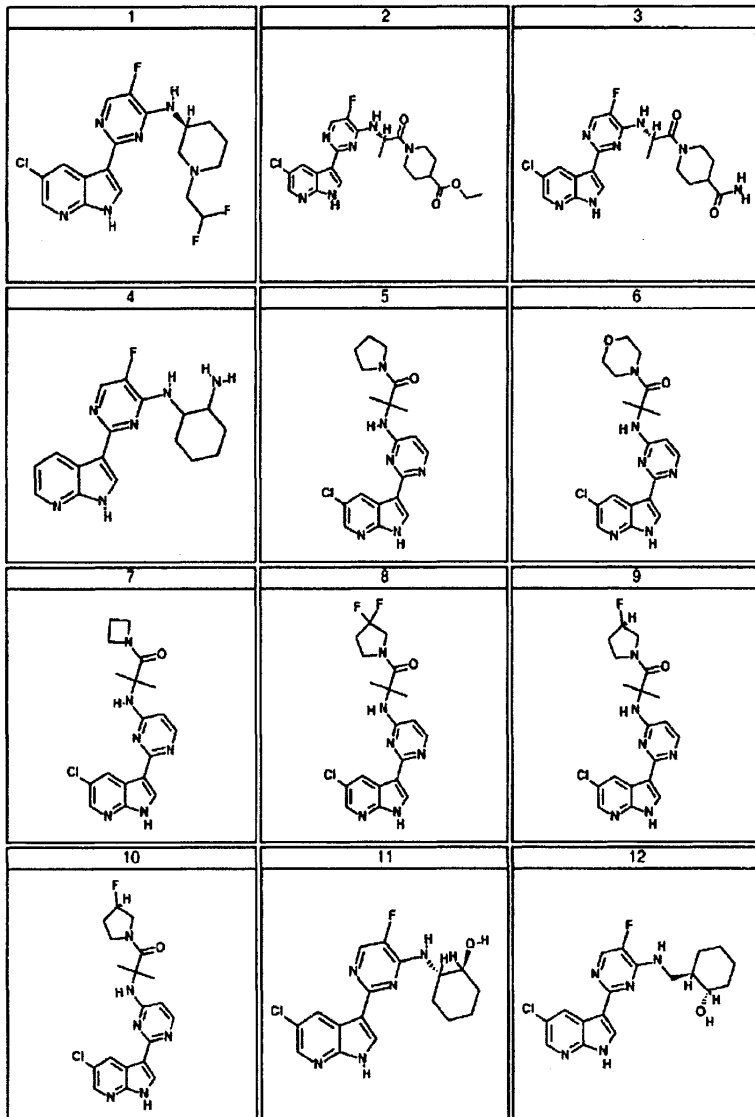
제50항, 제52항 내지 제56항, 및 제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 치료용 약제학적 조성물.

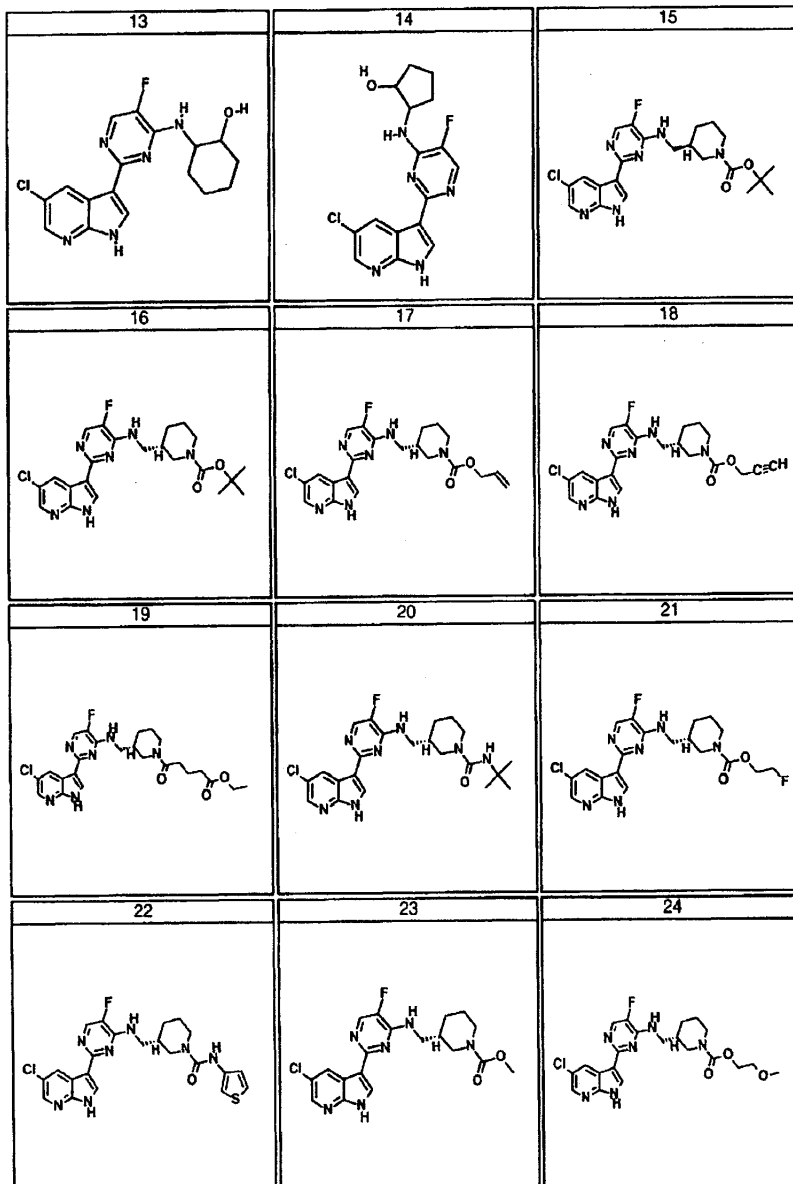
청구항 63

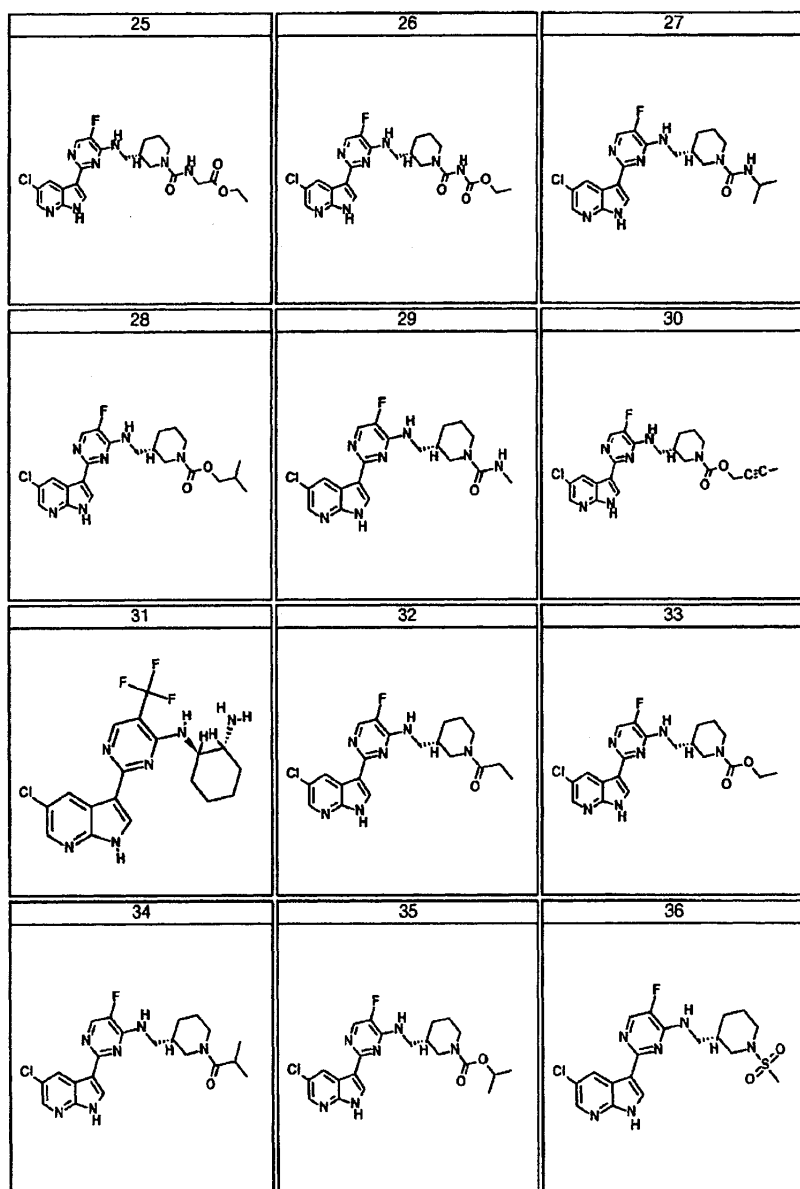
제50항, 제52항 내지 제56항, 및 제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제용 약제학적 조성물.

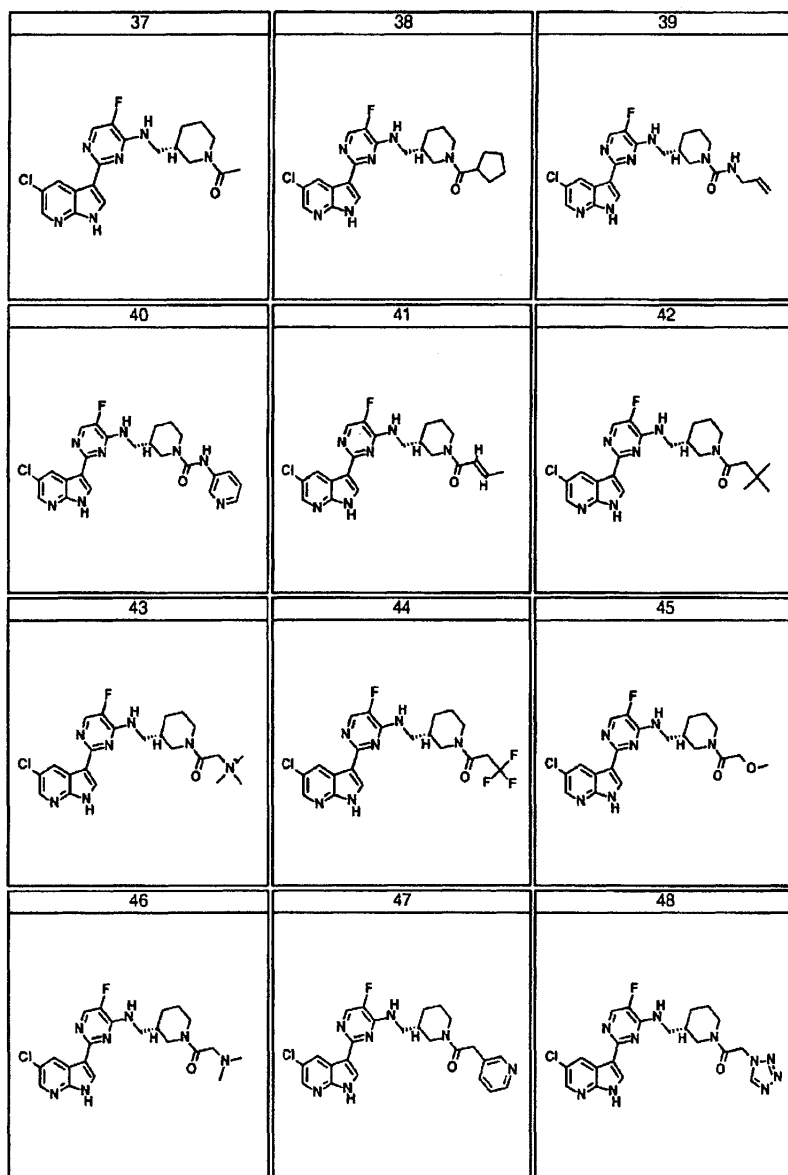
청구항 64

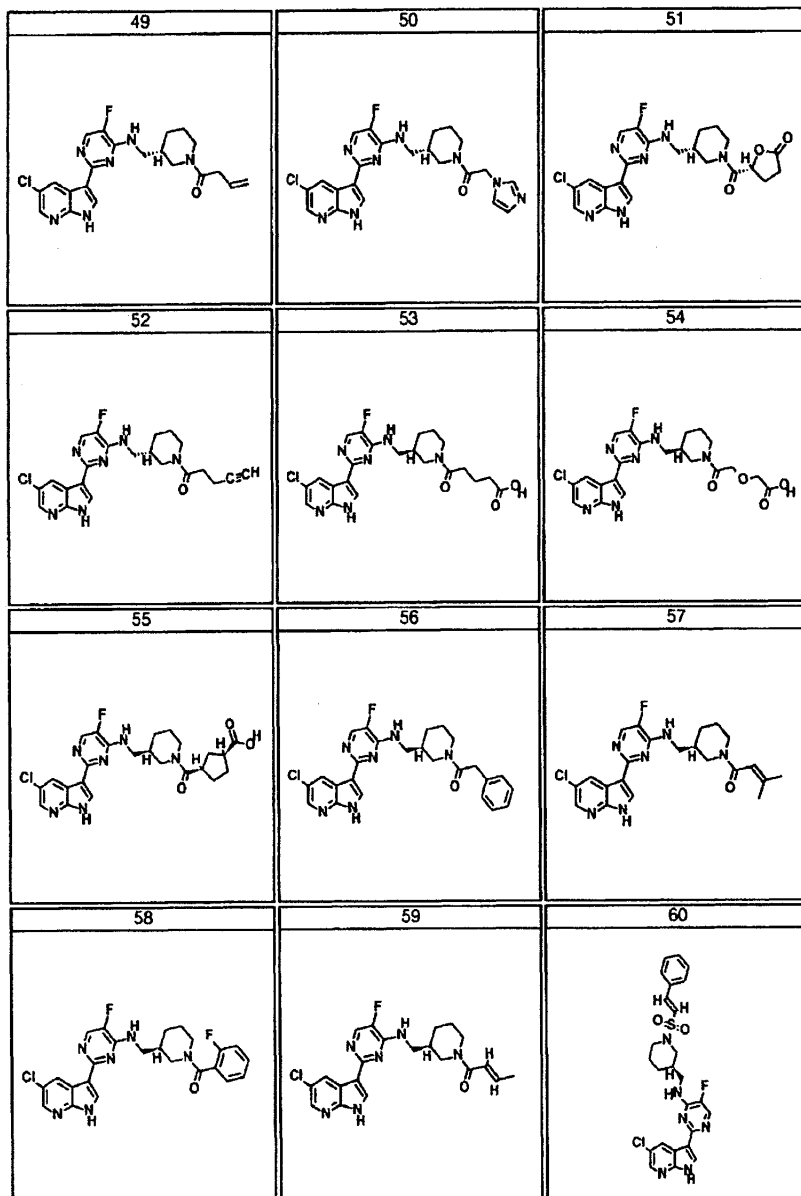
하기 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

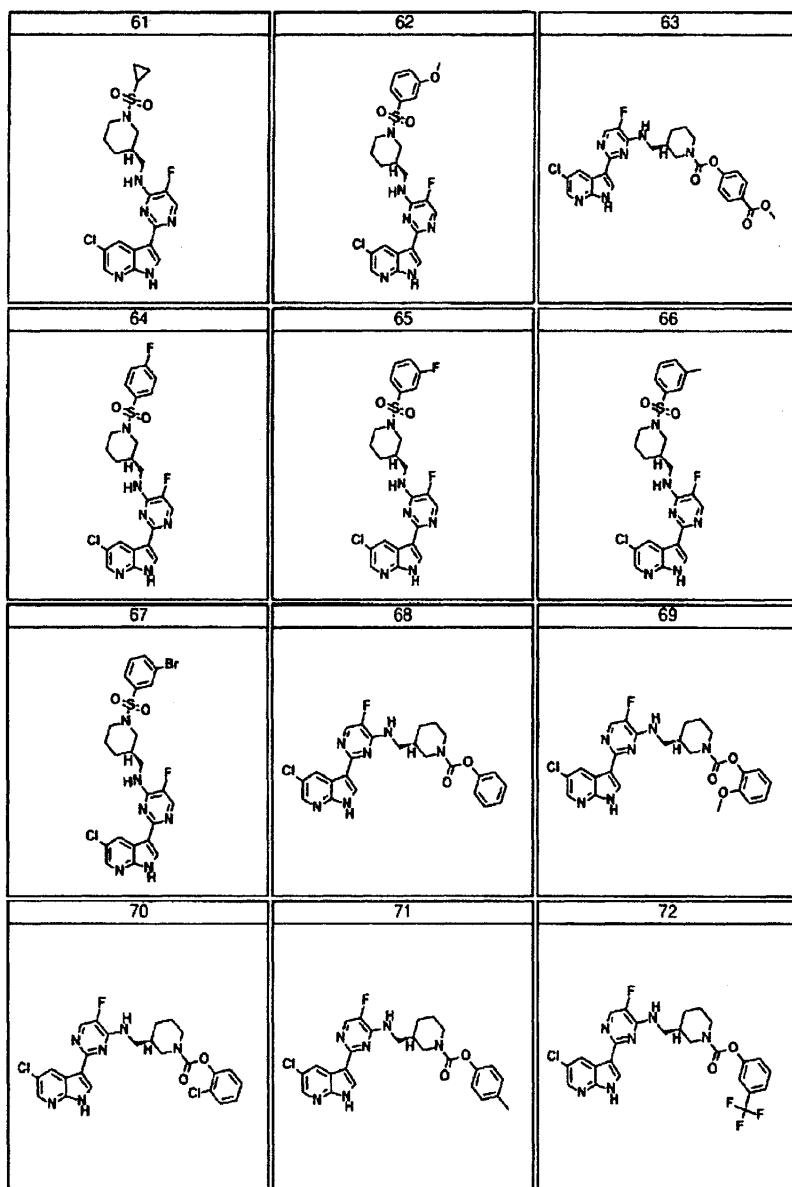


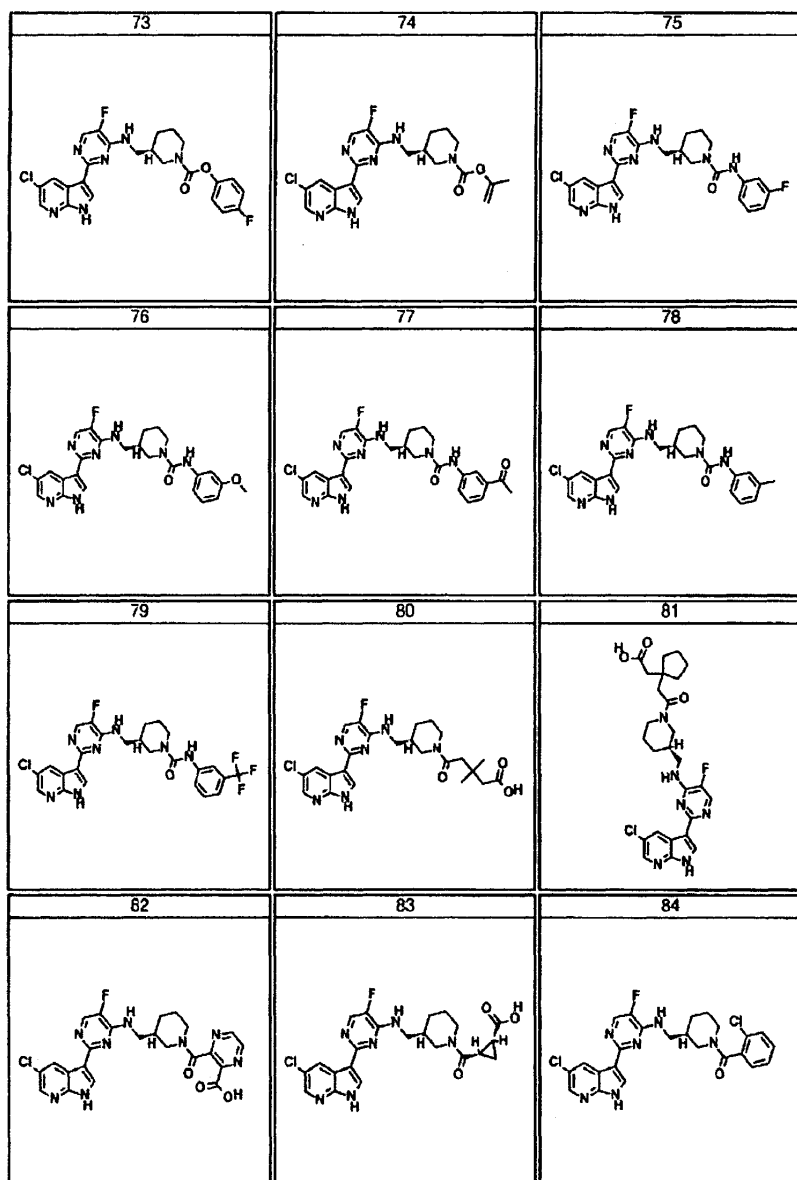


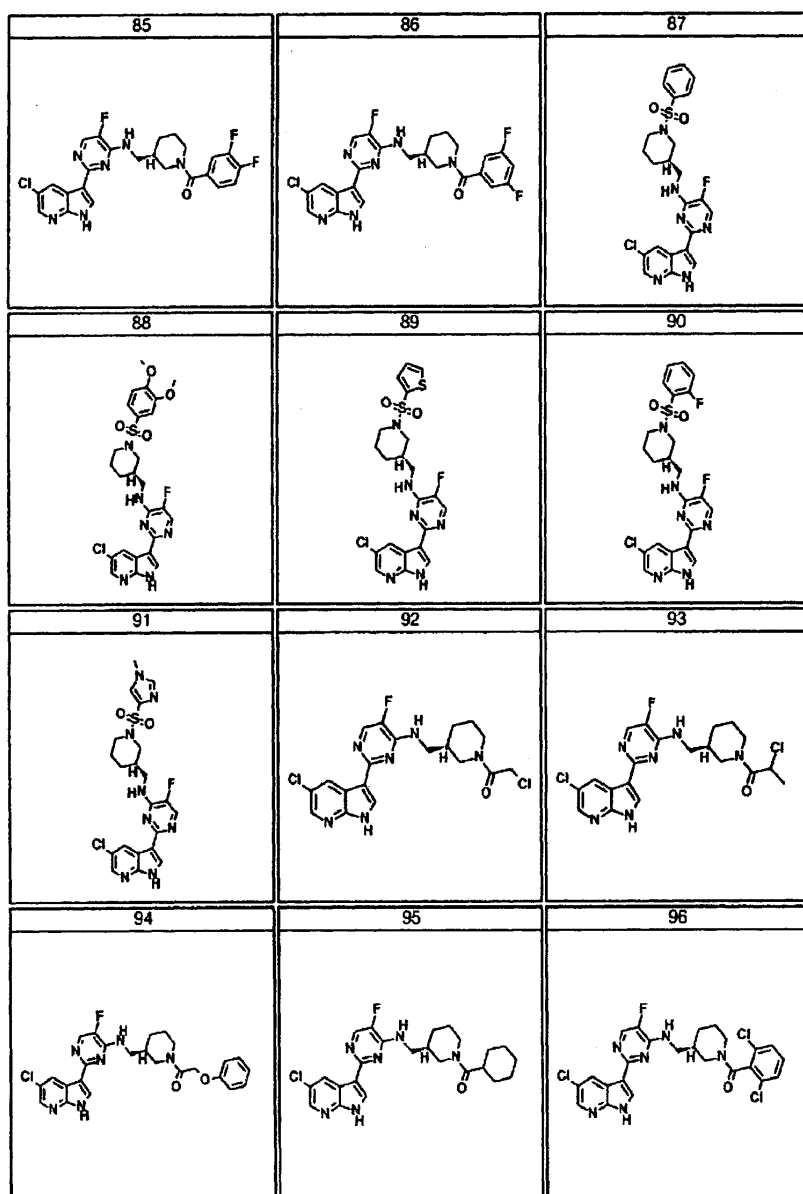


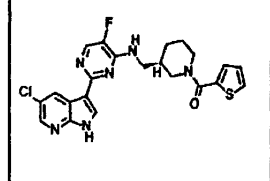
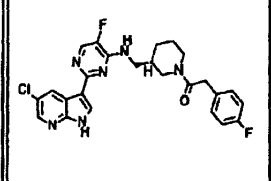
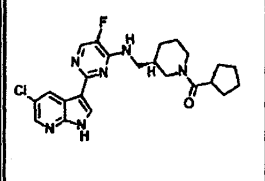
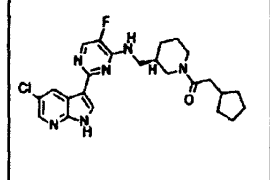
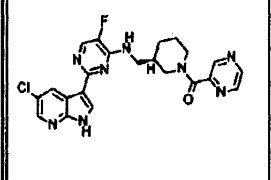
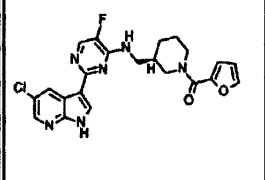
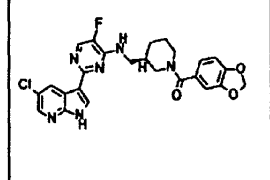
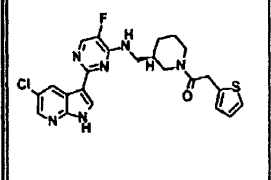
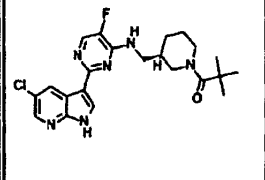
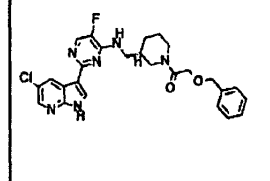
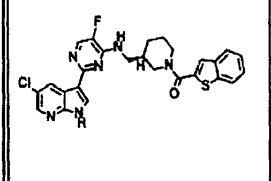
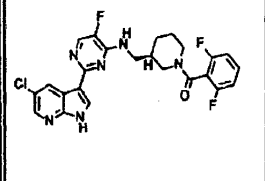


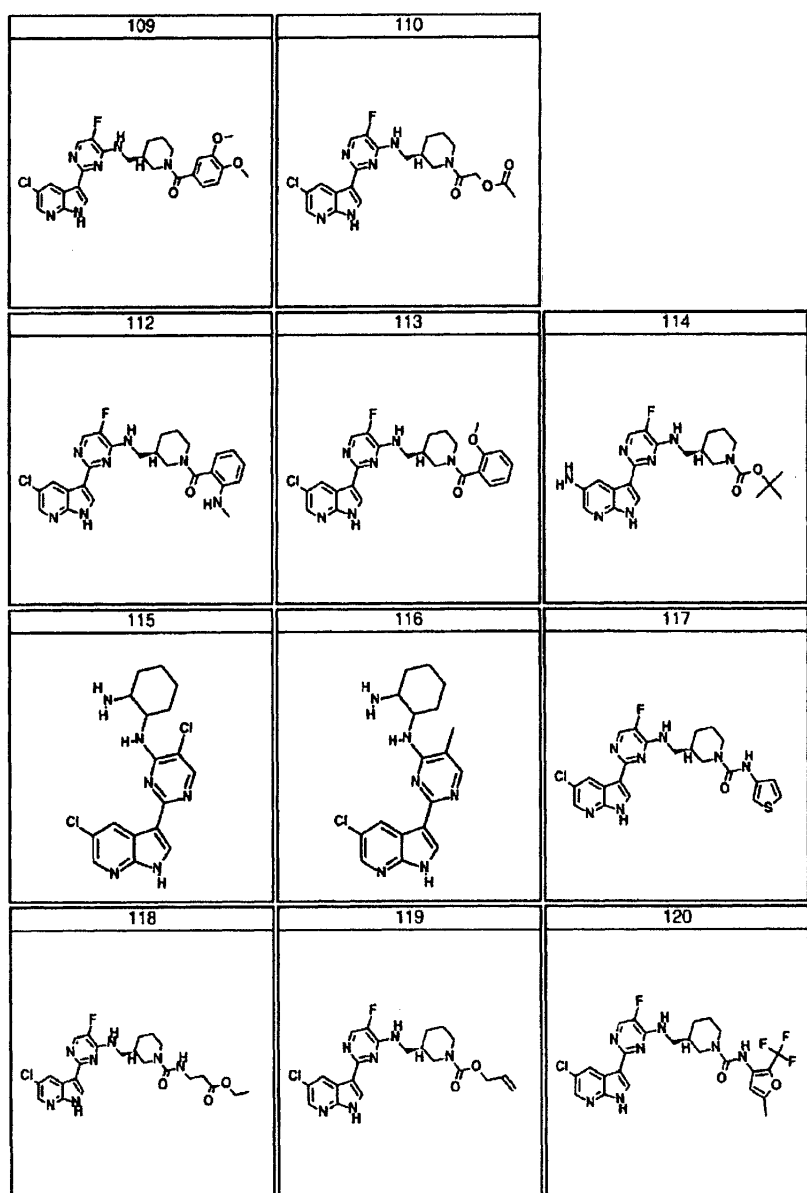


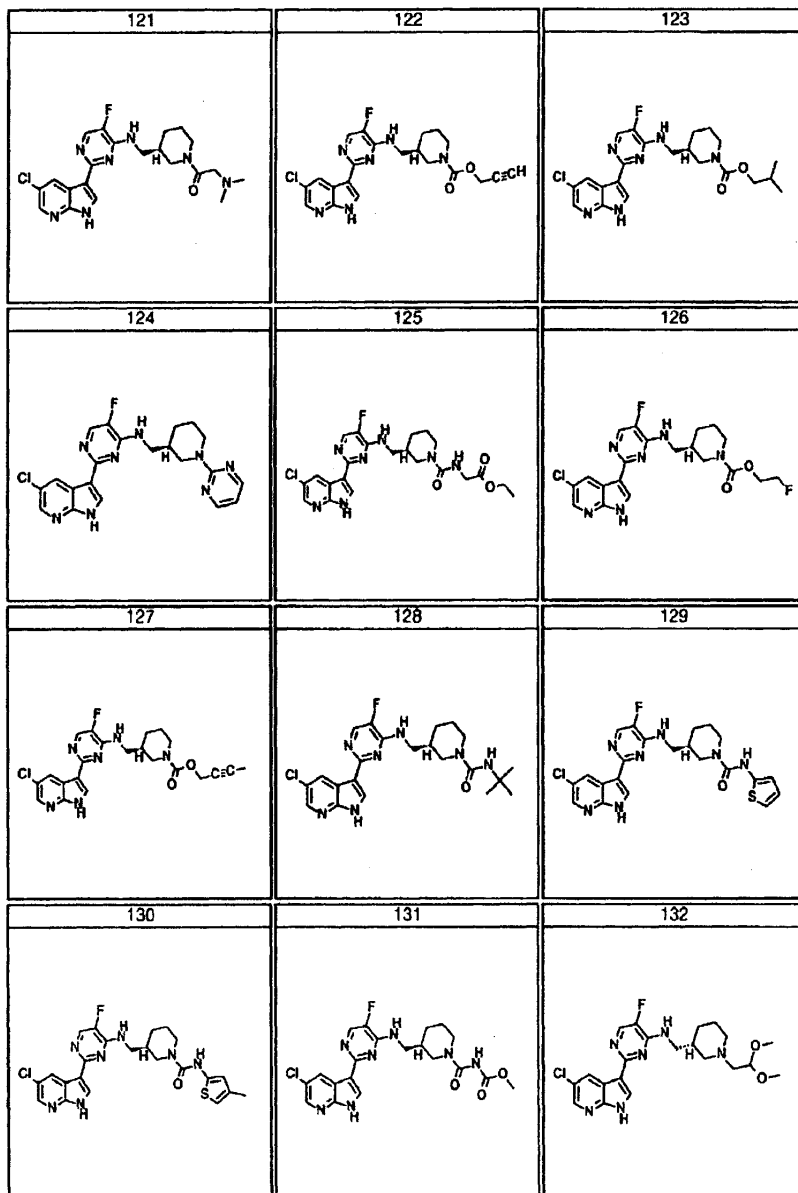


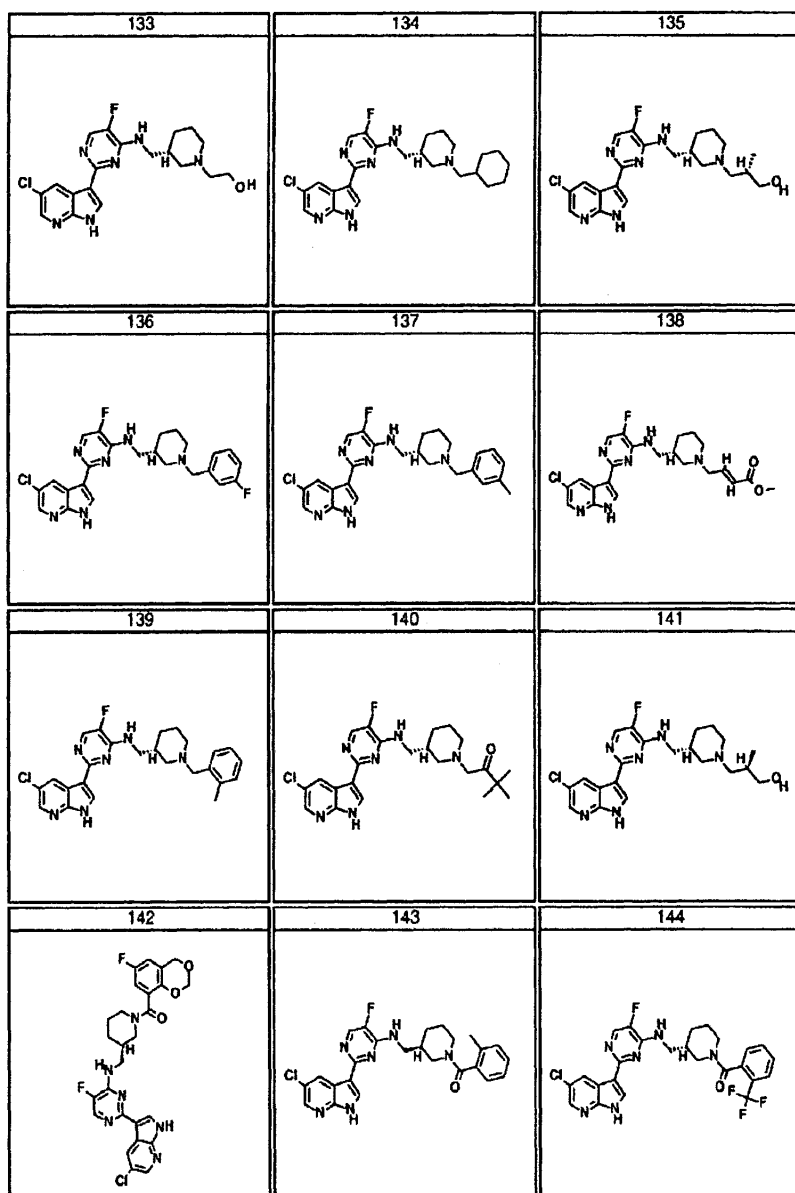


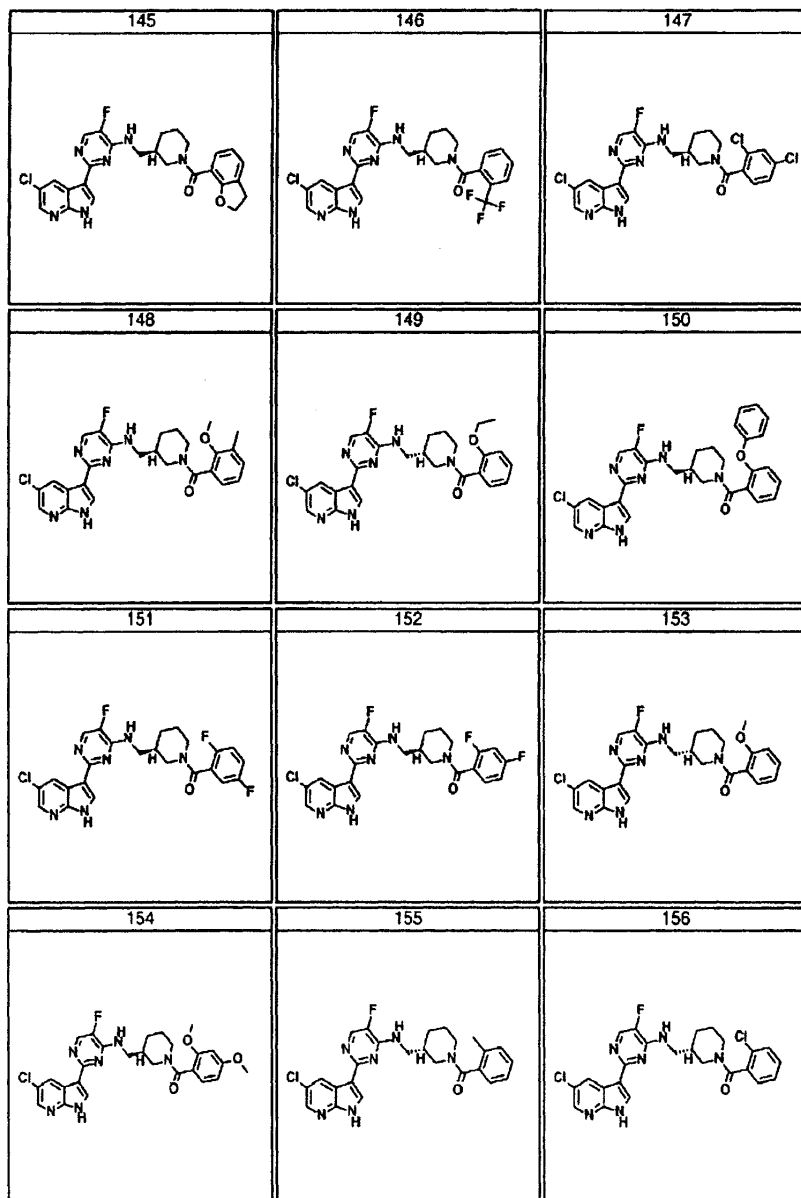


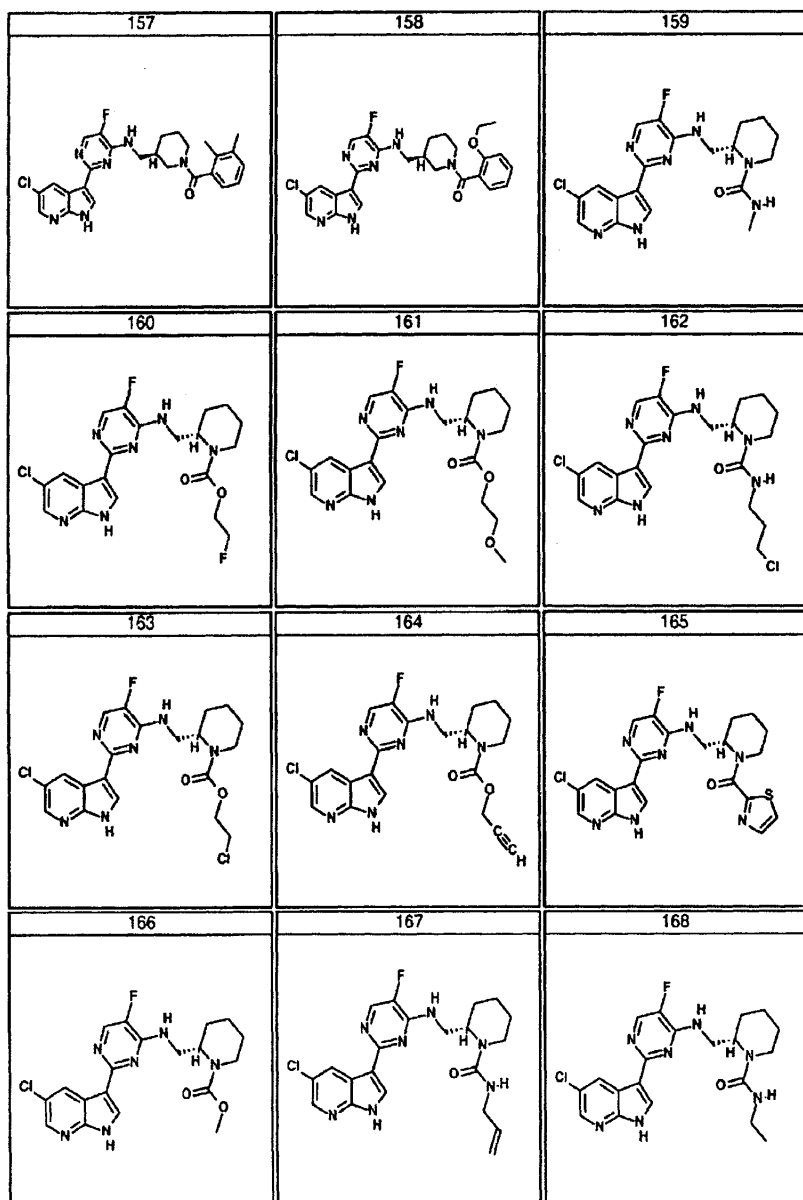
<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 

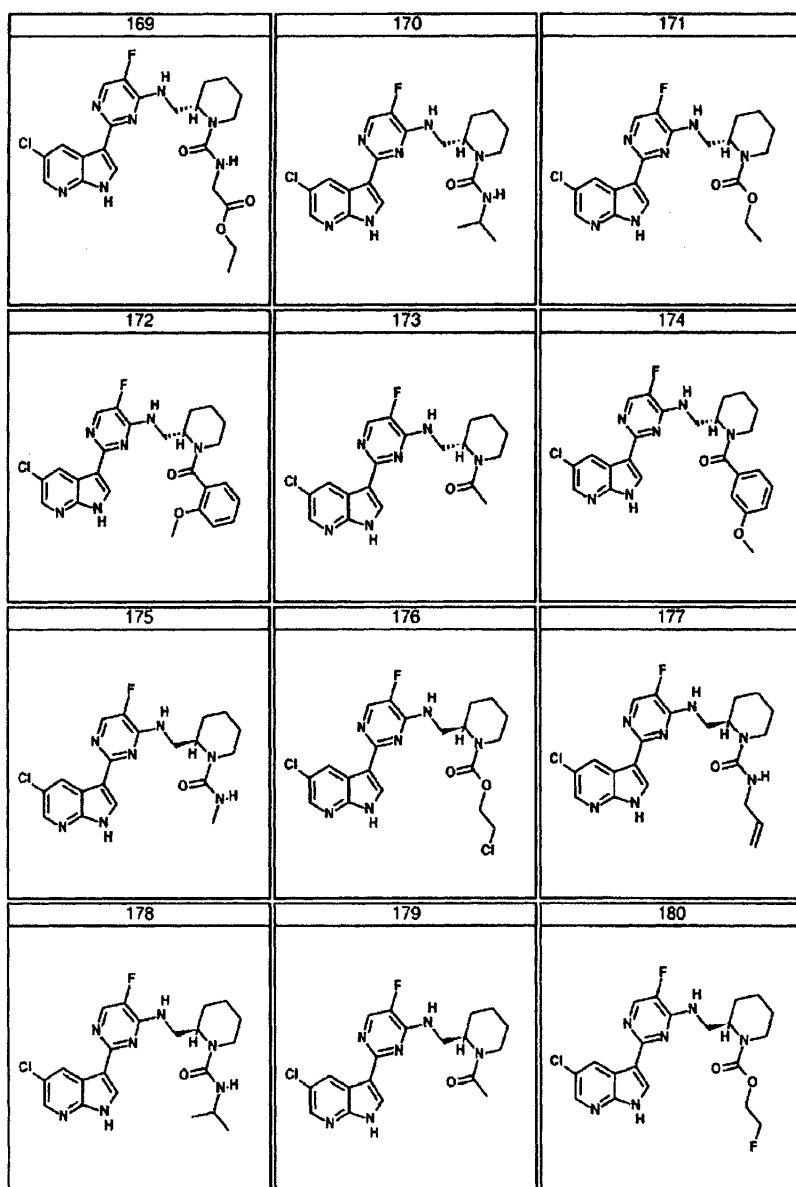


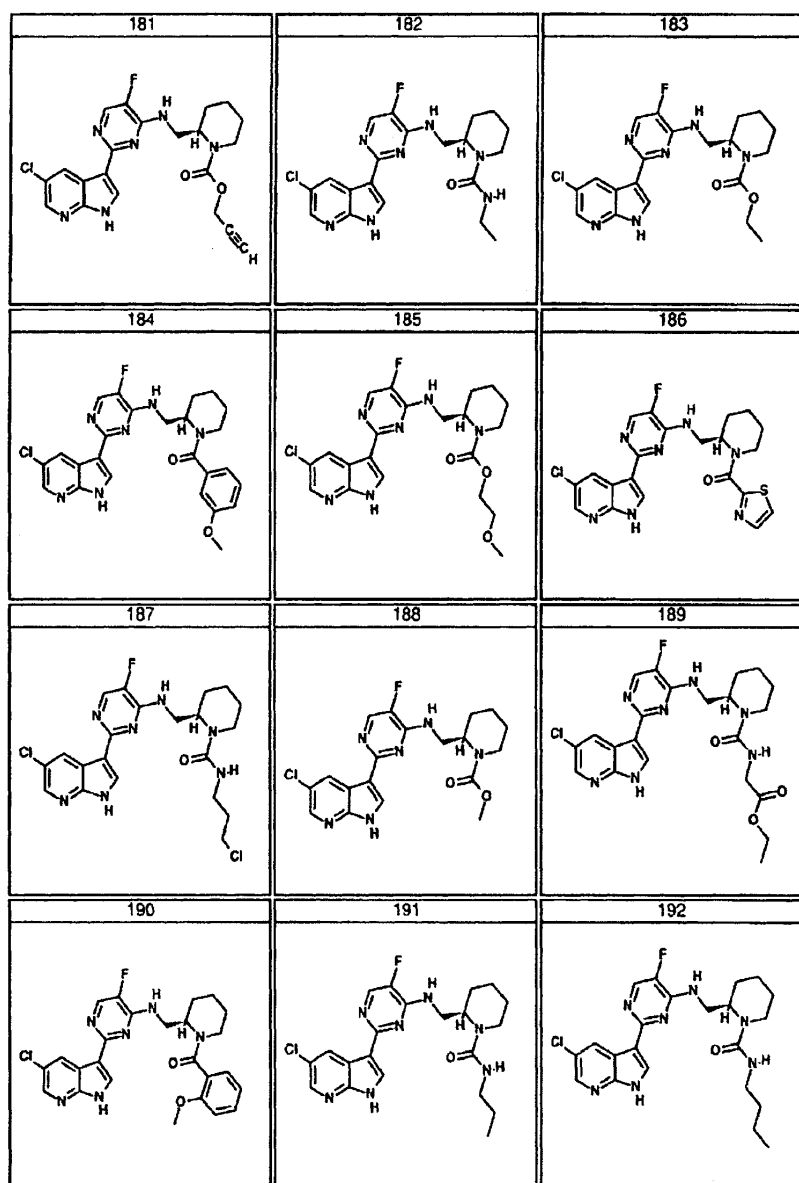


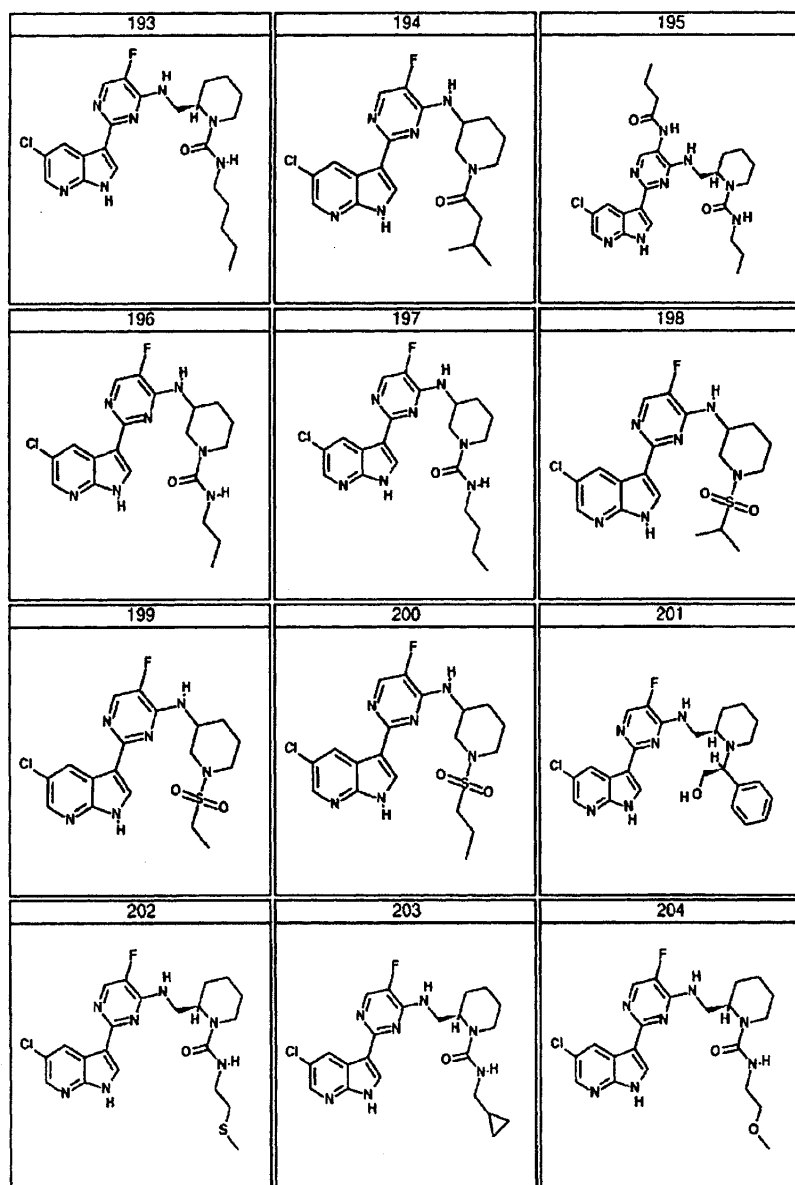


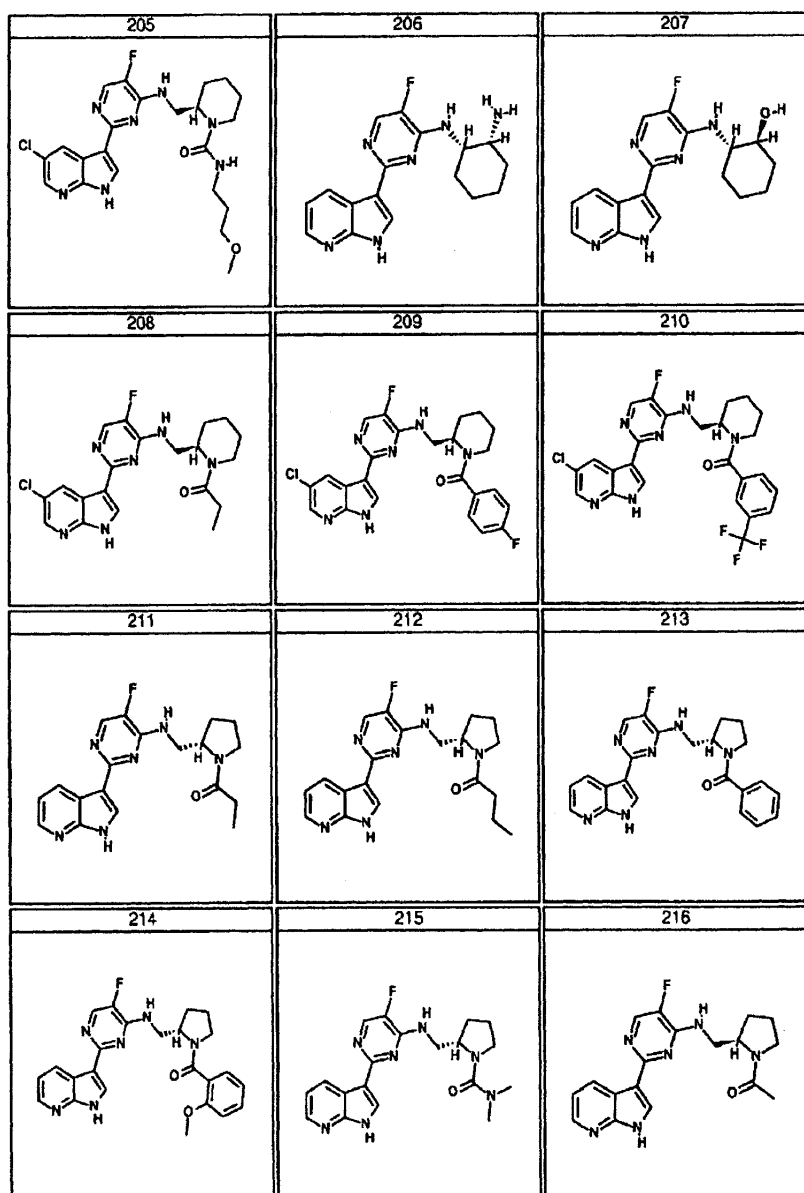


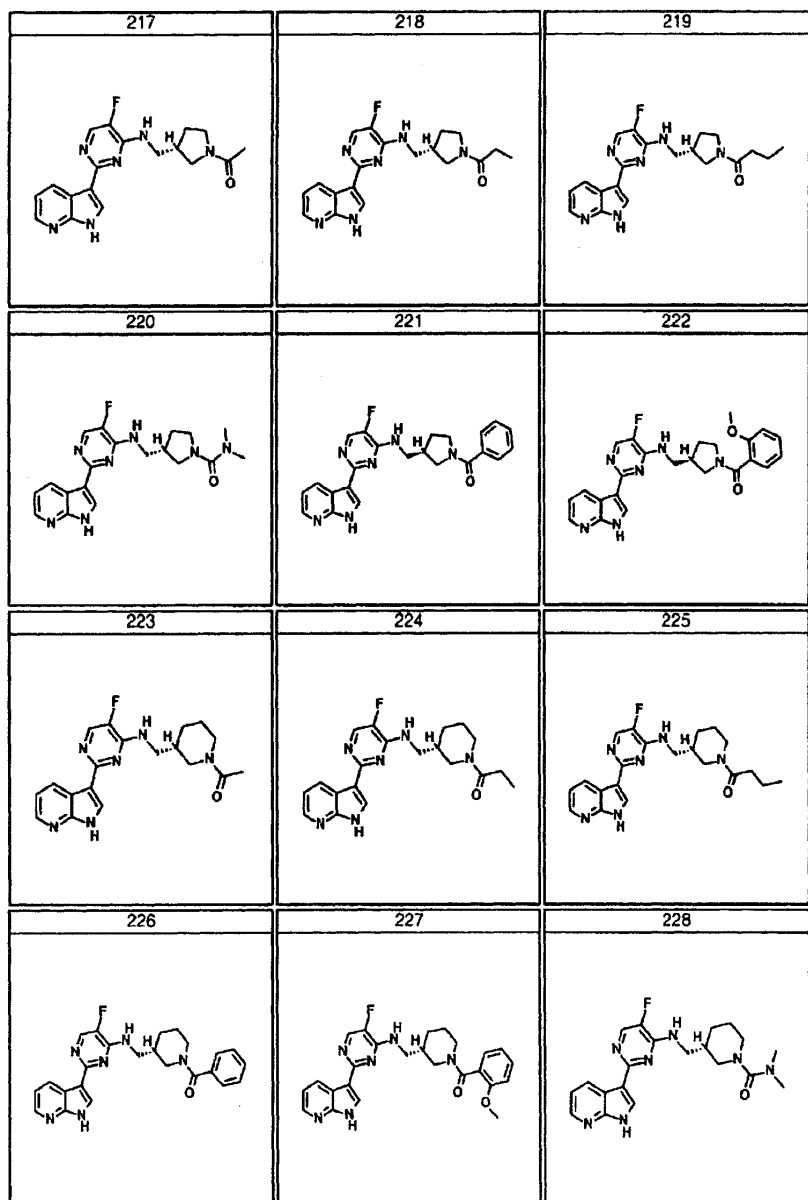


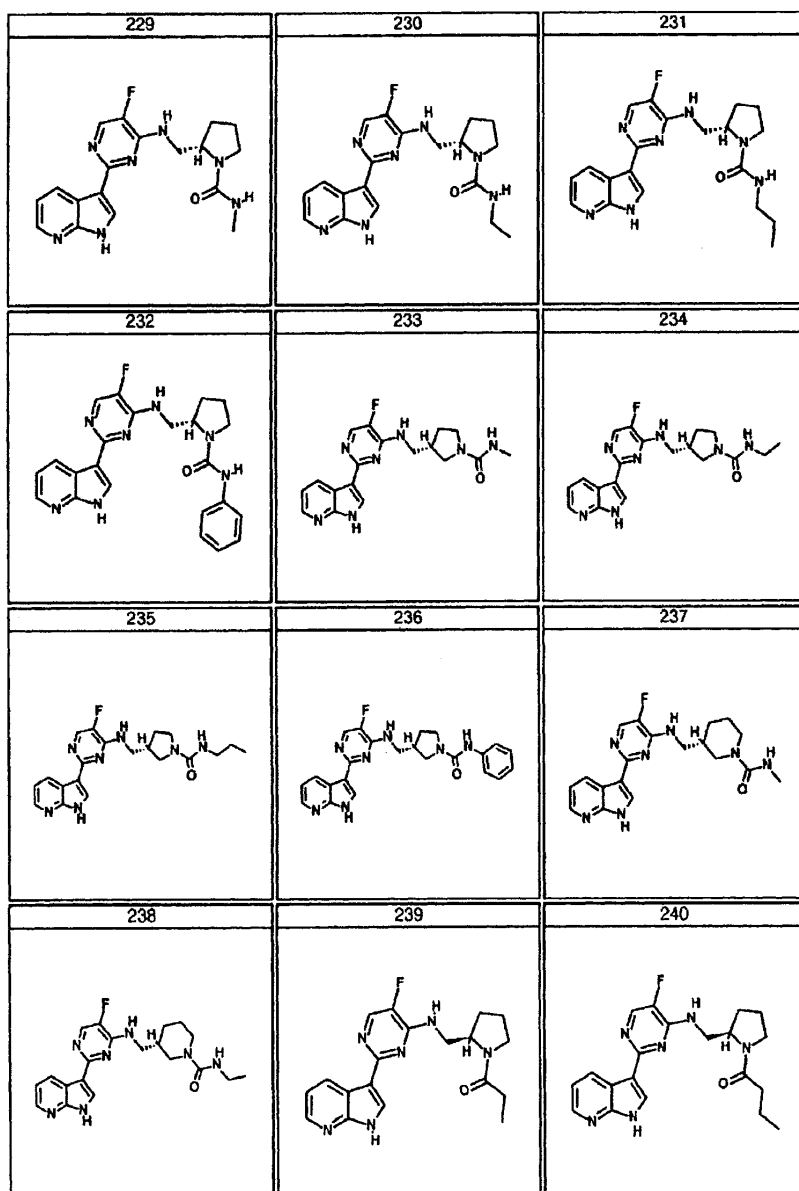


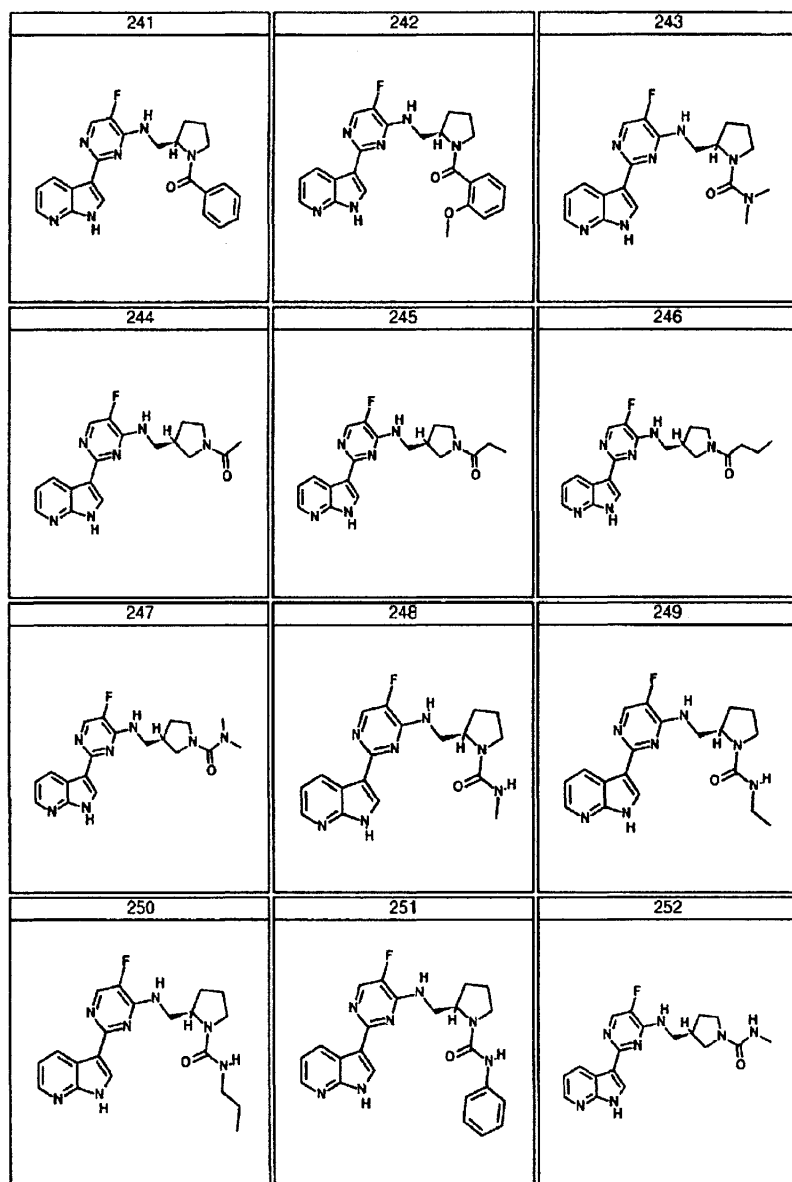


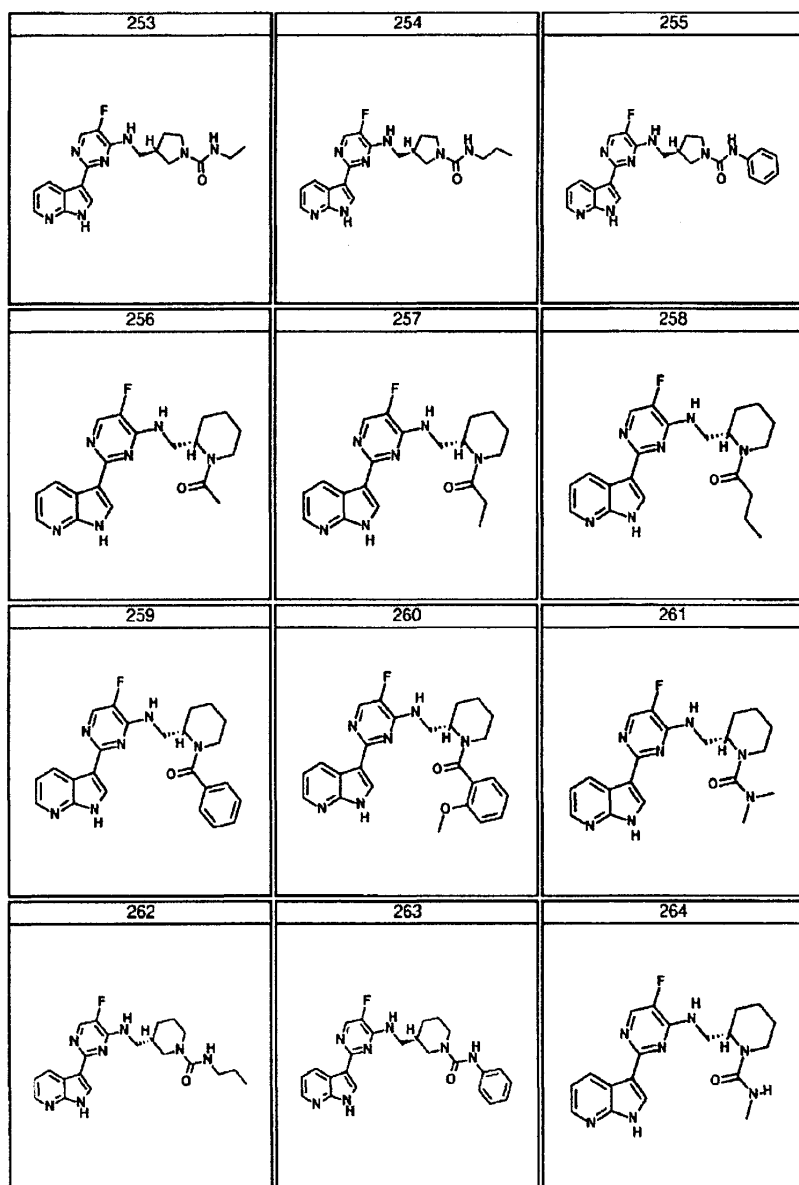


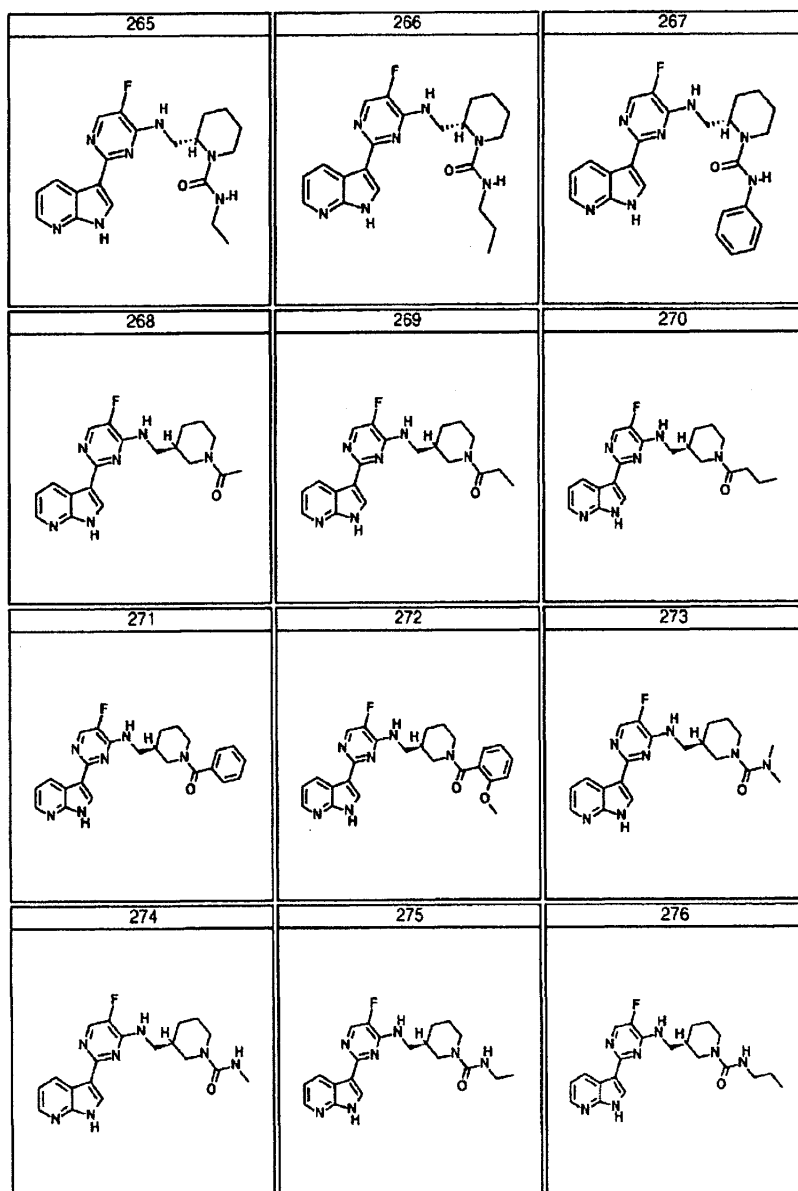


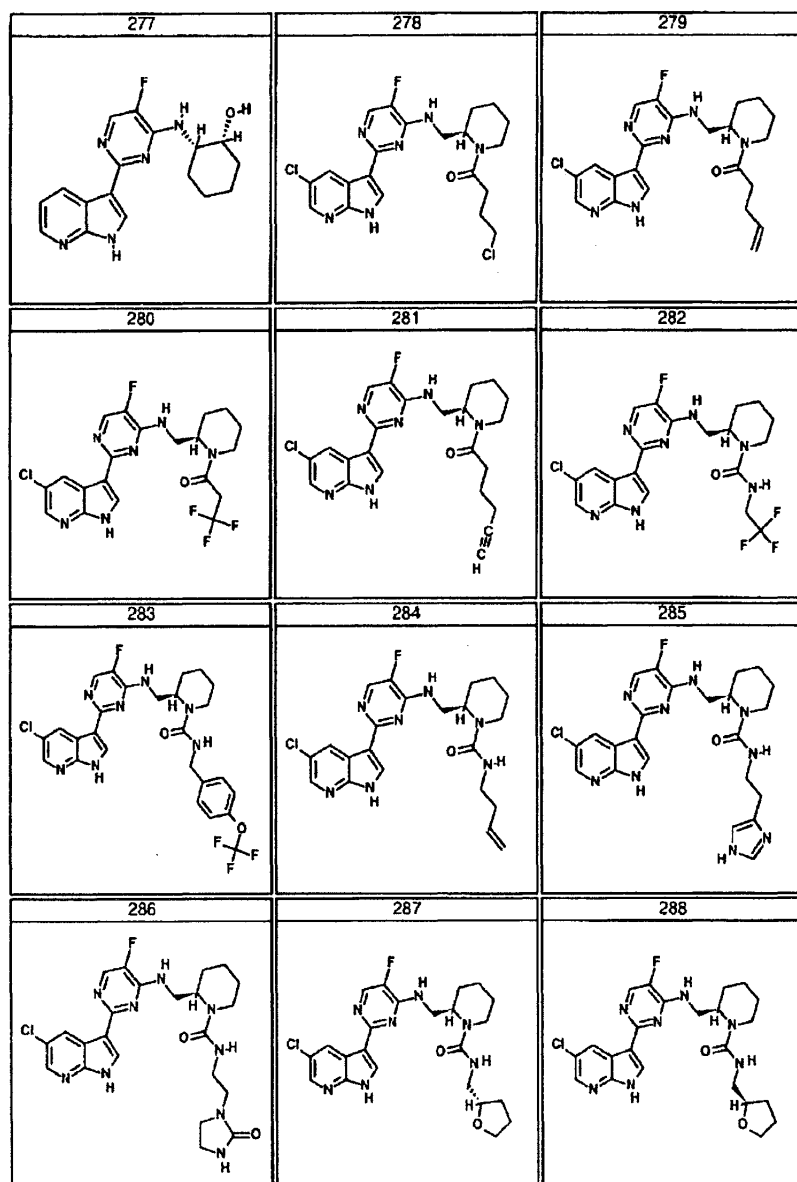


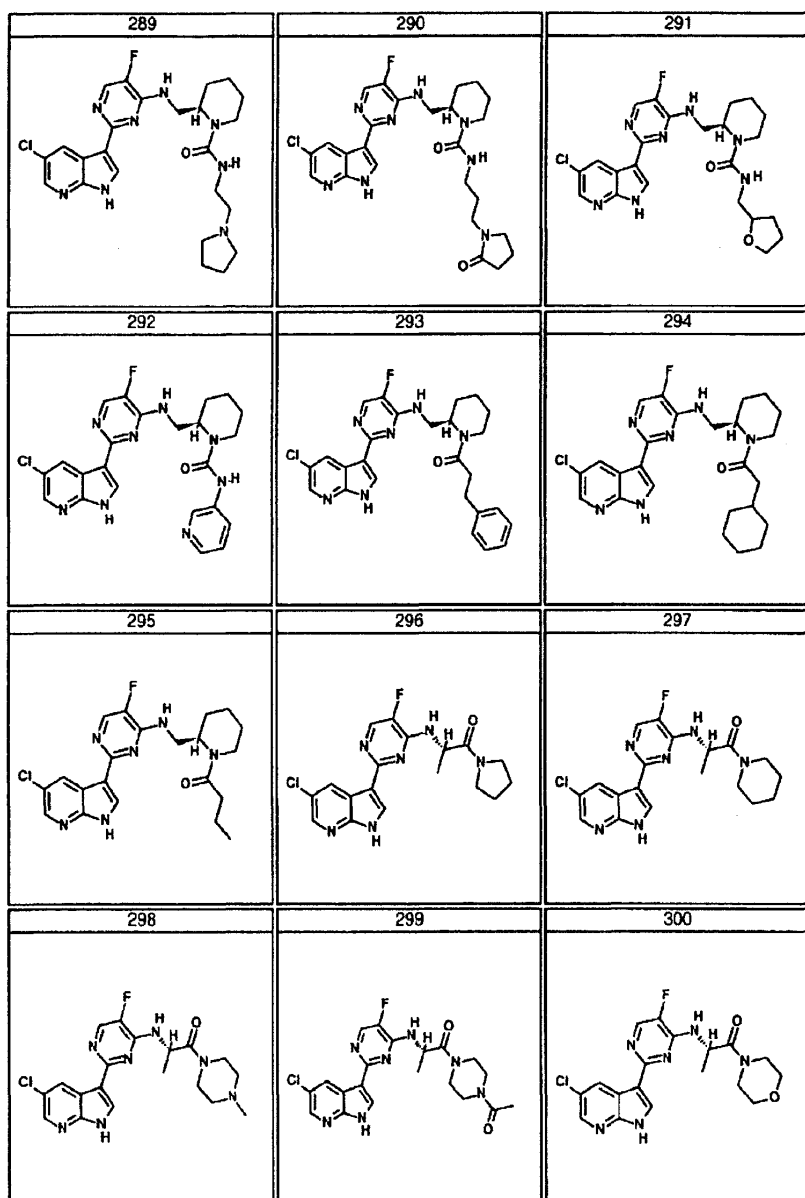


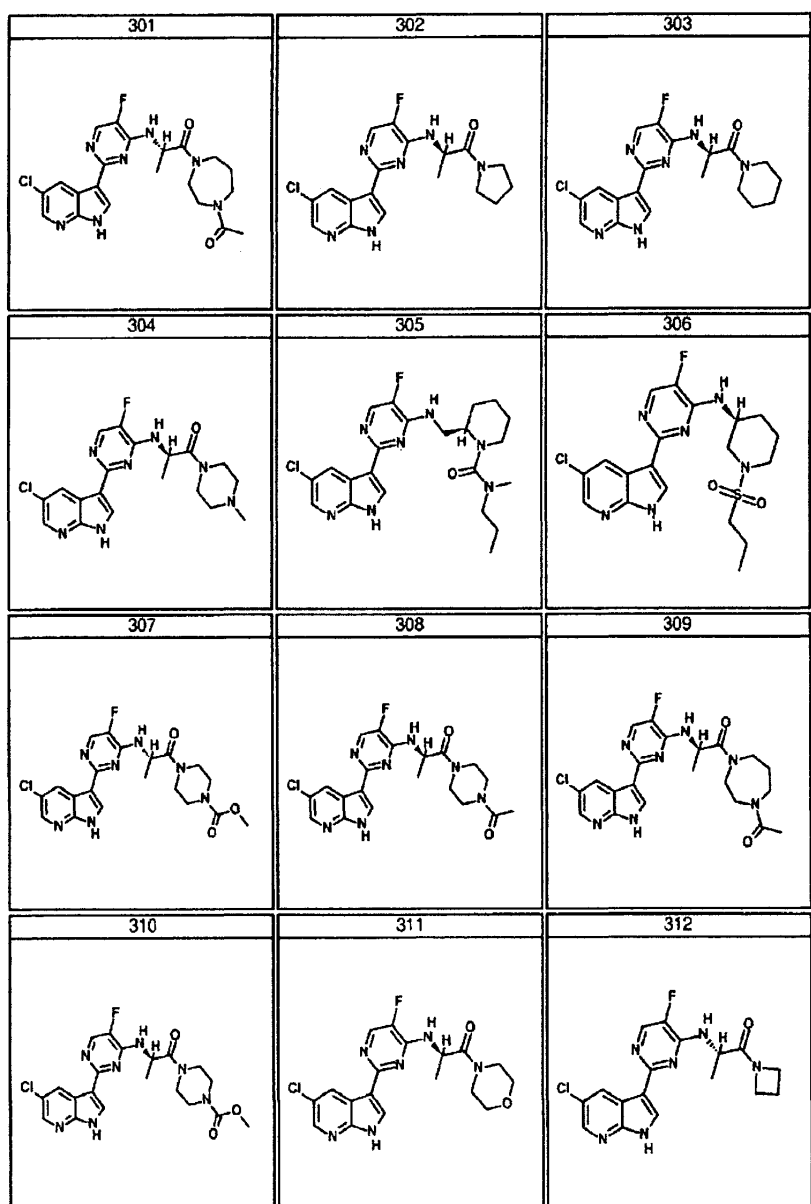


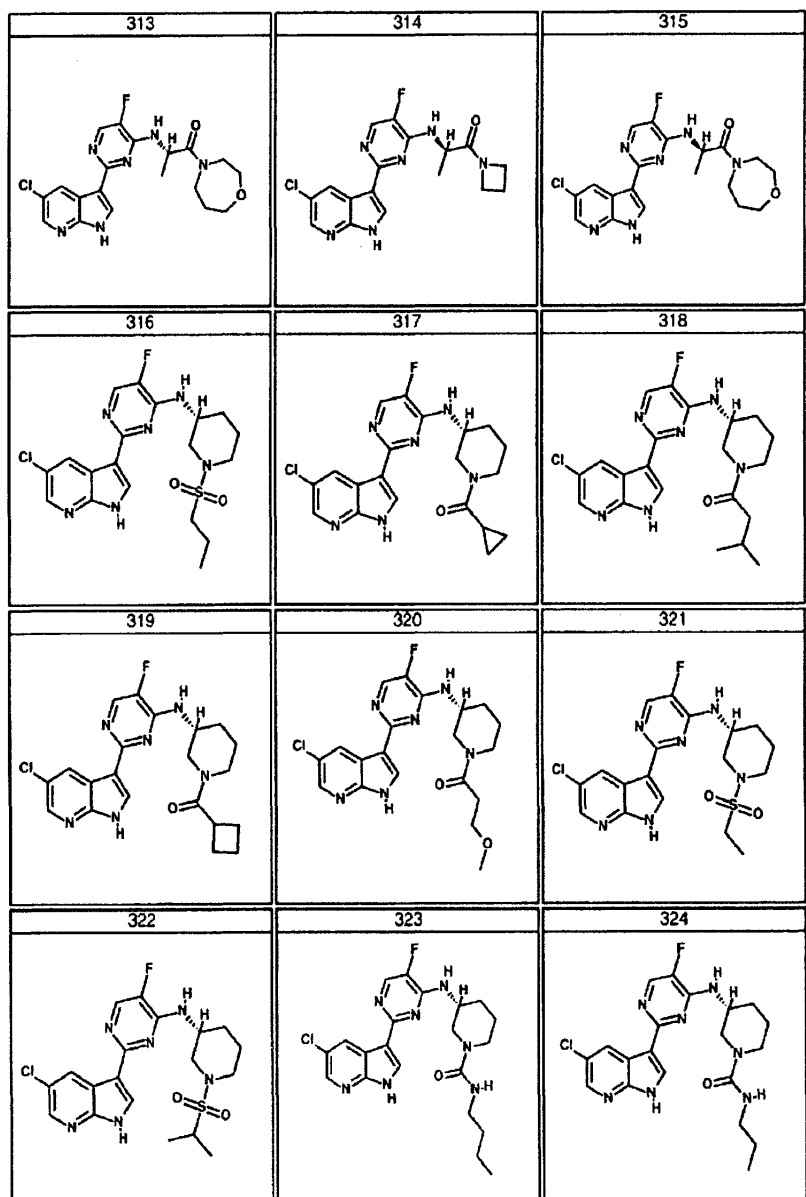


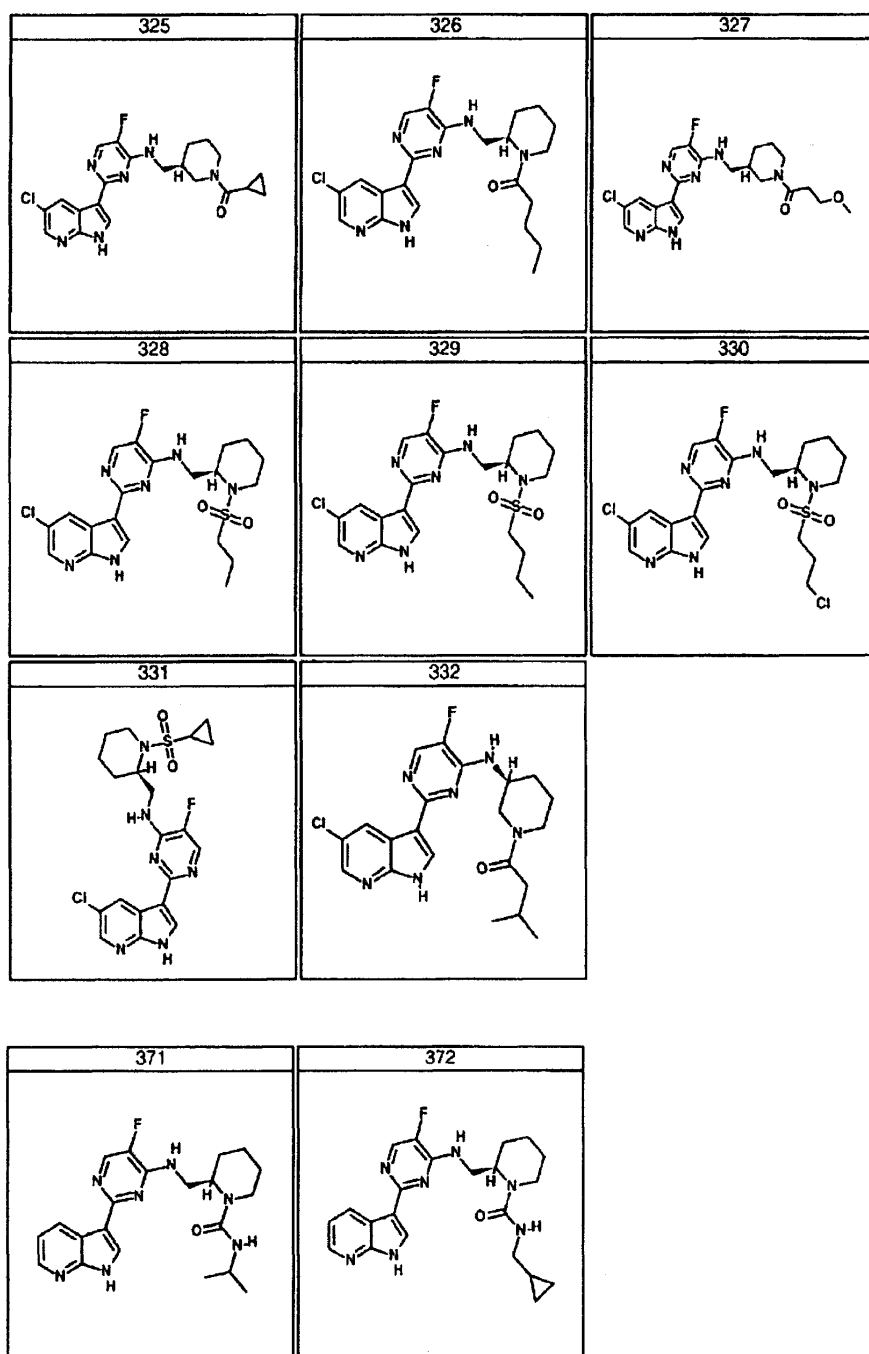


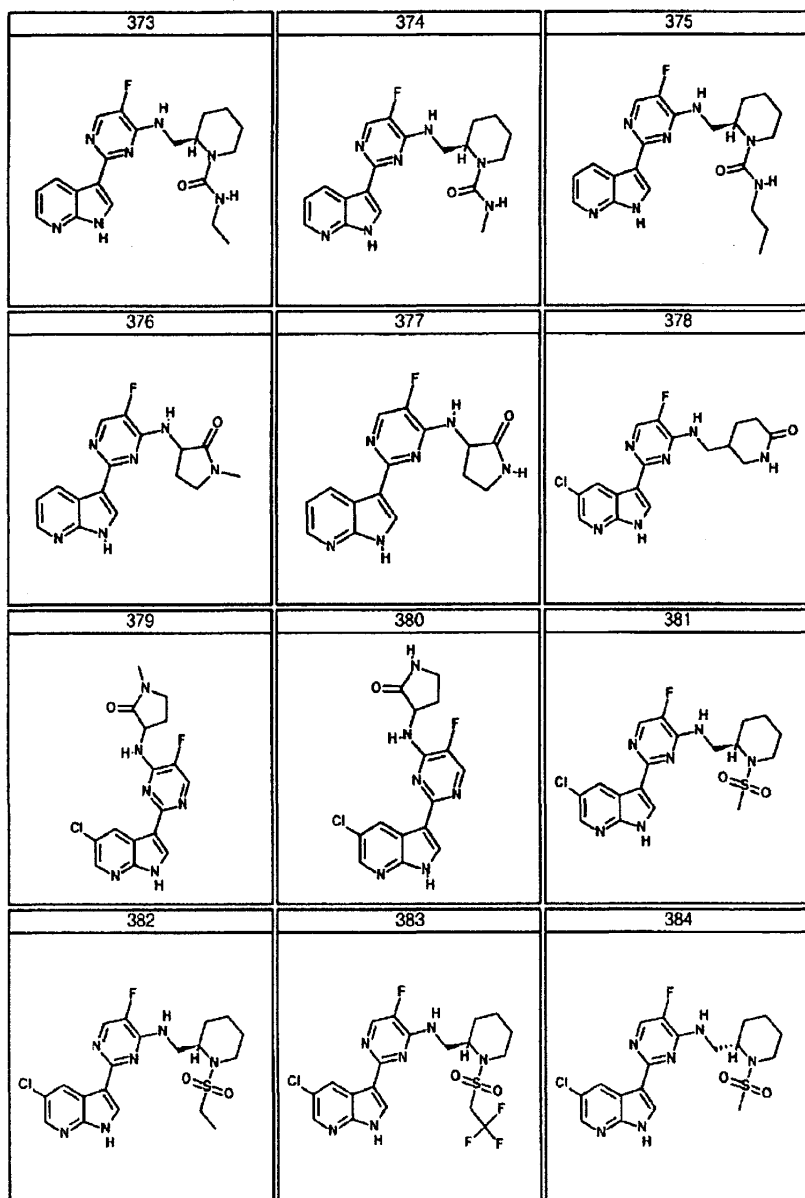


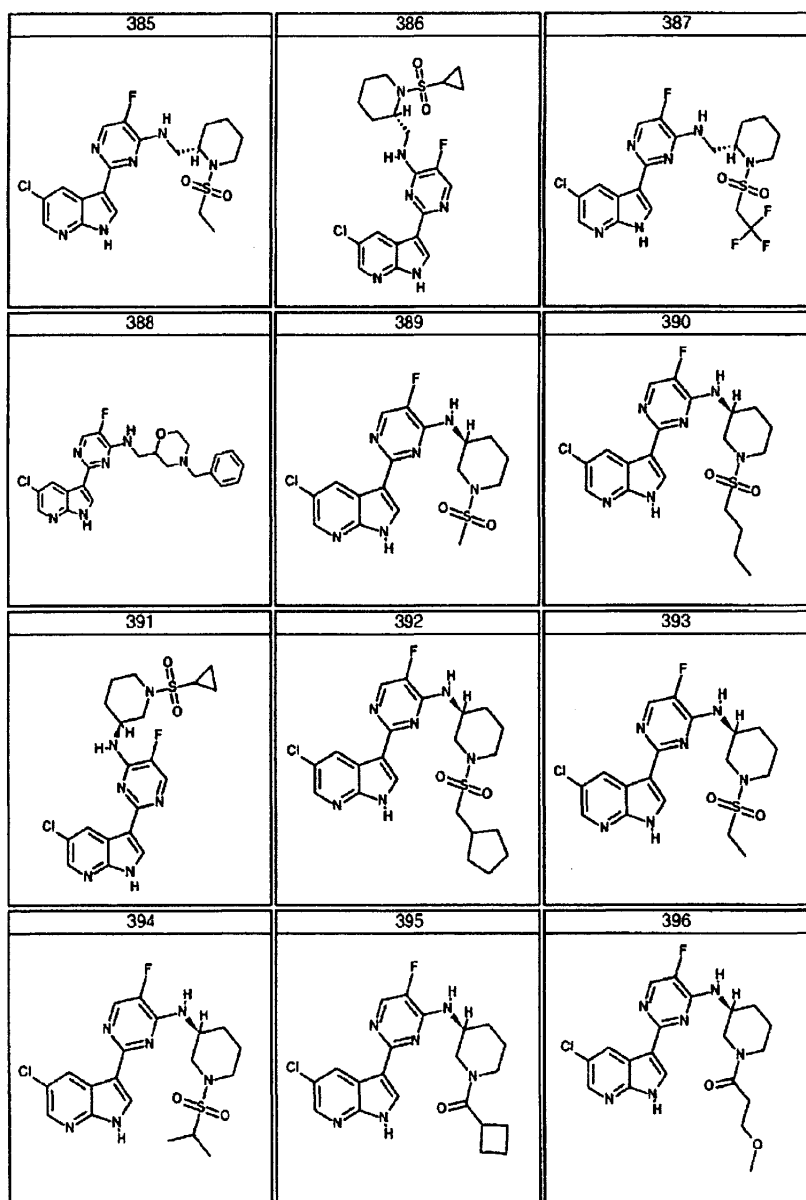


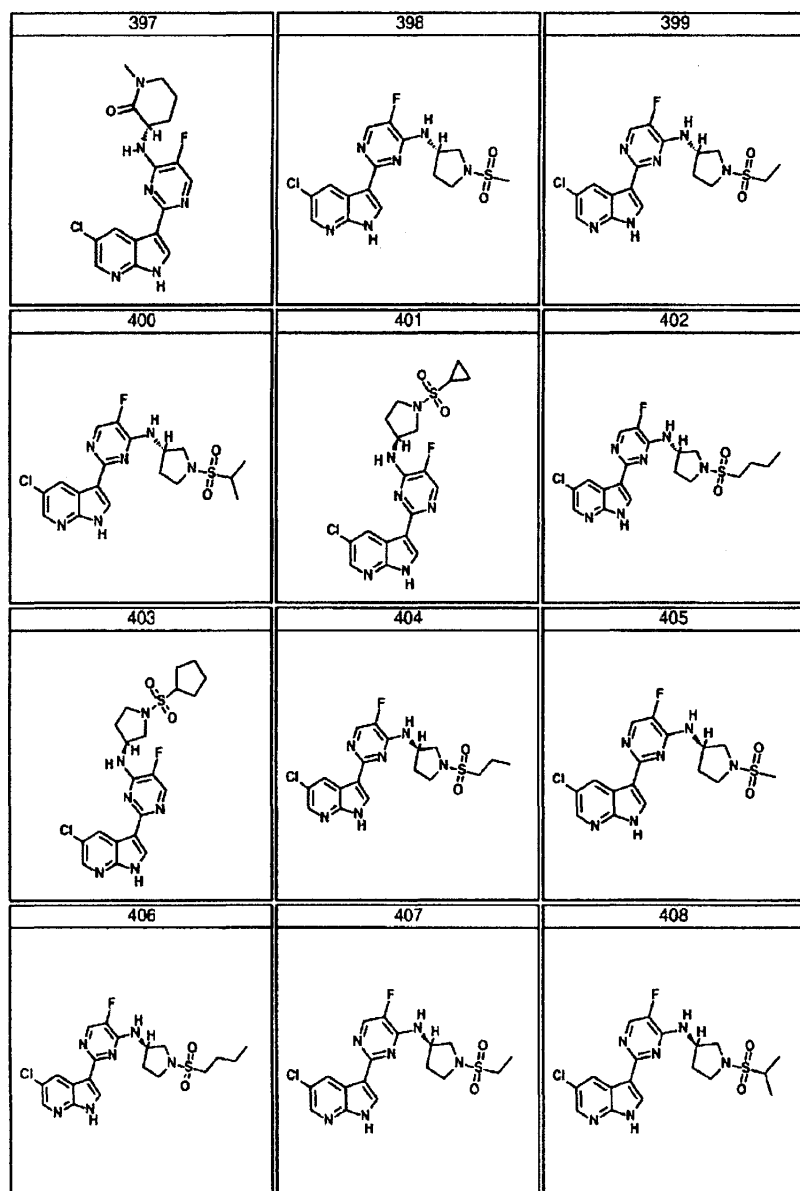


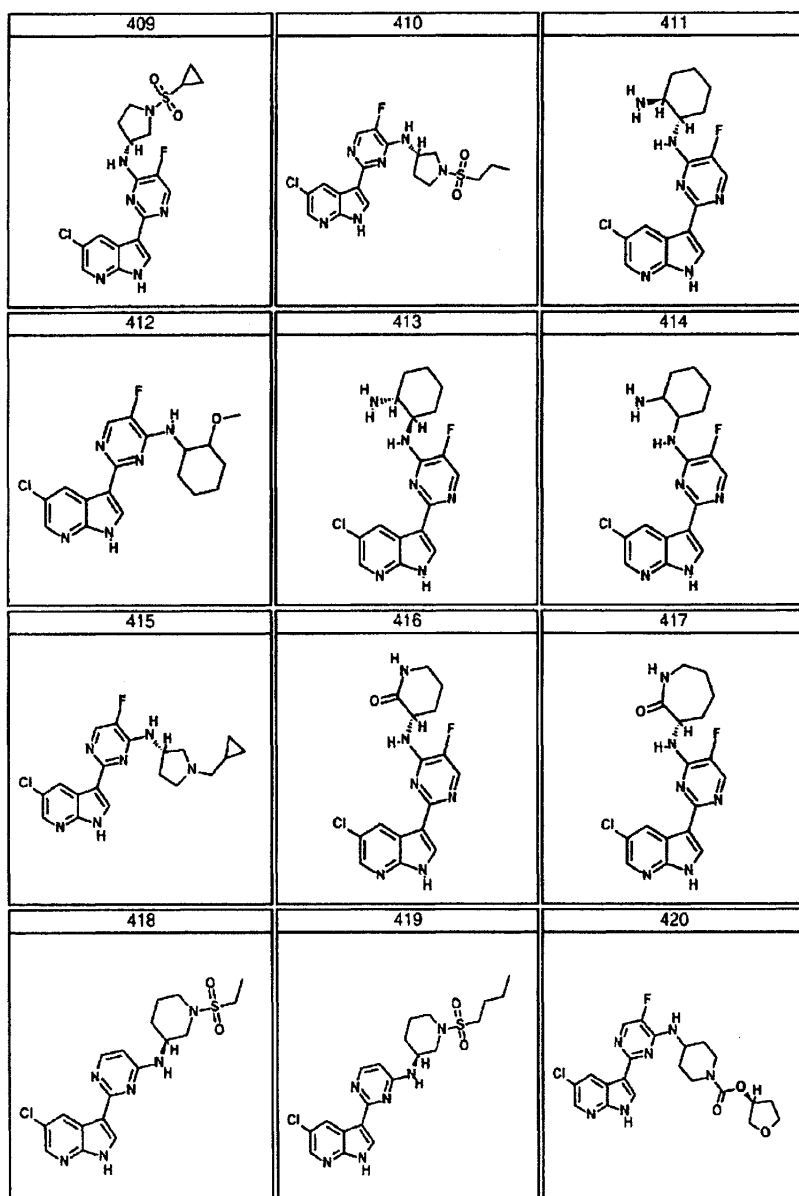


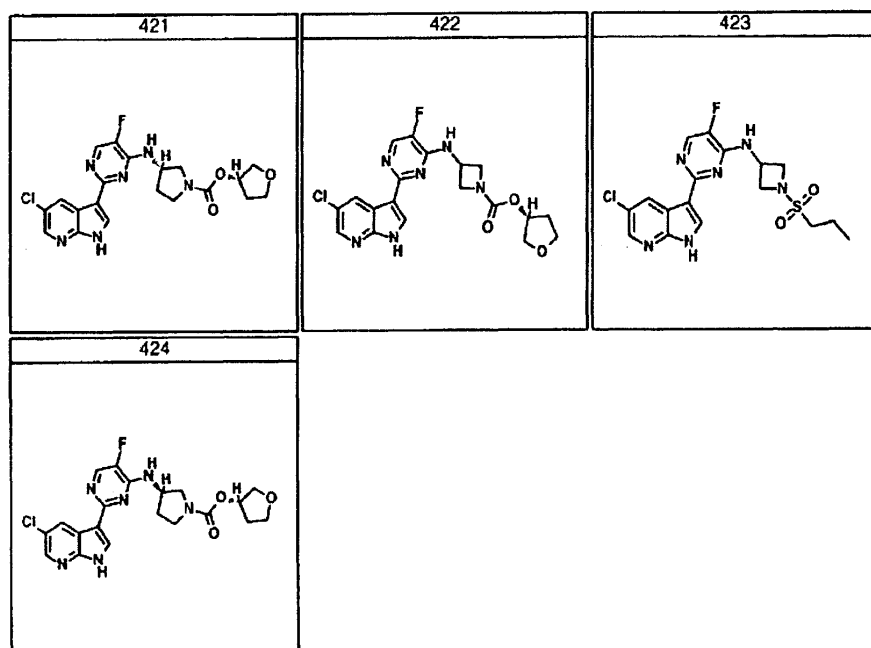


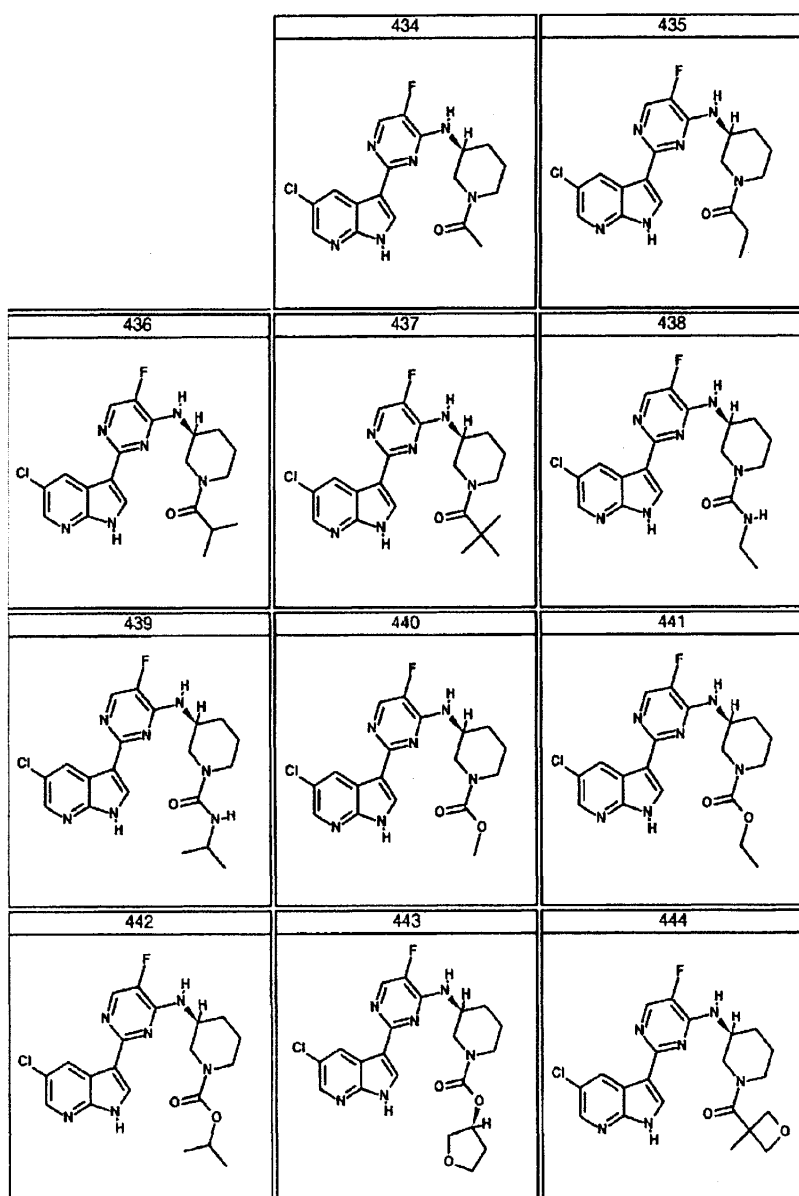


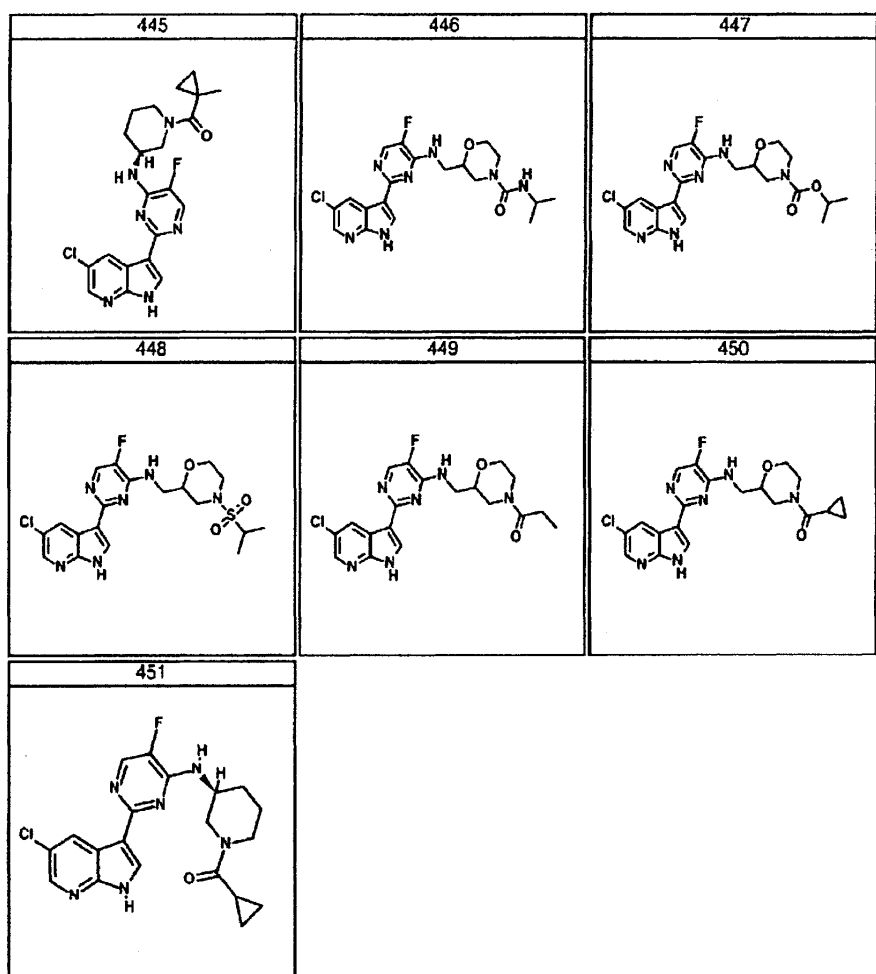


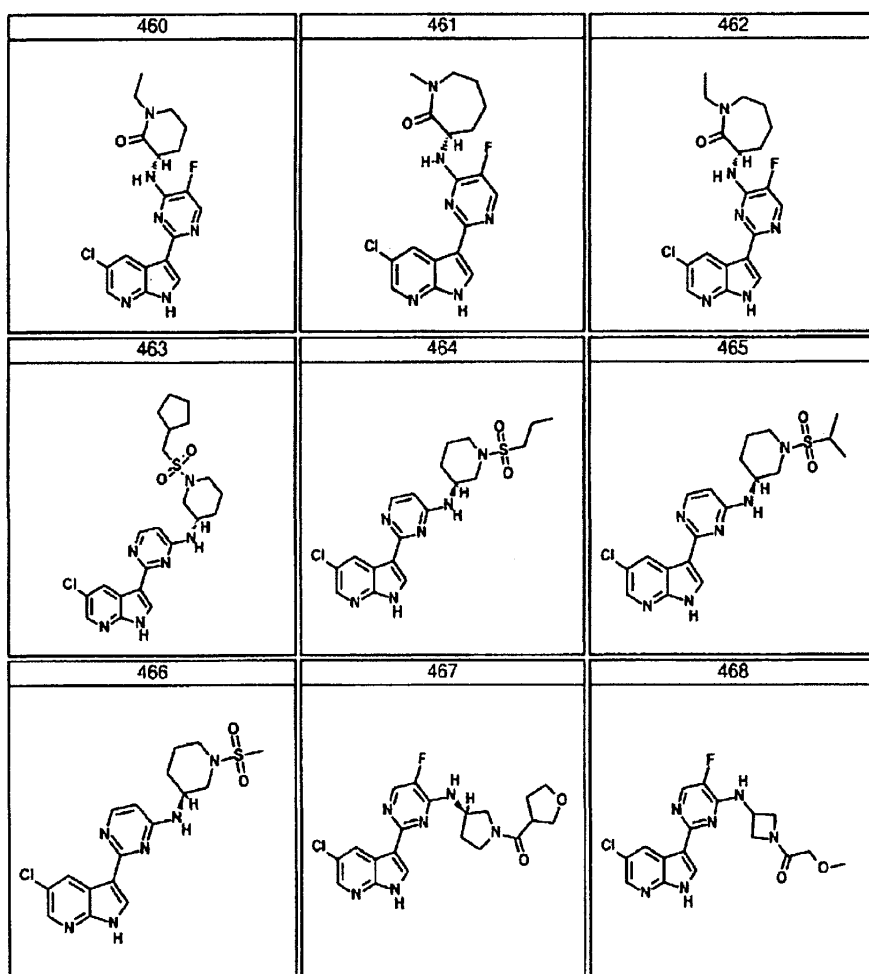


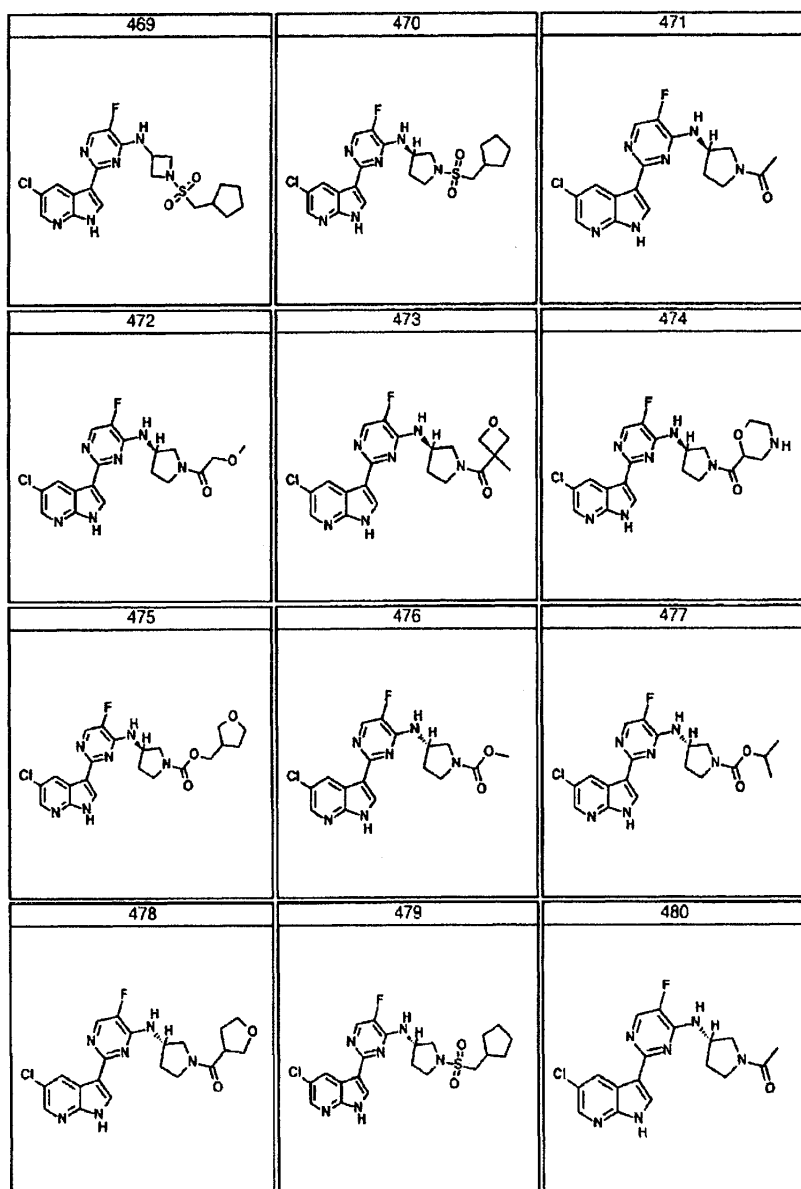


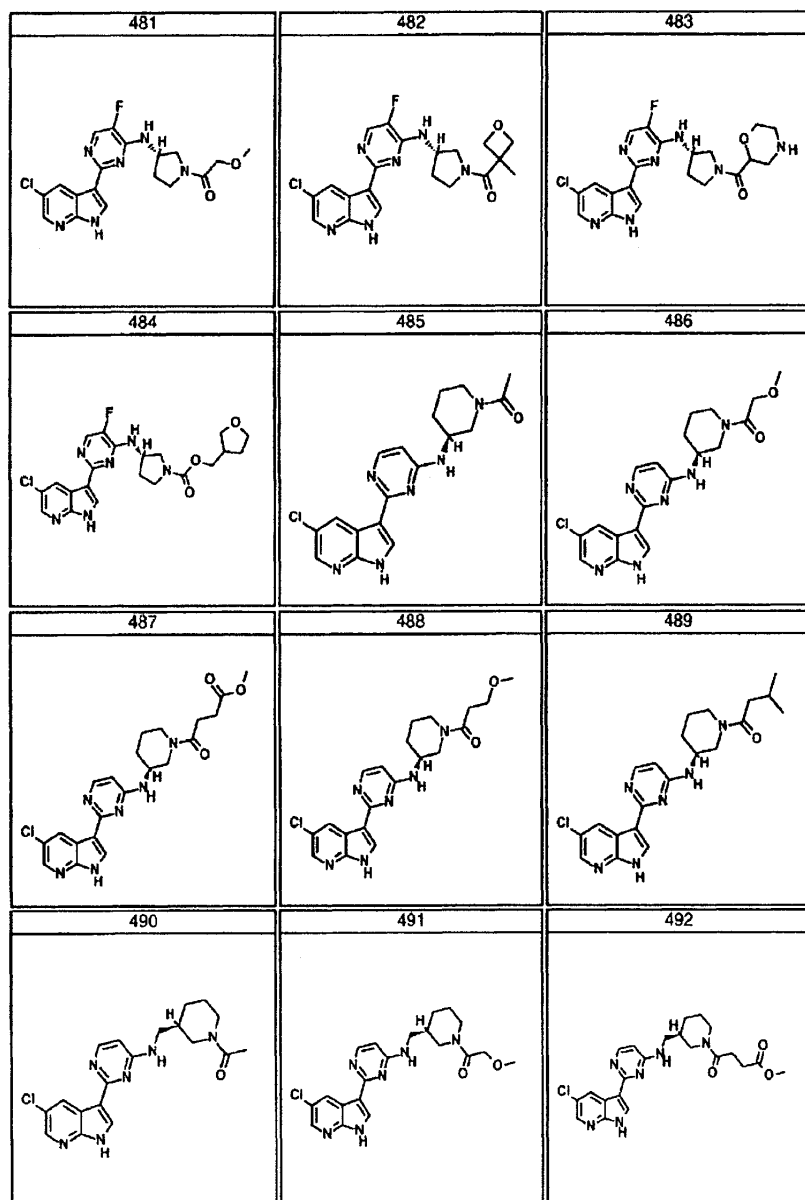


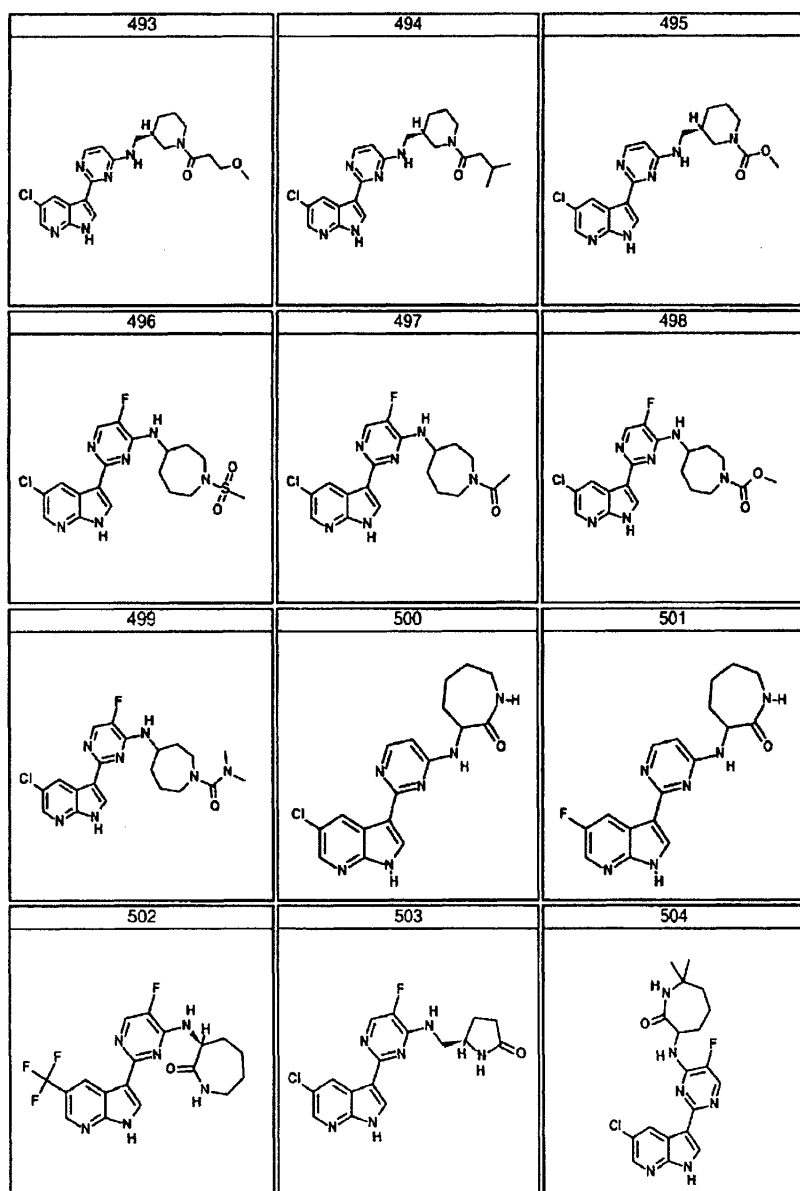


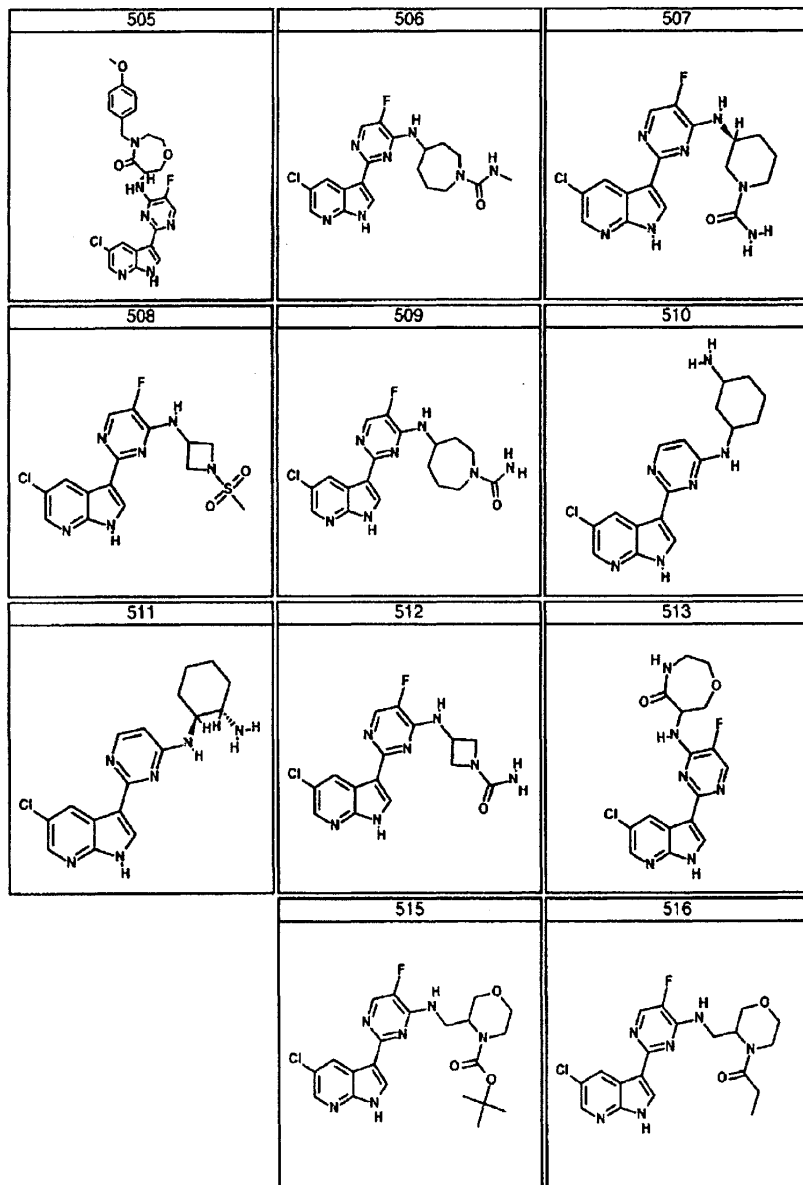


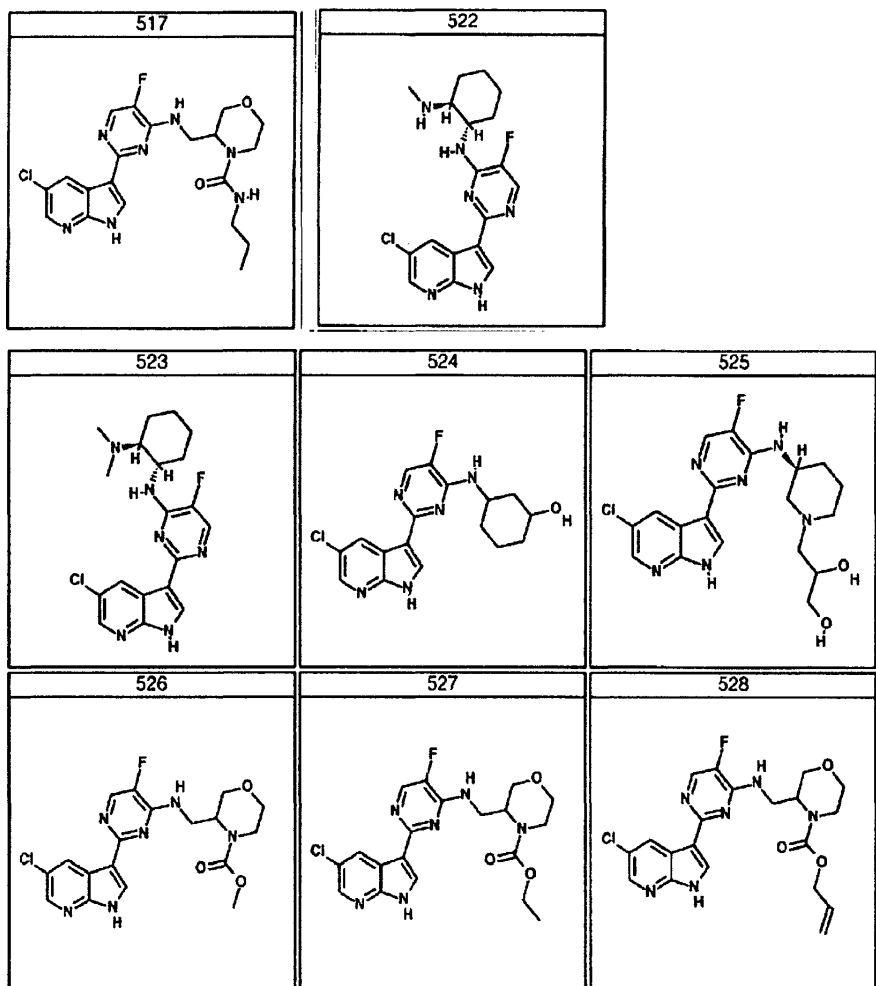


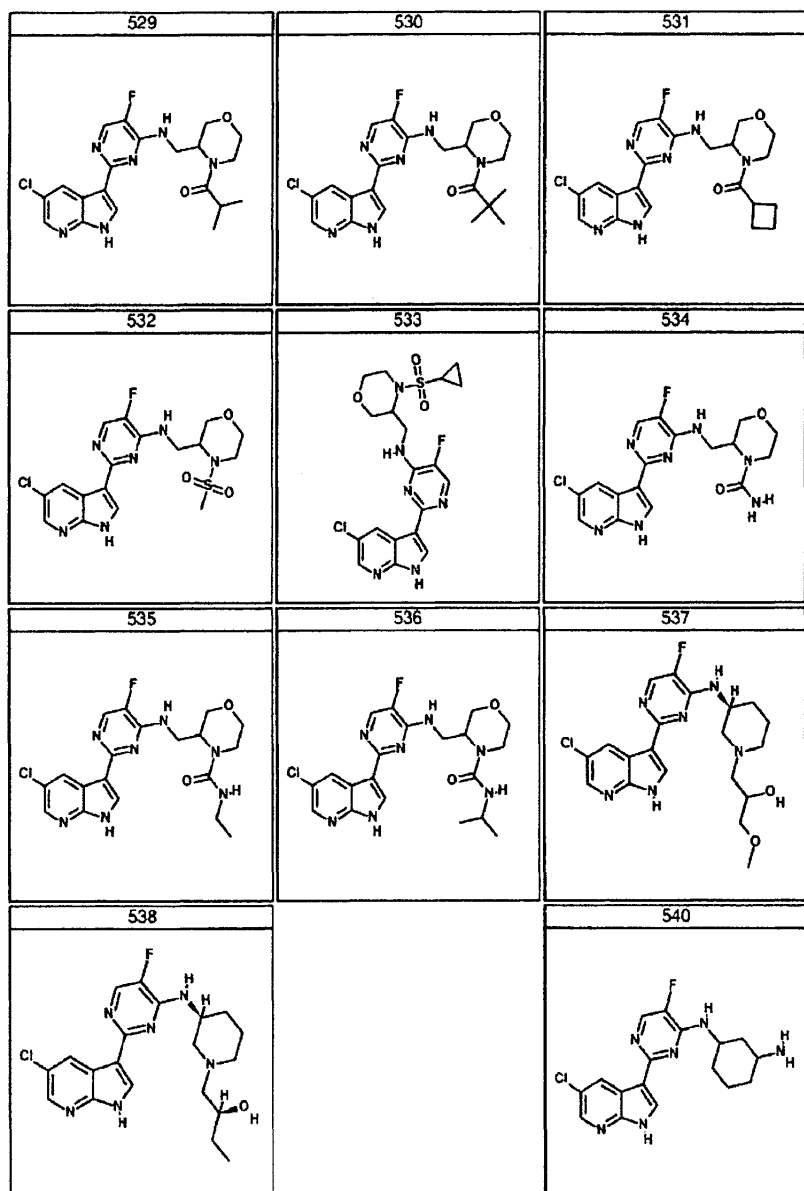


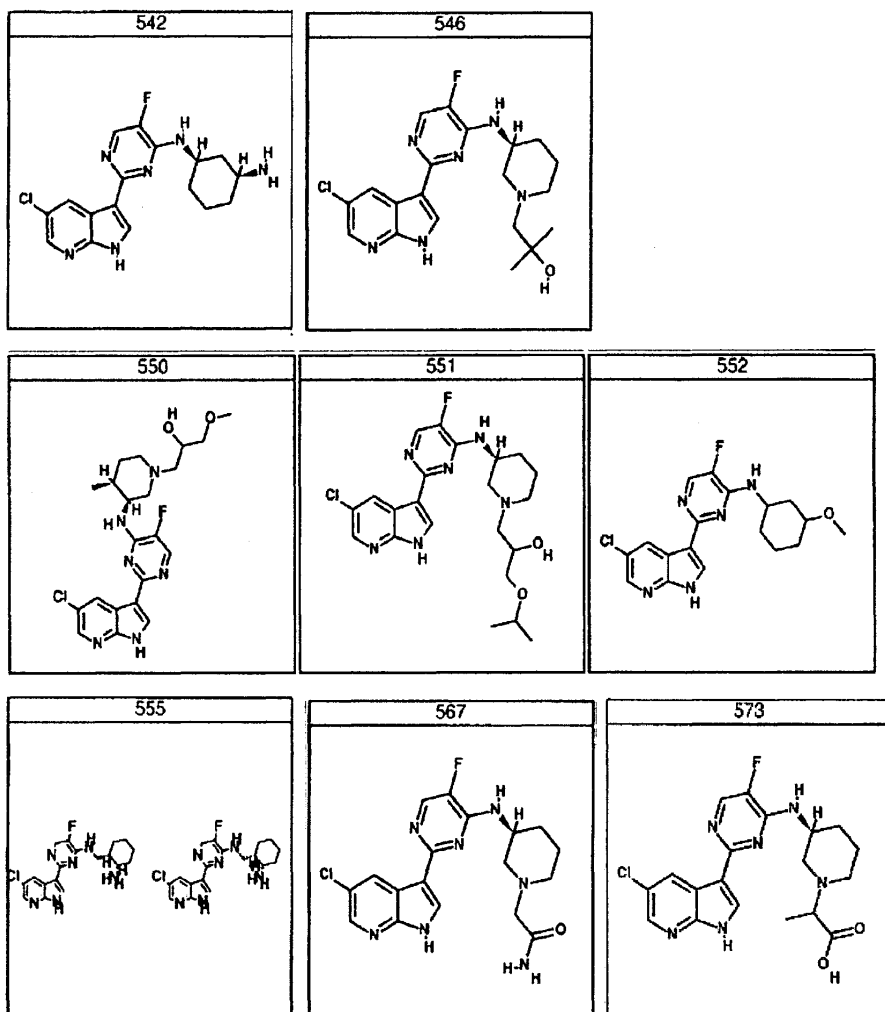


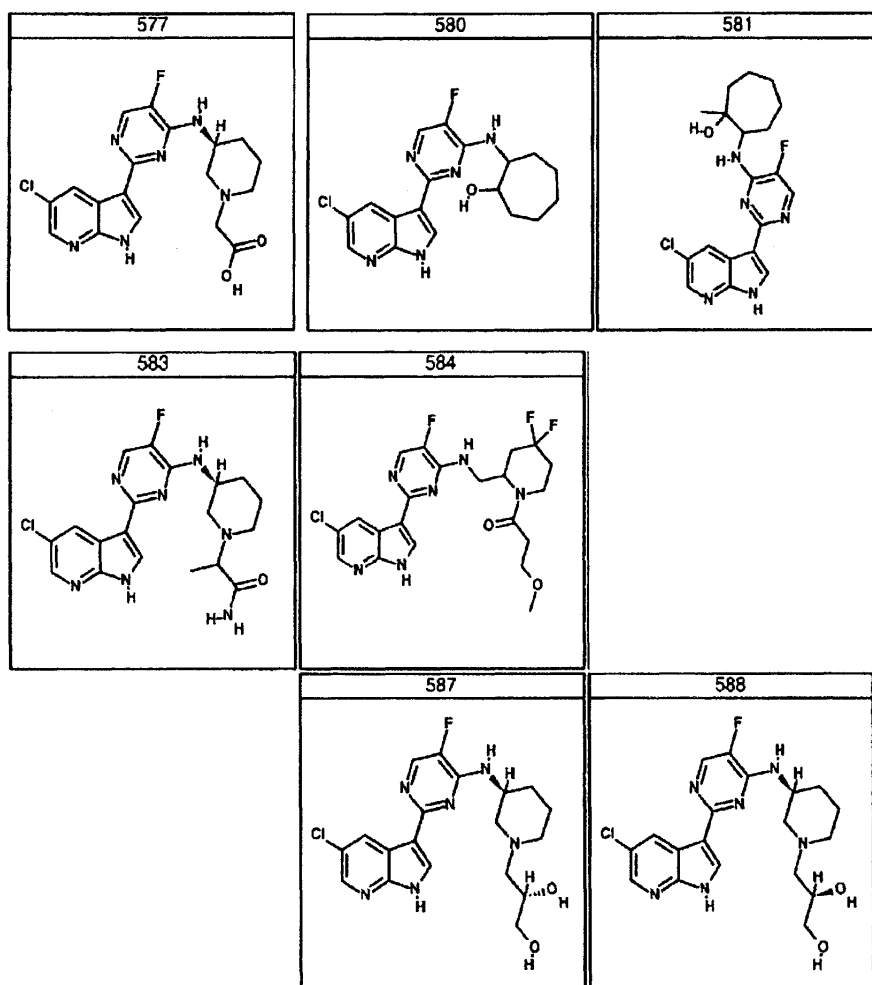


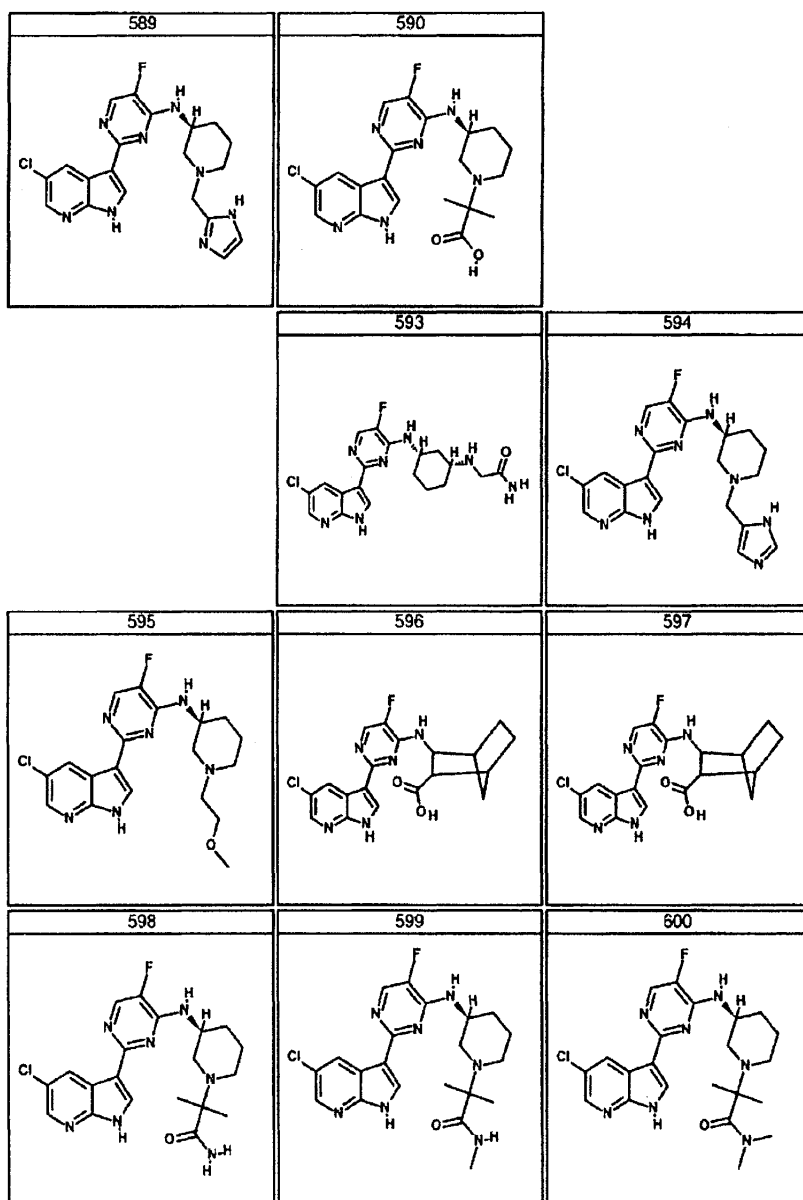


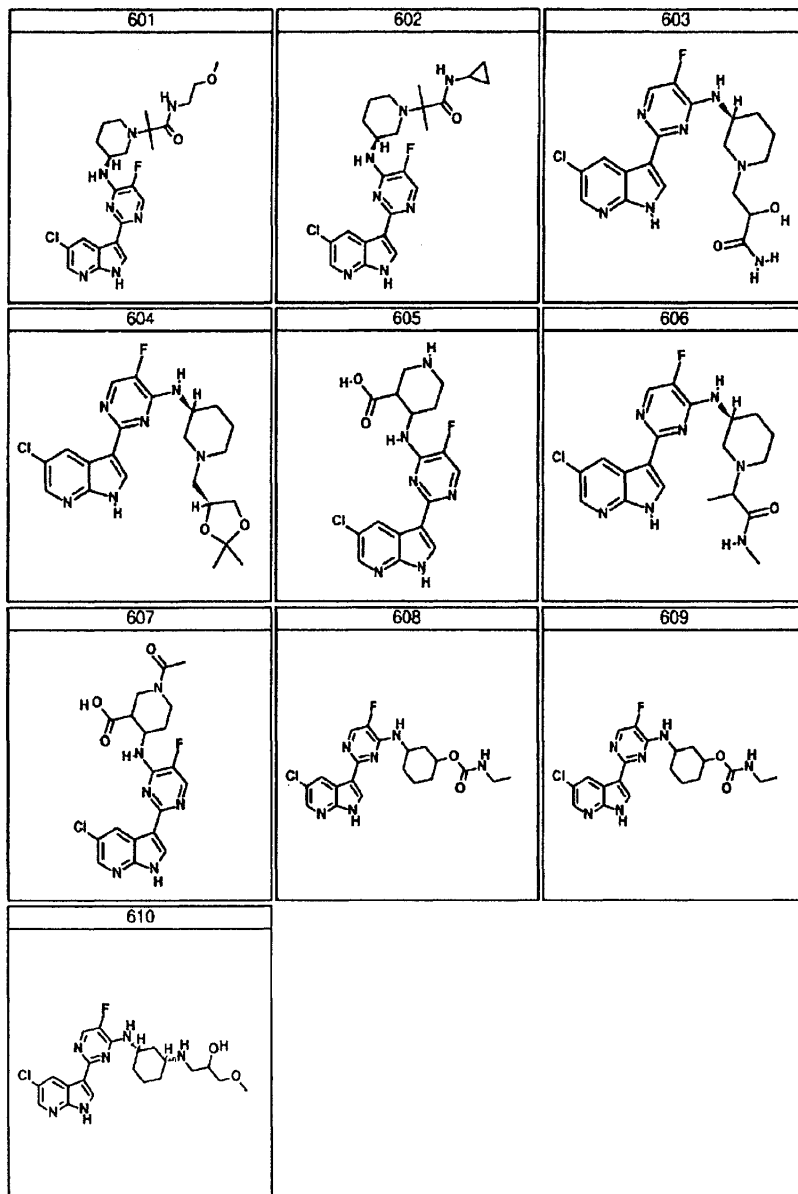


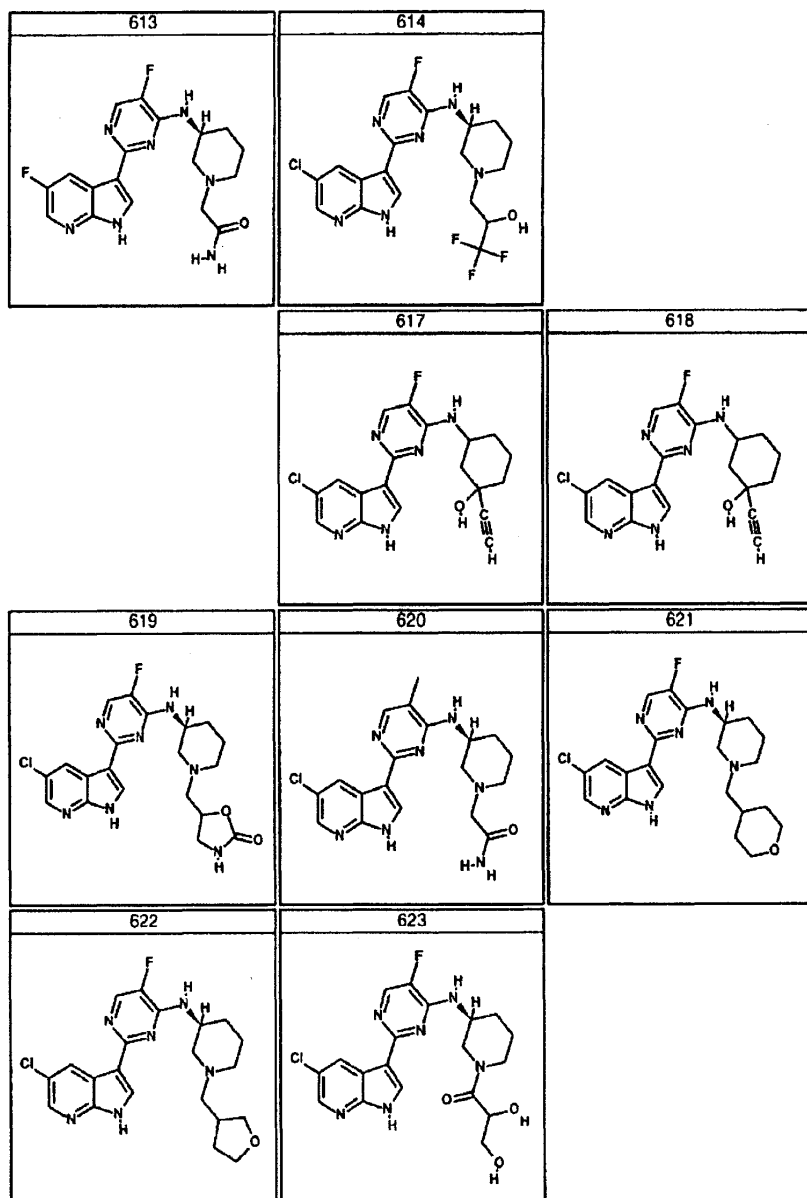


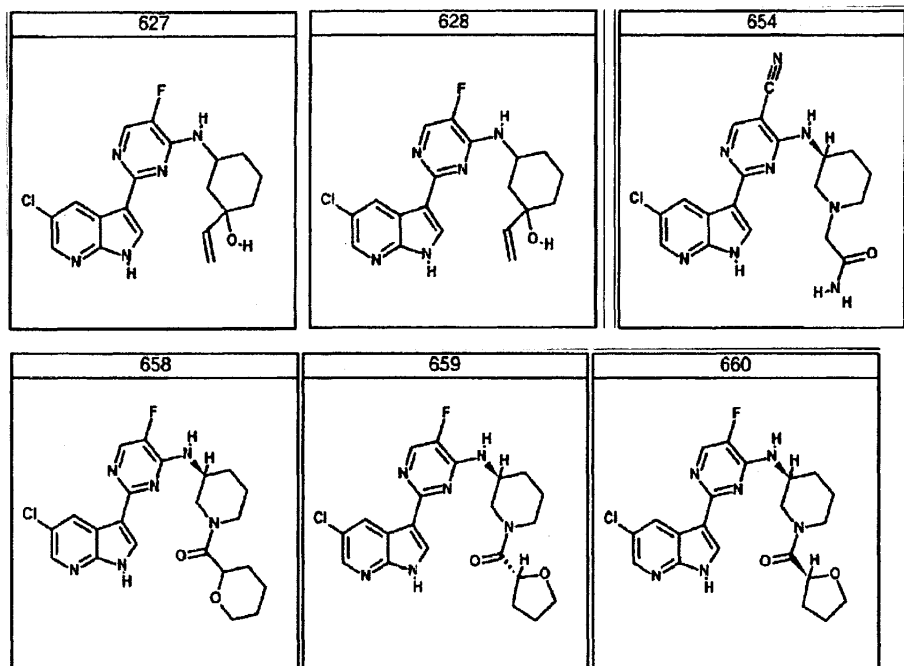


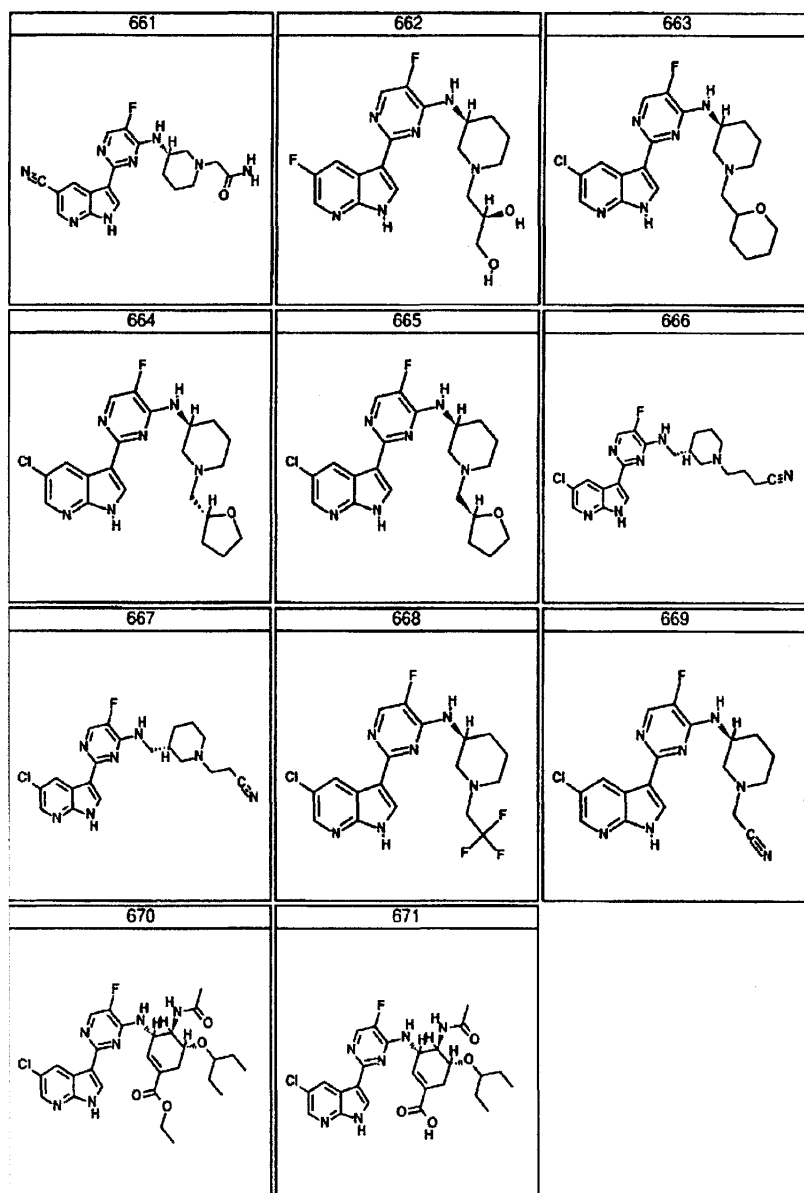


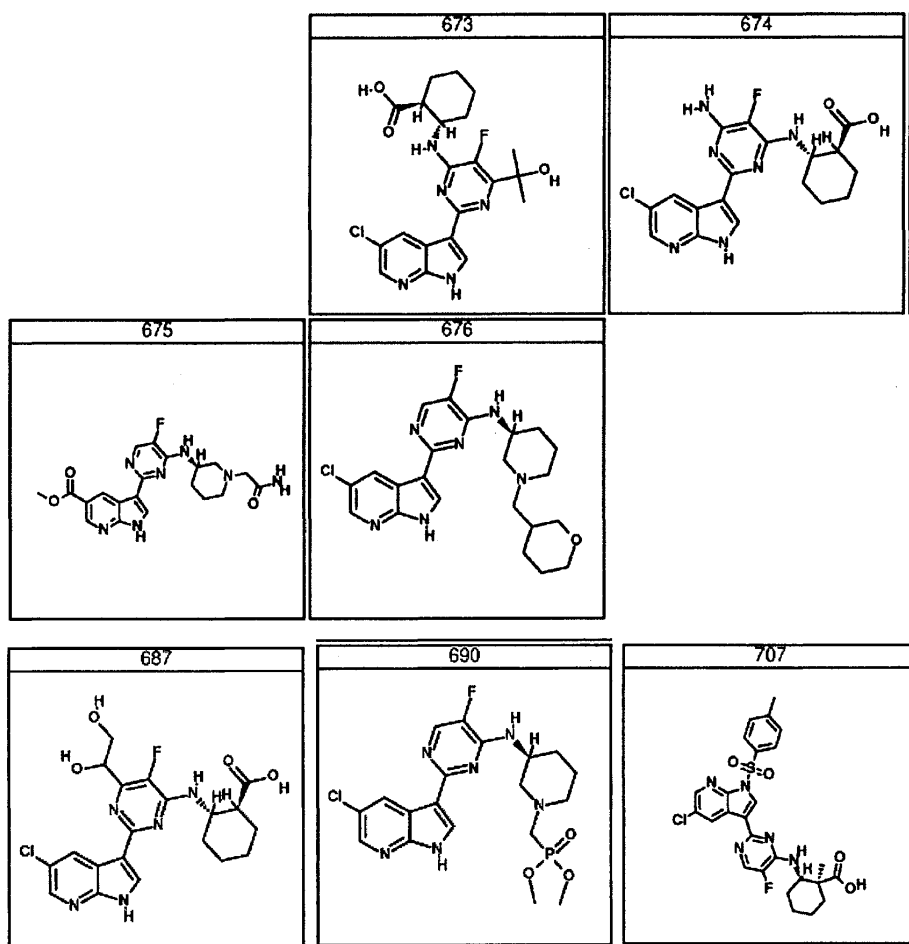


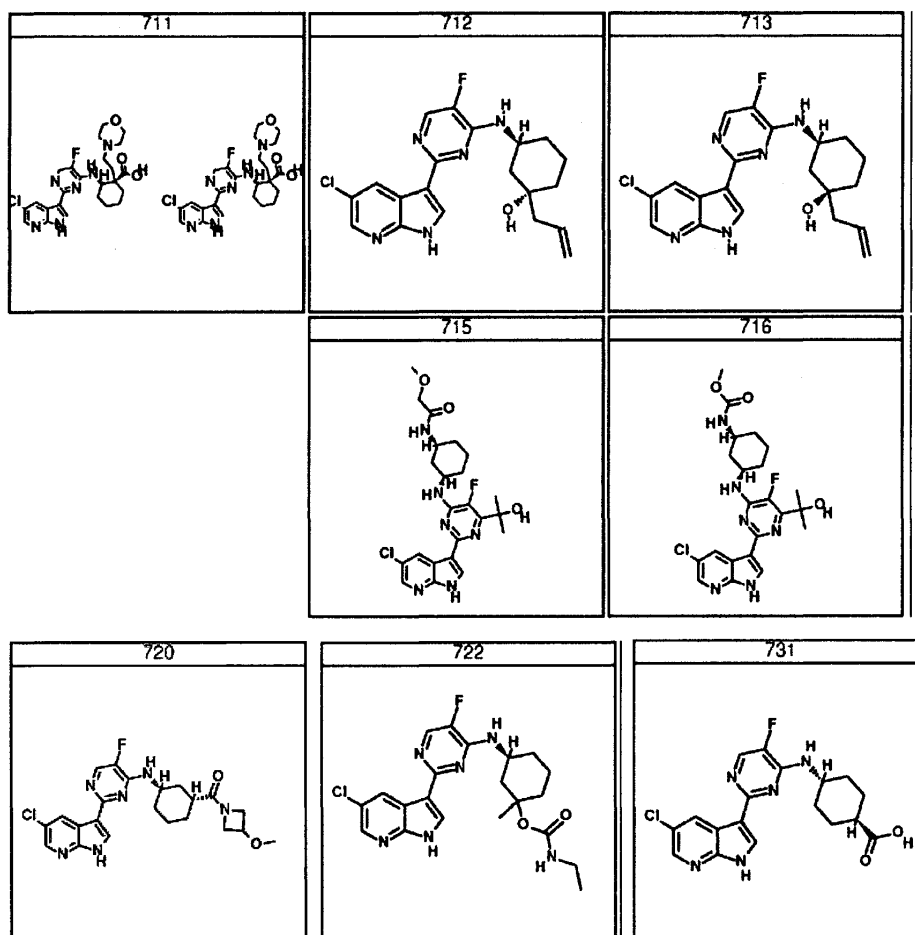


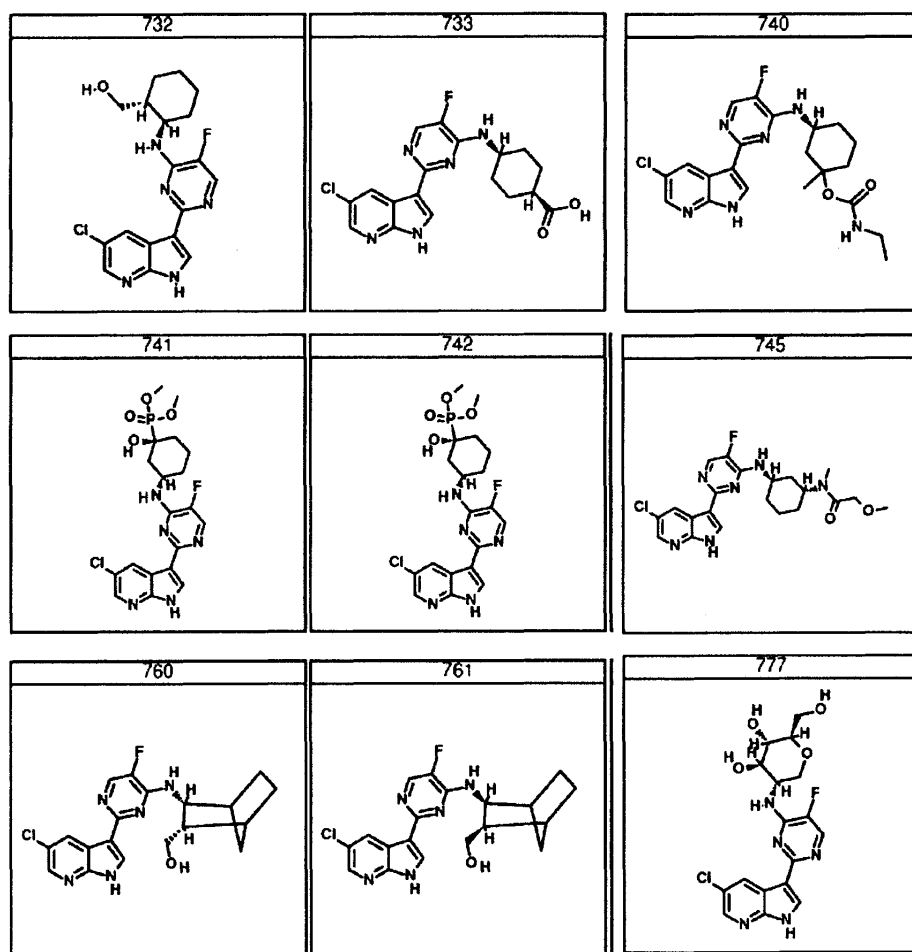


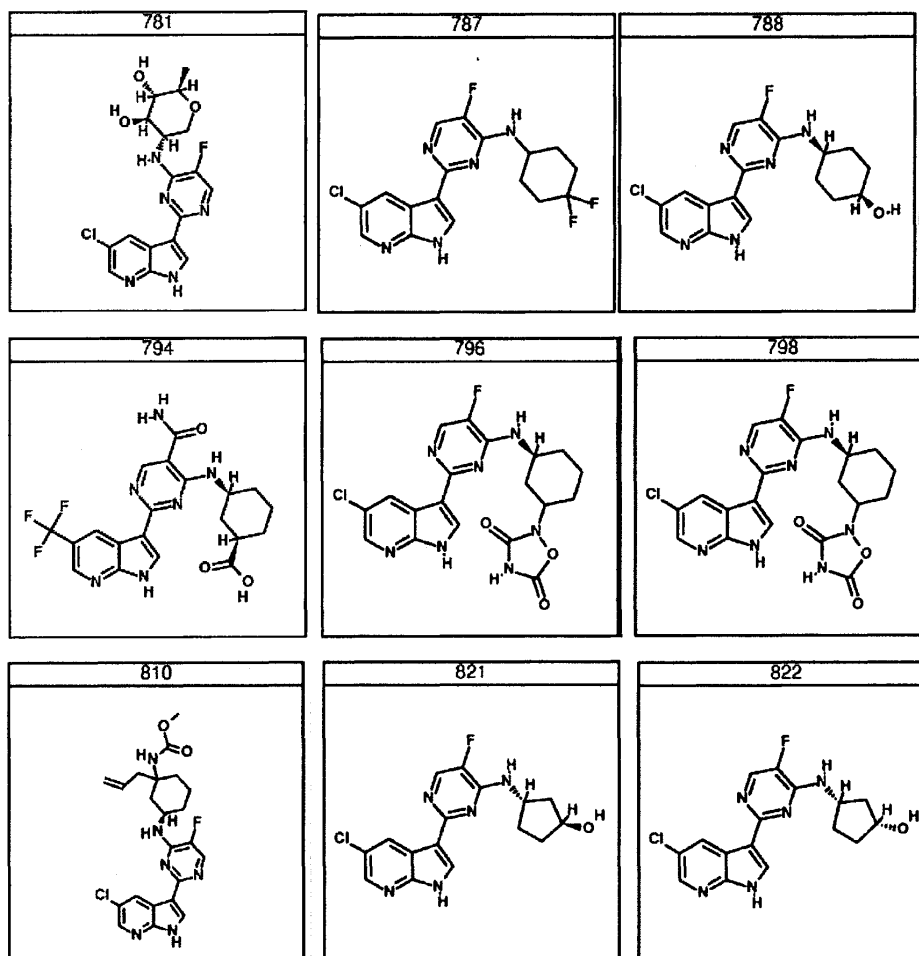


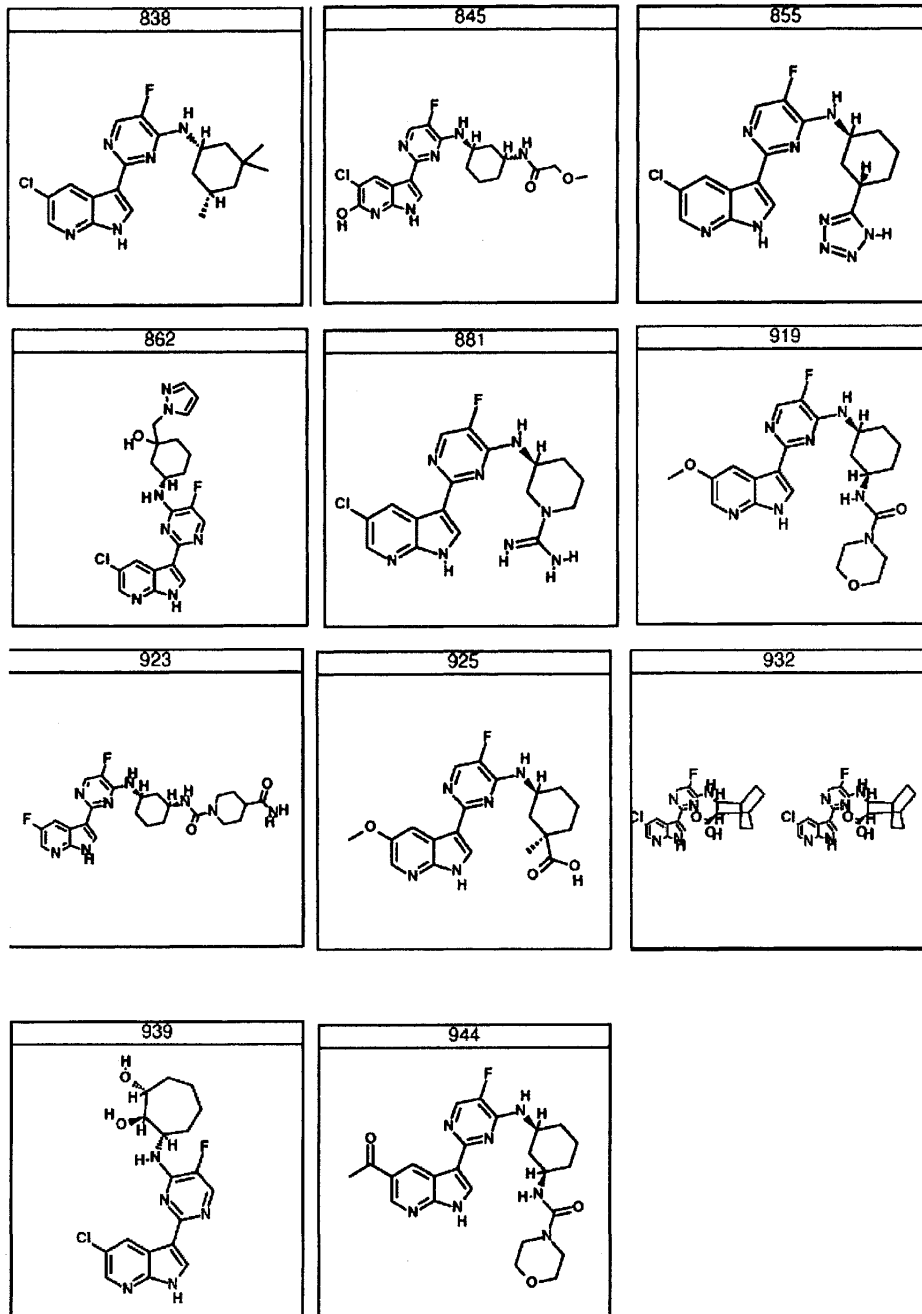


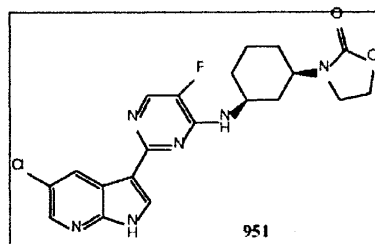
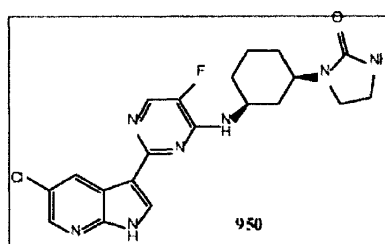
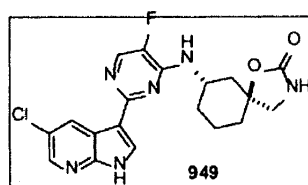
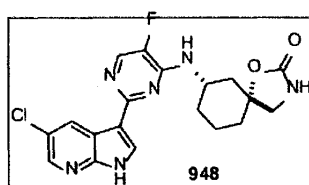
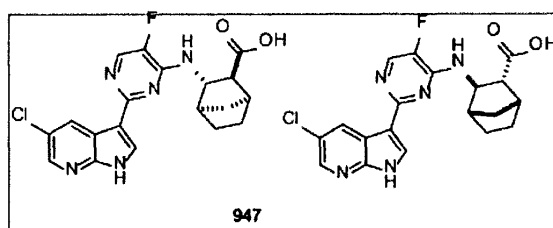
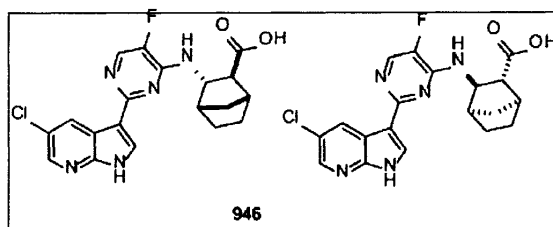
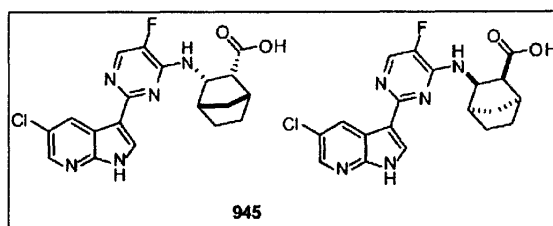


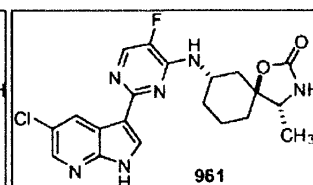
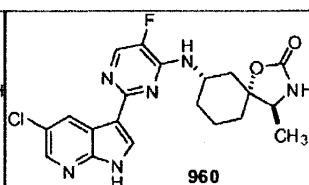
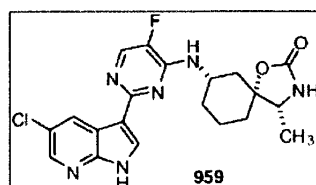
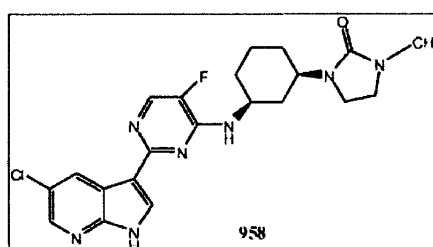
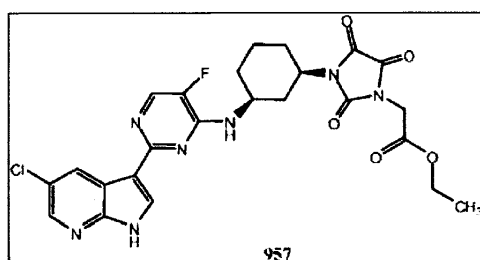
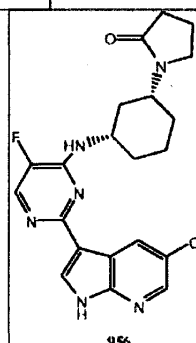
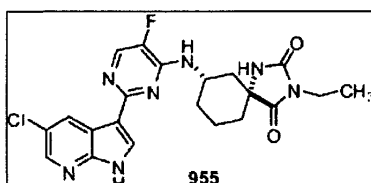
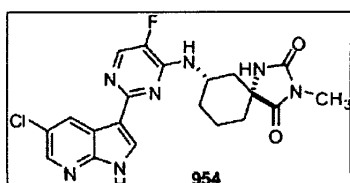
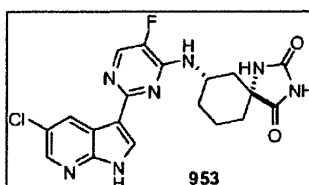
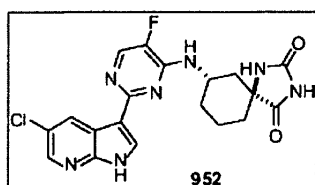


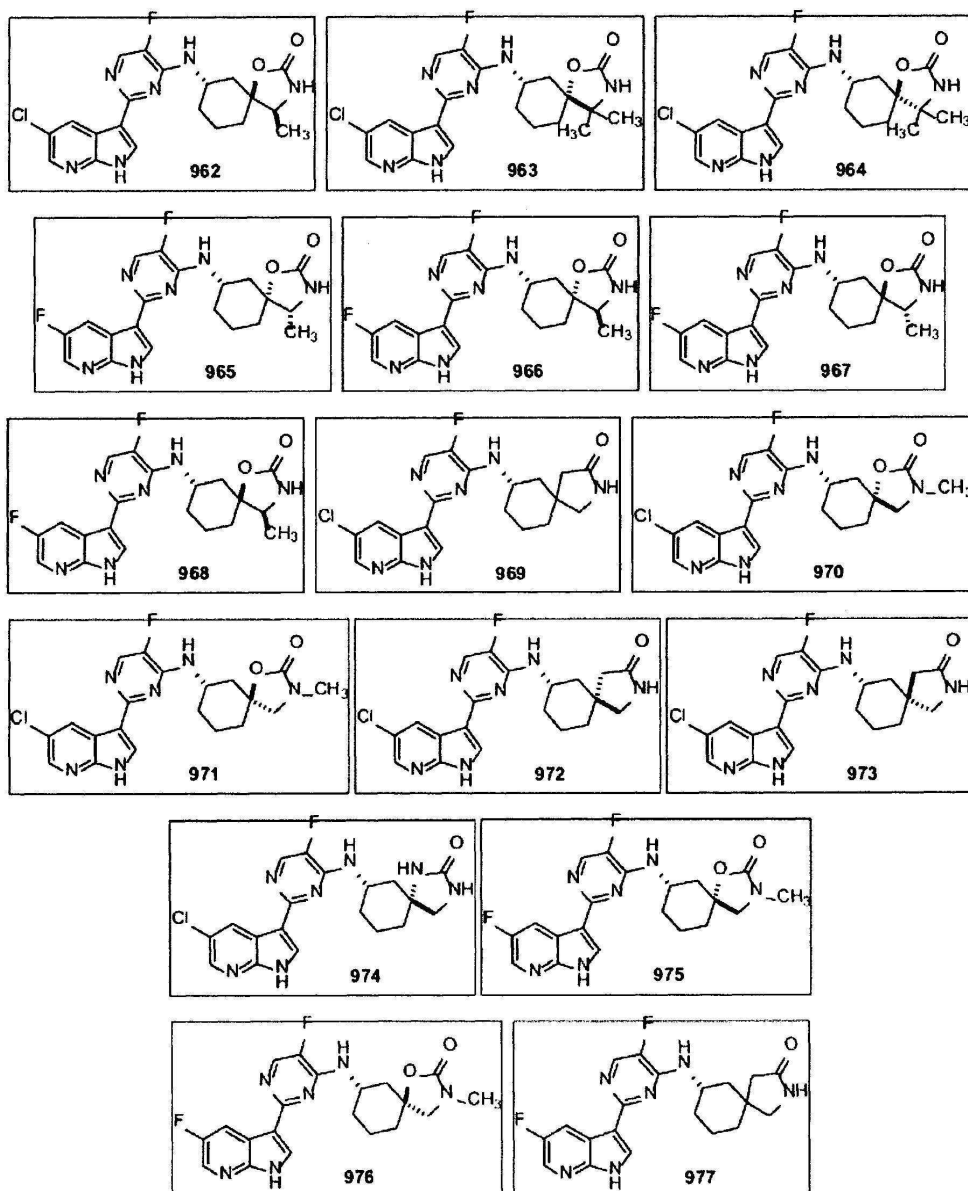


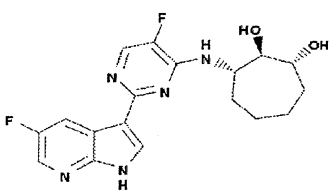
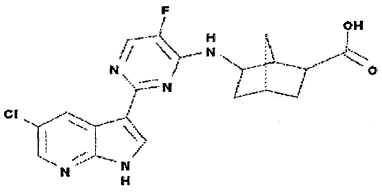
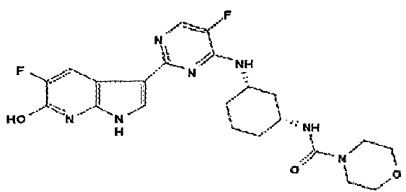
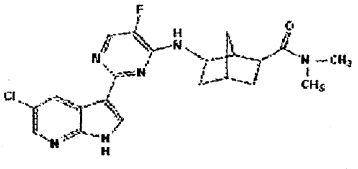
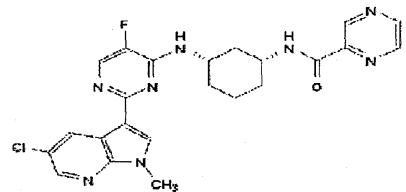
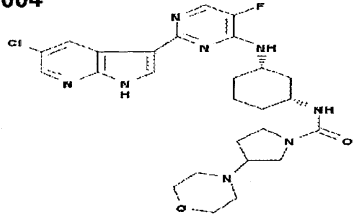
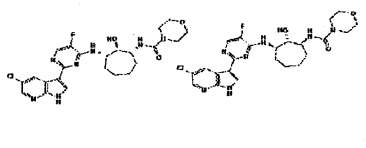
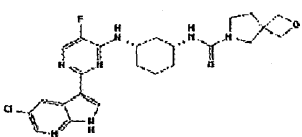
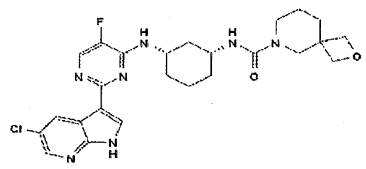
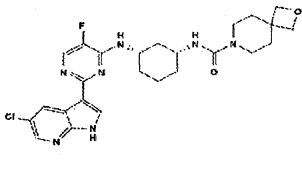
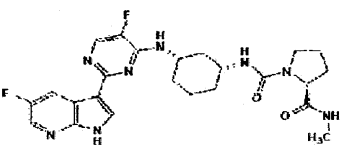
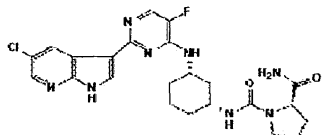


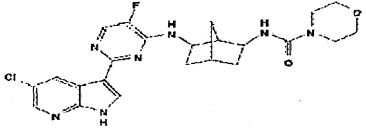
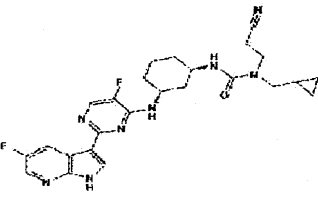
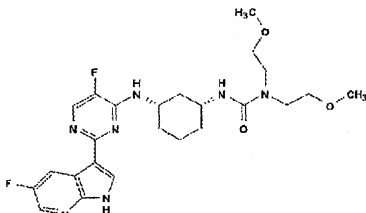
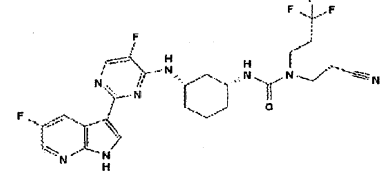
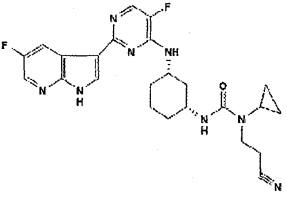
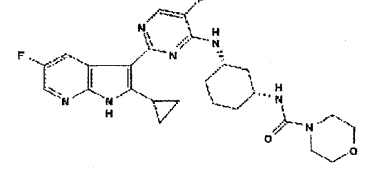
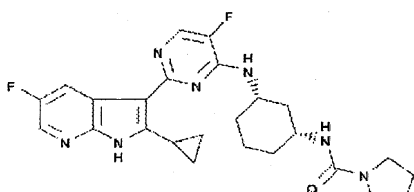
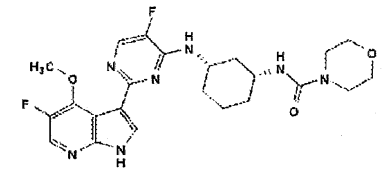
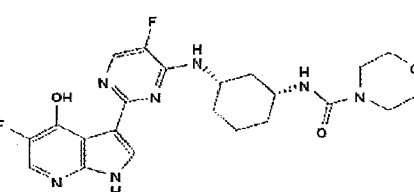
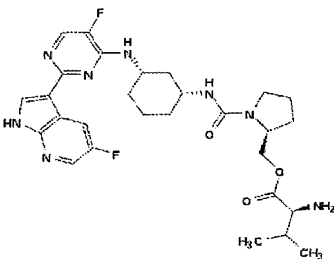


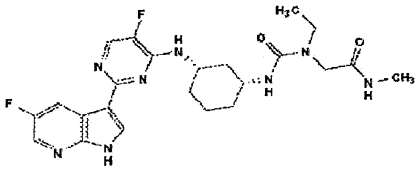
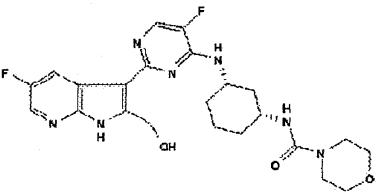
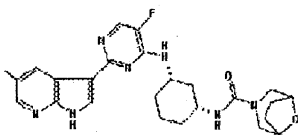
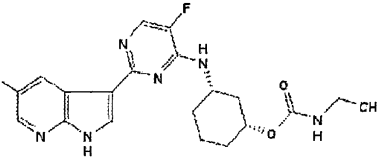
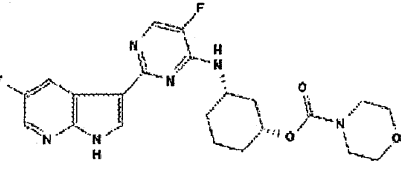
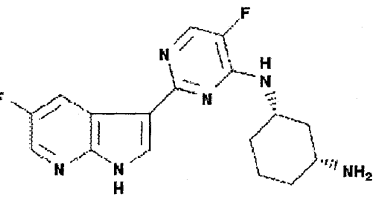
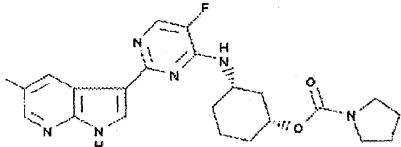
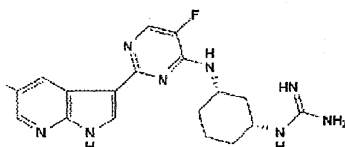
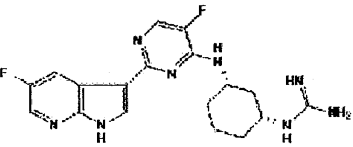
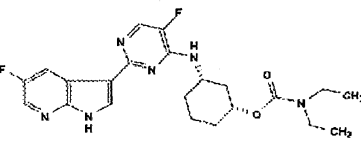
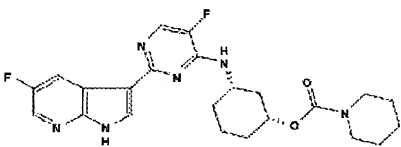
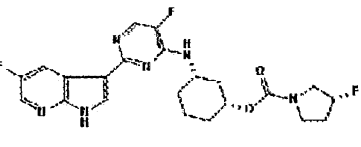


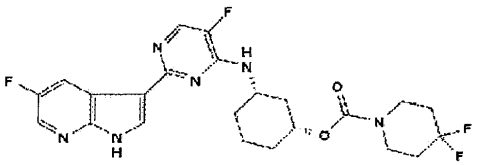
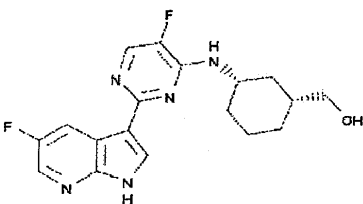
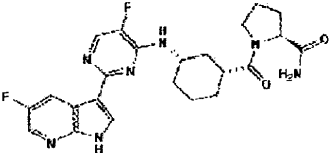
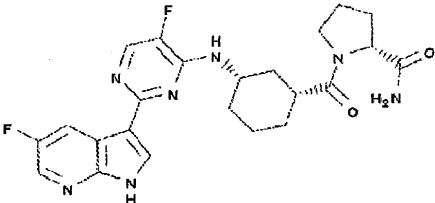
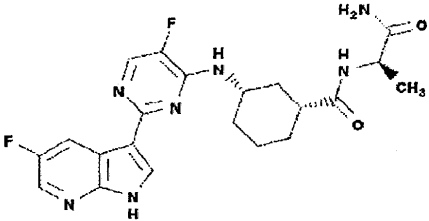
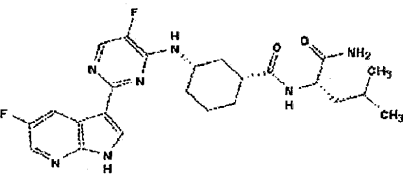
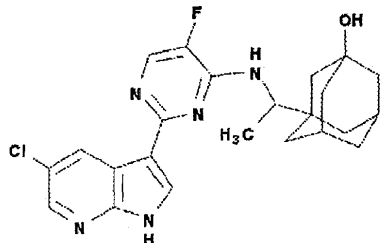
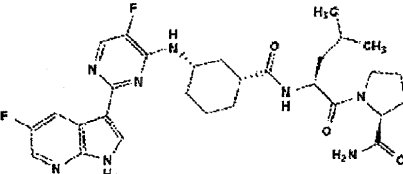
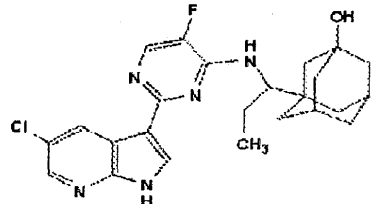
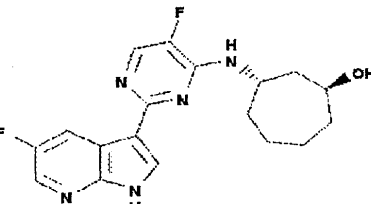


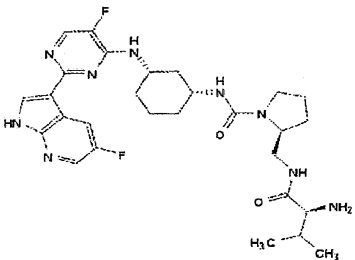
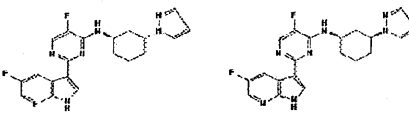
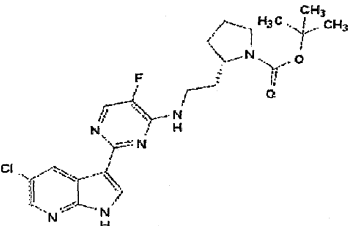
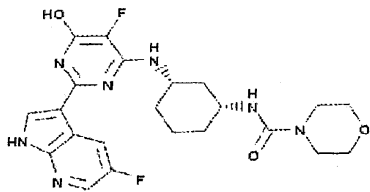
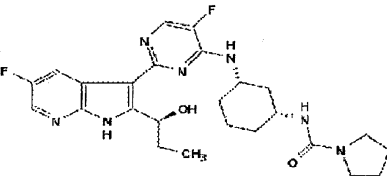
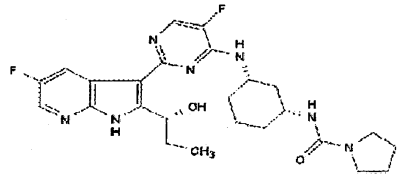
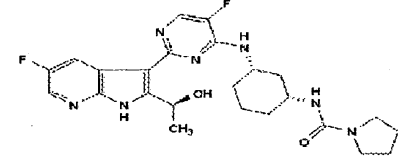
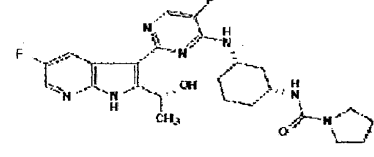
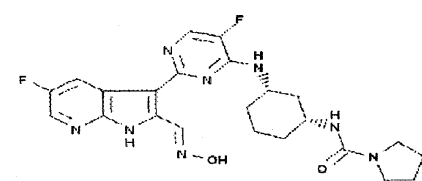
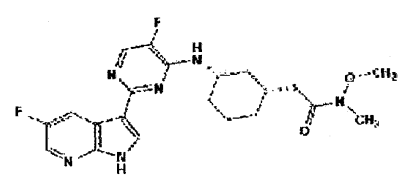


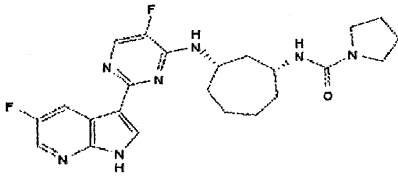
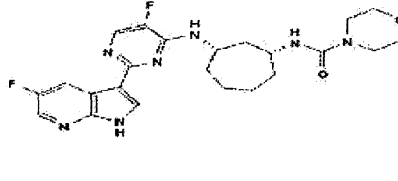
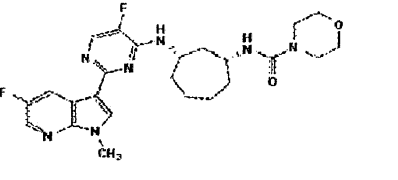
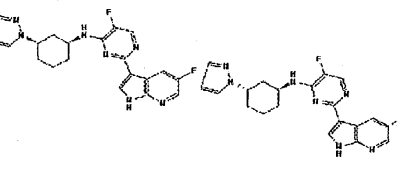
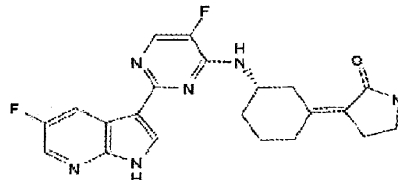
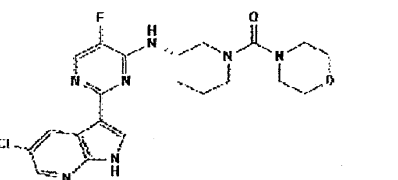
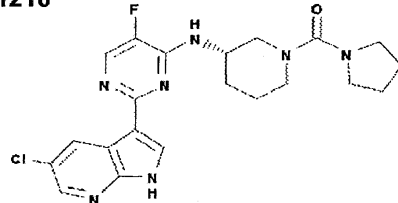
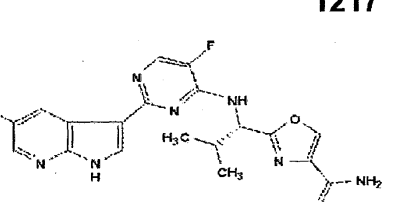
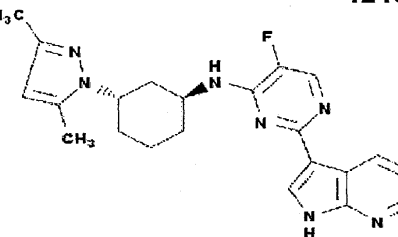
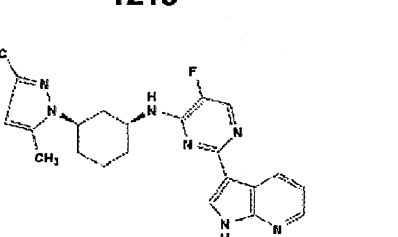
<p>984</p> 	<p>988</p> 
<p>989</p> 	<p>991</p> 
<p>1002</p> 	<p>1004</p> 
<p>1012</p> 	<p>1019</p> 
<p>1020</p> 	<p>1021</p> 
<p>1023</p> 	<p>1047</p> 

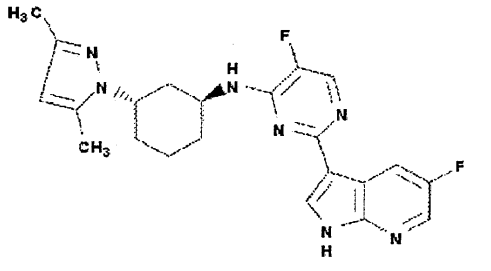
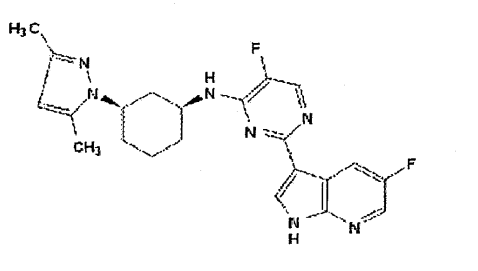
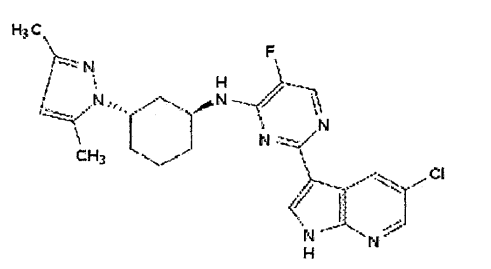
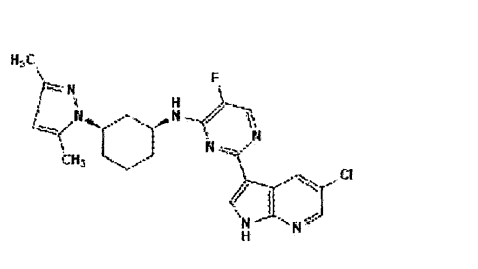
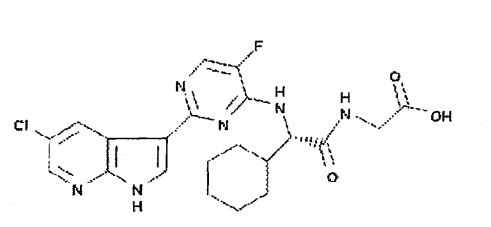
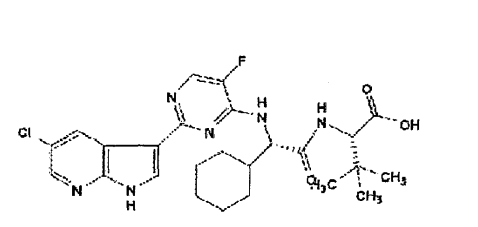
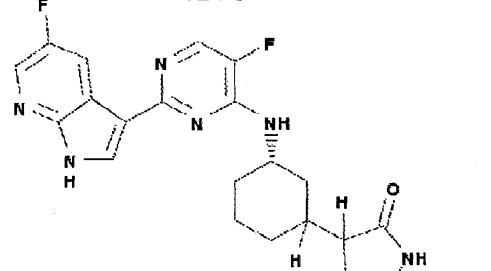
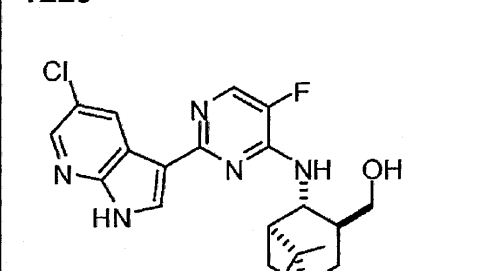
<p>1057</p> 	<p>1059</p> 
<p>1064</p> 	<p>1072</p> 
<p>1078</p> 	<p>1082</p> 
<p>1088</p> 	<p>1097</p> 
<p>1100</p> 	<p>1102</p> 

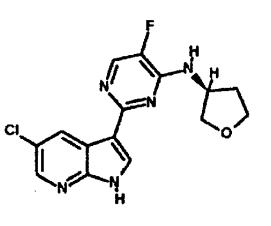
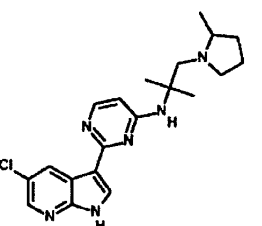
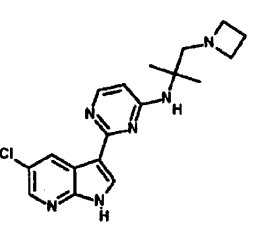
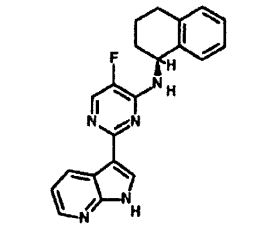
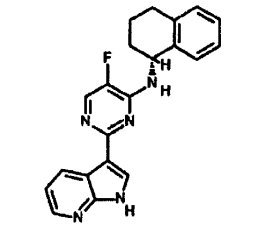
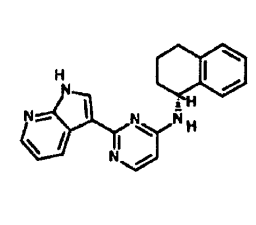
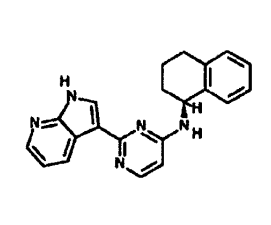
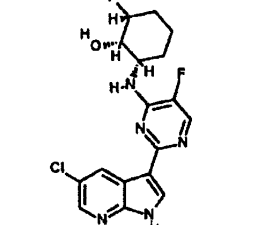
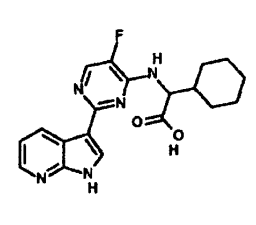
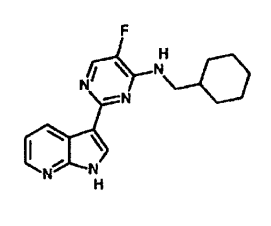
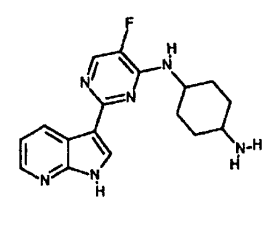
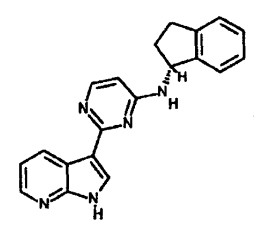
<p>1114</p> 	<p>1133</p> 
<p>1135</p> 	<p>1136</p> 
<p>1137</p> 	<p>1138</p> 
<p>1140</p> 	<p>1142</p> 
<p>1143</p> 	<p>1149</p> 
<p>1150</p> 	<p>1151</p> 

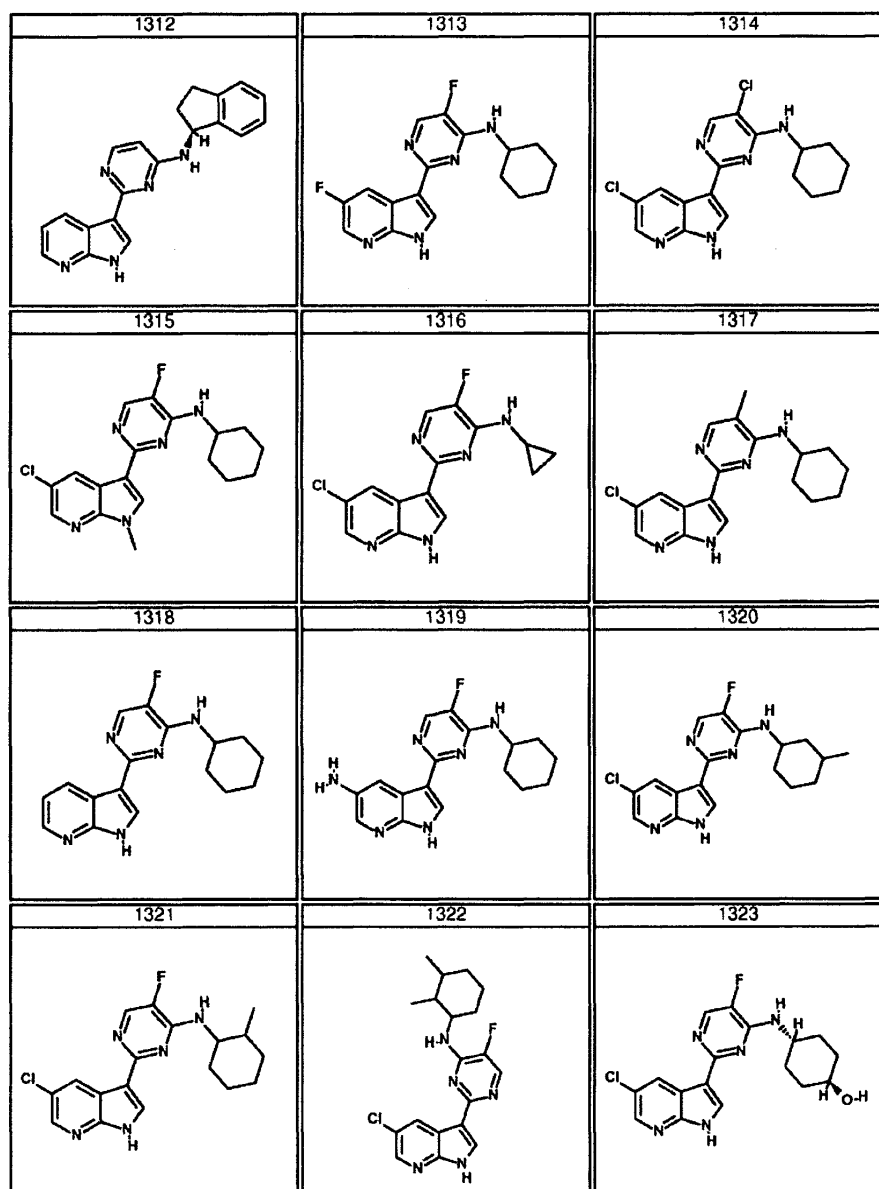
<p>1152</p> 	<p>1161</p> 
<p>1163</p> 	<p>1164</p> 
<p>1168</p> 	<p>1169</p> 
<p>1173</p> 	<p>1174</p> 
<p>1175</p> 	<p>1185</p> 

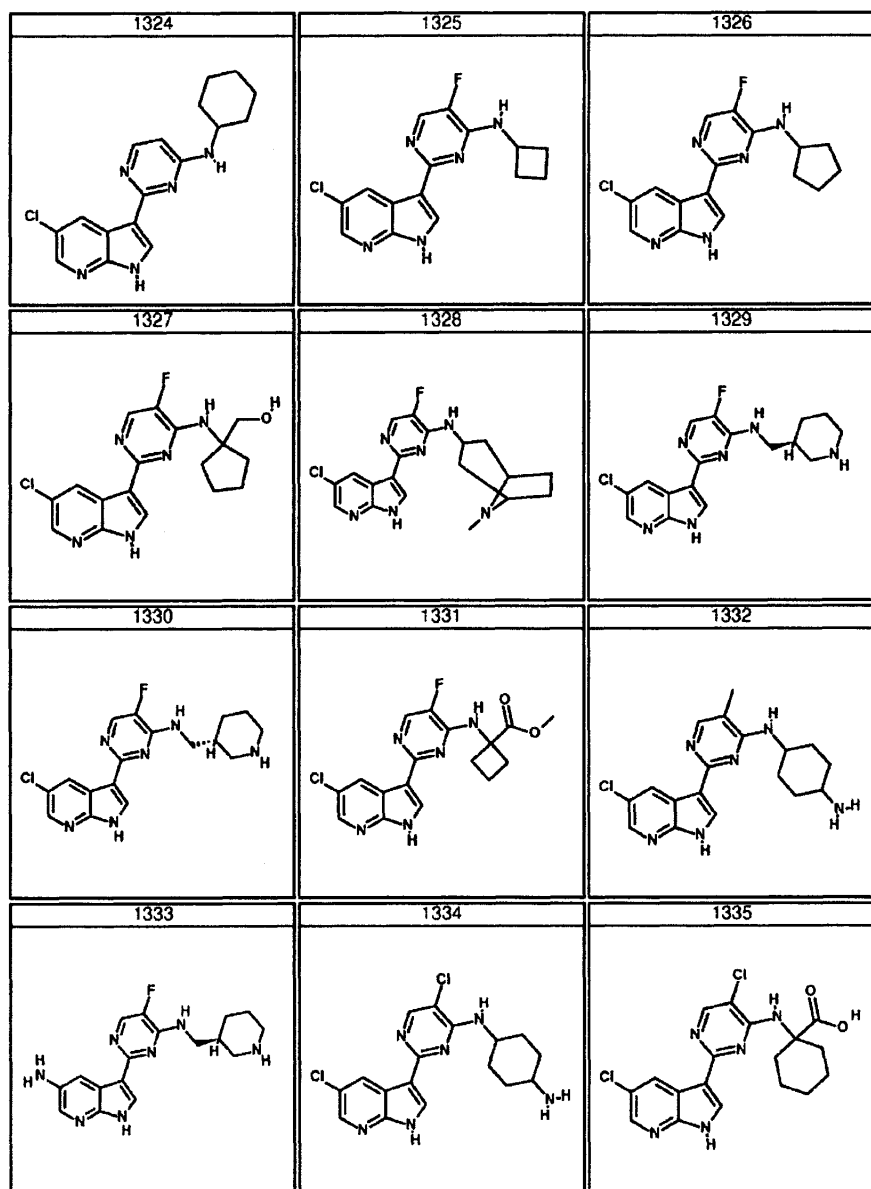
<p>1186</p> 	<p>1188</p> 
<p>1189</p> 	<p>1190</p> 
<p>1193</p> 	<p>1194</p> 
<p>1198</p> 	<p>1199</p> 
<p>1200</p> 	<p>1207</p> 

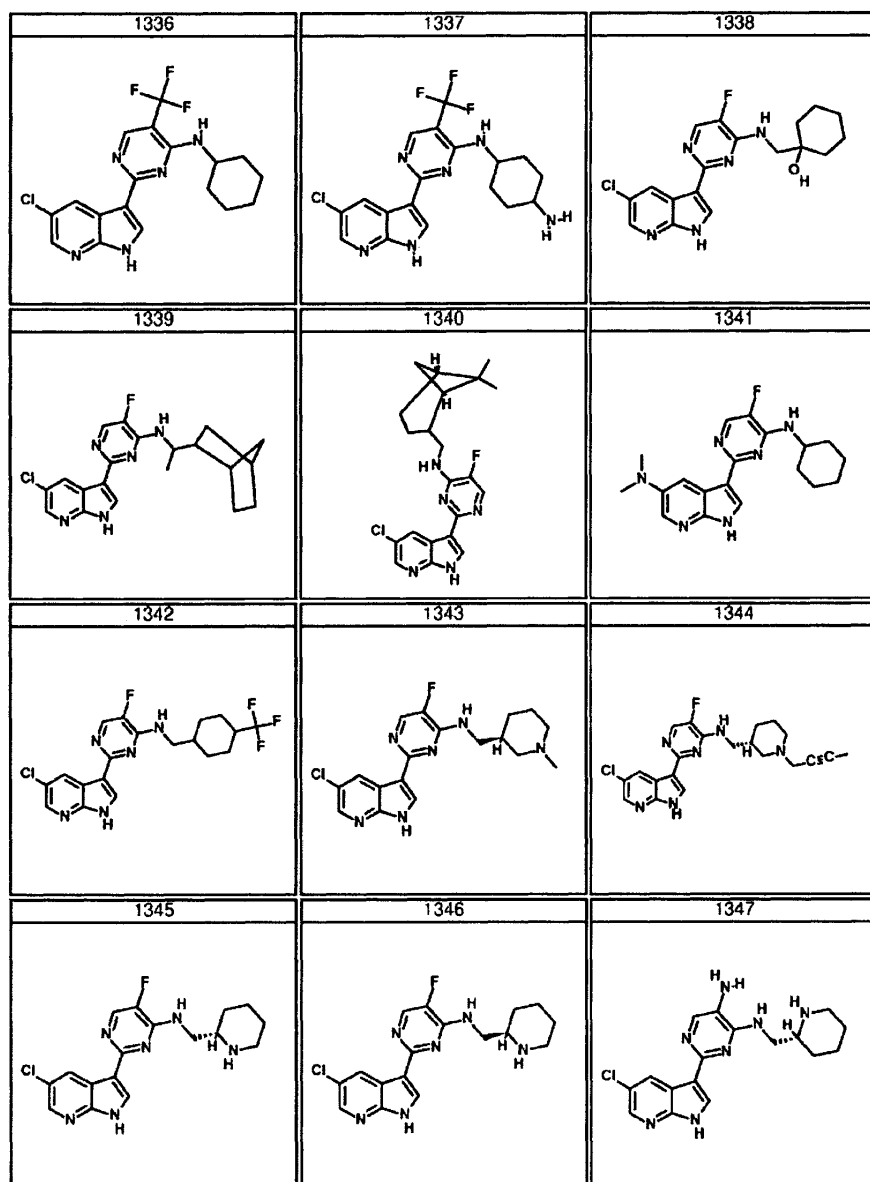
<p>1209</p> 	<p>1210</p> 
<p>1211</p> 	<p>1212</p> 
<p>1214</p> 	<p>1215</p> 
<p>1216</p> 	<p>1217</p> 
<p>1218</p> 	<p>1219</p> 

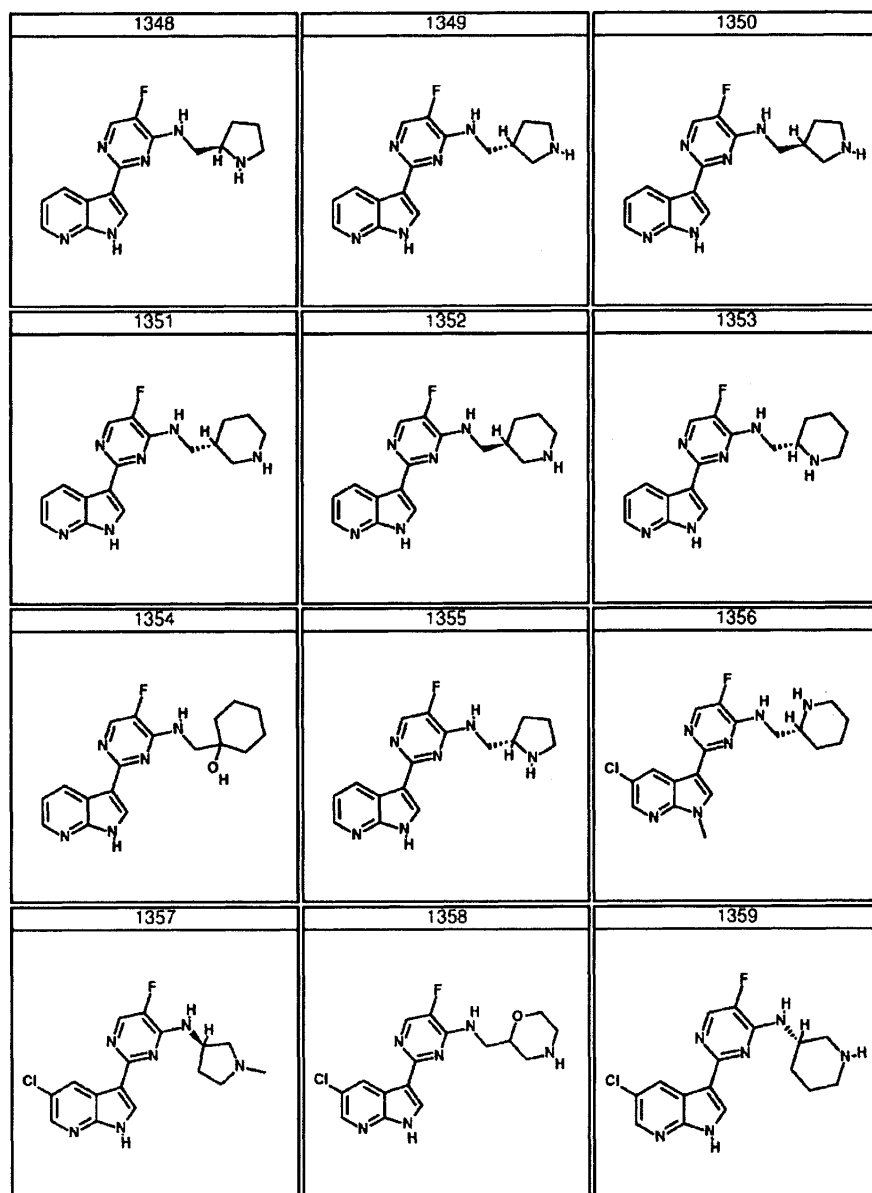
<p>1220</p> 	<p>1221</p> 
<p>1222</p> 	<p>1223</p> 
<p>1224</p> 	<p>1225</p> 
<p>1228</p> 	<p>1229</p> 

<p>1300</p> 	<p>1301</p> 	<p>1302</p> 
<p>1303</p> 	<p>1304</p> 	<p>1305</p> 
<p>1306</p> 	<p>1307</p> 	<p>1308</p> 
<p>1309</p> 	<p>1310</p> 	<p>1311</p> 

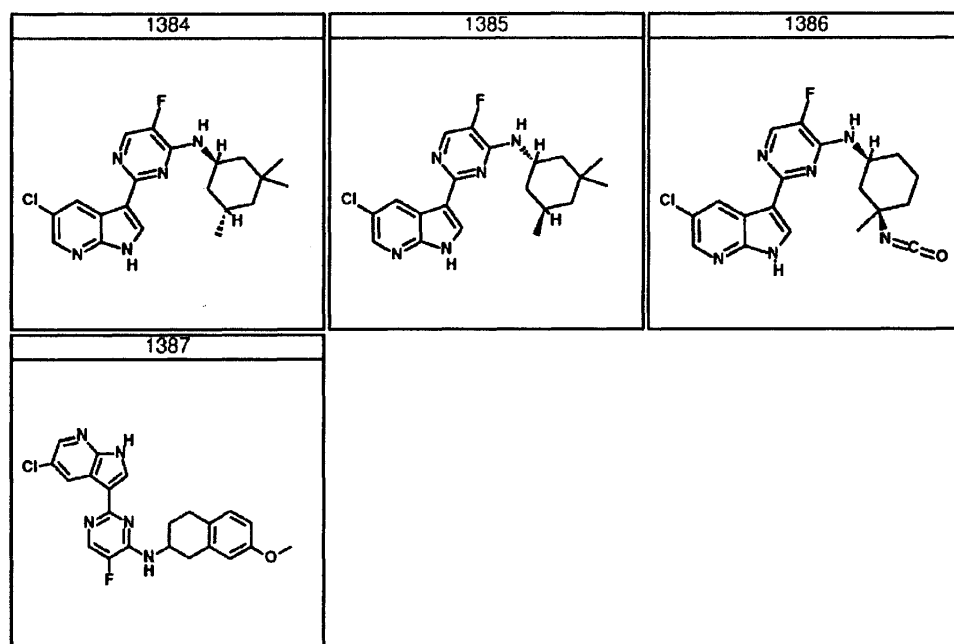
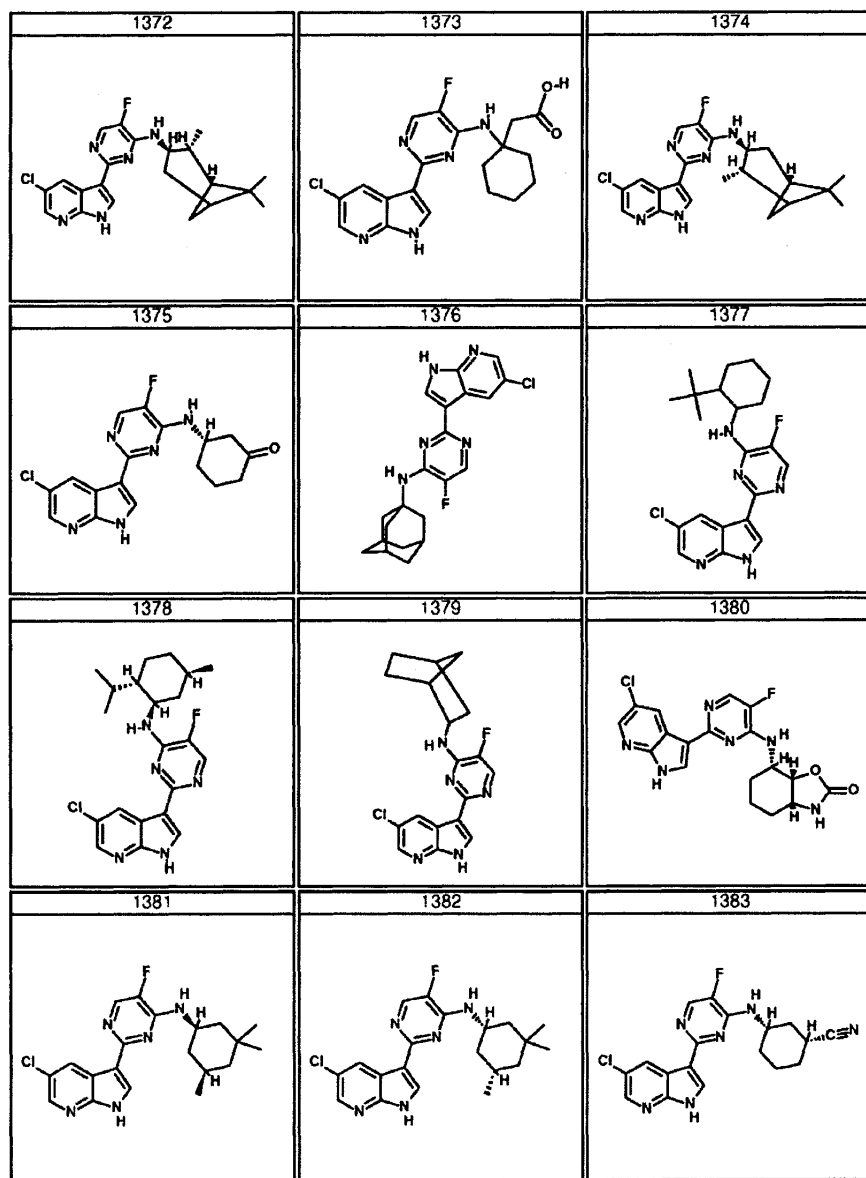


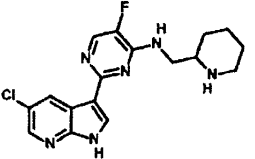
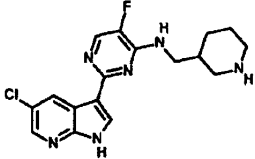
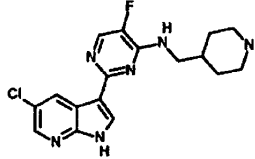
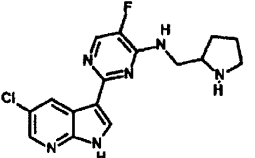
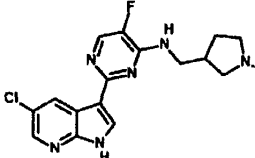
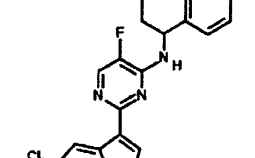
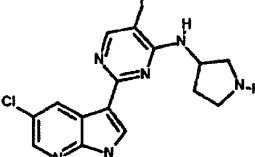
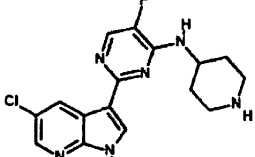
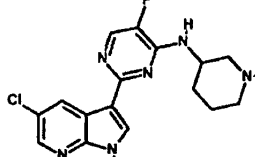
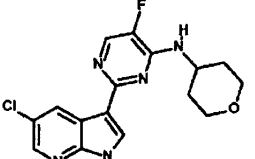
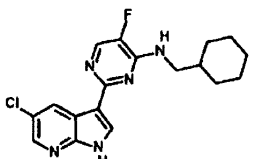
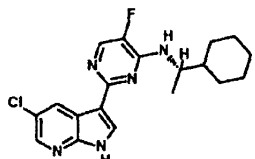


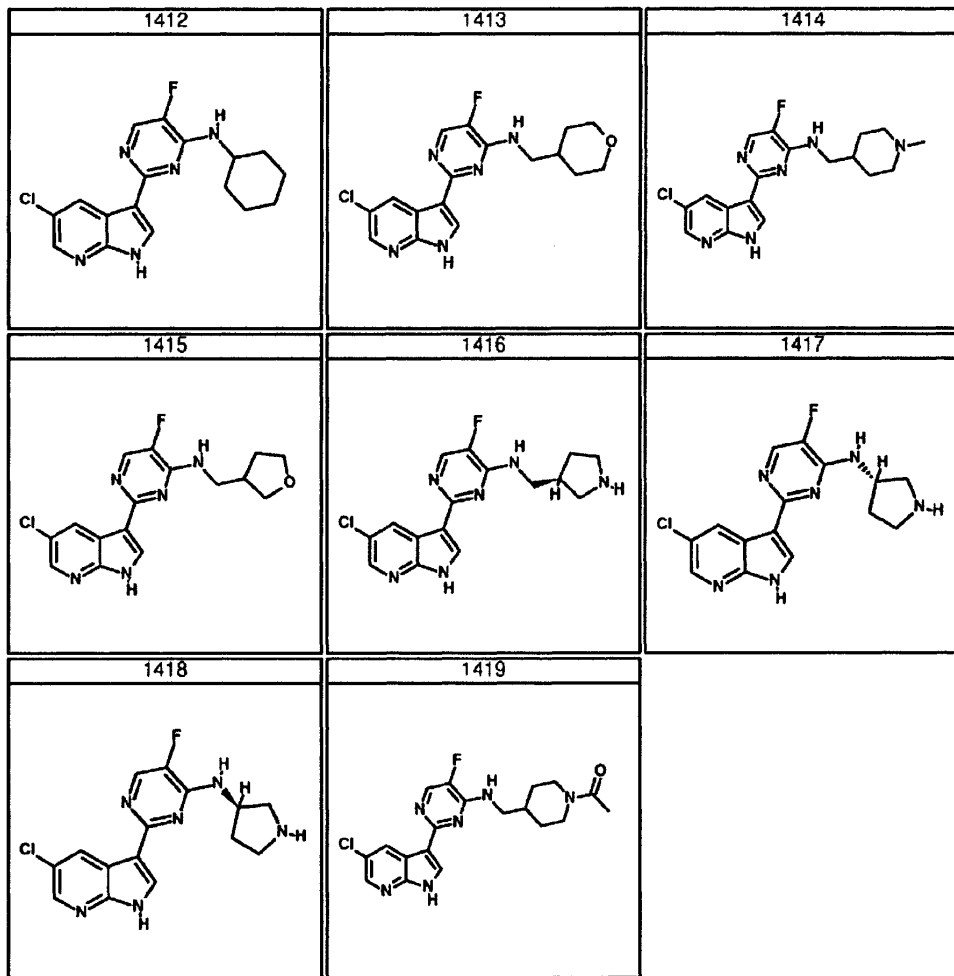




1360	1361	1362
1363	1364	1365
1366	1367	1368
1369	1370	1371



1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		



청구항 65

제64항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 감소용 약제학적 조성물.

청구항 66

제64항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 치료용 약제학적 조성물.

청구항 67

제64항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 환자에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제용 약제학적 조성물.

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 대리인 사건 번호: VPI/09-103 WO

[0002] 본 출원은 2009년 6월 17일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/87,713호 및 2009년 12월 18일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/287,781호의 우선권을 주장한다. 이들 출원들의 전체 교시는 본원 명세서에 참조로 인용된다.

배경 기술

[0003] 인플루엔자는 유행하는 계절에 전세계적으로 확산되어 매년 수십만 명 - 대유행의 해에는 수백만 명 - 이 사망에 이른다. 예컨대, 20세기에 세 번의 인플루엔자 대유행이 발생하여 수천만 명의 사람이 사망했는데, 이들 대유행은 모두 인체내 바이러스의 신종 균주의 출현에 의해 유발되었다. 종종, 이들 신종 균주들은 기존의 인플루엔자 바이러스가 다른 동물 종으로부터 사람에게 확산되어 발생한다.

[0004] 인플루엔자는 감염된 사람이 기침이나 재채기를 할 때 발생하는 커다란 바이러스-적재 비말을 통해 사람에서 사람으로 주로 전파되며; 이후 이들 커다란 비말은 감염자 주위(예를 들면, 약 6피트 이내)에 있는 민감한 개체의 상부 호흡기의 점막 표면에 정착할 수 있다. 또한, 인플루엔자 바이러스로 오염된 표면을 만진 후에 눈, 코 또는 입을 만지는 것과 같이 기도 분비물과 직접적으로 접촉하거나 간접적으로 접촉함으로써 전파될 수도 있다. 성인은 증상을 얻기 하루 전부터 증상이 시작된 후 약 5일까지 인플루엔자를 다른 사람들에게 확산시킬 수 있다. 어린이와 면역계가 약한 사람은 증상이 발현된 후 10일 이상 동안 병을 옮길 수 있다.

[0005] 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리다에 과(family Orthomyxoviridae)의 RNA 바이러스로서, 이는 5개의 속, 즉 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 이사바이러스(Isavirus) 및 토고토 바이러스(Thogoto virus)를 포함한다.

[0006] 인플루엔자 바이러스 A 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 A 바이러스를 갖는다. 야생 물새류는 다양한 인플루엔자 A를 위한 자연 숙주이다. 때때로, 바이러스는 다른 종들에 전파되고, 이후 가금류에서 치명적인 감염을 유발할 수 있거나 사람 인플루엔자 대유행을 일으킬 수 있다. A형 바이러스는 세 가지 인플루엔자 유형 중 가장 악성인 사람 병원체이며, 가장 심각한 질병을 일으킨다. 인플루엔자 A 바이러스는 이들 바이러스에 반응하는 항체를 기준으로 하여 상이한 혈청형으로 분류될 수 있다. 사람에서 확인된 혈청형은, 공지되어 있는 대유행 사망자 수의 순서로, H1N1(1918년 스페인 인플루엔자를 일으킴), H2N2(1957년 아시아 인플루엔자를 일으킴), H3N2(1968년 홍콩 독감을 일으킴), H5N1(2007-08년 인플루엔자 계절에 대유행 위협), H7N7(비정상적인 동물원성 감염의 가능성을 가짐), H1N2(사람 및 돼지에서 고질적), H9N2, H7N2, H7N3 및 H10N7이다.

[0007] 인플루엔자 바이러스 B 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 B 바이러스를 갖는다. 인플루엔자 B는 거의 독점적으로

사람을 감염시키며, 인플루엔자 A에 비해 덜 흔하다. 인플루엔자 B 감염에 취약한 것으로 공지되어 있는 유일한 기타 동물은 바다표범이다. 이 유형의 인플루엔자는 A형보다 2배 내지 3배 더 느린 속도로 변이하며, 그 결과 유전적으로 덜 다양하여, 단 하나의 인플루엔자 B 혈청형만을 갖는다. 이러한 항원 다양성이 부족한 결과로서, 인플루엔자 B에 대한 어느 정도의면역이 대개 어린 나이에 획득된다. 그러나, 인플루엔자 B는 충분히 변이하기 때문에 지속적인 면역은 가능하지 않다. 이러한 항원 변화의 감소된 속도는, 이의 제한된 숙주 범위(교차종 항원 대변이(cross species antigenic shift)를 억제함)와 함께, 인플루엔자 B의 대유행이 일어나지 않도록 보장한다.

[0008] 인플루엔자 바이러스 C 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 C 바이러스를 가지며, 이는 사람과 돼지를 감염시키고 심각한 질병 및 국지적 유행을 일으킬 수 있다. 그러나, 인플루엔자 C는 다른 유형들에 비해 덜 흔하며, 대개 어린이에서 경증의 질환을 유발하는 것으로 나타난다.

[0009] 인플루엔자 A, B 및 C 바이러스는 구조적으로 매우 유사하다. 바이러스 입자는 직경이 80 내지 120nm이며, 필라멘트 형태가 발생할 수 있지만 보통은 대개 구형이다. 바이러스로서는 흔치않게, 이의 게놈은 단일 조각의 핵산이 아니며; 대신, 이는 단편화된 네거티브-센스 RNA의 7개 또는 8개의 조각을 함유한다. 인플루엔자 A 게놈은 11개의 단백질, 즉 헤마글루티닌(HA: hemagglutinin), 뉴라미니다제(NA: neuraminidase), 뉴클레오프로테인(NP: nucleoprotein), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 및 PB2를 암호화한다.

[0010] HA 및 NA는 바이러스 입자 외부 상의 거대 당단백질이다. HA는 바이러스가 표적 세포에 결합하는 것과 바이러스 게놈이 표적 세포로 도입되는 것을 매개하는 렉틴인 반면, NA는 성숙한 바이러스 입자에 결합된 당을 절단함으로써 감염된 세포로부터의 자바이러스(progeny virus)의 방출에 관여한다. 따라서, 이들 단백질들은 항바이러스 약물의 표적이 되어 왔다. 또한, 이들은 항체를 발생시킬 수 있는 항원이다. 인플루엔자 A 바이러스는 HA 및 NA에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 아형들로 분류되며, 예를 들면, H5N1에서 H와 N 구별의 기준을 구성한다(상기 참조).

[0011] 인플루엔자는 생산성 손실 및 이와 관련된 의학적 치료로 인한 직접적 비용뿐 아니라 예방 조치의 간접적 비용을 발생시킨다. 미국에서, 인플루엔자는 연간 100억 달러 이상의 총 비용을 유발시키지만, 앞으로의 대유행은 직접적 및 간접적 비용에서 수천억 달러를 발생시킬 수 있는 것으로 추산되고 있다. 예방적 비용도 높다. 정부는 전세계적으로 잠재적인 H5N1 조류 인플루엔자 대유행에 대한 준비와 실무에 수십억의 미국 달러를 소비해 왔고, 이 비용은 약물과 백신을 구입하는 것뿐 아니라 재해 훈련 및 개선된 국경 통제 전략을 개발하는 것에도 관련된다.

[0012] 인플루엔자에 대한 최근의 치료법은 백신 접종, 및 항바이러스 약제를 사용한 화학요법 또는 화학적 예방을 포함한다. 인플루엔자 백신을 사용한 인플루엔자 백신 접종은 어린이와 노인 또는 천식, 당뇨병 또는 심장병이 있는 사람과 같은 고위험군에게 종종 권유된다. 그러나, 백신 접종을 하고도 인플루엔자에 걸릴 수 있다. 백신은 소수의 특정 인플루엔자 균주들에 대해 계절마다 다시 제형화되지만, 해당 계절에 전세계적으로 사람을 활발하게 감염시키는 모든 균주들을 포함할 수는 없다. 제조업자가 계절성 유행병을 다루는 데 필요한 수백만의 용량을 제형화하고 생산하는 데에는 약 6개월이 소요되는데; 때때로, 그 동안 새로운 또는 간과되었던 균주가 돌출하게 되고, 사람들은 백신 접종을 했다 하더라도 이에 감염된다(2003-2004년 인플루엔자 계절에 H3N2 후지독감(Fujian flu)의 경우). 또한, 백신은 효과를 나타내기까지 약 2주가 걸리기 때문에, 백신 접종 직전에 해당 백신이 예방하고자 하는 균주에 감염되어 앓게 될 가능성도 있다.

[0013] 추가로, 이들 인플루엔자 백신들의 유효성은 가변적이다. 바이러스의 높은 변이 속도로 인해, 특정 인플루엔자 백신은 대체로 고작 몇 년간만 보호를 제공한다. 인플루엔자 바이러스는 경시적으로 빠르게 변하며, 상이한 균주들이 우세해지기 때문에, 한 해용으로 제형화된 백신은 다음 해에는 효과가 없을 수 있다.

[0014] 또한, RNA 교정(proofreading) 효소의 부재로 인해, 인플루엔자 vRNA의 RNA-의존성 RNA 폴리머라제는 인플루엔자 vRNA의 근사 길이인 대략 10000 뉴클레오티드당 하나의 뉴클레오티드 삽입 오차를 만든다. 따라서, 새로 만들어진 거의 모든 인플루엔자 바이러스는 돌연변이 - 항원 소변이(antigenic drift)이다. 게놈이 vRNA의 8개의 개별 단편들로 분리됨으로써, 둘 이상의 바이러스 계열이 단일 세포를 감염시킨 경우, vRNA의 혼합 또는 유전자 재배열(reassortment)이 가능하게 된다. 이로 인한 바이러스 유전학적 특징에서의 빠른 변화는 항원 대변이를 일으키고, 바이러스가 새로운 숙주 종을 감염시키고 방어 면역을 빠르게 극복하게 한다.

[0015] 항바이러스 약물도 인플루엔자를 치료하는 데 사용될 수 있으며, 뉴라미니다제 억제제는 특히 효과적이지만, 바이러스는 표준 항바이러스 약물에 대한 내성을 발전시킬 수 있다.

[0016] 따라서, 확장된 치료 범위(treatment window) 및/또는 바이러스 역가에 대한 감소된 민감도를 갖는 약물과 같은 인플루엔자 감염 치료용 약물이 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

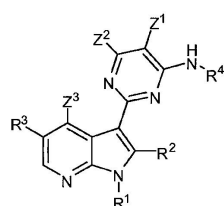
해결하려는 과제

[0017] 발명의 개요

[0018] 본 발명은 일반적으로 인플루엔자를 치료하는 방법, 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법, 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법, 상기 방법들에 사용될 수 있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

[0019] 하나의 측면에서, 본 발명은 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 당해 방법은 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 상기 생물학적 시료 또는 환자에게 투여함을 포함한다.

[0020] 화학식 IA



[0021]

[0022] 상기 화학식 IA에서,

[0023] Z^1 은 $-R^*$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-OR^*$, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ 또는 $-CON(R^*)_2$ 이고;

[0024] Z^2 는 $-R^*$, $-OR^*$, $-CO_2R^*$, $-NR_2^*$ 또는 $-CON(R^*)_2$ 이고;

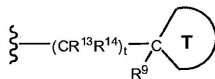
[0025] Z^3 은 $-H$, $-OH$, 할로젠(예: $-Cl$ 또는 $-Br$), $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$; $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0026] R^1 은 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;

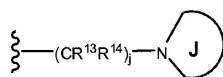
[0027] R^2 는 $-H$; $-F$; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$; $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$; $-C=N-OH$; 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-OCH_3$ 및 $-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 사이클로프로필; 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

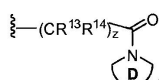
[0028] R^3 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-Br$, $-CN$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_4 지방족이고;

[0029] R^4 는,

[0030] i)  (여기서, 환 T는 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 비-방향족 카보사이클, 또는 하나 이상의 J^B 로 임의로 치환된 3원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이거나, 임의로, 환 T와 R^9 는 하나 이상

의 J^A 로 임의로 치환된 비-방향족 C_5-C_{10} 카보사이클 또는 하나 이상의 J^B 로 임의로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다);

[0031] ii)  (여기서, 환 J는 하나 이상의 J^B 로 임의로 치환된 3원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다); 또는

[0032] iii)  (여기서, 환 D는 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다)이고;

[0033] J^A 및 J^B 는 할로젠, 시아노, 옥소, $-NCO$ 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 환(예: 스피로 환 또는 융합 환)을 독립적으로 형성하고;

[0034] Q^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고;

[0035] Y^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ 또는 $-CO_2SO_2-$ 이고;

[0036] R^5 는, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_{10} 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 또는 iv) 하나 이상의 J^{D1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이거나;

[0037] R^5 는, Q^1 과 함께, 임의로, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 환을 형성하고;

[0038] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로, $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 임의로, R^6 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

[0039] R^9 는 독립적으로, $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 시아노알킬, C_2-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 카복시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 또는 C_2-C_6 알콕시알콕시이고;

[0040] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0041] 임의로, R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성하고;

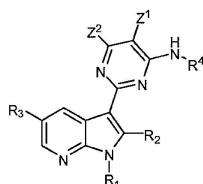
- [0042] R 및 R'는 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 임의로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나; 임의로, R'는, R⁵ 및 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;
- [0043] R*은 독립적으로: i) -H; ii) 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클, 5원 또는 6원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, -O(C₁-C₆ 알킬) 및 -C(O)(C₁-C₆-알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹[여기서, 상기 -O(C₁-C₆ 알킬) 및 -C(O)(C₁-C₆-알킬)에서의 상기 알킬 그룹은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 그리고 임의로 하나 이상의 J^{E1}로 치환된다]; 또는 iii) 각각 독립적으로 그리고 임의로 하나 이상의 J^{E1}로 치환된, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 또는 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이고;
- [0044] J^{C1} 및 J^{D1}은 할로젠, 시아노, 옥소, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(=NR)R^c, -C(=NR)NR^bR^c, -NRC(=NR)NR^bR^c, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b, -NRSO₂NR^cR^b, -P(O)(OR^a)₂, -OP(O)(OR^a)₂, -P(O)₂OR^a 및 -CO₂SO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1}은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 환을 독립적으로 형성하고;
- [0045] J^{E1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬) 및 -C(O)(C₁-C₆-알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고;
- [0046] R^a는 독립적으로,
- [0047] i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆-알킬), C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹, 및 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹[여기서, R^a로 표시된 상기 C₁-C₆ 지방족 그룹의 상기 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; R^a로 표시된 상기 C₁-C₆ 지방족 그룹의 상기 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 카보사이클릭 아릴 그룹들은 각각, 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^{E1}로 치환된다];
- [0048] ii) 각각 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^{E1}로 치환된, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 또는 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는

- [0049] iii) 하나 이상의 J^{E1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹이고;
- [0050] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 -H이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 각각 독립적으로 형성하고;
- [0051] p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0052] t는 0, 1 또는 2이고;
- [0053] j는 1 또는 2이고;
- [0054] z는 1 또는 2이다.

과제의 해결 수단

- [0055] 또 다른 양태에서, 당해 방법은 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 상기 생물학적 시료 또는 환자에게 투여함을 포함한다.

- [0056] 화학식 I



- [0057]
- [0058] 상기 화학식 I에서,
- [0059] R^1 은 -H이고;
- [0060] R^2 는 -H, -CH₃, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이고;
- [0061] R^4 는, i) 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 비-방향족 카보사이클; ii) 하나 이상의 J^B 로 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 iii) J^C ; 각각 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 치환된, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 및 각각 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^B 로 치환된, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹 또는 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹이고;
- [0062] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, -NCO 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고;
- [0063] J^C 는 할로젠, 시아노, 옥소, -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, -NRSO₂R⁵ 및 -NRSO₂NR'R⁵로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0064] Q^1 은 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR'- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이고;

[0065] Y^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ 또는 $-NRSO_2NR'-$ 이고;

[0066] R^5 는, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아틸 그룹; 또는 iv) 하나 이상의 J^{D1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 10원의 헤테로아틸 그룹이거나; R^5 는, Q^1 과 함께, 임의로, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 환을 형성하고;

[0067] J^{C1} 및 J^{D1} 은 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(O)R^b$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$ 및 $-P(O)(OR^a)_2$ -로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환되고;

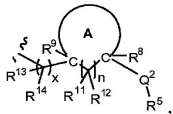
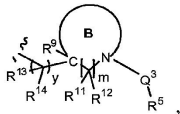
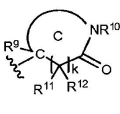
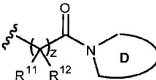
[0068] Z^1 , Z^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R , R' , R^* , J^{E1} , R^a , R^b , R^c 및 p 는 각각 독립적으로 상기 화학식 IA에서 기술된 바와 같다.

[0069] 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 당해 방법은 앞서 각각 독립적으로 기술된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 IA로 표시되는 화합물의 유효량을 상기 생물학적 시료 또는 환자에게 투여함을 포함한다.

[0070] 또 다른 양태에서, 본 발명은 앞서 각각 독립적으로 기술된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 IA로 표시되는 화합물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자에서 인플루엔자를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것으로, 여기서,

[0072] R^1 은 $-H$, C_1-C_6 알킬, $-S(O)_2-R''$ 또는 $-C(O)OR''$ 이거나; 달리, R^1 이 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0073] R^4 는, , ,  또는  이고; 여기서,

[0074] 환 A는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 C_3-C_{10} 비-방향족 카보사이클, 또는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 헤테로사이클이고;

[0075] 환 B 및 C는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^B 로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되는 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이고;

[0076] 환 D는 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이거나;

[0077] 환 A 및 R^8 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된(bridged) 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하거나, 환 A 및 R^9 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하거나, 환 A 및 R^{11} 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클은 각각 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환되고, 상기 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 J^B 로 임의

로 추가로 치환되고;

[0078] Q^2 는 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고;

[0079] Q^3 은 독립적으로, 결합, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고;

[0080] R'' 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록실, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -알킬; 또는 ii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 니트로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 -하이드록시알킬, C_2-C_6 -알콕시알킬, C_1-C_6 -아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 -하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_6 카보사이클릭 그룹, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹 또는 페닐 그룹이고;

[0081] Z^1 , Z^2 , Z^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Y^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R , R' , R^* , J^A , J^B , J^{C1} , J^{D1} , J^{E1} , R^a , R^b , R^c 및 p 는 각각 독립적으로 상기 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 대해 상기 화학식 IA에서 기술된 바와 같고;

[0082] n 및 m 은 환 A 및 B가 3원 내지 6원일 때 각각 독립적으로 0 또는 1이거나;

[0083] n 및 m 은 환 A 및 B가 7원 내지 10원일 때 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0084] k 는 0, 1 또는 2이고;

[0085] x 및 y 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

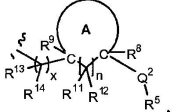
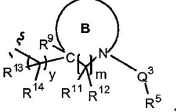
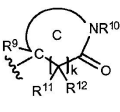
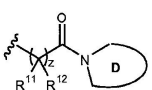
[0086] z 는 1 또는 2이고;

[0087] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 $-H$ 도 아니고 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니며;

[0088] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 $-H$ 도 아니고 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니다.

[0089] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것으로, 여기서, 화학식 I의 문자들의 의미는 후술되는 바와 같다:

[0090] R^1 은 $-H$, C_1-C_6 알킬, $-S(O)_2-R''$ 또는 $-C(O)OR''$ 이거나; 달리, R^1 은 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0091] R^4 는 , ,  또는  이고; 여기서,

[0092] 환 A는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 또는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 헤테로사이클이고;

[0093] 환 B 및 C는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^B 로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되는 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이고;

- [0094] 환 D는 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이고;
- [0095] Rⁿ는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록실, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬; 또는 ii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 니트로, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 시아노알킬, C₁-C₆-하이드록시알킬, C₂-C₆-알콕시알킬, C₁-C₆-아미노알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆-하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C₃-C₆ 카보사이클릭 그룹, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹 또는 페닐 그룹이고;
- [0096] $Z^1, Z^2, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R^*, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c$ 및 p는 각각 독립적으로 상기 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 대해 상기 화학식 I에서 기술된 바와 같고;
- [0097] n 및 m은 환 A 및 B가 4원 내지 6원일 때 각각 독립적으로 0 또는 1이거나;
- [0098] n 및 m은 환 A 및 B가 7원 또는 8원일 때 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0099] k는 0, 1 또는 2이고;
- [0100] x 및 y는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0101] z는 1 또는 2이고;
- [0102] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 -H도 아니고 치환되지 않은 C₁-C₆ 지방족 그룹도 아니며;
- [0103] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 -H도 아니고 C₁-C₆ 지방족 그룹도 아니다.
- [0104] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 여기서 화학식 I 및 IA의 문자들의 의미는 각각 독립적으로 본 발명의 화합물들에 대해 상술된 바와 같다.
- [0105] 본 발명은 또한 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하거나, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나, 환자에서의 인플루엔자를 치료하기 위한, 본원 명세서에 기술된 화합물의 용도도 제공한다.
- [0106] 또한, 본원 명세서에서는 환자에서의 인플루엔자를 치료하거나 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제시키기 위한 약제를 제조하기 위한, 본원 명세서에 기술된 화합물의 용도도 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0107] 도 1은 감염 2시간 전에 화학식 514의 화합물(100mg/kg) 또는 비히클 단독(0.5% 메틸셀룰로오스/0.5% 트윈 80)의 초기 용량을 경구 위관영양(10ml/kg)에 의해 투여하고 5일간 1일 2회 지속시킨 예방 연구에 대해 Balb/c 마우스(4 내지 5주령)의 생존율을 경시적으로 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 감염 후 24시간에 화학식 588의 화합물(200mg/kg) 또는 비히클 단독을 경구 위관영양에 의해 투여하고 10일간 1일 2회 지속시킨 치료적 처치 연구에 대해 Balb/c 마우스(4 내지 5주령)의 생존율을 경시적으로 나타낸 그래프이다.
- 도 3aa 내지 도 3b는 본 발명의 몇몇 특정 화합물들을 나타낸 표이다.

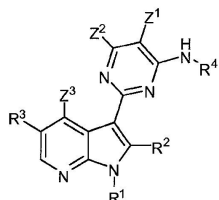
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0108] 기재된 화합물들의 용도

[0109] 본 발명의 한 측면은 일반적으로, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하고, 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소(바이러스 역가를 감소)시키며, 환자에서의 인플루엔자를 치료하기 위한, 본원 명세서에 기술된 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물들의 용도에 관한 것이다.

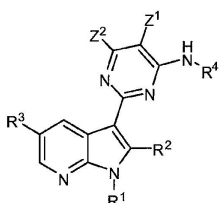
[0110] 하나의 양태에서, 본 발명은 일반적으로 상기 구체화된 임의의 용도들을 위해, 화학식 I 또는 화학식 IA로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염의 용도에 관한 것이다.

[0111] 화학식 IA



[0112]

[0113] 화학식 I



[0114]

[0115] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트는 독립적으로 다음과 같다:

[0116] Z^1 은 $-R^*$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-OR^*$, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ 또는 $-CON(R^*)_2$ 이다. 구체적으로는, Z^1 은 $-H$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-CON(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONH(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-CON(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 로 나타낸 알킬 그룹들은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(C_1-C_4)$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 구체적으로는, Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, C_1-C_4 할로알킬(예: $-CF_3$), C_1-C_4 알킬, $-CH_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-O(C_1-C_4)$ 알킬 또는 $-CN$ 이다. 구체적으로는, Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, C_1-C_4 알킬 또는 $-CN$ 이다. 구체적으로는, Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이다. 구체적으로는, Z^1 은 $-H$, $-F$ 또는 $-CN$ 이다. 구체적으로는, Z^1 은 $-H$ 또는 $-F$ 이다.

[0117] Z^2 은 $-R^*$, $-OR^*$, $-CO_2R^*$, $-NR_2^*$ 또는 $-CON(R^*)_2$ 이다. 구체적으로는, Z^2 은 $-H$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-N(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-N(C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 로 표시된 알킬 그룹들은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-N(C_1-C_4)$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 구체적으로는, Z^2 은 $-H$, C_1-C_6 알킬 또는 $-O(C_1-C_6)$ 알킬)이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, Z^2 은 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0118] 화학식 IA에서의 Z^3 은 $-H$, $-OH$, 할로젠, $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4)$ 알킬; $-N(C_1-C_4)$ 알킬) $_2$, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치

환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구체적으로는, Z³은 -H, -O(C₁-C₄ 알킬), 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구체적으로는, Z³은 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구체적으로는, Z³은 -H이다.

[0119] R¹은 -H 또는 C₁₋₆ 알킬이다. 구체적으로는, R¹은 -H이다.

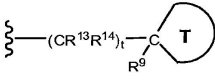
[0120] R²는 -H; -F; -NH₂; -NH(C₁-C₄ 알킬); -N(C₁-C₄ 알킬)₂; -C=N-OH; 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, -OCH₃ 및 -CH₃으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 사이클로프로필; 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 구체적으로는, R²는 -H, -CH₃, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다. 구체적으로는, R²는 -H, -F, -CH₃, -CH₂OH 또는 -NH₂이다. 구체적으로는, R²는 -H 또는 -CH₃이다.

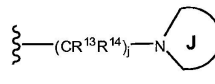
[0121] R³은 -H, -Cl, -F, -OH, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -Br, -CN, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₄ 지방족이다. 구체적으로는, R³은 -H, -Cl, -F, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -Br, -O(C₁-C₄ 알킬), -CN, -C₁-C₄ 할로알킬, -OH 또는 -C₁-C₄ 지방족이다. 구체적으로는, R³은 -H, -Cl, -F, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -Br, -O(C₁-C₄ 알킬), -CHCH(CH₃), -CHCH₂, -CN, -CH₂CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -OH 또는 -C₁-C₄ 알킬이다. 구체적으로는, R³은 -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(C₁-C₄ 알킬), -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다. 구체적으로는, R³은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) 또는 -N(CH₃)₂이다. 구체적으로는, R³은 -H, -Cl 또는 -F이다. 구체적으로는, R³은 -Cl이다. 구체적으로는, R³은 -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -CH₃, -C₂H₅, -O(C₁-C₄ 알킬), -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다. 구체적으로는, R³은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NH(CH₃) 또는 -N(CH₃)₂이다. 구체적으로는, R³은 -F 또는 -Cl이다.

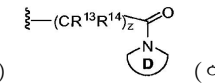
[0122] R⁴는, i) 하나 이상의 J^A로 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 비-방향족 카보사이클; ii) J^C; 각각 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^A로 치환된, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 및 각각 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^B로 치환된, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹 또는 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 그룹); 또는 iii) 하나 이상의 J^B로 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 구체적으로는, R⁴는 i) 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 카보사이클릭 환; ii) J^C, 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 그룹); 또는 iii) 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 구체적으로는, R⁴로 표시되는

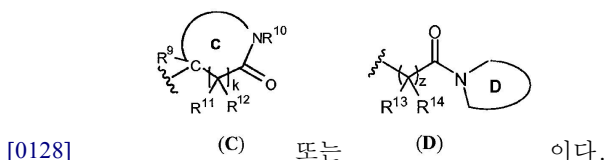
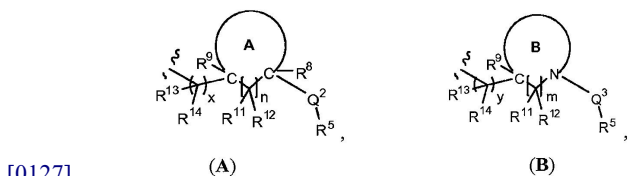
C₁-C₆ 지방족 그룹은 -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, N(R)SO₂R⁵, -NRSO₂NR'R⁵, 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 치환된다.

[0123] 더욱 구체적으로는, R⁴는,

[0124] i)  (여기서, 환 T(후술되는 환 A, B 및 C 포함)는 하나 이상의 J^A로 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 비-방향족 카보사이클, 또는 하나 이상의 J^B로 임의로 치환된 3원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이거나, 임의로, 환 T와 R⁹는 하나 이상의 J^A로 임의로 치환된 비-방향족 C₅-C₁₀ 카보사이클 또는 하나 이상의 J^B로 임의로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다);

[0125] ii)  (여기서, 환 J는 하나 이상의 J^B로 임의로 치환된 3원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다); 또는

[0126] iii)  (여기서, 환 D는 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클)이다. 더욱 구체적으로는, R⁴는,



[0129] R⁵는, i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1}로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C₃-C₁₀ 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 또는 iv) 하나 이상의 J^{D1}로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 구체적으로는, R⁵는, i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 그룹); iii) 하나 이상의 J^{C1}로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 또는 iv) 하나 이상의 J^{D1}로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 임의로, R⁵는, Q¹, Q² 및 Q³ 각각과 함께, 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 환을 임의로 그리고 독립적으로 형성한다. R⁵ 및 Q¹로 형성되는 비-방향족 환은 Q¹의 일부를 사용할 수 있는 것으로 이해된다. 몇몇 양태에서, R⁵는, Q² 및 R⁸과 함께, 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 환을 임의로 그리고 독립적으로 형성한다.

- [0130] 구체적으로는, R^5 는 독립적으로 i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된, C_1 - C_6 -알킬 또는 C_2 - C_6 -알케닐 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_3 - C_8 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이다. 구체적으로는, R^5 는 독립적으로 i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된, C_1 - C_6 -알킬 또는 C_2 - C_6 -알케닐 그룹; 또는 iii) 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 구체적으로는, R^5 는 독립적으로 i) -H; 또는 ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된, C_1 - C_6 -알킬 또는 C_2 - C_6 -알케닐 그룹이다.
- [0131] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나, 임의로, R^6 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다. 달리, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(O)OH$, $-(CO)O(C_1-C_6$ 알킬), $-OC(O)(C_1-C_6$ 알킬), C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬이거나, 임의로, R^6 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다. 구체적으로는, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0132] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 시아노알킬, C_2 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시이거나; R^8 은, Q^2 및 R^5 와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 환을 임의로 그리고 독립적으로 형성한다.
- [0133] R^9 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 시아노알킬, C_2 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 카복시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시이거나; R^8 은, Q^2 및 R^5 와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 환을 임의로 그리고 독립적으로 형성한다. 구체적으로는, R^9 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 시아노알킬, C_2 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시이거나; R^8 은, Q^2 및 R^5 와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 환을 임의로 그리고 독립적으로 형성한다.
- [0134] 임의로, R^9 및 환 T는 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 비-방향족 C_5 - C_{10} 카보사이클 또는 하나 이상의 J^B 로 임의로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다.
- [0135] 구체적으로는, R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 하이드록시알킬, C_2 - C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 이고; R^9 는 각각 독

립적으로 -H 또는 C₁-C₄ 알킬, 더욱 구체적으로는, -H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃이다.

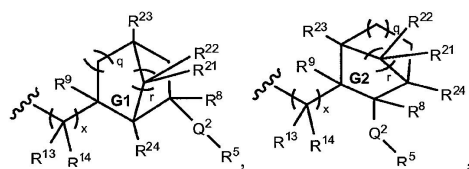
[0136] R¹⁰은 독립적으로 -H; 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시, C₂-C₆ 알콕시알콕시, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹이고; 여기서, R¹⁰으로 표시되는 C₁-C₆ 알킬 그룹의 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴 그룹들은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 시아노알킬, C₂-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 구체적으로는, R¹⁰은 독립적으로, -H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆-알콕시알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬 또는 C₁-C₆ 시아노알킬이다. 구체적으로는, R¹⁰은 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆-알킬이다. 구체적으로는, R¹⁰은 -H 또는 C₁-C₆-알킬이다.

[0137] R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 이거나; 임의로, R¹³ 및 R¹⁴는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다. 구체적으로는, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이고; R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₄ 알킬이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다. 구체적으로는, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고; R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로, -H, -CH₃ 또는 -CH₂CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

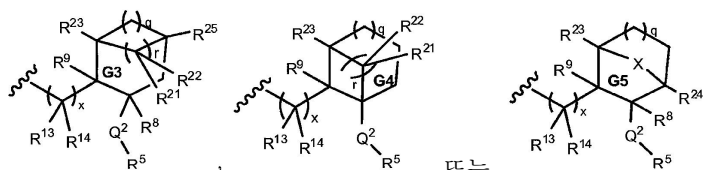
[0138] 임의로, R¹¹ 및 환 A는 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 브릿징된 환을 형성한다.

[0139] 환 A는 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 C₃-C₁₀ 비-방향족 카보사이클, 또는 하나 이상의 J^B로 임의로 추가로 치환된 3원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 구체적으로는, 환 A는 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이다. 구체적으로는, 환 A는 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클이다. 구체적으로는, 환 A는 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 7원 또는 5원 내지 7원의 비-방향족 카보사이클릭 환이다. 환 A의 구체예는 임의로 치환된, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸 환이다.

[0140] 환 A 및 R⁸은 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성하거나, 환 A 및 R⁹은 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성하거나, 환 A 및 R¹¹은 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 임의로 형성하고, 여기서, 카보사이클은 각각 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환되고, 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 J^B로 임의로 추가로 치환된다. 몇몇 양태에서, 상기 브릿징된 환은 각각 독립적으로 6원 내지 10원이다. 대표적인 브릿징된 환으로는,



[0141]

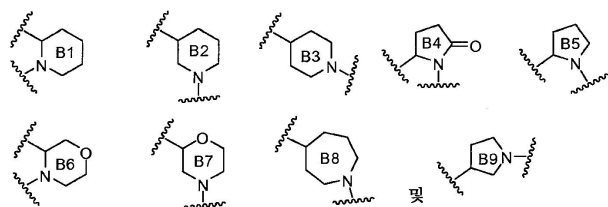


[0142]

또는 이 포함되고, 여기서, 환 G1 내지 G4는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클이고, 환 G5는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 헤테로사이클이고; R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C_1 - C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고; X는 -O-, -S- 또는 $-NR^E$ -이고; R^E 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고; q는 0, 1 또는 2이고; x는 0, 1 또는 2이고; r은 1 또는 2이다. 상기 브릿징된 환의 추가의 예로는 아다만틸 환이 포함된다.

[0143]

환 B는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이다. 구체적으로는, 환 B는 4원 내지 8원이다. 구체적으로는, 환 B는 4원 내지 7원 또는 5원 내지 7원이다. 환 B의 구체예로는,



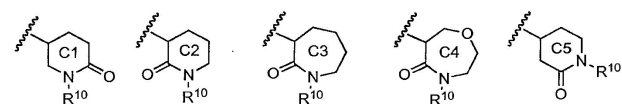
[0144]

이 포함되며, 여기서 환 B1 내지 B9는 각각 임의로 치환된다.

[0145]

[0146]

환 C는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이다. 구체적으로는, 환 C는 4원 내지 8원이다. 구체적으로는, 환 C는 4원 내지 7원 또는 5원 내지 7원이다. 환 C의 구체예로는,



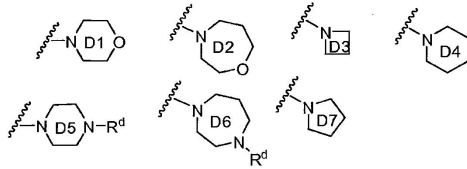
[0147]

이 포함되며, 여기서 환 C1 내지 C5는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0148]

[0149]

환 D는 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이다. 구체적으로는, 환 D는 4원 내지 8원이다. 구체적으로는, 환 D는 4원 내지 7원 또는 5원 내지 7원이다. 환 D의 구체예로는,



[0150]

[0151]

이 포함되며, 여기서 환 D1 내지 D7은 각각 임의로 치환된다.

[0152]

구체적으로는, 환 A 내지 D는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된 4원 내지 8원 또는 4원 내지 7원의 환이다.

[0153]

Q^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$, $NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NHC(O)O-$, $-C(O)N(CH_3)C(O)O-$, $-NHC(O)NHC(O)O-$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다.

[0154]

Q^2 는 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$, $NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NRSO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-NR'-$, $-C(O)NR'-$, $-NRC(O)-$, $-SO_2NR'-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OCONR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-C(O)NR'-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OCONR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-NR'-$, $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OCONR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OCONR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다. 구체적으로는, Q^2 는 각각 독립적으로 $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OCONR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다.

[0155] Q^3 은 각각 독립적으로, 결합, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -이다. 구체적으로는, Q^3 은 각각 독립적으로, 결합, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -이다. 구체적으로는, Q^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -이다. 구체적으로는, Q^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$, $-C(O)NHC(O)O-$, $-C(O)N(CH_3)C(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -이다. 구체적으로는, Q^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NHC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -이다. 구체적으로는, Q^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ -이다.

[0156] Q^2 및 Q^3 은 각각, R^5 와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 환을 임의로 그리고 독립적으로 형성할 수 있다. R^5 및 Q^2 로 형성되는 비-방향족 환은 Q^2 의 일부를 사용할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, R^5 및 Q^3 으로 형성되는 비-방향족 환은 Q^3 의 일부를 사용할 수 있는 것으로 이해된다.

[0157] Y^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ 또는 $-CO_2SO_2-$ 이다. 구체적으로는 Y^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$ 또는 $-C(O)NRC(O)O-$ 이다. 구체적으로는, Y^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-NR'-$, $-C(O)NR'-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NRC(O)NHC(O)O-$ 또는 $-C(O)NHC(O)O-$ 이다. 구체적으로는, Y^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NH-$, $SO_2N(CH_3)-$, $-NHSO_2NH-$, $-N(CH_3)SO_2NH-$, $-N(CH_3)SO_2N(CH_3)-$, $-C(O)NHC(O)O-$, $-C(O)N(CH_3)C(O)O-$, $-NHC(O)NHC(O)O-$ 또는 $-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-$ 이다. 구체적으로는, Y^1 은 각각 독립적으로, 결합, $-O-$, $-NR'-$, $-C(O)NR'-$, $-NHC(O)-$, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-C(O)NHC(O)O-$ 또는 $-NHC(O)NHC(O)O-$ 이다.

[0158] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, $-NCO$ 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 환(예: 스피로 환 또는 융합 환)을 독립적으로 형성한다. 구체적으로는 J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, $-NCO$ 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성한다. J^A 또는 J^B 로 형성된 5원 내지 7원의 환은 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. J^A 또는 J^B 로 형성된 5원 내지 7원의 환은 이들이 부착되어 있는 환에 임의로 융합될 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 5원 내지 7원의 환은 임의로, 각각 2개의 같은자리 J^A 및 2개의 같은자리 J^B 에 의해 형성된 스피로 환일 수 있다.

[0159] J^C 는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR'R^5$, $-NRSO_2R^5$,

$-NRSO_2NR'R^5$ 및 $-P(O)(OR^a)_2$ -로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 구체적으로는, J^c 는 $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR'R^5$, $-NRSO_2R^5$ 및 $-NRSO_2NR'R^5$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 구체적으로는, J^c 는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$ 및 $-OC(O)NR'R^5$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 구체적으로는, J^c 는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$ 및 $-NRC(O)R^5$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 구체적으로는, J^c 는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ 및 $-NRC(O)R^5$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 구체적으로는, J^c 는 $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ 및 $-NRC(O)R^5$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0160]

J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^bR^c$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-P(O)_2(OR^a)$ 및 $-CO_2SO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 환을 독립적으로 형성한다. 구체적으로는, J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NRSO_2R^b$ 및 $-NRSO_2NR^bR^c$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0161]

임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다. J^{C1} 및 J^{D1} 각각의 의미는 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물들을 형성하도록 선택된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들면, 탄소 원자 상의 J^{C1} 및 J^{D1} 의 적합한 의미는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NRSO_2R^b$ 및 $-NRSO_2NR^bR^c$ 를 포함하고; 질소 원자 상의 J^{D1} 의 적합한 의미는 R^a , $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R)R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$ 및 $-C(O)NR(OR^b)$ 를 포함한다. 탄소 원자 상의 J^{C1} 및 J^{D1} 의 구체예로는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$ 및 $-OCONHR^c$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHC(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-C(O)NH(OR^b)-$, $C(O)N(CH_3)(OR^b)$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 가 포함된다. 질소 원자 상의 J^{D1} 의 구체예로는 각각 독립적으로 R^a , $-SO_2R^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-C(O)NHC(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-C(O)NH(OR^b)-$ 및 $-C(O)N(CH_3)(OR^b)$ 가 포함된다. 탄소 원자 상의 J^{C1} 및 J^{D1} 의 더욱 구체적인 예로는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알

킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬), C₃-C₆ 사이클로알킬 및 -CO₂H가 포함되고, 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 질소 원자 상의 J^{D1}의 더욱 구체적인 예로는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 C₃-C₆ 사이클로(알킬)이 포함되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0162]

J^{E1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬) 및 -C(O)(C₁-C₆-알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, J^{E1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆-알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬), -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 적합한 J^{E1}은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물들을 형성하도록 선택된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들면, 탄소 원자 상의 적합한 치환체들로는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆-알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬), -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂H가 포함되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 예를 들면, 질소 원자 상의 적합한 치환체들로는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬) 및 -C(O)O(C₁-C₆ 알킬)이 포함되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0163]

R 및 R'는 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구체적으로는, R 및 R'는 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -CO₂H, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₁-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구체적으로는, R 및 R'는 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂ 및 -O(C₁-C₆ 알

킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구체적으로는, R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1-C_6 알킬(예: $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$)이다.

[0164]

임의로, R'는, R^5 및 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 구체적으로는, 상기 비-방향족 헤테로사이클은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 상기 비-방향족 헤테로사이클은 할로젠, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0165]

R^* 은 각각 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 5원 또는 6원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹[여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 상기 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 5원 또는 6원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다]; 또는 iii) 각각 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 또는 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 구체적으로는, R^* 은 각각 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 아미노알콕시, C_1-C_4 시아노알콕시, C_1-C_4 하이드록시알콕시 및 C_2-C_4 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 iii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 시아노알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_4 아미노알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_1-C_4 아미노알콕시, C_1-C_4 시아노알콕시, C_1-C_4 하이드록시알콕시 및 C_2-C_4 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 3원 내지 7원의 카보사이클릭 환이다. 구체적으로는, R^* 은 각각 i) -H, ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 iii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 3원 내지 7원의 카보사이클릭 환이고, 여기서 상기 알킬은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시

로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0166]

R^a 는 각각 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹 및 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹[여기서, R^a 로 표시된 상기 C_1-C_6 지방족 그룹의 상기 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; R^a 로 표시된 상기 C_1-C_6 지방족 그룹의 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 카보사이클릭 아릴 그룹들은 각각, 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 치환된다]; ii) 각각 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 J^{E1} 로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 또는 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; iii) 하나 이상의 J^{E1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹이다.

[0167]

달리, R^a 는 각각 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 및 5원 내지 10원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹[여기서, R^a 로 표시된 상기 C_1-C_6 지방족 그룹의 상기 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; R^a 로 표시된 상기 C_1-C_6 지방족 그룹의 상기 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 비-방향족 헤테로사이클 및 헤테로아릴 그룹들은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다]; ii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클릭 그룹 또는 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹[여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다]; 또는 iii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$ 중 하나 이상으로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹[여기서 상기 알킬 그룹

들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다]이다.

[0168]

구체적으로는, R^a 는 독립적으로, i) 할로젠; 시아노; 하이드록시; 옥소; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$; $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$; 및 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클릭 그룹, 페닐 그룹, 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹 또는 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹[여기서, 상기 그룹들은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다]로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족 그룹; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클릭 그룹; iii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹; iv) 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹 또는 페닐 그룹이다. R^a 의 의미에서 언급된 상기 알킬 그룹들은, 이의 치환체들을 포함하여, 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0169]

구체적으로는, R^a 로 표시된 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족 그룹은 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹이다.

[0170]

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 R^a 또는 $-\text{H}$ 이거나; 임의로, R^b 및 R^c 는, 이들이 부착되어 있는 질소 원자(들)와 함께 (예를 들면, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 또는 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 로 나타내어짐), 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환을 각각 독립적으로 형성한다. R^b 및 R^c 로 형성된 헤테로사이클릭 환에 대한 적합한 특정 치환체들로는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, 아미도, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 시아노알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 시아노알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알콕시알콕시 및 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ 이 포함된다. R^b 및 R^c 로 형성된 헤테로사이클릭 환에 대한 적합한 특정 치환체들로는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 하이드록시알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알콕시, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 가 포함된다.

[0171]

R^b 및 R^c 로 형성된 헤테로사이클릭 환에 대한 적합한 치환체들은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물들을 형성하도록 선택된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들면, 탄소 원자 상의 적합한 치환체들로는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 시아노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -아미노알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -시아노알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -하이드록시알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알콕시알콕시, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$

알킬) 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이 포함된다. 또 다른 예에서, 탄소 원자 상의 적합한 치환체들로는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_2-C_4 하이드록시알콕시, C_2-C_4 알콕시알콕시, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 가 포함된다. 예를 들면, 질소 원자 상의 적합한 치환체들로는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 시아노알킬, $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 가 포함된다. 또 다른 예에서, 질소 원자 상의 적합한 치환체들로는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알콕시, C_2-C_4 하이드록시알콕시, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 가 포함된다.

[0172] R^d 는 각각 독립적으로, $-H$, C_1-C_6 알킬 또는 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 알킬 잔기는 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 구체적으로는, R^d 는 각각 독립적으로, $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0173] p 는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다. 구체적으로는, p 는 독립적으로 1 또는 2이다.

[0174] k , n 및 m 은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다. 달리, 환 A 및 B가 3원 내지 6원일 때, n 및 m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고; k 는 독립적으로 0, 1 또는 2이며; 환 A 및 B가 7원 또는 8원일 때, n 및 m 은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고; k 는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0175] x 및 y 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0176] z 는 1 또는 2이다.

[0177] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제2 세트는 다음과 같다:

[0178] R^2 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0179] R^3 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0180] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0181] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제3 세트는 다음과 같다:

[0182] R^2 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0183] R^4 는 i) 임의로 치환된 C_3-C_{10} 카보사이클릭 환; ii) J^c , 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹(예: C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐 그룹); 또는 iii) 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다.

[0184] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0185] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제4 세트는 다음과 같다:

[0186] R^2 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

- [0187] R^3 은 -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(C₁-C₄ 알킬), -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.
- [0188] R^4 는 상기에 도식된 식 A 내지 D로부터 선택된다.
- [0189] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들은, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0190] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제5 세트는 다음과 같다:
- [0191] R^2 는 -H 또는 -CH₃이다.
- [0192] R^3 은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NHMe 또는 -NMe₂이다.
- [0193] R^4 는 i) 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 카보사이클릭 환; ii) J^c, 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 그룹); 또는 iii) 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다.
- [0194] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0195] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제6 세트는 다음과 같다:
- [0196] R^2 는 -H 또는 -CH₃이다.
- [0197] R^3 은 -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) 또는 -N(CH₃)₂이다.
- [0198] R^4 는 상기에 도식된 식 A 내지 D로부터 선택된다.
- [0199] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0200] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제7 세트는 다음과 같다:
- [0201] R^2 는 -H 또는 -CH₃이다.
- [0202] R^3 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0203] R^4 는 i) 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 카보사이클릭 환; ii) J^c, 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 그룹); 또는 iii) 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다.
- [0204] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0205] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제8 세트는 다음과 같다:
- [0206] R^2 는 -H 또는 -CH₃이다.
- [0207] R^3 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0208] R^4 는 상기에 도식된 식 A 내지 D로부터 선택된다.
- [0209] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의

문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0210] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제9 세트는 다음과 같다:

[0211] R^2 는 -H이다.

[0212] R^3 은 -H 또는 -Cl이다.

[0213] R^4 는 i) 임의로 치환된 C_3-C_{10} 카보사이클릭 환; ii) J^C , 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹(예: C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐 그룹); 또는 iii) 임의로 치환된 4원 내지 10원의 비-방향족 헤테로사이클이다.

[0214] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0215] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제10 세트는 다음과 같다:

[0216] R^2 는 -H이다.

[0217] R^3 은 -H 또는 -Cl이다.

[0218] R^4 는 상기에 도시된 식 A 내지 D로부터 선택된다.

[0219] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0220] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제11 세트는 다음과 같다:

[0221] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 또는 제10 세트에서 기술된 바와 같다.

[0222] Z^1 은 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-CON(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0223] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0224] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제12 세트는 다음과 같다:

[0225] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 또는 제10 세트에서 기술된 바와 같다.

[0226] Z^1 은 -H, -F, -Cl, C_1-C_4 할로알킬(예: $-CF_3$), C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 -CN이다.

[0227] Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으

로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0228] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0229] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제13 세트는 다음과 같다:

[0230] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트, 제2 세트, 제3 세트, 제4 세트, 제5 세트, 제6 세트, 제7 세트, 제8 세트, 제9 세트 또는 제10 세트에서 기술된 바와 같다.

[0231] Z^1 은 -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 할로알킬(예: $-CF_3$), C_1 - C_4 알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬) 또는 -CN이다.

[0232] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0233] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0234] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제14 세트는 다음과 같다:

[0235] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 또는 제10 세트에서 기술된 바와 같다.

[0236] Z^1 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 -CN이다.

[0237] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0238] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0239] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제15 세트에서, 화학식 I 및 IA의 문자들의 의미는, R^* , R 및 R'를 제외하고는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있는 경우,

[0240] R^* 은 각각 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 또는 iii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_1 - C_4 알콕시 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 3원 내지 7원의 카보사이클릭 환이고, 여기서 상기 알킬은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0241] R 및 R'는 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ 및 $-O(C_1-C_6$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 임의로, R'는, R^5 및 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환을 형성한다.

- [0242] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제16 세트는 다음과 같다:
- [0243] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환되고 이들이 부착되어 있는 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성한다.
- [0244] Q^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.
- [0245] J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.
- [0246] 화학식 I 및 IA의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0247] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제17 세트는 다음과 같다:
- [0248] R^1 은 $-H$ 이다.
- [0249] R^2 는 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2OH$ 또는 $-NH_2$ 이다. 달리, R^2 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 이다.
- [0250] R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 달리, R^3 은 $-H$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.
- [0251] Z^1 은 $-H$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.
- [0252] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0253] Z^3 은 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0254] 나머지 문자들은, 적용될 수 있는 경우, 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0255] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제18 세트는 다음과 같다:
- [0256] R^1 은 $-H$ 이다.
- [0257] R^2 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 이다.
- [0258] R^3 은 $-H$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다. 달리, R^3 은 $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.
- [0259] Z^1 은 $-H$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.
- [0260] Z^2 및 Z^3 은 $-H$ 이다.
- [0261] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.

[0262] 화학식 I 및 IA의 문자들의 제19 세트는 다음과 같다:

[0263] R^5 는, i) -H; ii) 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; v) 임의로 치환된 페닐 그룹; 또는 vi) 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

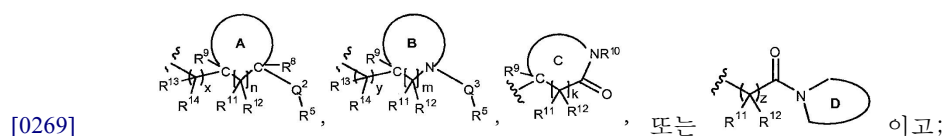
[0264] R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알콕시, $-NRCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONR(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NRCO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 치환체인 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클, 치환체인 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; 및 치환체인 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0265] R^5 로 표시된 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0266] R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 상기 문자들의 제17 또는 제18 세트에서 기술된 바와 같다.

[0267] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.

[0268] 몇몇 양태에서, 화학식 IA 및 I의 문자들은 각각 독립적으로 상기 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같으며, 단, R^4 는



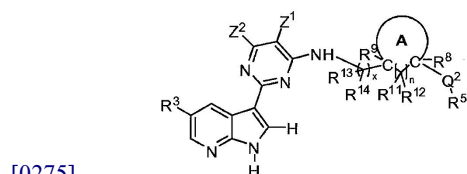
[0270] n 및 m은 환 A 및 B가 3원 내지 6원일 때 각각 독립적으로 0 또는 1이거나; n 및 m은 환 A 및 B가 7원 내지 10원일 때 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0271] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 -H도 아니고 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니며;

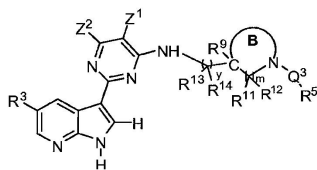
[0272] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 -H도 아니고 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니다.

[0273] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상술된 임의의 용도들을 위해, 하기 화학식 II 내지 V 중 어느 하나로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0274] 화학식 II

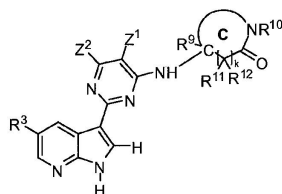


[0276] 화학식 III



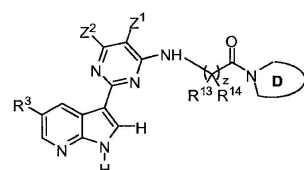
[0277]

[0278] 화학식 IV



[0279]

[0280] 화학식 V



[0281]

[0282] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트는 다음과 같다:

[0283] Z^1 은 -H, -F, -Cl, C_1 - C_4 할로알킬(예: $-CF_3$), C_1 - C_4 알킬, $-O(C_1$ - C_4 알킬) 또는 -CN이다.

[0284] Z^2 는 -H, C_1 - C_6 알킬, $-O(C_1$ - C_6 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 알킬) 또는 $-N(C_1$ - C_6 알킬) $_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0285] R^3 은 -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1$ - C_4 알킬), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬) 또는 $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$ 이다. 구체적으로는, R^3 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다. 구체적으로는, R^3 은 -H, -Cl 또는 -F이다. 구체적으로는, R^3 은 -Cl이다.

[0286] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0287] 화학식 II 내지 V의 환 A 내지 D의 정의는, 구체적인 문자들을 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같으며, 여기서 환 A 내지 D는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된 4원 내지 7원의 환이다.

[0288] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0289] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제2 세트는 다음과 같다:

[0290] Z^1 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 -CN이다.

[0291] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

- [0292] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0293] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제3 세트는 다음과 같다:
- [0294] Z^1 은 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0295] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0296] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0297] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제4 세트는 다음과 같다:
- [0298] Z^1 은 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0299] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0300] R^3 은 -H, -Cl 또는 -F이다.
- [0301] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0302] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제5 세트는 다음과 같다:
- [0303] Z^1 은 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0304] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0305] R^3 은 -H, -Cl, -F, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) 또는 -N(CH₃)₂이다.
- [0306] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0307] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.
- [0308] R^9 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.
- [0309] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.
- [0310] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0311] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

- [0312] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제6 세트는 다음과 같다:
- [0313] Z^1 은 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0314] Z^2 는 -H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0315] R^3 은 -H, -Cl 또는 -F이다.
- [0316] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0317] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, -O(C_1-C_4 알킬), -NH₂, -NH(C_1-C_4 알킬) 또는 -N(C_1-C_4 알킬)₂이다.
- [0318] R^9 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.
- [0319] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.
- [0320] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0321] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0322] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제7 세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 를 제외하고, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1, 제2, 제3 또는 제4 세트에서 기술된 바와 같고;
- [0323] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 - C_1-C_4 알킬이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0324] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, -O(C_1-C_4 알킬), -NH₂, -NH(C_1-C_4 알킬) 또는 -N(C_1-C_4 알킬)₂이다.
- [0325] R^9 는 각각 독립적으로 -H 또는 - C_1-C_4 알킬이다.
- [0326] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H 또는 - C_1-C_4 알킬이다.
- [0327] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 - C_1-C_4 알킬이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0328] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제8 세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0329] 단, Q^2-R^5 가 -OR⁵ 또는 -NR'R⁵일 때, 환 A는 -H가 아닌 하나 이상의 J^A로 추가로 치환된다.
- [0330] 단, Q³이 -C(O)-인 경우, R⁵는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹(예: C_1-C_6 알킬 그룹 또는 C_2-C_6 알케닐 그룹); 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 하나의 양태에서, 상기 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1}로 치환되고, 여기서, J^{C1}은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카

보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0331] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제9 세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0332] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제10 세트는 다음과 같다:

[0333] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환되고 이들이 부착되어 있는 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성한다.

[0334] Q^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0335] Q^2 는 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0336] Q^3 은 독립적으로, 결합, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0337] R^5 는, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 또는 iv) 하나 이상의 J^{D1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.

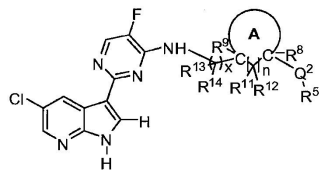
[0338] J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0339] 환 A는 하나 이상의 J^A 로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되는 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클이다.

[0340] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8 또는 제9 세트에서 기술된 바와 같다.

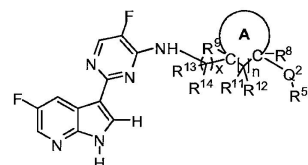
[0341] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상술된 임의의 용도들을 위해, 하기 화학식 XIA 또는 XIB로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0342] 화학식 XIA



[0343]

[0344] 화학식 XIB



[0345]

[0346] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 세트는 다음과 같다:

[0347] 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 카보사이클릭 환이고; 여기서, 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 카보사이클릭 환이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 카보사이클릭 환이다.

[0348] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0349] R⁸은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.

[0350] R⁹는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.

[0351] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.

[0352] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0353] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

- [0354] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0355] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제2 세트는 다음과 같다:
- [0356] 환 A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0357] 가변적 x는 0 또는 1이고, 가변적 n은 0 또는 1이다.
- [0358] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 기타 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0359] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제3 세트는 다음과 같다:
- [0360] 환 A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제2 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0361] Q²는 -O-, -NR'-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR'-, -NRSO₂-, -SO₂NR'- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다. 구체적으로는, Q²는 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다.
- [0362] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0363] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제4 세트는 다음과 같다:
- [0364] 환 A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제3 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0365] R⁵는 독립적으로 i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₁-C₆-지방족 그룹(예: C₁-C₆-알킬 또는 C₂-C₆-알케닐 그룹); iii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이다.
- [0366] J^{C1} 및 J^{D1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a-, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b 및 -N(CH₃)SO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0367] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0368] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제5 세트는 다음과 같다:
- [0369] Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제4 세트에서 기술된 바와 같다.
- [0370] 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알

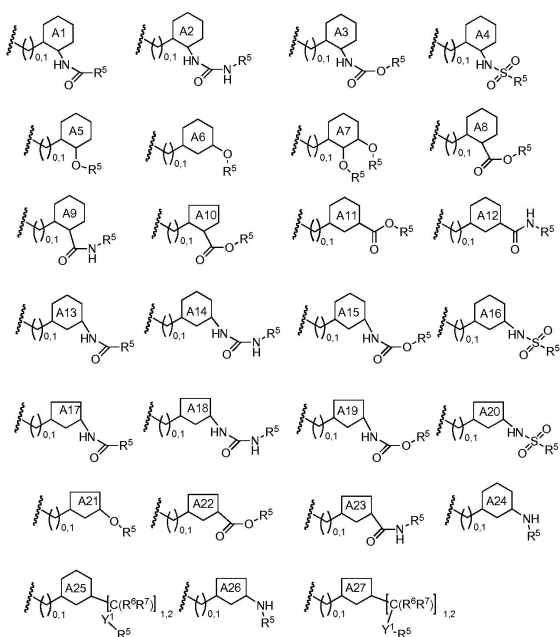
킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0371] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0372] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제6 세트는 다음과 같다:

[0373] Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제5 세트에서 기술된 바와 같다.

[0374] 그룹 -[(C)₀₋₁R^{13,14}]-환 A-Q²-R⁵는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0375]

[0376] 여기서, 환 A1 내지 A27은 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

[0377] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0378] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 세트는 다음과 같다:

[0379] 그룹 -[CR^{13,14}]_x-환 A-Q²-R⁵, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제6 세트에서 기술된 바와 같다.

[0380] R⁵는 각각 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆-지방족 그룹; 또는 iii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나

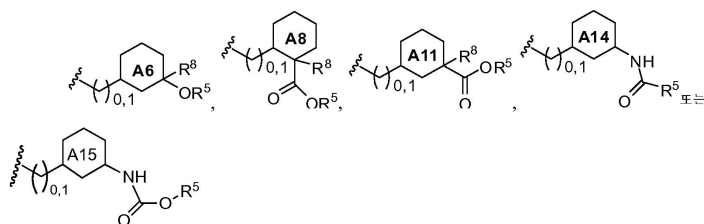
이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 그룹 또는 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고; 여기서, R⁵로 표시된 지방족 그룹, 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴 그룹의 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; R⁵로 표시된 C₁-C₆-지방족 그룹의 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0381] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0382] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제8 세트는 다음과 같다:

[0383] Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 세트에서 기술된 바와 같다.

[0384] 그룹 -[(C)₀₋₁R¹³R¹⁴]-환 A-Q²-R⁵는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0385] 여기서, 환 A6, A8, A11, A14 및 A15는 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다.

[0386] R⁸은 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.

[0387] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0388] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제9 세트는 다음과 같다:

[0389] 그룹 -[CR¹³R¹⁴]_x-환 A-Q²-R⁵, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제8 세트에서 기술된 바와 같다.

[0390] R⁵는, i) -H; ii) 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클; 또는 iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이다. R⁵로 표시된 상기 알킬 그룹은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. R⁵로 표시된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클, 및 R⁵로 표시된 상기 C₁-C₆ 알킬 그룹의 치환체들에 대해 언급된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기

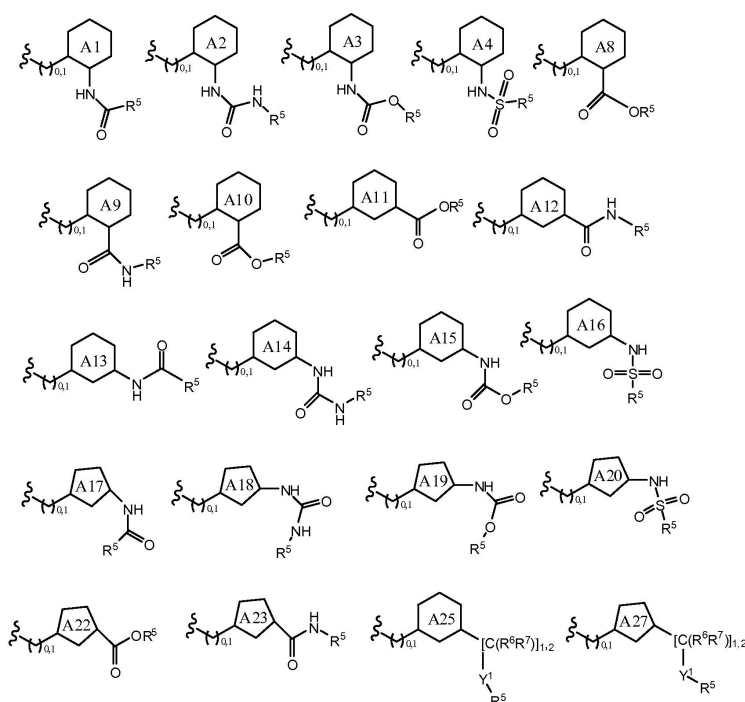
서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1 - C_4 알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-OC(O)(C_1-C_4$ 알킬) 및 $-C(O)O(C_1-C_4$ 알킬)로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0391] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0392] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제10 세트는 다음과 같다:

[0393] Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x 및 n 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 세트에서 기술된 바와 같다.

[0394] 그룹 $-(C)_{0-1}R^{13,14}$ -환 A- Q^2-R^5 는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



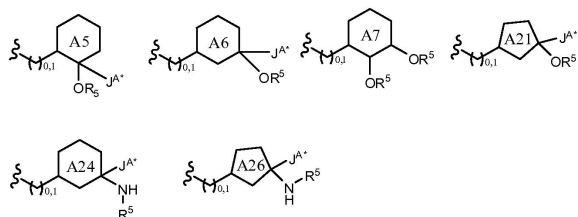
[0395] 여기서, 환 A1 내지 A4, A7 내지 A20, A22, A23, A25 및 A27은 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

[0396] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0397] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제11 세트는 다음과 같다:

[0398] Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x 및 n 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 세트에서 기술된 바와 같다.

[0399] 그룹 $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -환 $A-Q^2-R^5$ 는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0400]

[0401] 여기서, 환 A5 내지 A7, A21, A24 및 A26은 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

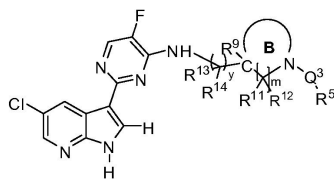
[0402] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0403] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제12 세트에서, 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0404] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제13 세트에서, 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제16 세트 또는 화학식 II 내지 V의 문자들의 제10 세트에서 기술된 바와 같다.

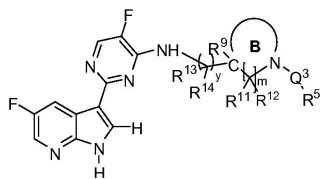
[0405] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상술된 임의의 용도들을 위해, 하기 화학식 XIIA 또는 XIIB로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0406] 화학식 XIIA



[0407]

[0408] 화학식 XIIB



[0409]

[0410] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제1 세트는 다음과 같다:

[0411] 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이고; 여기서, 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4$

알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

[0412] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0413] R⁹는 -H 또는 -CH₃이다.

[0414] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.

[0415] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0416] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0417] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0418] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제2 세트는 다음과 같다:

[0419] 환 B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0420] 가변적 y는 0 또는 1이다.

[0421] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0422] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제3 세트는 다음과 같다:

[0423] 환 B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제2 세트에서 기술된 바와 같다.

[0424] Q³은 독립적으로 -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다.

[0425] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0426] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제4 세트는 다음과 같다:

[0427] 환 B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제3 세트에서 기술된 바와 같다.

[0428] R⁵는 독립적으로 i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₁-C₆-지방족 그룹(예: C₁-C₆-알킬 또는 C₂-C₆-알케닐 그룹); iii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이다.

[0429] J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHC(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0430] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0431] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제5 세트는 다음과 같다:

[0432] 환 B, Q^3 , R, R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제4 세트에서 기술된 바와 같다.

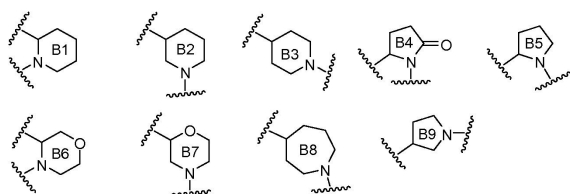
[0433] 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1 - C_4 알킬, $-O(C_1$ - C_4 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1$ - C_4 알킬), $-CO_2H$, 및 $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0434] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0435] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제6 세트는 다음과 같다:

[0436] Q^3 , R, R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제5 세트에서 기술된 바와 같다.

[0437] 환 B는 하기 구조들 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0438]

[0439] 여기서, 환 B1 내지 B9는 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1 - C_4 알킬, $-O(C_1$ - C_4 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1$ - C_4 알킬), $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, $-OCO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO(C_1$ - C_4 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬) 및 C_1 - C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 B1 내지 B9는 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_2 알킬), $-NH(C_1$ - C_2 알킬) $_2$, C_1 - C_2 알킬, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 하이드록시알킬, C_2 - C_4 알콕시알킬, C_1 - C_2 알콕시, C_1 - C_2 하이드록시알콕시, C_1 - C_2 할로알콕시, C_2 - C_4 알콕시알콕시, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1$ - C_4 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0440] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0441] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제7 세트는 다음과 같다:

[0442] 환 B, Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제6 세트에서 기술된 바와 같다.

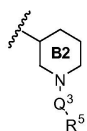
[0443] R^5 는 각각 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족 그룹; 또는 iii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_7 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 그룹 또는 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고; 여기서 R^5 로 표시된 지방족 그룹, 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴 그룹의 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; 여기서 R^5 로 표시된 C_1-C_6 -지방족 그룹의 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0444] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0445] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제8 세트는 다음과 같다:

[0446] Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제7 세트에서 기술된 바와 같다.

[0447] 그룹 (환 B)- Q^3-R^5 는,



[0448] 이고,

[0449] 여기서, 환 B2는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 하이드록시알콕시, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알콕시알콕시, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다.

[0450] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0451] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제9 세트는 다음과 같다:

[0452] 그룹 (환 B)- Q^3-R^5 , Q^3 , R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제8 세트에서 기술된 바와 같다.

[0453] R^5 는, i) -H; ii) 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 또는 iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이고, 여기서 R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아

노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. R^5 로 표시된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클, 및 R^5 로 표시된 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹의 치환체들에 대해 언급된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 임의로 그리고 독립적으로 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

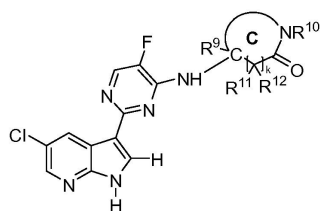
[0454] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0455] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제10 세트에서, 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0456] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제11 세트에서, 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제16 세트 또는 화학식 II 내지 V의 문자들의 제10 세트에서 기술된 바와 같다.

[0457] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로, 상술된 임의의 용도들을 위해, 하기 화학식 XIII으로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0458] 화학식 XIII



[0459]

[0460] 화학식 XIII의 문자들의 제1 세트는 다음과 같다:

[0461] 환 C는 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이고; 여기서, 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 C는 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 C는 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알

콕시, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

[0462] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0463] R^9 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

[0464] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이다.

[0465] R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0466] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0467] 화학식 XIII의 문자들의 제2 세트는 다음과 같다:

[0468] 환 C, R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIII의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0469] R^{10} 은 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ 이다.

[0470] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0471] 화학식 XIII의 문자들의 제3 세트는 다음과 같다:

[0472] R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIII의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

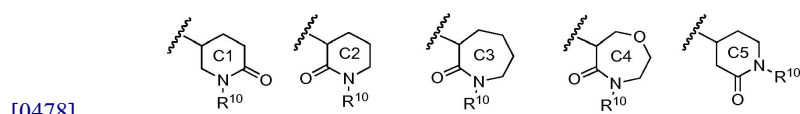
[0473] 환 C는 할로젠, 시아노, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족, 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0474] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0475] 화학식 XIII의 문자들의 제4 세트는 다음과 같다:

[0476] R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIII의 문자들의 제2 세트에서 기술된 바와 같다.

[0477] 환 C는,



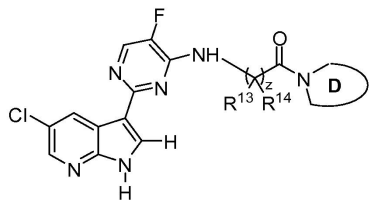
[0479]로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 환 C1 내지 C5는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 적합한 치환체들은 화학식 XIV의 문자들의 제1 세트에서 환 C에 대해 기술된 바와 같다.

[0480] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0481] 화학식 XIII의 문자들의 제5 세트에서, 화학식 XIII의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0482] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로, 상술된 임의의 용도들을 위해, 하기 화학식 XIV로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0483] 화학식 XIV



[0484]

[0485] 화학식 XIV의 문자들의 제1 세트는 다음과 같다:

[0486] 환 D는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이고; 여기서, 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 D는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 D는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

[0487] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0488] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0489] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0490] 화학식 XIV의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0491] 화학식 XIV의 문자들의 제2 세트는 다음과 같다:

[0492] 환 D, R, R', R⁶, R⁷, R¹³ 및 R¹⁴의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIV의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0493] z의 의미는 1이다.

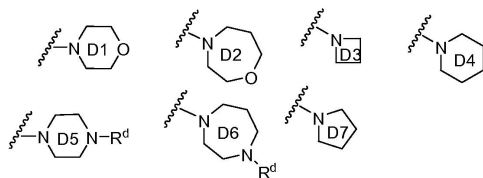
[0494] 화학식 XIV의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문

자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0495] 화학식 IV의 문자들의 제3 세트는 다음과 같다:

[0496] z , R , R' , R^6 , R^7 , R^{13} 및 R^{14} 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIV의 문자들의 제2 세트에서 기술된 바와 같다.

[0497] 환 D는,



[0498]

[0499] 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 환 D1 내지 D7은 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIV의 문자들의 제1 세트에서 환 D에 대해 기술된 바와 같다.

[0500] R^d 는 각각 독립적으로, $-H$, C_1-C_6 알킬 또는 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 알킬 잔기는 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환된다. 구체적으로는, R^d 는 각각 독립적으로, $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 그리고 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0501] 화학식 XIV의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0502] 화학식 XIV의 문자들의 제4 세트에서, 화학식 XIV의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

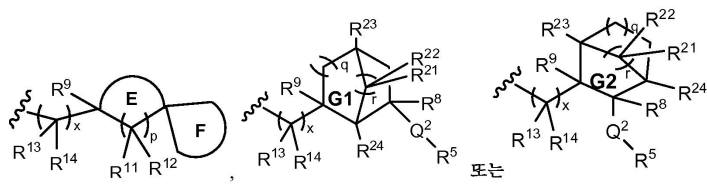
[0503] 또 다른 양태에서, 화학식 I 내지 IV 및 XI 내지 XIV의 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 독립적으로 상술된 바와 같고; 단, 적용될 수 있다면, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 $-H$ 도 아니고 치환되지 않은 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니다. 구체적으로는, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 및 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 구체적으로는, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서, J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^bR^c$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^bR^c$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0504] 또 다른 양태에서, 화학식 IA 내지 IV 및 XI 내지 XIV의 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 독립적으로 상술된 바와 같고; 단, 적용될 수 있다면, Q^2 가 결합인 경우, R^5 는 $-H$ 도 아니고 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니며; 단, Q^3 이 결합인 경우, R^5 는 $-H$ 도 아니고 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니다. 구체적으로는, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립

적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 구체적으로는, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 또는 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다.

[0505] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 I로 표시되고, 여기서 상기 화학식의 문자들은 각각 독립적으로 상술된 바와 같으며; 여기서,

[0506] R^4 는,



[0507] 이다.

[0508] 환 E는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 C_4-C_8 비-방향족 카보사이클이다.

[0509] 환 F는 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다.

[0510] 환 G1 및 G2는 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클이다.

[0511] Q^2 는 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1$ 이다.

[0512] R^5 는, i) $-H$; ii) 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 또는 iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다. R^5 로 표시된 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_1-C_4 알콕시, 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 여기서, R^5 로 표시된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클, 및 R^5 로 표시된 상기 C_1-C_6 알킬 그룹의 치환체들에 대해 언급된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-OC(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)O(C_1-C_4$ 알킬) 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0513] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 이다.

[0514] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및

C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 이거나; 임의로, R¹³ 및 R¹⁴는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0515] R²¹, R²², R²³ 및 R²⁴는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

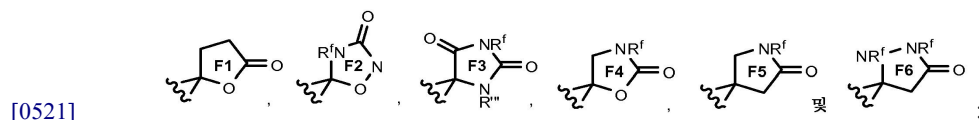
[0516] p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0517] x는 0, 1 또는 2이다.

[0518] r은 1 또는 2이다.

[0519] 화학식 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I의 문자들의 제 1 세트 내지 제15 세트 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

[0520] 또 다른 양태에서, 화학식 I로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같고; 환 F는 환 F1 내지 F6 중 어느 하나로부터 선택되고:

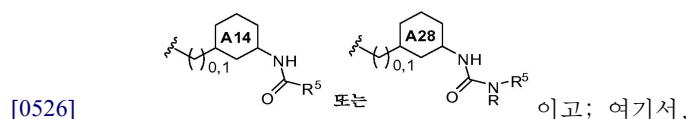


[0522] 환 F1 내지 F6은 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환되고;

[0523] R^f는 각각 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0524] 또 다른 양태에서, 화학식 XIA 또는 XIB로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 상술된 바와 같고;

[0525] 그룹 -[C(R¹³ R¹⁴)]_x-환 A-Q²-R⁵는 독립적으로,

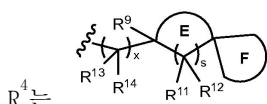


[0527] 환 A14 및 A28은 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되고;

[0528] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 세트 내지 제11 세트 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

[0529] 또 다른 양태에서, 화학식 XIA 또는 XIB로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같고; R⁵는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹; 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클; 또는 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이거나; 임의로, R 및 R⁵가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다. 구체적으로는, R⁵는 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이거나; 임의로, R 및 R⁵가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다.

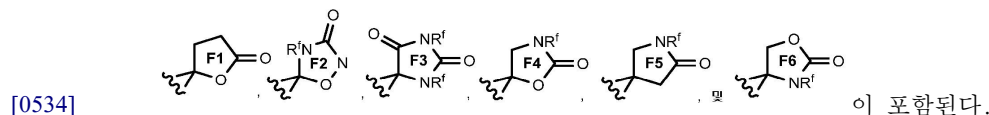
[0530] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[0531] R^4 는 이다.

[0532] 환 E는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 C_4 - C_{10} 비-방향족 카보사이클이다.

[0533] 환 F는 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 환 F의 구체예로는,



[0535] 추가의 예로는 이 포함된다. 환 F1 내지 F7은 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 환 F(환 F1 내지 F7 포함)를 위한 대표적인 치환체로는 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_4 알콕시, 및 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬이 포함된다.

[0536] R^f 는 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0537] R^9 는 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 시아노알킬, C_2 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 카복시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 또는 C_2 - C_6 알콕시알콕시이다.

[0538] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0539] 임의로, R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0540] s는 0, 1 또는 2이다.

[0541] x는 0, 1 또는 2이다.

[0542] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I에 대한 문자들의 세트들 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

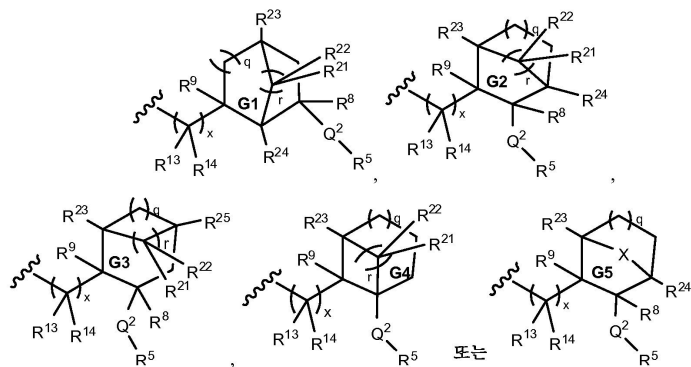
[0543] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 I 또는 IA로 표시되고, 여기서,

[0544] 환 E는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 C_4 - C_8 비-방향족 카보사이클이다.

[0545] R^9 는 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 하이드록시알킬, C_2 - C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0546] 다른 문자들은 각각 독립적으로 앞절에서 기술된 바와 같다.

[0547] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[0548] R⁴는 이다.

[0549] 환 G1 내지 G4는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 환이다.

[0550] 환 G5는 하나 이상의 J^B로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 환이다.

[0551] X는 -O-, -S- 또는 -NR^g-이다.

[0552] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 시아노알킬, C₂-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 카복시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 또는 C₂-C₆ 알콕시알콕시이다.

[0553] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0554] 임의로, R¹³ 및 R¹⁴는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다.

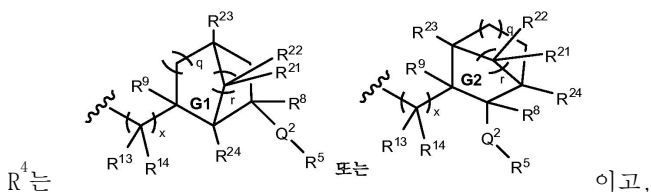
[0555] R²¹, R²², R²³, R²⁴ 및 R²⁵는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C₁-C₆ 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 구체적으로는, R²¹, R²², R²³, R²⁴ 및 R²⁵는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C₁-C₆ 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0556] R^g는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0557] q는 0, 1 또는 2이고; x는 0, 1 또는 2이고; r은 1 또는 2이다.

[0558] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I에 대한 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.

[0559] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[0561] 여기서, 환 G1 및 G2는 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 환이다.

[0562] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 하이드록시알킬, C_2 - C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 이다.

[0563] R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0564] Q^2 는 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR-, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다. 달리, Q^2 는 독립적으로 -O-, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-CO_2SO_2-$, $-P(O)_2O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다. 달리, Q^2 는 독립적으로 -O- 또는 $-CO_2-$ 이다.

[0565] 몇몇 양태에서, 환 E 및 G(환 G1 내지 G5 포함)는 하나 이상의 J^A (카보사이클의 경우) 또는 J^B (헤테로사이클의 경우)로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되고, 여기서, J^A 및 J^B 는 할로젠, 시아노, 옥소, -NCO 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서,

[0566] Q^1 은 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR-, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고; Y^1 은 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR'-, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ 또는 $-NRSO_2NR'-$ 이다.

[0567] 달리, Q^1 은 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR-, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고; Y^1 은 독립적으로 -O-, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$ 또는 $-OC(O)NR-$ 이다.

[0568] 또 다른 양태에서, Q^1 및 Y^1 은 각각 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같고,

[0569] R^5 는 독립적으로 i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 -지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의

로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고;

[0570] J^{C1} 및 J^{D1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b 및 -N(CH₃)SO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0571] 몇몇 특정 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,

[0572] R¹은 -H이다.

[0573] R²는 -H, -CH₃, -CH₂OH 또는 -NH₂이다. 구체적으로는, R²는 -H 또는 -CH₂OH이다.

[0574] R³은 -H, -F, -Cl, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 할로알킬이다. 달리, R³은 -H, -F 또는 -Cl이다.

[0575] Z¹은 -H, -F 또는 -Cl이다.

[0576] Z²는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0577] Z³은 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0578] R⁵는, i) -H; ii) 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클; iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; v) 임의로 치환된 페닐 그룹; vi) 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0579] R⁵로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알콕시, -NRCO(C₁-C₄ 알킬), -CONR(C₁-C₄ 알킬), -NRCO₂(C₁-C₄ 알킬), 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클, 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클, 및 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0580] 여기서, R⁵로 표시된 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0581] 환 E 및 F로 표시되는 스피로 환 또는 환 G1 내지 G5로 표시되는 브릿징된 환을 포함하는, R⁴를 포함하는, 나머지 문자들은 각각 독립적으로 앞의 네 가지 양태들 중 어느 하나에 기술된 바와 같다.

[0582] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서 문자들의 의미는 각각 독립적으로 앞의 양태에서 기술된 바와 같고, 단,

[0583] Z^2 는 -H이고;

[0584] Z^3 은 -H이고;

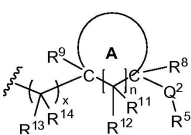
[0585] R^5 는 독립적으로, i) -H 또는 ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-OC(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)O(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -알킬 그룹이고;

[0586] 여기서, R^5 로 표시된 C_1-C_6 -알킬 그룹의 치환체들에서 언급된 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고;

[0587] 여기서, R^5 로 표시된 C_1-C_6 -알킬 그룹의 치환체들에서 언급된 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0588] 또 다른 양태에서, 환 E, G1 내지 G5는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ -알킬), $-OC(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-NHC(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $C(O)(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 E, G1 내지 G5는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_1-C_4 알콕시, 및 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0589] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,

[0590] R^4 는 이다.

[0591] 환 A는 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클이거나, 환 A 및 R^8 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하거나, 환 A 및 R^9 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하거나, 환 A 및 R^{11} 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클은 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A로 임의로 치환되고, 카보사이클은 각각 하나 이상의 J^B로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

- [0592] R^1 은 -H이다.
- [0593] R^2 는 -H, -CH₃, -CH₂OH 또는 -NH₂이다. 구체적으로는, R^2 는 -H 또는 -CH₂OH이다.
- [0594] R^3 은 -H, -F, -Cl, C₁₋₄ 알킬(예: -CH₃ 또는 -C₂H₅) 또는 C₁₋₄ 할로알킬(예: -CF₃)이다. 달리, R^3 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0595] Z^1 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0596] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0597] Z^3 은 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 -O(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0598] Q^2 는 독립적으로 -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다.
- [0599] Y¹은 -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O- 또는 -CO₂SO₂-이다.
- [0600] R^5 는, i) -H; ii) 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클; iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; v) 임의로 치환된 페닐 그룹; vi) 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;
- [0601] R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알콕시, -NRCO(C₁-C₄ 알킬), -CONR(C₁-C₄ 알킬), -NRCO₂(C₁-C₄ 알킬), 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클, 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; 및 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;
- [0602] 여기서, R^5 로 표시된 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.
- [0603] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.
- [0604] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 하이드록시 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

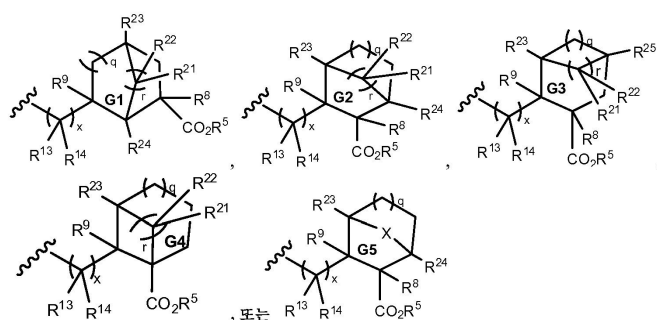
[0605] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0606] n 은 0 또는 1이다.

[0607] x 는 0 또는 1이다.

[0608] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I에 대한 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.

[0609] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[0610] R^4 는 , 또는 이다.

[0611] 환 G1 내지 G4는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클이고, 환 G5는 하나 이상의 J^B 로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 헤테로사이클이다.

[0612] X 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^g-$ 이다.

[0613] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, $-OH$, C_1 - C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1 - C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0614] R^g 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 아미노알콕시, C_1 - C_6 시아노알콕시, C_1 - C_6 하이드록시알콕시 및 C_2 - C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0615] q 는 0, 1 또는 2이다.

[0616] r 은 1 또는 2이다.

[0617] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같다.

[0618] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서 문자들은 후술되는 것들을 제외하고는 각각 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같다:

[0619] R^1 은 $-H$ 이다.

[0620] R^2 은 $-H$ 이다.

- [0621] R^3 은 -H, -F, -Cl, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 달리, R^3 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0622] Z^1 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0623] Z^2 는 -H이다.
- [0624] Z^3 은 -H이다.
- [0625] X는 -O-이다.
- [0626] R^5 는 -H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이다.
- [0627] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬 또는 -O(C_1-C_4 알킬)이다.
- [0628] R^9 , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1-C_4 알킬이다.
- [0629] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알킬 및 -O(C_1-C_6 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구체적으로는 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.
- [0630] 환 G1 내지 G5는 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, -NH₂, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)₂, -O(C_1-C_6 알킬), 및 치환체인 할로젠, 하이드록시 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0631] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 V(이하, 화학식 I 내지 IV에 대한 언급은 화학식 I, IA, II, III, IV, V 및 VI를 포함한다) 및 화학식 XIA 내지 XIV(이하, 화학식 XIA 내지 XIV에 대한 언급은 화학식 XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII 및 XIV를 포함한다)로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, R^3 은 C_{1-6} 알킬, 예를 들면 메틸 또는 에틸이다.
- [0632] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 V 및 화학식 XIA 내지 XIV 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 상술된 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, x는 0이다.
- [0633] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I, IA, II, VI, XIA 및 XI(B) 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 상술된 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, 환 A는 브릿징된다.
- [0634] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I, IA, II, VI, XIA 및 XI(B) 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 상술된 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, Q^2 는 독립적으로 -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- 또는 -(CR^{6,7})_p-Y¹-이거나; 달리, Q^2 는 독립적으로 -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂- 또는 -(CR^{6,7})_p-Y¹-이다.
- [0635] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 V 및 화학식 XIA 내지 XIV 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 상술된 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, Q^2 가 -O- 또는 -NR-인 경우, 환 A는 -H가 아닌 J^A로 추가로 치환되고; 단, Q^3 이 -C(O)-인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의

로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 특정 양태에서, Q^2 가 $-O-$ 또는 $-NR-$ 인 경우, 환 A는 $-Q^2R^5$ 에 대해 같은자리 위치에서 $-H$ 가 아닌 J^A 로 추가로 치환된다.

[0636] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상술된 임의의 용도들을 위해, 도 3aa 내지 도 3cd, 도 4a 내지 도 4w, 도 5a 내지 도 5c, 도 6a 내지 도 6v, 도 7a 내지 도 7h, 및 도 8a와 도 8b에 도시된 화합물들로부터 선택된 임의의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0637] 몇몇 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 V 및 화학식 XIA 내지 XIV 중 어느 하나로 표시되고, 문자들은 각각 독립적으로 도 1 내지 8의 화합물들에서 도시된 바와 같다.

[0638] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상술된 임의의 용도들을 위해, 상술된 화학식 I 내지 V 및 화학식 XIA 내지 XIV의 양태들(다양한 세트들의 문자들을 포함하고, 단, R^3 이 $-Cl$ 이고 Z^1 이 $-F$ 이며 Z^2 가 $-H$ 인 경우, R^4 는 2-NH₂-사이클로헥실이 아니다) 중 어느 하나에 기술된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

[0639] 또 다른 양태에서, 본원 명세서에 기술된 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 생물학적 시료(예: 감염된 세포 배양물) 또는 사람에서의 바이러스 역가(예: 환자에서의 폐 바이러스 역가)를 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0640] 본원 명세서에서 사용된 용어 "인플루엔자 바이러스 매개된 상태", "인플루엔자 감염" 또는 "인플루엔자"는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인해 일어나는 질환을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0641] 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스에 의해 유발되는, 조류 및 포유동물에 영향을 주는 감염성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리다에 과(family *Orthomyxoviridae*)의 RNA 바이러스로서, 이는 5개의 속, 즉 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 이사바이러스 및 토고토 바이러스를 포함한다. 인플루엔자 바이러스 A 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 A 바이러스를 가지며, 이는 이들 바이러스에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 상이한 혈청형, 즉 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 및 H10N7로 분류될 수 있다. 인플루엔자 바이러스 B 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 B 바이러스를 갖는다. 인플루엔자 B는 거의 독점적으로 사람을 감염시키며, 인플루엔자 A에 비해 덜 흔하다. 인플루엔자 바이러스 C 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 바이러스 C 바이러스를 가지며, 이는 사람과 돼지를 감염시키고 심각한 질병 및 국지적 유행을 일으킬 수 있다. 그러나, 인플루엔자 바이러스 C는 다른 유형들에 비해 덜 흔하며, 대개 어린이에서 경증의 질환을 유발하는 것으로 나타난다.

[0642] 본 발명의 몇몇 양태에서, 인플루엔자 또는 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A 또는 B와 관련이 있다. 본 발명의 몇몇 양태에서, 인플루엔자 또는 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A와 관련이 있다. 본 발명의 몇몇 특정 양태에서, 인플루엔자 바이러스 A는 H1N1, H2N2, H3N2 또는 H5N1이다.

[0643] 사람에서, 인플루엔자의 흔한 증상은 오한, 열, 인두염, 근육통, 심각한 두통, 기침, 쇠약 및 전반적 불편감이다. 더욱 심각한 경우, 인플루엔자는 폐렴을 일으키며, 이는 특히 어린이와 노인의 경우 치명적일 수 있다. 이는 종종 감기와 혼동되기도 하지만, 인플루엔자는 훨씬 더 심각한 질환이며 상이한 유형의 바이러스에 의해 유발된다. 인플루엔자는 특히 어린이의 경우 메스꺼움과 구토를 유발할 수 있지만, 이들 증상들은 종종 "위장 독감(stomach flu)" 또는 "24시간 독감(24-hour flu)"이라 불리우는 관련없는 위장염에서 더욱 특징적이다.

[0644] 인플루엔자의 증상은 감염된 지 1일 내지 2일 후에 매우 갑작스럽게 시작될 수 있다. 대개, 첫 번째 증상은 오한 또는 한기이지만, 열도 또한 감염 초기에 흔해 체온이 38 내지 39°C(대략 100 내지 103°F) 범위가 된다. 다수의 사람들은 너무 아파 수일간 자리에 눕게 되며, 전신에 고통과 통증이 있고, 이는 허리와 다리에서 더 심하다. 인플루엔자의 증상으로는 몸살, 특히 관절 및 목의 통증, 극심한 냉기 및 열, 피로, 두통, 자극된 물기 있는 눈, 붉어진 눈, 피부(특히 얼굴), 입, 목 및 코의 통증, 복통(인플루엔자 B를 가진 어린이의 경우)이 포함될 수 있다. 인플루엔자의 증상은 비-특이적이며 다수의 병원체와 중첩되어 있다(인플루엔자-유사 질병). 대체로, 진단을 확정하기 위해서는 실험실 데이터가 필요하다.

[0645] 본원 명세서에서 용어 "질환", "장애" 및 "상태"는 상호교환하여 사용할 수 있으며, 인플루엔자 바이러스 매개된 의학적 또는 병리학적 상태를 의미한다.

[0646] 본원 명세서에서 사용된 용어 "대상" 및 "환자"는 상호교환하여 사용된다. 용어 "대상" 및 "환자"는 동물(예: 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 구체적으로는 비-영장류(예: 소, 돼지, 말, 양, 토끼,

기니피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류(예: 원숭이, 침팬지 및 사람)를 포함하는 "포유동물", 더욱 구체적으로는 사람을 의미한다. 하나의 양태에서, 대상은 농장동물(예: 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물(예: 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)과 같은 사람이 아닌 동물이다. 바람직한 양태에서, 대상은 "사람"이다.

[0647] 본원 명세서에서 사용된 용어 "생물학적 시료"로는, 제한 없이, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물이 포함된다.

[0648] 본원 명세서에서 사용된 "감염 다중도" 또는 "MOI"는 감염성 성분(예: 파지 또는 바이러스) 대 감염 표적(예: 세포)의 비이다. 예를 들면, 감염성 바이러스 입자로 접종된 세포군을 언급할 때, 감염 다중도 또는 MOI는 웰에 존재하는 표적 세포의 수로 나눈 하나의 웰 내에 침착된 감염성 바이러스 입자의 수에 의해 정의되는 비이다.

[0649] 본원 명세서에서 사용된 용어 "인플루엔자 바이러스 복제의 억제"는 바이러스 복제의 양의 감소(예: 10% 이상 감소)와 바이러스 복제의 완전한 저지(즉, 바이러스 복제의 양의 100% 감소)를 둘 다 포함한다. 몇몇 양태에서, 인플루엔자 바이러스의 복제는 50% 이상, 65% 이상, 75% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 억제된다.

[0650] 인플루엔자 바이러스 복제는 당업계에서 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, 생물학적 시료(예: 감염된 세포 배양물) 또는 사람(예: 환자에서의 폐 바이러스 역가)에서의 인플루엔자 바이러스 역가를 측정할 수 있다. 더욱 구체적으로는, 세포 기반 검정에 대해, 각 경우 세포를 시험관내에서 배양하고, 시험 약제의 존재 또는 부재하에 바이러스를 배양물에 첨가하고, 적합한 시간 길이 후 바이러스-의존적 종말점을 평가한다. 통상적인 검정에 대해, 마딘-다비 개 신장 세포(MDCK: Madin-Darby canine kidney cell) 및 표준 조직 배양물에 적응된 인플루엔자 균주, A/Puerto Rico/8/34를 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 첫 번째 유형의 세포 검정은 세포병변 효과(CPE: cytopathic effect)라고 불리우는 과정인, 감염된 표적 세포의 사멸에 의존하며, 여기서 바이러스 감염은 세포 자원의 고갈 및 궁극적으로 세포 용해를 일으킨다. 첫 번째 유형의 세포 검정에서는, 마이크로티터 플레이트의 웰 내에서 세포의 낮은 분획물을 감염시키고(통상 1/10 내지 1/1000), 48 내지 72시간에 걸쳐 바이러스를 여러 번 복제를 거치게 한 후, 감염되지 않은 대조물에 비해 세포성 ATP 함량의 감소를 사용하여 세포 사멸의 양을 측정한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 두 번째 유형의 세포 검정은 감염된 세포 내의 바이러스-특이적 RNA 분자의 증식에 의존하며, 분지쇄 DNA 혼성법(bDNA)을 사용하여 RNA 수준을 직접 측정한다. 두 번째 유형의 세포 검정에서는, 낮은 수의 세포를 먼저 마이크로티터 플레이트의 웰에서 감염시키고, 감염된 세포 내에서 바이러스가 복제되고 주변의 추가의 세포에 확산되도록 한 후, 세포를 용해시키고, 바이러스 RNA 함량을 측정한다. 이 검정은, 보통 18 내지 36시간 후에 일찍 중지되지만, 모든 표적 세포들은 여전히 생존가능하다. 바이러스 RNA는 검정용 플레이트의 웰들에 고정된 특정 올리고뉴클레오타이드 프로브들에 혼성화한 후, 리포터 효소에 링크된 추가의 프로브들과의 혼성화에 의해 신호를 증폭시킴으로써 정량화된다.

[0651] 본원 명세서에서 사용된 "바이러스 역가(또는 역가)"는 바이러스 농도의 척도이다. 역가 시험은 본질적으로 양성 또는 음성만을 평가하는 분석 절차로부터 대략적인 정량적 정보를 수득하기 위해 연속 희석을 사용할 수 있다. 역가는 여전히 양성 판정을 제공하는 최고 희석 인자에 상응하며; 예를 들면, 첫 번째 8 연속 2배 희석에서의 양성 판정은 1:256의 역가로 해석된다. 하나의 구체예가 바이러스 역가이다. 역가를 측정하기 위해, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} 과 같은 수개의 희석물이 제조될 것이다. 여전히 세포를 감염시키는 바이러스의 최저 농도가 바이러스 역가이다.

[0652] 본원 명세서에서 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 치료적 처치와 예방적 처치를 둘 다 의미한다. 예를 들면, 치료적 처치는 하나 이상의 치료제(예: 본 발명의 화합물 또는 조성물과 같은 하나 이상의 치료제)의 투여로 인한, 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 완화, 또는 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 하나 이상의 증상(구체적으로는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 완화를 포함한다. 구체적 양태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 하나 이상의 측정가능한 신체적 파라미터의 완화를 포함한다. 다른 양태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 상태의 진행을, 예를 들면 식별가능한 증상을 안정화함으로써 신체적으로 억제시키는 것, 또는 예를 들면 신체적 파라미터를 안정화함으로써 생리학적으로 억제시키는 것, 또는 이들 둘 다를 포함한다. 또 다른 양태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 감염의 감소 또는 안정화를 포함한다. 지역사회 환경에서 이미 인플루엔자를 가진

사람을 치료하여 증상의 중증도를 감소시키고 앓는 일수를 줄이기 위해 항바이러스 약물을 사용할 수 있다.

- [0653] 용어 "화학요법"은 장애 또는 질환을 치료하기 위해 ("백신"보다는) 약제, 예를 들면, 소분자 약물을 사용하는 것을 의미한다.
- [0654] 본원 명세서에서 사용된 용어 "예방" 또는 "예방적 용도" 및 "예방적 처치"는 질환의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 임의의 의료 또는 공중 보건 절차를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"은 주어진 상태에 걸리거나 발병할 위험을 감소시키는 것, 또는 앓고 있지는 않지만, 질병에 걸린 사람 근처에 있었거나 있을 수 있는 대상에서 상기 상태의 재발을 감소시키거나 억제시키는 것을 의미한다. 용어 "화학적 예방"은 장애 또는 질환을 예방하기 위해 ("백신"보다는) 약제, 예를 들면, 소분자 약물을 사용하는 것을 의미한다.
- [0655] 본원 명세서에서 사용된 예방적 용도는 집단감염이 검출된 상황에서, 심각한 인플루엔자 합병증의 위험이 높은 다수의 사람이 서로 근접해서 거주하는 장소(예: 병원 시설, 주간 보호 센터, 교도소, 요양 시설 등)에서 감염의 전염 또는 확산을 예방하기 위한 용도를 포함한다. 이는 또한, 인플루엔자로부터의 보호가 필요하지만 백신 접종 후 보호되지 않거나(예를 들면, 약한 면역계로 인해), 백신이 효용이 없거나, 부작용으로 인해 백신을 투여받지 못하는 사람들에게 사용하는 것도 포함한다. 이는 또한, 백신 접종 후 2주 동안은 백신이 여전히 효력이 없기 때문에 그 동안에 사용하는 것도 포함한다. 예방적 용도는 또한, 인플루엔자로 앓고 있지 않거나 합병증에 대해 고위험으로 간주되지 않는 사람이 인플루엔자로 감염되어 근처의 고위험군의 사람에게 전염시킬 가능성을 줄이기 위해 처치하는 것도 포함할 수 있다(예를 들면, 보건의료 종사자, 요양 시설 종사자 등).
- [0656] US CDC에 따르면, 인플루엔자 "집단감염"은 서로 근접해 있는 한 무리의 사람들 내에서(예: 보조형 주거 시설의 동일한 영역내, 동일한 가정 내 등) 정상적인 기저 발생 수준을 넘어 또는 집단 내에서 어느 대상이 인플루엔자에 양성으로 시험에서 분석되었을 때 48 내지 72시간의 기간 내에 일어나는 급성 열성 호흡기 질환(AFRI: acute febrile respiratory illness)의 갑작스런 증가로서 정의된다. 임의의 시험 방법에 의해 확인된 인플루엔자의 하나의 증례를 집단감염으로 간주한다.
- [0657] "환자군집"은 서로 근접해 있는 한 무리의 사람들 내에서(예: 보조형 주거 시설의 동일한 영역 내, 동일한 가정 내 등) 48 내지 72시간의 기간 내에 일어나는 AFRI의 셋 이상의 증례의 그룹으로서 정의된다.
- [0658] 본원 명세서에서 사용된 "지표 증례", "일차 증례" 또는 "환자 제로(patient zero)"는 역학 조사에서 집단 표본내의 최초의 환자이다. 일반적으로 역학 조사에서 이러한 환자를 일컬을 때, 상기 용어는 대문자로 표기되지 않는다. 상기 용어가 특정 조사 상의 보고서에서 사람의 이름을 대신하여 특정인을 언급할 때, 상기 용어는 "환자 제로(Patient Zero)"와 같이 대문자로 표기된다. 종종 과학자들은 질병이 어떻게 확산되고 집단감염 사이에서 어떠한 저장소에 질병이 보유되는가를 측정하기 위해 지표 증례에 대해 연구한다. 지표 증례는 집단감염의 존재를 나타내는 첫 번째 환자라는 것에 주목한다. 더 이른 사례들이 발견될 수 있으며, 이들은 일차, 이차, 삼차 등으로 표식화된다.
- [0659] 하나의 양태에서, 본 발명의 방법은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하는 합병증의 소인을 가진 환자, 구체적으로는 사람에 대한 예방적 또는 "선제적" 조치이다. 예컨대 선제적 용도, "선제적으로" 등과 같이 본원 명세서에서 사용된 용어 "선제적"은 "지표 증례" 또는 "집단감염"이 확인된 상황에서 나머지 지역사회 또는 인구 집단에서 감염의 확산을 막기 위한 예방적 용도이다.
- [0660] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 감염의 확산을 막기 위해 지역사회 또는 인구 그룹의 구성원들, 구체적으로는 사람들에 대한 "선제적" 조치로서 적용된다.
- [0661] 본원 명세서에서 사용된 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출해 내기에 충분한 양을 의미한다. 본 발명에서, 목적하는 생물학적 반응은 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하거나, 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나, 인플루엔자 바이러스 감염의 중증도, 기간, 진행 또는 발병을 감소 또는 완화시키거나, 인플루엔자 바이러스 감염의 진행을 방지하거나, 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 증상의 재발, 발전, 발병 또는 진행을 방지하거나, 인플루엔자 감염에 대해 사용되는 또 다른 치료제의 예방 치료 효과(들)를 증진 또는 개선시키는 것이다. 대상에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 감염의 종류와 중증도 및 대상의 전반적 건강상태, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성과 같은 특징에 따라 달라질 것이다. 당업자는 이들 및 기타 인자들에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 항바이러스제와 함께 공동 투여되는 경우, 예를 들면, 항인플루엔자 약제와 함께 공동 투여되는 경우, 두 번째 약제의 "유효량"은 사용되는 약물의 종류에 따라 달라질 것이다. 적합한 투여량은 승인된 약제에 대해 공지되어 있으며, 대상의 상태, 치료하고자 하는 상태(들)의 중

류 및 본원 명세서에 기술된 화합물의 사용량에 따라 당업자에 의해 조절될 수 있다. 양이 명확히 언급되지 않은 경우에는 유효량을 추정해야 한다. 예를 들면, 본원 명세서에 기술된 화합물은 치료적 또는 예방적 처치를 위해 대략 0.01 내지 100mg/kg(체중)/일 범위의 투여량으로 대상에게 투여될 수 있다.

[0662] 일반적으로, 투여 계획은 치료하고자 하는 장애 및 상기 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 방출율; 대상의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염, 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시 사용되는 약물, 및 의료 기술에 주지되어 있는 유사 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 따라 선택될 수 있다. 당업자는 질환을 치료하거나 예방하거나 억제(완전히 또는 부분적으로)하거나 이의 진행을 저지시키는 데 필요한 본원 명세서에 기술된 화합물들의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0663] 본원 명세서에 기술된 화합물들의 투여량은 약 0.01 내지 약 100mg/kg(체중)/일, 약 0.01 내지 약 50mg/kg(체중)/일, 약 0.1 내지 약 50mg/kg(체중)/일 또는 약 1 내지 약 25mg/kg(체중)/일 범위일 수 있다. 1일 총량은 단일 용량으로 투여될 수 있거나 1일 2회(예: 12시간마다), 1일 3회(예: 8시간마다) 또는 1일 4회(예: 6시간마다)와 같은 다중 용량으로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.

[0664] 치료적 처치를 위해, 본원 명세서에 기술된 화합물들은, 예를 들면 증상(예: 비충혈, 인후통, 기침, 통증, 피로, 두통 및 오한/발한) 발병 48시간 이내(또는 40시간 또는 2일 미만 또는 1.5일 미만 이내, 또는 24시간 이내)에 환자에게 투여될 수 있다. 치료적 처치는, 예를 들면 5일, 7일, 10일, 14일 동안 등과 같은 적절한 기간 동안 지속될 수 있다. 지역사회 집단감염 동안의 예방적 처치를 위해, 본원 명세서에 기술된 화합물들은, 예를 들면 지표 증례에서 증상 발병 2일 이내에 환자에게 투여될 수 있고, 예를 들면 7일, 10일, 14일, 20일, 28일, 35일, 42일 동안 등과 같은 임의의 적절한 기간 동안 계속될 수 있다.

[0665] 각종 투여 방법들이 본 발명에서 사용될 수 있으며, 이는 하기 "투여 방법"이란 제목의 항목에서 상세히 설명된다.

[0666] 병용 요법

[0667] 유효량은 화학식 I 내지 V(예: 화학식 I, IA, II, III, IV 및 V) 및 화학식 XIA 내지 XIV(예: 화학식 XIA, XIB, XIIB, XIII 및 XIV) 중 어느 하나의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물(예: 수화물)을 단독으로 사용하거나 추가의 적합한 치료제, 예를 들면 항바이러스제 또는 백신과 함께 병용하는 본 발명의 방법 또는 약제학적 조성물에서 달성될 수 있다. "병용 요법"이 사용되는 경우, 유효량은 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물(예: 수화물)의 제1의 양과, 추가의 적합한 치료제(예: 항바이러스제 또는 백신)의 제2의 양을 사용하여 달성될 수 있다.

[0668] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 유효량으로 투여된다(즉, 단독으로 투여되는 경우 치료적으로 유효한 양으로 각각 투여된다). 또 다른 양태에서, 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 단독으로는 치료 효과를 제공하지 않는 양(치료 용량 이하의 양)으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물은 유효량으로 투여될 수 있고 추가의 치료제는 치료 용량 이하의 양으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물은 치료 용량 이하의 양으로 투여될 수 있고 추가의 치료제, 예를 들면 적합한 암-치료제는 유효량으로 투여된다.

[0669] 본원 명세서에서 사용된 용어 "병용" 또는 "공동 투여"는 상호교환하여 사용할 수 있으며, 하나를 초과하는 치료제(예: 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)를 사용하는 것을 의미한다. 상기 용어들의 사용은 치료제들(예: 예방제 및/또는 치료제)이 대상에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.

[0670] 공동 투여는 공동 투여되는 화합물들의 제1 및 제2의 양을 단일 약제학적 조성물, 예를 들면 일정 비율의 제1 및 제2 양을 갖는 캡슐제 또는 정제로서 본질적으로 동시적 방식으로 투여하거나, 각각에 대해 다수의 개별적 캡슐제 또는 정제로서 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 공동 투여는 또한 각 화합물을 어떠한 순서라도 순차적 방식으로 사용하는 것도 포함한다.

[0671] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 생물학적 시료 또는 환자에서 독감 바이러스 복제를 억제하거나 환자에서의 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기 위한 병용 요법의 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 독감 바이러스 복제의 억제제를 항-인플루엔자 바이러스 활성을 나타내는 항바이러스 화합물

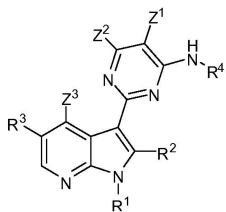
과 함께 포함하는 것들을 포함한다.

- [0672] 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법은 또한 화학요법제를 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물 또는 조성물과 함께 병용하거나, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 또 다른 항바이러스제 및 독감 백신으로의 백신 접종을 병용하는 것을 포함한다.
- [0673] 공동 투여가 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물의 제1의 양과 추가의 치료제의 제2의 양의 개별적 투여를 포함하는 경우, 당해 화합물들은 목적하는 치료 효과를 갖기에 충분히 근접한 시간 내에 투여된다. 예를 들면, 목적하는 치료 효과를 유도할 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 간격은 수분 내지 수시간 범위일 수 있고, 이는 각 화합물의 효능, 용해도, 생체이용율, 혈장 반감기 및 동역학적 프로파일과 같은 특성들을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물 및 제2의 치료제는 서로 약 24시간 이내, 서로 약 16시간 이내, 서로 약 8시간 이내, 서로 약 4시간 이내, 서로 약 1시간 이내 또는 서로 약 30분 이내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.
- [0674] 더욱 구체적으로, 제1 치료제(예: 본 발명의 화합물과 같은 예방제 또는 치료제)는 제2 치료제(예: 항암제와 같은 예방제 또는 치료제)를 대상에게 투여하기 전(예: 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전)에, 또는 동시에, 또는 투여한 후(예: 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.
- [0675] 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물의 제1의 양과 추가의 치료제의 제2의 양의 공동 투여 방법은 증진된 또는 상승적 치료 효과를 유도할 수 있으며, 여기서 합해진 효과는 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 화합물의 제1의 양과 추가의 치료제의 제2의 양의 개별 투여로부터 수득되는 상가적 효과보다 더 크다는 것을 이해해야 한다.
- [0676] 본원 명세서에서 사용된 용어 "상승적"은 본 발명의 화합물과 또 다른 치료제(예: 예방제 또는 치료제)의 병용을 의미하며, 이는 치료제들의 상가적 효과보다 더 효과적이다. 치료제들의 병용(예: 예방제 또는 치료제들의 병용)의 상승적 효과로 인해 하나 이상의 치료제를 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있고/있거나 상기 치료제들을 대상에게 덜 빈번하게 투여할 수 있다. 치료제(예: 예방제 또는 치료제)를 더 낮은 투여량으로 사용하고/하거나 상기 치료제를 덜 빈번하게 투여하는 능력은 장애의 예방, 관리 또는 치료에서의 상기 치료제의 효능을 감소시킴 없이 상기 치료제를 대상에게 투여하는 것과 관련된 독성을 감소시킬 수 있다. 또한, 상승적 효과는 장애의 예방, 관리 또는 치료에 있어서 치료제의 개선된 효능을 유도할 수 있다. 마지막으로, 치료제의 병용(예: 예방제 또는 치료제들의 병용)의 상승적 효과는 치료제 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것과 관련된 부정적인 또는 원치않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.
- [0677] 화학식 I 내지 V 및 XIA 내지 XIV 중 어느 하나의 본 발명의 화합물을 독감 백신과 함께 사용하는 병용 요법의 경우, 이들 치료제들은 둘 다 각각의 투여 사이의 시간 간격이 더 길 수 있도록(예: 수일, 수주 또는 수개월) 투여될 수 있다.
- [0678] 상승 효과의 존재는 약물 상호작용을 평가하는 적합한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 적합한 방법으로는, 예를 들면, 시그모이드-이맥스 방정식(Sigmoid-Emax equation)[참조: Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)], 로베 가산성 방정식(equation of Loewe additivity)[참조: Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)] 및 중앙-효과 방정식(median-effect equation)[참조: Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)]이 포함된다. 상기 언급된 각 방정식은 약물 병용의 효과를 평가하는 것을 돕기 위해 상응하는 그래프를 생성하도록 실험적 데이터로 적용될 수 있다. 상기 언급된 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 아이소볼로그램 곡선(isobologram curve) 및 조합 인덱스 곡선이다.
- [0679] 본원 명세서에 기술된 화합물과 함께 공동 투여될 수 있는 구체예로는 뉴라미니다제 억제제, 예를 들면, 오셀타미비르(Tamiflu®) 및 자나미비르(Rlenza®), 바이러스 이온 채널(M2 단백질) 차단제, 예를 들면, 아만타딘(Symmetrel®) 및 리만타딘(Flumadine®) 및 제WO 2003/015798호에 기술된 항바이러스 약물, 예를 들면, 일본의 토야마 케미칼(Toyama Chemical)에 의해 개발 중인 T-705[참조예: Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "t-705(플라비피라비르) 및 관련 화합물들: RNA 바이러스 감염의 광범위한 신규 억제제들"]가 포함된다. 몇몇 양태에서, 본원 명세서에 기술된 화합물들은 통상적인 인플루엔자 백신과 함께 공동 투여될 수 있다.

[0680] 본 발명의 화합물들

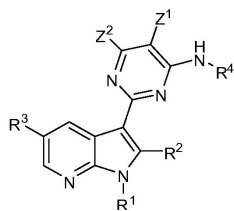
[0681] 본 발명의 또 다른 측면은 일반적으로 화합물들에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 IA 또는 I로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0682] 화학식 IA



[0683]

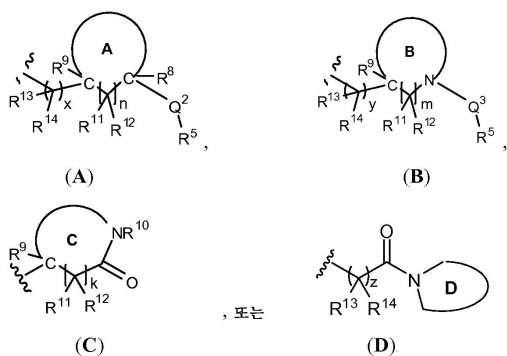
[0684] 화학식 I



[0685]

[0686] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 I 및 IA의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[0687] R^1 은 -H, C_1-C_6 알킬, $-S(O)_2-R''$ 또는 $-C(O)OR''$ 이다. 구체적으로는, R^1 은 -H 또는 $S(O)_2-R''$ 이다. 구체적으로는, R^1 은 -H 또는 $-S(O)_2$ -(페닐)이고, 여기서 페닐은 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 더욱 구체적으로는, 페닐은 $-CH_3$ 및 $-CF_3$ (예를 들면, 이의 para 위치에서)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 구체적으로는, R^1 은 -H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 구체적으로는, R^1 은 -H이다.



[0688] R^4 는 (C) 이다.

[0689] R'' 는 독립적으로, i) 할로젠, 시아노, 하이드록실, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -알킬; 또는 ii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 니트로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_2-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_6 카보사이클릭 그룹, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹 또는 페닐 그룹이다. 구체적으로는, R'' 는 독립적으로, 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 그룹 또는 임의로 치환된 페닐 그룹이다. 구체적으로는, R'' 는 독립적으로, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬

로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐 그룹이다.

[0690] Z^1 , Z^2 , Z^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Y^1 , 환 A 내지 D, R^* , R, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^a , R^b , R^c , R^d , J^A , J^B , J^{C1} , J^{D1} 및 J^{E1} 의 의미는, 구체적인 의미 및 이의 치환체들을 포함하여, 각각 독립적으로 상기 본 발명의 방법에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같다.

[0691] p 의미는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다. 구체적으로는, p는 독립적으로 1 또는 2이다.

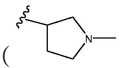
[0692] 환 A 및 B가 3원 내지 6원일 때, n 및 m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고; k는 독립적으로 0, 1 또는 2이다. 달리, 환 A 및 B가 7원 내지 10원일 때, n 및 m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고; k는 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0693] x 및 y 의미는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0694] z 의미는 1 또는 2이다.

[0695] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 -H도 아니고 치환되지 않은 C_1-C_6 지방족 그룹도 아니다. 구체적으로는, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 구체적으로는, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2N(R)R^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NRR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0696] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 구체적으로는, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 또는 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다.

[0697] 달리, 단, 환 A 및 B가 각각 독립적으로 5원 또는 6원이고, R^1 및 R^2 가 둘 다 -H이며, R^3 은 -Cl이고, Z^2 는 -H이며, Z^1 은 -F인 경우, Q^2-R^5 및 Q^3-R^5 는 각각 -H가 아니고; 단, 환 $B-Q^3-R^5$ 잔기는 N-메틸-3-피롤리디닐 ()이 아니다.

[0698] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:

[0699] R^2 는 -H 또는 $-CH_3$ 이다.

[0700] R^3 은 -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0701] R^4 는 상기에 도시된 식 A 내지 D로부터 선택된다.

[0702] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0703] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 I의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:

- [0704] R^2 는 -H 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0705] R^3 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0706] R^4 는 상기에 도시된 식 A 내지 D로부터 선택된다.
- [0707] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0708] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제4 하위세트는 다음과 같다:
- [0709] R^2 는 -H 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0710] R^3 은 -H, -F 또는 -Cl이다.
- [0711] R^4 는 상기에 도시된 식 A 내지 D로부터 선택된다.
- [0712] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0713] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제5 하위세트는 다음과 같다:
- [0714] R^2 는 -H이다.
- [0715] R^3 은 -H 또는 -Cl이다.
- [0716] R^4 는 상기에 도시된 식 A 내지 D로부터 선택된다.
- [0717] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0718] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제6 하위세트는 다음과 같다:
- [0719] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트, 제2 하위세트, 제3 하위세트, 제4 하위세트 또는 제5 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0720] Z^1 은 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-CON(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 나타낸 알킬 그룹들)은 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.
- [0721] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0722] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제7 하위세트는 다음과 같다:
- [0723] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트, 제2 하위세트, 제3 하위세트, 제4 하위세트 또는 제5 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0724] Z^1 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 -CN이고; Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노,

하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0725] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0726] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제8 하위세트는 다음과 같다:

[0727] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트, 제2 하위세트, 제3 하위세트, 제4 하위세트 또는 제5 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0728] Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, C_1-C_4 할로알킬(예: $-CF_3$), C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-CN$ 이다.

[0729] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0730] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0731] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제9 하위세트는 다음과 같다:

[0732] R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트, 제2 하위세트, 제3 하위세트, 제4 하위세트 또는 제5 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0733] Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이다.

[0734] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0735] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0736] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제10 하위세트에서, 화학식 IA 및 I의 문자들은, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8 또는 제9 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있는 경우,

[0737] R^* 은 각각 독립적으로, i) $-H$; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 iii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 3원 내지 7원의 카보사이클릭 환이고, 여기서 상기 알킬은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0738] R 및 R' 는 각각 독립적으로, $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 및 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 임의로, R' 는, R^5 및 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로

치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

- [0739] R"는 독립적으로, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐 그룹이다.
- [0740] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제11 하위세트에서, 화학식 IA 및 I의 문자들은, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 또는 제10 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있는 경우,
- [0741] 단, Y¹이 결합인 경우, R⁵는 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹; 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;
- [0742] 단, Q² 및 Q³이 각각 독립적으로 결합인 경우, R⁵는 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.
- [0743] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IA 및 I의 문자들의 제12 하위세트에서, 화학식 IA 및 I의 문자들은, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제11 하위세트에서 기술된 바와 같고;
- [0744] R⁵로 표시된 C₁-C₆ 지방족 그룹은, Y¹이 결합일 때, 하나 이상의 J^{C1}로 치환되고, 여기서 J^{C1}은 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; 및 -NRSO₂NR^cR^b로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1}은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된다.
- [0745] 화학식 IA 및 I의 문자들의 제13 하위세트는 다음과 같다:
- [0746] J^A 및 J^B는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소 및 Q¹-R⁵로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된다.
- [0747] Q¹은 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, 또는 -NRSO₂NR'- 또는 -(CR^{6,7})_p-Y¹-이다.
- [0748] J^{C1} 및 J^{D1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b 및 -NRSO₂NR^cR^b로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1}은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된다.
- [0749] 화학식 IA 및 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 하위세트에서 기술된 바와

같다.

[0750] 화학식 IA 및 I의 문자들의 제14 하위세트에서, 문자들의 의미는 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제17 세트에서 기술된 바와 같다.

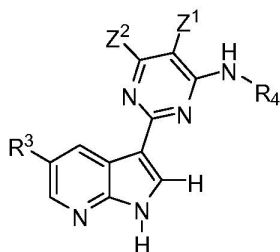
[0751] 화학식 IA 및 I의 문자들의 제15 하위세트에서, 문자들의 의미는 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제18 세트에서 기술된 바와 같다.

[0752] 화학식 IA 및 I의 문자들의 제16 하위세트에서, 문자들의 의미는 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제19 세트에서 기술된 바와 같다.

[0753] 몇몇 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서 R^1 은 -H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 나머지 문자들의 의미는 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 하위세트들 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

[0754] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 VI으로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0755] 화학식 VI



[0756]

[0757] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[0758] Z^1 은 -H, C_{1-6} 알킬, -O(C_{1-6} 알킬), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_{1-6} 알킬), -CONH₂, -CONH(C_{1-6} 알킬) 또는 -CON(C_{1-6} 알킬)₂이고, 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_{1-6} 알킬, -O(C_{1-6} 알킬), -CO₂(C_{1-6} 알킬), -CONH(C_{1-6} 알킬) 및 -CON(C_{1-6} 알킬)₂로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_{1-4} 알킬, -NH₂, -NH(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)₂, -OCO(C_{1-4} 알킬), -CO(C_{1-4} 알킬), -CO₂H, -CO₂(C_{1-4} 알킬) 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0759] Z^2 는 -H, C_{1-6} 알킬, -O(C_{1-6} 알킬), -NH₂, -NH(C_{1-6} 알킬) 또는 -N(C_{1-6} 알킬)₂이고, 여기서 상기 알킬 그룹들(예를 들면, C_{1-6} 알킬, -O(C_{1-6} 알킬), -NH(C_{1-6} 알킬) 및 -N(C_{1-6} 알킬)₂로 나타낸 알킬 그룹들)은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_{1-4} 알킬, -NH₂, -NH(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)₂, -OCO(C_{1-4} 알킬), -CO(C_{1-4} 알킬), -CO₂H, -CO₂(C_{1-4} 알킬) 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

[0760] 화학식 VI의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0761] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:

[0762] Z^1 은 -H, C_{1-6} 알킬, -O(C_{1-6} 알킬), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_{1-6} 알킬), -CONH₂, -CONH(C_{1-6} 알킬) 또는 -CON(C_{1-6} 알킬)₂이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_{1-4} 알킬, -NH₂, -NH(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)₂, -OCO(C_{1-4} 알킬), -CO(C_{1-4} 알킬), -CO₂H, -CO₂(C_{1-4} 알킬) 및 C_{1-4} 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

- [0763] Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.
- [0764] R^3 은 -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0765] 화학식 VI의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0766] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:
- [0767] Z^1 은 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-CON(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.
- [0768] Z^2 는 -H, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고; 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.
- [0769] R^3 은 -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다. 구체적으로는, R^3 은 -H, -Cl 또는 -F이다. 구체적으로는, R^3 은 Cl이다.
- [0770] 화학식 VI의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0771] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제4 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0772] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제5 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1, 제2, 제3 또는 제4 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0773] 단, Q^2-R^5 가 $-OR^5$ 또는 $-NR^5R^5$ 인 경우, 환 A는 -H가 아닌 하나 이상의 J^A 로 추가로 치환되고;
- [0774] 단, Q^3 이 $-C(O)-$ 인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.
- [0775] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제6 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 제5 하위세트에서 기술된 바와 같고;
- [0776] R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은, Q^3 이 $-C(O)-$ 일 때, 하나 이상의 J^{Cl} 로 치환되고, 여기서 J^{Cl} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로

선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0777] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제7 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1, 제2, 제3 또는 제4 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,

[0778] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;

[0779] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.

[0780] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제8 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제7 하위세트에서 기술된 바와 같고;

[0781] R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은, Y^1 이 결합일 때, 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0782] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제9 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1, 제2, 제3 또는 제4 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,

[0783] 단, Q^2-R^5 가 $-OR^5$ 또는 $-NR^5R^5$ 인 경우, 환 A는 $-H$ 가 아닌 하나 이상의 J^A 로 추가로 치환되고;

[0784] 단, Q^3 이 $-C(O)-$ 인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;

[0785] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;

[0786] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.

[0787] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 VI의 문자들의 제10 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제9 하위세트에서 기술된 바와 같고;

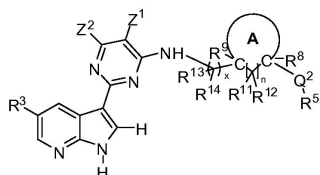
[0788] Q^3 이 $-C(O)-$ 이거나, Y^1 이 결합일 때, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은

임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^bR^c; -NRSO₂R^b; 및 -NRSO₂NR^bR^c로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1}은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된다.

[0789] 화학식 VI의 문자들의 제11 하위세트에서, 화학식 VI의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제13 하위세트에서 기술된 바와 같다.

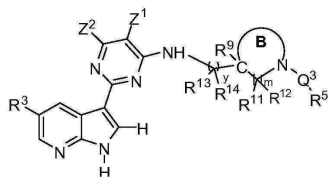
[0790] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 II, III, IV 및 V 중 어느 하나로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다:

[0791] 화학식 II



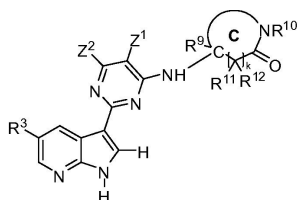
[0792]

[0793] 화학식 III



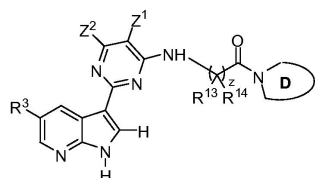
[0794]

[0795] 화학식 IV



[0796]

[0797] 화학식 V



[0798]

[0799] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II, III, IV 및 V의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[0800] Q²는 각각 독립적으로 -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다.

- [0801] Q^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.
- [0802] Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, C_1-C_4 할로알킬(예: $-CF_3$), C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-CN$ 이다.
- [0803] Z^2 는 $-H$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.
- [0804] R^3 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 이다. 구체적으로는, R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다. 구체적으로는, R^3 은 $-H$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이다. 구체적으로는, R^3 은 $-Cl$ 이다.
- [0805] R 및 R' 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0806] 화학식 II 내지 V의 환 A 내지 D의 정의는, 구체적인 문자들을 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 세트에서 기술된 바와 같고, 여기서 환 A 내지 D는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된 4원 내지 7원의 환이다.
- [0807] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0808] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II, III, IV 및 V의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:
- [0809] Z^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-CN$ 이다.
- [0810] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0811] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0812] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II, III, IV 및 V의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:
- [0813] Z^1 은 $-H$, $-F$ 또는 $-CN$ 이다.
- [0814] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0815] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0816] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II, III, IV 및 V의 문자들의 제4 하위세트는 다음과 같다:
- [0817] Z^1 은 $-H$, $-F$ 또는 $-CN$ 이다.
- [0818] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-OCO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬) 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

- [0819] R^3 은 -H, -Cl 또는 -F이다.
- [0820] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0821] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II, III, IV 및 V의 문자들의 제5 하위세트는 다음과 같다:
- [0822] Z^1 은 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0823] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0824] R^3 은 -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0825] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0826] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0827] R^9 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0828] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0829] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0830] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0831] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II, III, IV 및 V의 문자들의 제6 하위세트는 다음과 같다:
- [0832] Z^1 은 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0833] Z^2 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0834] R^3 은 -H, -Cl 또는 -F이다.
- [0835] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0836] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.
- [0837] R^9 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0838] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이다.

- [0839] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0840] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0841] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제7 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 를 제외하고는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 제1, 제2, 제3 또는 제4 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0842] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0843] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬)₂이다.
- [0844] R^9 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이다.
- [0845] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이다.
- [0846] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-C_1-C_4$ 알킬이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0847] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제8 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0848] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제9 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7 또는 제8 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0849] 단, Q^2-R^5 가 $-OR^5$ 또는 $-NR^5R^5$ 인 경우, 환 A는 -H가 아닌 하나 이상의 J^A 로 추가로 치환되고;
- [0850] 단, Q^3 이 $-C(O)-$ 인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.
- [0851] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제10 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제9 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0852] Q^3 이 $-C(O)-$ 일 때, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

- [0853] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제11 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7 또는 제8 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0854] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;
- [0855] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.
- [0856] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제12 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제11 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0857] Y^1 이 결합일 때, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.
- [0858] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제13 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7 또는 제8 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0859] 단, Q^2-R^5 가 $-OR^5$ 또는 $-NR^5R^5$ 인 경우, 환 A는 -H가 아닌 하나 이상의 J^A 로 추가로 치환되고;
- [0860] 단, Q^3 이 $-C(O)-$ 인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;
- [0861] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;
- [0862] 단, Q^2 및 Q^3 이 각각 독립적으로 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.
- [0863] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 II 내지 V의 문자들의 제14 하위세트에서, 화학식 II 내지 V의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제13 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,
- [0864] Q^3 이 $-C(O)-$ 이거나, Y^1 이 결합일 때, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치

환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^bR^c$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^bR^c$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0865] 화학식 II 내지 V의 문자들의 제15 하위세트는 다음과 같다:

[0866] J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 임의로, 2개의 J^A 및 2개의 J^B 는 각각, 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환되고 이들이 부착되어 있는 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성한다.

[0867] Q^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0868] Q^2 는 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0869] Q^3 은 독립적으로, 결합, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0870] R^5 는, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클 또는 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 또는 iv) 하나 이상의 J^{D1} 로 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.

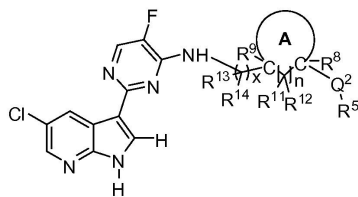
[0871] J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NRSO_2R^b$ 및 $-NRSO_2NR^bR^c$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0872] 환 A는 하나 이상의 J^A 로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클이다.

[0873] 화학식 II 내지 V의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 II 내지 V의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 또는 제14 하위세트에서 기술된 바와 같다.

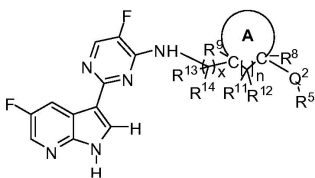
[0874] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 XIA 또는 XIB의 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0875] 화학식 XIA



[0876]

[0877] 화학식 XIB



[0878]

[0879] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[0880] Q^2 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0881] 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 카보사이클릭 환이고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 카보사이클릭 환이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 하이드록시알콕시, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알콕시알콕시, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 카보사이클릭 환이다.

[0882] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0883] R^8 은 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0884] R^9 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0885] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

- [0886] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.
- [0887] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0888] 단, Q²-R⁵가 -OR⁵ 또는 -NR'R⁵인 경우, 환 A는 -H가 아닌 하나 이상의 J^A로 추가로 치환된다.
- [0889] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0890] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:
- [0891] 환 A, Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0892] 가변적 x는 0 또는 1이고, 가변적 n은 0 또는 1이다.
- [0893] 화학식 XIA 또는 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0894] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:
- [0895] 환 A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제2 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0896] Q²는 -O-, -NR'-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR'-, -NRSO₂-, -SO₂NR'- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다. 구체적으로는, Q²는 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다.
- [0897] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0898] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제4 하위세트는 다음과 같다:
- [0899] 환 A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제3 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0900] R⁵는 독립적으로, i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆-알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐 그룹); iii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이다.
- [0901] J^{C1} 및 J^{D1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a-, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b 및 -N(CH₃)SO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0902] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0903] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제5 하위세트는 다음과 같다:

[0904] Q^2 , R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제4 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0905] 환 A는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

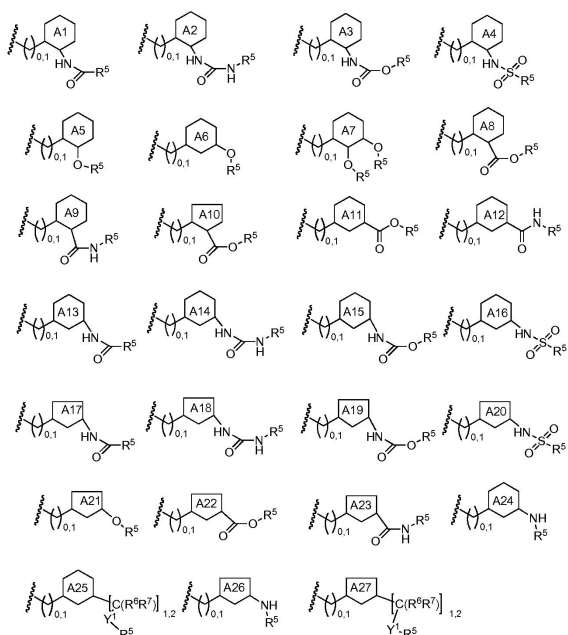
[0906] 단, Q²-R⁵가 -OR⁵ 또는 -NR'R⁵인 경우, 환 A는 -H가 아닌 하나 이상의 J^A로 추가로 치환된다.

[0907] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0908] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제6 하위세트는 다음과 같다:

[0909] Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제5 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0910] 그룹 $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -환 A-Q²-R⁵는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0911]

[0912] 여기서, 환 A1 내지 A27은 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다. 구체적으로는, 환 A5, A6, A21, A24 및 A26은 각각 독립적으로 -H가 아닌 하나 이상의 치환체로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

[0913] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0914] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 하위세트는 다음과 같다:

[0915] 그룹 $-(CR^{13}R^{14})_x$ -환 A-Q²-R⁵, 환 A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제6 하위세트에서 기술된 바와 같다.

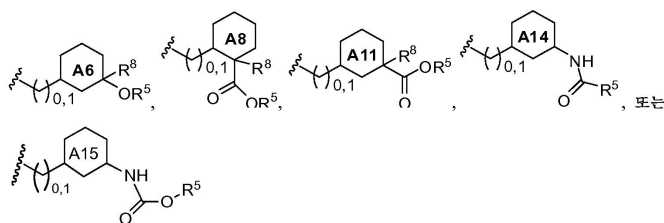
[0916] R^5 는 각각 독립적으로, i) -H; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족 그룹; 또는 iii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, C_3-C_7 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 그룹 또는 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고; 여기서 R^5 로 표시된 지방족 그룹, 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴 그룹의 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; R^5 로 표시된 C_1-C_6 -지방족 그룹의 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0917] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0918] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제8 하위세트는 다음과 같다:

[0919] Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0920] 그룹 $-(C)_{0-1}R^{13,14}$ -환 $A-Q^2-R^5$ 는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0921]

[0922] 여기서, 환 A6, A8, A11, A14 및 A15는 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

[0923] R^8 는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0924] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0925] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제9 하위세트는 다음과 같다:

[0926] 그룹 $-(CR^{13}R^{14})_x$ -환 $A-Q^2-R^5$, 환 A, Q^2 , R, R', R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x 및 n의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제8 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0927] R^5 는 각각 독립적으로, i) -H; ii) 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 또는 iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이고, 여기서 R^5 로 표시된 상기 알킬 그

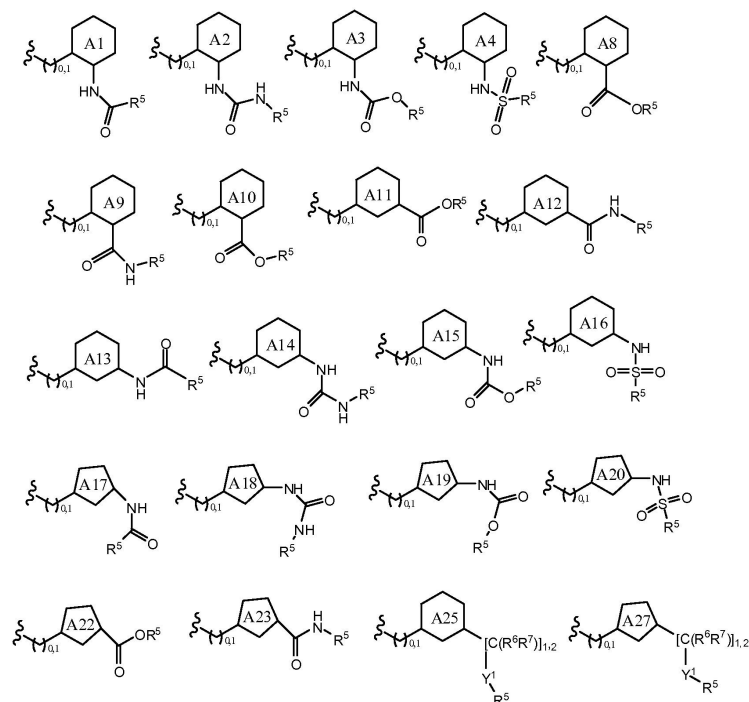
룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4 원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. R^5 로 표시된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클, 및 R^5 로 표시된 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹의 치환체들에 대해 언급된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0928] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0929] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제10 하위세트는 다음과 같다:

[0930] Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x 및 n 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0931] 그룹 $-(\text{C})_{0-1}\text{R}^{13,14}$ -환 A-Q-R^5 는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0932]

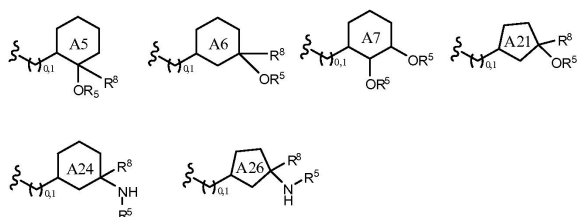
[0933] 여기서, 환 A1 내지 A4, A7 내지 A20, A22, A23, A25 및 A27은 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

[0934] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0935] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제11 하위세트는 다음과 같다:

[0936] Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x 및 n 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제7 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0937] 그룹 $-(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$ -환 $A-Q^2-R^5$ 는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0938]

[0939] 여기서, 환 A5 내지 A7, A21, A24 및 A26은 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다. 적합한 치환체들은 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 하위세트에서 환 A에 대해 기술된 바와 같다.

[0940] R^8 은 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4$ 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬) 또는 $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 이다.

[0941] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0942] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제12 하위세트에서, 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0943] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제13 하위세트에서, 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 또는 제11 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,

[0944] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;

[0945] 단, Q^2 가 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.

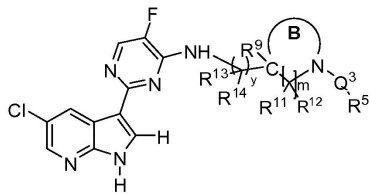
[0946] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제14 하위세트에서, 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제13 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,

[0947] Y^1 이 결합일 때, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[0948] 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제15 하위세트에서, 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제13 하위세트, 화학식 VI의 문자들의 제11 하위세트 또는 화학식 II 내지 V의 문자들의 제15 하위세트에서 기술된 바와 같다.

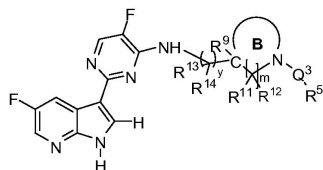
[0949] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 XIIA 또는 XIIB의 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0950] 화학식 XIIA



[0951]

[0952] 화학식 XIIB



[0953]

[0954] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[0955] Q^3 은 각각 독립적으로 $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.

[0956] 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 하이드록시알콕시, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알콕시알콕시, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

[0957] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[0958] R^9 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0959] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이다.

[0960] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-CH_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

- [0961] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0962] 단, Q³이 -C(O)-인 경우, R⁵는 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹; 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 구체적으로는, 상기 C₁-C₆ 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1}로 치환되고, 여기서 J^{C1}은 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^bR^c; -NRSO₂R^b; 및 -NRSO₂NR^bR^c로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1}은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된다.
- [0963] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0964] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:
- [0965] 환 B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0966] 가변적 y는 0 또는 1이다.
- [0967] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0968] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:
- [0969] 환 B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제2 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0970] Q³은 독립적으로 -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)- 또는 -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-이다.
- [0971] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0972] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제4 하위세트는 다음과 같다:
- [0973] 환 B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제3 하위세트에서 기술된 바와 같다.
- [0974] R⁵는 독립적으로 i) -H; ii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹(예: C₁-C₆-알킬 또는 C₂-C₆-알케닐 그룹); iii) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 C₃-C₈ 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1}로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1}로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이다.
- [0975] J^{C1} 및 J^{D1}은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCOR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^b$ 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{R}^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0976] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0977] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제5 하위세트는 다음과 같다:

[0978] Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제4 하위세트에서 기술된 바와 같다.

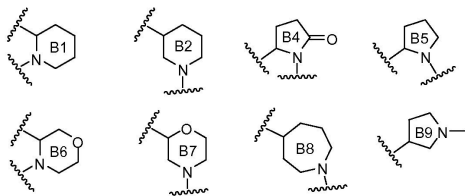
[0979] 환 B는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0980] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0981] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제6 하위세트는 다음과 같다:

[0982] Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제5 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0983] 환 B는 하기 구조들 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0984]

[0985] 여기서, 환 B1, B2 및 B4 내지 B9는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 적합한 치환체들은 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 환 B에 대해 기술된 바와 같다.

[0986] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0987] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제7 하위세트는 다음과 같다:

[0988] 환 B, Q^3 , R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제6 하위세트에서 기술된 바와 같다.

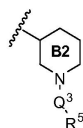
[0989] R^5 는 각각 독립적으로, i) $-\text{H}$; ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 비-방향족 카보사이클, 페닐, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -지방족 그룹; 또는 iii) 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{CO}_2\text{H}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로

테로사이클, 페닐 그룹 또는 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고; 여기서 R^5 로 표시된 지방족 그룹, 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴 그룹의 치환체들에 대한 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고; R^5 로 표시된 C_1-C_6 -지방족 그룹의 치환체들에 대한 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[0990] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0991] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제8 하위세트는 다음과 같다:

[0992] Q^3 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제7 하위세트에서 기술된 바와 같다.



[0993] 그룹 $-[C(R^{13} R^{14})]_x$ -환 B- Q^2-R^5 는 이고;

[0994] 여기서, 환 B2는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_2 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 하이드록시알콕시, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알콕시알콕시, $-CO_2H$ 및 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다.

[0995] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0996] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제9 하위세트는 다음과 같다:

[0997] 환 B, Q^3 , R, R', R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 y의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제8 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[0998] R^5 는 각각 독립적으로, i) $-H$; ii) 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 또는 iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이고, 여기서 R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알콕시, 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다. R^5 로 표시된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클, 및 R^5 로 표시된 상기 C_1-C_6 알킬 그룹의 치환체들에 대해 언급된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0999] 화학식 XIIA 및 XIIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA

및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1000] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제10 하위세트에서, 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1001] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제11 하위세트에서, 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 또는 제11 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,

[1002] 단, Y^1 이 결합인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이고;

[1003] 단, Q^3 이 결합인 경우, R^5 는 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다.

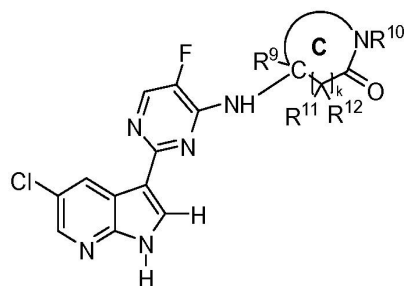
[1004] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제12 하위세트에서, 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제11 하위세트에서 기술된 바와 같고; 적용될 수 있다면,

[1005] Y^1 이 결합일 때, R^5 로 표시된 C_1-C_6 지방족 그룹은 하나 이상의 J^{C1} 로 치환되고, 여기서 J^{C1} 은 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; 및 $-NRSO_2NR^cR^b$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로, 2개의 J^{C1} 및 2개의 J^{D1} 은 각각, 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께, 이들이 부착되어 있는 각각의 환에 융합되는 5원 내지 7원의 환을 독립적으로 형성하고, 당해 환은 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된다.

[1006] 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 제13 하위세트에서, 화학식 XIIA 및 XIIB의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제13 하위세트, 화학식 IV의 문자들의 제11 하위세트 또는 화학식 II 내지 V의 문자들의 제15 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1007] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 XIII의 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다:

[1008] 화학식 XIII



[1009]

[1010] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIII의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[1011] 환 C는 할로겐, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-O(C_1-$

C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 C는 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 C는 할로젠, 시아노, 하이드록시, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

[1012] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[1013] R⁹는 -H 또는 -CH₃이다.

[1014] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이다.

[1015] R 및 R'는 각각 독립적으로 -H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[1016] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1017] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIII의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:

[1018] 환 C, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹ 및 R¹²의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIII의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1019] R¹⁰은 -H 또는 C₁-C₆-알킬이다.

[1020] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1021] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIII의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:

[1022] R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIII의 문자들의 제2 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1023] 환 C는 할로젠, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

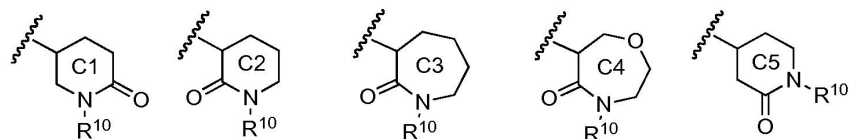
[1024] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문

자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1025] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIII의 문자들의 제4 하위세트는 다음과 같다:

[1026] R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIII의 문자들의 제3 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1027] 환 C는



[1028]

[1029]로부터 독립적으로 선택되고;

[1030] 여기서, 환 C1 내지 C5는 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

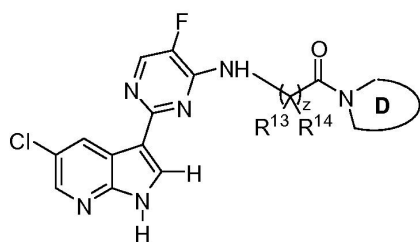
[1031] 구체적으로는, 환 C1 내지 C5는 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, -NH₂, -NH(C₁-C₂ 알킬), -NH(C₁-C₂ 알킬)₂, C₁-C₂ 알킬, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₂ 하이드록시알콕시, C₁-C₂ 할로알콕시, C₂-C₄ 알콕시알콕시, -CO₂H 및 -CO₂(C₁-C₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다.

[1032] 화학식 XIII의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1033] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIII의 문자들의 제5 하위세트에서, 화학식 XIII의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 일반적으로 하기 화학식 XIV로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다:

[1035] 화학식 XIV



[1036]

[1037] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIV의 문자들의 제1 하위세트는 다음과 같다:

[1038] 환 D는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클릭 환이고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄

알킬), $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 D는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 D는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알콕시, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환된다.

[1039] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[1040] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_3$ 이거나, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자들과 함께 사이클로프로판 환을 형성한다.

[1041] R 및 R'는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[1042] 화학식 XIV의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1043] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIV의 문자들의 제2 하위세트는 다음과 같다:

[1044] 환 D, R, R', R^6 , R^7 , R^{13} 및 R^{14} 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIV의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

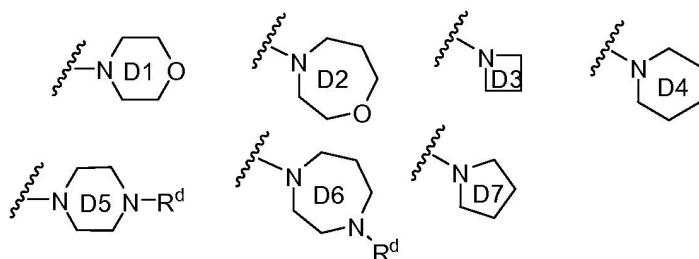
[1045] 가변적 z는 1이다.

[1046] 화학식 XIV의 다른 모든 문자들은, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1047] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IV의 문자들의 제3 하위세트는 다음과 같다:

[1048] z, R, R', R^6 , R^7 , R^{13} 및 R^{14} 의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIV의 문자들의 제2 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1049] 환 D는



[1050]

[1051] 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[1052] 여기서, 환 D1 내지 D7은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠,

시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

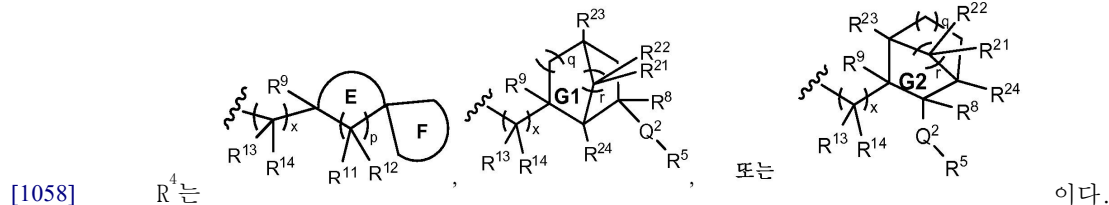
[1053] 구체적으로는, 환 D1 내지 D7은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 하이드록시알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 할로알콕시, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시알콕시, $-\text{CO}_2\text{H}$ 및 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환된다.

[1054] R^d 는 각각 독립적으로, $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 상기 알킬 잔기는 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환된다. 구체적으로는, R^d 는 각각 독립적으로, $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 그리고 독립적으로 치환되는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[1055] 화학식 XIV의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1056] 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 XIV의 문자들의 제4 하위세트에서, 화학식 XIV의 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I의 문자들의 제1 하위세트에서 기술된 바와 같다.

[1057] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 I로 표시되고, 여기서 당해 화학식의 문자들은 각각 독립적으로 상술된 바와 같으며; 여기서,



[1059] 환 E는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 비-방향족 카보사이클이다.

[1060] 환 F는 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다.

[1061] 환 G1 및 G2는 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클이다.

[1062] Q^2 는 독립적으로, 결합, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}'-$, $-\text{NRSO}_2\text{NR}'-$ 또는 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}^1$ 이다.

[1063] R^5 는, i) $-\text{H}$; ii) 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클; 또는 iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다. R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클 및 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환

되고; 여기서 R^5 로 표시된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클, 및 R^5 로 표시된 상기 C_1-C_6 알킬 그룹의 치환체들에 대해 언급된 상기 카보사이클 및 헤테로사이클은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[1064] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[1065] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 이거나; 임의로, R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다.

[1066] R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로, $-H$, 할로젠, $-OH$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

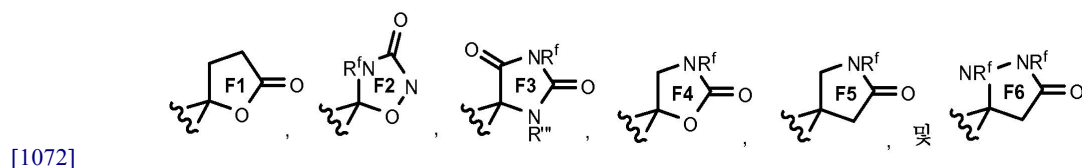
[1067] p 및 q 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[1068] x 는 0, 1 또는 2이다.

[1069] r 은 1 또는 2이다.

[1070] 화학식 I의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 I의 문자들의 제 1 내지 제15 세트 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

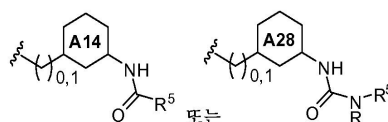
[1071] 또 다른 양태에서, 화학식 I로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같고; 환 F는 환 F1 내지 F6 중 어느 하나로부터 선택되고:



[1073] 환 F1 내지 F6는 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환되고;

[1074] R^f 는 각각 독립적으로, $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1075] 또 다른 양태에서, 화학식 XIA 또는 XIB로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 상술된 바와 같고;



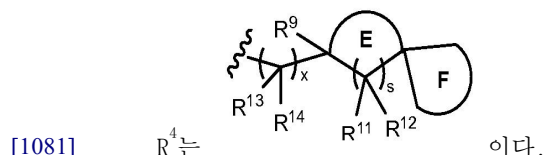
[1076] 그룹 $-(C(R^{13} R^{14}))_x$ -환 $A-Q^2-R^5$ 는 독립적으로 이고;

[1077] 여기서, 환 A14 및 A28은 각각 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되고;

[1078] 화학식 XIA 및 XIB의 나머지 문자들의 의미는, 구체적인 의미를 포함하여, 각각 독립적으로 상기 화학식 XIA 및 XIB의 문자들의 제1 내지 제11 세트 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

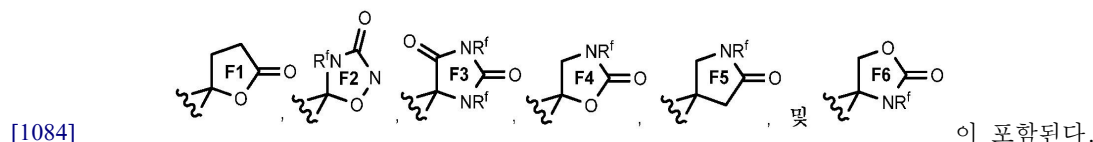
[1079] 또 다른 양태에서, 화학식 XIA 또는 XIB로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같고; R^5 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; 또는 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다. 구체적으로는, R^5 는 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다.

[1080] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[1082] 환 E는 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 C_4-C_{10} 비-방향족 카보사이클이다.

[1083] 환 F는 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클이다. 환 F의 구체예로는,



[1085] 추가의 예로는 이 포함된다. 환 F1 내지 F7은 각각 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 환 F(환 F1 내지 F7 포함)에 대한 대표적인 치환체로는 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알콕시, 및 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이 포함된다.

[1086] R^f 는 독립적으로, -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1087] R^9 는 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 시아노알킬, C_2-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 카복시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 또는 C_2-C_6 알콕시알콕시이다.

[1088] R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및

C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[1089] 임의로, R¹³ 및 R¹⁴는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다.

[1090] s는 0, 1 또는 2이다.

[1091] x는 0, 1 또는 2이다.

[1092] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I에 대한 문자들의 세트들 중 어느 하나에서 기술된 바와 같다.

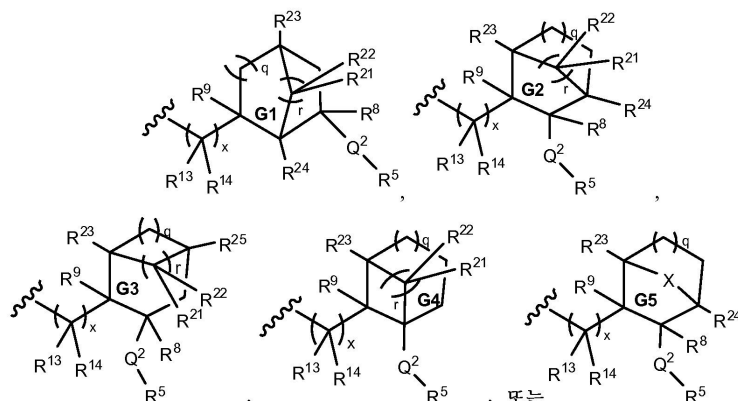
[1093] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 I 또는 IA로 표시되고, 여기서,

[1094] 환 E는 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 C₄-C₈ 비-방향족 카보사이클이다.

[1095] R⁹는 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.

[1096] 다른 문자들은 각각 독립적으로 앞절에서 기술된 바와 같다.

[1097] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[1098] R⁴는 , 또는 이다.

[1099] 환 G1 내지 G4는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 환이다.

[1100] 환 G5는 하나 이상의 J^B로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 환이다.

[1101] X는 -O-, -S- 또는 -NR^g-이다.

[1102] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 시아노알킬, C₂-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 카복시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 또는 C₂-C₆ 알콕시알콕시이다.

[1103] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 아미노알콕시, C₁-C₆ 시아노알콕시, C₁-C₆ 하이드록시알콕시 및 C₂-C₆ 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[1104] 임의로, R¹³ 및 R¹⁴는, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 하나 이상의 메틸로 임의로 치환된 사이클로프로판 환을 형성한다.

관 환을 형성한다.

[1105] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구체적으로는, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1106] R^8 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1107] q는 0, 1 또는 2이고; x는 0, 1 또는 2이고; r은 1 또는 2이다.

[1108] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I에 대한 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.

[1109] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,

[1110] R^4 는  , 또는  이고,

[1111] 여기서, 환 G1 및 G2는 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 환이다.

[1112] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[1113] R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1114] Q^2 는 독립적으로, 결합, -O-, -S-, -NR-, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다. 달리, Q^2 는 독립적으로 -O-, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-CO_2SO_2-$, $-P(O)_2O-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다. 달리, Q^2 는 독립적으로 -O- 또는 $-CO_2-$ 이다.

[1115] 몇몇 양태에서, 환 E 및 G(환 G1 내지 G5 포함)는 하나 이상의 J^A (카보사이클의 경우) 또는 J^B (헤테로사이클의

경우)로 임의로 그리고 독립적으로 추가로 치환되고, 여기서, J^A 및 J^B 는 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, $-NCO$ 및 Q^1-R^5 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서,

[1116] Q^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고; Y^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR'-$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ 또는 $-NRSO_2NR'-$ 이다.

[1117] 달리, Q^1 은 독립적으로, 결합, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이고; Y^1 은 독립적으로 $-O-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$ 또는 $-OC(O)NR-$ 이다.

[1118] 또 다른 양태에서, Q^1 및 Y^1 은 각각 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같고,

[1119] R^5 는 독립적으로, i) $-H$; ii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_1-C_6 -지방족 그룹; iii) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; iv) 하나 이상의 J^{C1} 로 임의로 치환된 페닐 그룹; v) 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 vi) 하나 이상의 J^{D1} 로 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고;

[1120] J^{C1} 및 J^{D1} 은 각각 독립적으로, 할로젠, 시아노, 옥소, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ 및 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1121] 몇몇 특정 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,

[1122] R^1 은 $-H$ 이다.

[1123] R^2 는 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2OH$ 또는 $-NH_2$ 이다. 구체적으로는, R^2 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 이다.

[1124] R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 달리, R^3 은 $-H$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.

[1125] Z^1 은 $-H$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.

[1126] Z^2 는 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1127] Z^3 은 $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-O(C_1-C_4)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1128] R^5 는, i) $-H$; ii) 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클; iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; v) 임의로 치환된 페닐 그룹; 또는 vi) 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이고;

는 6원의 헤테로아릴 환이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[1129] R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_1-C_4 알콕시, $-NRCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONR(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NRCO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 치환체인 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 C_3-C_7 비-방향족 카보사이클, 치환체인 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; 및 치환체인 하나 이상의 J^{E1} 로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[1130] 여기서, R^5 로 표시된 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2H$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[1131] 환 E 및 F로 표시되는 스피로 환 또는 환 G1 내지 G5로 표시되는 브릿징된 환을 포함하는, R^4 를 포함하는, 나머지 문자들은 각각 독립적으로 앞의 네 가지 양태들 중 어느 하나에 기술된 바와 같다.

[1132] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서 문자들의 의미는 각각 독립적으로 앞의 양태에서 기술된 바와 같으며, 단,

[1133] Z^2 는 $-H$ 이고;

[1134] Z^3 은 $-H$ 이고;

[1135] R^5 는 독립적으로, i) $-H$ 또는 ii) 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, C_3-C_8 비-방향족 카보사이클, 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클, 페닐 및 5원 또는 6원의 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 -알킬 그룹이고;

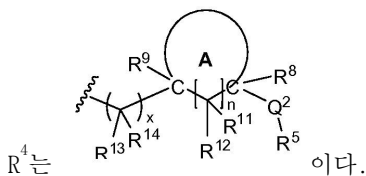
[1136] 여기서, R^5 로 표시된 C_1-C_6 -알킬 그룹의 치환체들에서 언급된 상기 알킬 그룹들은, 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고;

[1137] 여기서, R^5 로 표시된 C_1-C_6 -알킬 그룹의 치환체들에서 언급된 상기 카보사이클, 페닐, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, C_1-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[1138] 또 다른 양태에서, 환 E 및 G1 내지 G5는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-CO_2R^b$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그

리고 독립적으로 치환된다. 구체적으로는, 환 E 및 G1 내지 G5는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCOC}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 및 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[1139] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[1141] 환 A는 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클이거나, 환 A 및 R^8 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하거나, 환 A 및 R^9 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하거나, 환 A 및 R^{11} 은 임의로 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 상기 카보사이클은 각각 독립적으로 하나 이상의 J^A 로 임의로 치환되고, 카보사이클은 각각 하나 이상의 J^B 로 독립적으로 그리고 임의로 치환된다.

[1142] R^1 은 $-\text{H}$ 이다.

[1143] R^2 는 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{NH}_2$ 이다. 구체적으로는, R^2 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이다.

[1144] R^3 은 $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, C_{1-4} 알킬(예: $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{C}_2\text{H}_5$) 또는 C_{1-4} 할로알킬(예: $-\text{CF}_3$)이다. 달리, R^3 은 $-\text{H}$, $-\text{F}$ 또는 $-\text{Cl}$ 이다.

[1145] Z^1 은 $-\text{H}$, $-\text{F}$ 또는 $-\text{Cl}$ 이다.

[1146] Z^2 는 $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[1147] Z^3 은 $-\text{H}$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[1148] Q^2 는 독립적으로 $-\text{O}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{CO}_2\text{SO}_2-$ 또는 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-\text{Y}^1-$ 이다.

[1149] Y^1 은 $-\text{O}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CO}_2\text{SO}_2-$ 이다.

[1150] R^5 는, i) $-\text{H}$; ii) 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹; iii) 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 비-방향족 카보사이클; iv) 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; v) 임의로 치환된 페닐 그룹; 또는 vi) 임의로 치환된 5원 또는 6원의 헤테로아릴 환이거나; 임의로, R 및 그가 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 5원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[1151] R^5 로 표시된 상기 알킬 그룹은 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$,

-OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), C₁-C₄ 알콕시, -NRCO(C₁-C₄ 알킬), -CONR(C₁-C₄ 알킬), -NRCO₂(C₁-C₄ 알킬), 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 C₃-C₇ 비-방향족 카보사이클, 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클; 및 치환체인 하나 이상의 J^{E1}로 임의로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[1152] 여기서, R⁵로 표시된 상기 카보사이클, 헤테로사이클, 페닐 및 헤테로아릴은 각각, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, C₁-C₄ 알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₄ 알킬), -OC(O)(C₁-C₄ 알킬), -C(O)O(C₁-C₄ 알킬) 및 -CO₂H로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[1153] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, -H, 할로겐, 시아노, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₂-C₄ 알콕시알킬, -O(C₁-C₄ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬) 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)₂이다.

[1154] R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로, -H, 할로겐, 또는 치환체인 할로겐, 하이드록시 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

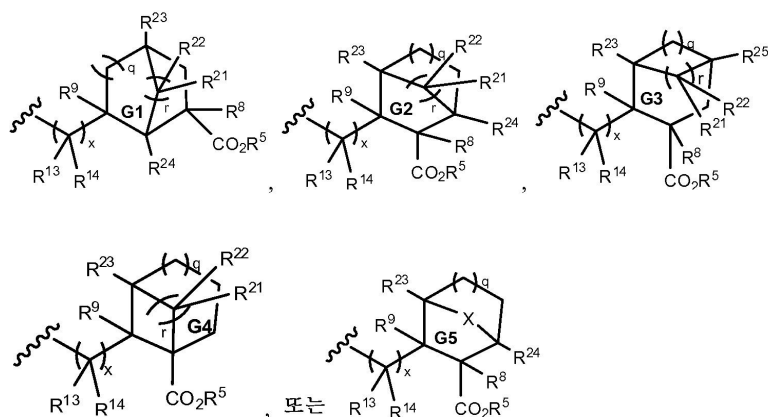
[1155] J^A 및 J^B는 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(O)(C₁-C₆-알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬) 및 -CO₂R^b로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[1156] n은 0 또는 1이다.

[1157] x는 0 또는 1이다.

[1158] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 상기 화학식 IA 및 I에 대한 문자들의 임의의 세트에서 기술된 바와 같다.

[1159] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서,



[1160] R⁴는 이다.

[1161] 환 G1 내지 G4는 각각 독립적으로, 하나 이상의 J^A로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 카보사이클이고, 환 G5는 하나 이상의 J^B로 임의로 추가로 치환된 5원 내지 10원의 비-방향족 브릿징된 헤테

로사이클이다.

[1162] X는 -O-, -S- 또는 $-NR^g-$ 이다.

[1163] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1164] R^g 는 -H, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 옥소, 하이드록시, 아미노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 아미노알콕시, C_1-C_6 시아노알콕시, C_1-C_6 하이드록시알콕시 및 C_2-C_6 알콕시알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[1165] q는 0, 1 또는 2이다.

[1166] r은 1 또는 2이다.

[1167] 나머지 문자들은 각각 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같다.

[1168] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 화학식 IA 또는 I로 표시되고, 여기서 문자들은 후술되는 것들을 제외하고는 각각 독립적으로 앞절에서 상술된 바와 같다:

[1169] R^1 은 -H이다.

[1170] R^2 는 -H이다.

[1171] R^3 은 -H, -F, -Cl, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 달리, R^3 은 -H, -F 또는 -Cl이다.

[1172] Z^1 은 -H, -F 또는 -Cl이다.

[1173] Z^2 는 -H이다.

[1174] Z^3 은 -H이다.

[1175] X는 -O-이다.

[1176] R^5 는 -H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이다.

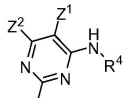
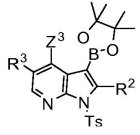
[1177] R^8 은 각각 독립적으로, -H, 할로젠, 하이드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 하이드록시알킬, C_2-C_4 알콕시알킬 또는 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 이다.

[1178] R^9 , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 -H 또는 C_1-C_4 알킬이다.

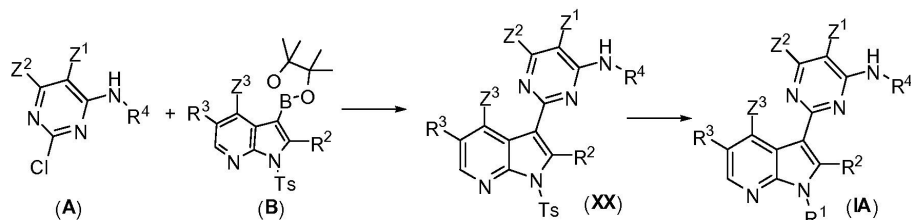
[1179] R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, 할로젠, -OH, C_1-C_6 알콕시, 또는 치환체인 할로젠, 하이드록시, C_1-C_6 알킬 및 $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구체적으로는 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로, -H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[1180] 환 G1 내지 G5는 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 및 치환체인 할로젠, 하이드록시 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 그리고 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

- [1181] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 VI(이하, 화학식 I 내지 VI에 대한 언급은 화학식 I, IA, II, III, IV, V 및 VI을 포함한다) 및 화학식 XIA 내지 XIV(이하, 화학식 XIA 내지 XIV에 대한 언급은 화학식 XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII 및 XIV를 포함한다) 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 본 발명의 화합물들에 대한 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, R^3 은 C_{1-6} 알킬, 예를 들면 메틸 또는 에틸이다.
- [1182] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 VI 및 화학식 XIA 내지 XIV 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 본 발명의 화합물들에 대한 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, x 는 0이다.
- [1183] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I, IA, II, VI, XIA 및 XIB 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 본 발명의 화합물들에 대한 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, 환 A는 브릿징된다.
- [1184] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I, IA, II, VI, XIA 및 XIB 중 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 본 발명의 화합물들에 대한 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, Q^2 는 독립적으로 $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이거나; 달리, Q^2 는 독립적으로 $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ 또는 $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ 이다.
- [1185] 또 다른 양태에서, 당해 화합물들은 화학식 I 내지 VI 및 화학식 XIA 내지 XIV 중의 어느 하나로 표시되고, 여기서 이들의 문자들의 의미는 독립적으로 본 발명의 화합물들에 대한 임의의 양태들에서 상술된 바와 같으며, 단, Q^2 가 $-O-$ 또는 $-NR-$ 인 경우, 환 A는 $-H$ 가 아닌 J^A 로 추가로 치환되고; 단, Q^3 이 $-C(O)-$ 인 경우, R^5 는 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹; 임의로 치환된 C_3-C_8 비-방향족 카보사이클; 임의로 치환된 6원 내지 10원의 카보사이클릭 아릴 그룹; 임의로 치환된 4원 내지 8원의 비-방향족 헤테로사이클; 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원의 헤테로아릴 그룹이다. 특정 양태에서, Q^2 가 $-O-$ 또는 $-NR-$ 인 경우, 환 A는 $-Q^2R^5$ 에 대해 같은자리 위치에서 $-H$ 가 아닌 J^A 로 추가로 치환된다.
- [1186] 또 다른 양태에서, 본 발명은 도 3aa 내지 도 5c에 도시된 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [1187] 또 다른 양태에서, 본 발명은 도 6a 내지 6v에 도시된 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염들 중 어느 하나에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 도 7a 내지 도 7h에 도시된 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염들 중 어느 하나에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 도 8a와 도 8b에 도시된 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [1188] 몇몇 양태에서, 화학식 I 내지 VI 및 화학식 XIA 내지 XIV의 문자들은 각각 독립적으로 도 3aa 내지 도 8b의 화합물들에 나타난 바와 같다.
- [1189] 본 발명의 방법에서 각각 독립적으로 상술된 바와 같은 본 발명의 화합물들은 생물학적 시료 또는 환자에서의 인플루엔자 바이러스 복제의 억제제로서 유용할 수 있다. 이들 화합물들은 또한 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양(바이러스 역가)을 감소시키는 데에도 유용할 수 있다. 이들은 또한 생물학적 시료 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스에 의해 일어나는 감염의 치료 또는 예방적 처치에도 유용할 수 있다.
- [1190] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물들의 제조 방법도 제공한다. 하나의 양태에서, 당해 방법은 화학식 IA로 표시되는 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조에 관한 것이다. 당해 방법은, 하기 반응식 A에 나

타넨 바와 같이, 화학식 A 의 화합물을 화학식 B 의 화합물과 반응시켜 화학식 XX로 표시되는 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

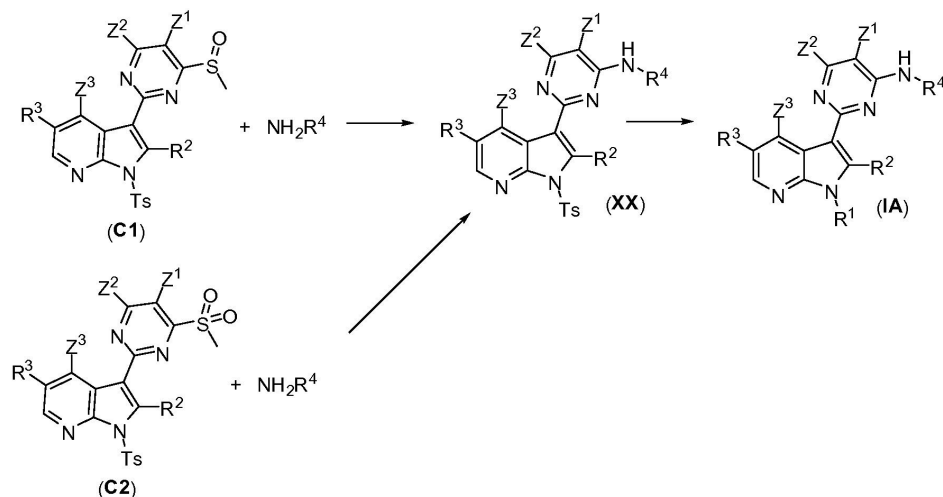
반응식 A



화학식 IA 및 XX 및 화학식 A 및 B의 화합물들의 문자들은 독립적으로 상술된 양태들 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다. Ts는 토실이다. 화학식 A의 화합물과 화학식 B의 화합물간의 반응에는, 당업계에 공지된 임의의 적합한 반응 조건, 예를 들면, 제WO 2005/095400호 및 제WO 2007/084557호에서 디옥사보라올란을 클로로-피리미딘과 커플링시키기 위한 반응 조건을 사용할 수 있다. 예를 들면, 화학식 A의 화합물과 화학식 B의 화합물간의 반응은 Pd(PPh₃)₄의 존재하에 수행될 수 있다. 구체적인 예시의 조건들은 하기 실시예(예: 반응식 5A, 6A, 7, 11, 14, 16, 31, 32, 33, 40, 44, 49, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 76)에 기술되어 있다.

또 다른 양태에서, 당해 방법은, 하기 반응식 B에 나타난 바와 같이, 화학식 C1 또는 C2의 화합물을 NH₂R⁴와 반응시켜 화학식 XX로 표시되는 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

반응식 B



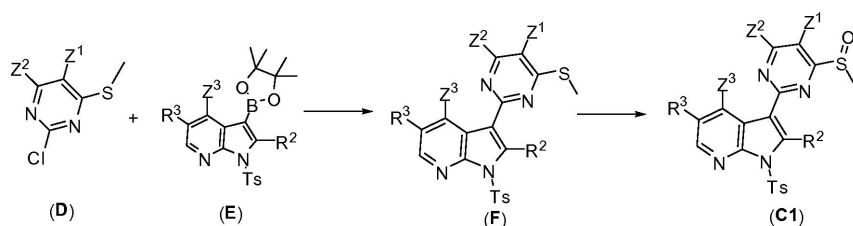
화학식 IA 및 XX, 화학식 C1 및 C2의 화합물의 문자들, 및 NH₂R⁴의 R⁴는 독립적으로 상술된 양태들 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다. Ts는 토실이다. 화학식 C1 또는 C2의 화합물과 NH₂R⁴의 반응에는, 당업계에 공지된 임의의 적합한 반응 조건, 예를 들면, 제WO 2005/095400호 및 제WO 2007/084557호에서 아민을 설폰화된 그룹과 커플링시키기 위한 반응 조건을 사용할 수 있다. 구체적인 예시의 조건들은 하기 실시예(예: 반응식 13, 15, 19, 20, 23, 30, 39, 41, 42, 44, 45, 50, 53, 54, 65, 72, 73, 74 및 77)에 기술되어 있다.

반응식 A 및 B를 참조로 상술된 방법들은 임의로 그리고 독립적으로 화학식 XX의 화합물의 Ts 그룹을 탈보호시켜 화학식 IA의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 Ts 그룹의 탈보호를 위한 임의의 적합한 조건이 본 발명에 사용될 수 있다. 구체적인 예시의 조건들은 하기 실시예에 기술되어 있다. 탈토실화

(de-tosylation)에 의해 R¹이 -H인 화학식 IA의 화합물들이 생성될 수 있다. 필요한 경우, R¹ 위치를 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 알킬화하여 R¹이 C₁₋₆ 알킬인 화학식 IA의 화합물들을 형성할 수 있다.

[1199] 화학식 A, B, C1 및 C2의 화합물들 및 NH₂R⁴는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 구체적인 예시의 합성 방법들은 하기 실시예에 기술되어 있다. 예를 들면, 화학식 C1의 화합물은 반응식 C에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다: 화학식 D의 화합물과 화학식 E의 화합물을 예컨대 Pd(PPh₃)₄의 존재하에 반응시켜 화학식 F의 화합물을 생성할 수 있다. 이후, 화학식 F의 화합물을 적합한 조건하에, 예를 들면 메타-클로로퍼벤조산으로 처리함으로써 산화시켜 화학식 C의 화합물을 형성할 수 있다(예를 들면, 반응식 44에 대한 실시예에서 기술된 상세한 실험 내용을 참조한다).

[1200] 반응식 C



[1201]

[1202] 정의 및 일반적인 용어

[1203] 본 발명의 목적상, 화학적 원소들은 원소 주기율표(CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 제75판)에 따라 식별된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 제5판, Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기술되어 있으며, 상기 문헌들의 전문은 본원 명세서에 참조로 인용된다.

[1204] 본원 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물들은, 아래에 일반적으로 설명되거나 본 발명의 특정 부류, 하위부류 및 종으로 예시된 바와 같이, 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 구절 "임의로 치환된"은 구절 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환하여 사용할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 선행되거나 선행되지 않은 용어 "치환된"은 주어진 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼이 특정 치환체의 라디칼로 대체되는 것을 의미한다. 달리 지시가 없다면, 임의로 치환된 그룹은 해당 그룹의 각각의 치환가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있다. 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체는 각각의 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 용어 "임의로 치환된"이 목록 앞에 나오는 경우, 상기 용어는 해당 목록에서 후속되는 치환가능한 그룹들에 모두 적용된다. 치환체 라디칼 또는 구조가 "임의로 치환된"이라고 확인 또는 정의되지 않은 경우, 상기 치환체 라디칼 또는 구조는 치환되지 않는다. 예를 들면, X가 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬 또는 페닐인 경우, X는 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬 또는 임의로 치환된 페닐 중 어느 하나일 수 있다. 마찬가지로, 용어 "임의로 치환된"이 목록 뒤에 나오는 경우, 상기 용어는 달리 언급이 없다면 선행 목록에서 치환가능한 그룹들 모두에 적용된다. 예를 들면, X가 C₁₋₃ 알킬 또는 페닐이고, 여기서 X는 J^x에 의해 임의로 그리고 독립적으로 치환된다고 한다면, C₁₋₃ 알킬과 페닐이 둘 다 J^x에 의해 임의로 치환될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, H, 할로젠, NO₂, CN, NH₂, OH 또는 OCF₃와 같은 그룹들은 치환가능한 그룹이 아니다.

[1205] 본원 명세서에서 사용된 용어 "이하"란 0 또는 상기 용어 앞에 오는 수와 같거나 그보다 더 작은 임의의 정수를 나타낸다. 예를 들면, "3 이하"란 0, 1, 2 및 3 중 어느 하나를 의미한다. 본원 명세서에 기술된 바와 같이, 원자들의 특정된 수 범위는 그 범위 내의 임의의 정수를 포함한다. 예를 들면, 1개 내지 4개의 원자를 갖는 그룹은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 원자를 가질 수 있다.

[1206] 본 발명에 의해 예상되는 치환체들 및 치환체들의 조합의 선택은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유도하는 것들이다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "안정한"이란 화합물들이 이들의 제조, 검측 및 특정 하계는 이들의 회수, 정제, 및 본원 명세서에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 사용 조건에서 실질적으로 변하

지 않는다는 것을 의미한다. 몇몇 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 40℃ 이하의 온도에서 수분 또는 다른 화학적 반응 조건의 부재하에 일주일 이상 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다. 안정한 구조를 유도하는 치환체들의 선택 및 조합만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당업자들에게 명백할 것이며 불필요한 실험없이 결정될 수 있다.

[1207] 본원 명세서에서 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족은 아닌, 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형의 탄화수소쇄를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 그룹은 1개 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 지방족 그룹은 선형 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹일 수 있다. 구체예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 2급-부틸, 비닐, n-부테닐, 에티닐, 및 3급-부틸 및 아세틸렌이 포함된다.

[1208] 본원 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된 "알킬", "알케닐" 또는 "알킬닐"은 각각 아래에서 설명되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 몇몇 양태에서, "알킬"은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 몇몇 양태에서, "알케닐"은 C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알케닐이다. 몇몇 양태에서, "알킬닐"은 C₂-C₆ 알킬닐 또는 C₂-C₄ 알킬닐이다.

[1209] 용어 "사이클로지방족"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클릭")은 3개 내지 14개의 탄소 원자를 갖는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비-방향족의 탄소만을 함유한 환 시스템을 의미한다. 몇몇 양태에서, 탄소 원자의 수는 3개 내지 10개이다. 다른 양태에서, 탄소 원자의 수는 4개 내지 7개이다. 또 다른 양태에서, 탄소 원자의 수는 5개 또는 6개이다. 상기 용어는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭의, 융합된, 스피로 또는 브릿징된 카보사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한, 상기 카보사이클릭 환이 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 "융합"될 수 있고 상기 카보사이클릭 환에 라디칼 또는 부착 점이 존재하는 폴리사이클릭 환 시스템도 포함한다. "융합된" 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함한다. 브릿징된 바이사이클릭 그룹은 3개 또는 4개의 이웃하는 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함한다. 스피로 바이사이클릭 환 시스템은 하나의 환 원자를 공유한다. 사이클로지방족 그룹의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹이 포함된다. 구체예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로헥실, 사이클로프로페닐 및 사이클로부틸이 포함된다.

[1210] 본원 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클"(또는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭" 또는 "비-방향족 헤테로사이클")은, 3개 내지 14개의 환 원자를 갖고, 이중 하나 이상의 환 탄소는 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자에 의해 대체되며, 당해 시스템 중의 각 환은 3개 내지 7개의 구성원을 함유하는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비-방향족 환 시스템을 의미한다. 몇몇 양태에서, 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 당해 환 내에 N, S 및 O로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함한다. 다른 양태에서, 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 당해 환 시스템 내에 N, S 및 O로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 포함한다. 또 다른 양태에서, 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 당해 환 시스템 내에 N 및 O로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 포함한다. 상기 용어는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭의, 융합된, 스피로 또는 브릿징된 헤테로사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한, 상기 헤테로사이클릭 환이 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 융합될 수 있고 상기 헤테로사이클릭 환 상에 라디칼 또는 부착 점이 존재하는 폴리사이클릭 환 시스템도 포함한다. 헤테로사이클의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 피페리딘, 피페리진, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 아제파닐, 디아제파닐, 트리아제파닐, 아조카닐, 디아조카닐, 트리아조카닐, 옥사졸리딘, 이소자졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 옥사조카닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 티아조카닐, 벤즈이미다졸로닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 모르폴리노, 예를 들면, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 1-피라졸리딘, 3-피라졸리딘, 4-피라졸리딘, 5-피라졸리딘, 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 4-피페리딘, 2-티아졸리딘, 3-티아졸리딘, 4-티아졸리딘, 1-이미다졸리딘

닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조티올라닐, 벤조티디아닐, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-오닐 및 1,3-디하이드로이미다졸-2-오닐이 포함된다.

[1211] 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시", "아릴옥시알킬" 또는 "헤테로아릴"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"(또는 "아릴환" 또는 "아릴 그룹")은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 방향족 환 시스템을 둘 다 나타낸다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환" 또는 "아릴 그룹"과 상호교환하여 사용할 수 있다.

[1212] "카보사이클릭 방향족 환" 그룹은 탄소 환 원자(통상적으로 6개 내지 14개)만을 가지며, 페닐과 같은 모노사이클릭 방향족 환, 및 둘 이상의 카보사이클릭 방향족 환이 서로 융합된 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템을 포함한다. 예로는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실이 포함된다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "카보사이클릭 방향족 환" 또는 "카보사이클릭 방향족"의 범위 내에는, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환(카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 "융합된" 그룹, 예를 들면, 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸도 포함되며, 여기서 라디칼 또는 부착 점은 상기 방향족 환 상에 존재한다.

[1213] 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 그룹", "방향족 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족 그룹"은 5개 내지 14개의 구성원을 갖는 헤테로방향족 환 그룹을 의미하며, 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 및 모노사이클릭 방향족 환이 하나 이상의 다른 방향족 환에 융합된 폴리사이클릭 방향족 환을 포함한다. 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 환 헤테로원자를 갖는다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴"의 범위 내에는, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환(카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 "융합된" 그룹도 포함되며, 여기서 라디칼 또는 부착 점은 상기 방향족 환 상에 존재한다. 예를 들면, 본원 명세서에서 사용된, 바이사이클릭 6,5 헤테로방향족 환은 6원의 헤테로방향족 환이 제2의 5원 환에 융합된 환이며, 여기서 라디칼 또는 부착 점은 상기 6원의 환 상에 존재한다. 헤테로아릴 그룹의 예로는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 티아디아졸릴(예를 들면, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 벤즈이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예: 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 이소퀴놀리닐(예: 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴놀리닐)이 포함된다.

[1214] 본원 명세서에서 사용된, "사이클로", "사이클릭", "사이클릭 그룹" 또는 "사이클릭 잔기"는 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 모노-, 바이- 및 트리-사이클릭 환 시스템을 포함하며, 이들 각각은 앞서 정의되었다.

[1215] 본원 명세서에서 사용된, "바이사이클릭 환 시스템"은 2개의 환을 형성하는 8원 내지 12원(예를 들면, 9원, 10원 또는 11원)의 구조를 포함하며, 여기서 상기 2개의 환은 적어도 하나의 원자(예를 들면, 2개의 원자)를 공유로 갖는다. 바이사이클릭 환 시스템은 바이사이클로지방족(예: 바이사이클로알킬 또는 바이사이클로알케닐), 바이사이클로헤테로지방족, 바이사이클릭 카보사이클릭 아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴을 포함한다.

[1216] 본원 명세서에서 사용된, "브릿징된 바이사이클릭 환 시스템"은 환들이 브릿징되어 있는 바이사이클릭 헤테로사이클로지방족 환 시스템 또는 바이사이클릭 사이클로지방족 환 시스템을 의미한다. 브릿징된 바이사이클릭 환 시스템의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아다만타닐, 노르보르나닐, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.2.3]노닐, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.03,7]노닐이 포함된다. 브릿징된 바이사이클릭 환 시스템은 알킬(카복시알킬, 하이드록시알킬 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 카보사이클릭 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, (카보사이클릭 아릴)옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복

시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, (카보사이클릭 아릴)카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캡토, 알킬설파닐, 설펝시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소 또는 카바모일과 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[1217] 본원 명세서에서 사용된, "브릿지(bridge)"는 분자의 2개의 상이한 부분을 연결시키는 결합 또는 원자 또는 원자들의 비분지쇄를 의미한다. 브릿징된를 통해 연결된 2개의 원자(반드시 그러한 것은 아니지만 보통은 2개의 3급 탄소 원자)를 "브릿지헤드(bridgehead)"로 나타낸다.

[1218] 본원 명세서에서 사용된 용어 "스피로"는 2개의 환 사이에 하나의 원자(보통은 4급 탄소)를 유일한 공동 원자로서 갖는 환 시스템을 의미한다.

[1219] 용어 "환 원자"는 방향족 그룹, 사이클로알킬 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 환 내에 존재하는 C, N, O 또는 S와 같은 원자이다.

[1220] 방향족 그룹 내의 "치환가능한 환 원자"는 수소 원자에 결합된 탄소 또는 질소 환 원자이다. 수소는 적합한 치환체 그룹으로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 용어 "치환가능한 환 원자"는 2개의 환이 융합될 때에 공유된 질소 또는 탄소 환 원자들은 포함하지 않는다. 또한, "치환가능한 환 원자"는 탄소 또는 질소 환 원자들이 수소 이외의 잔기에 이미 부착되어 있는 구조의 경우 상기 탄소 또는 질소 환 원자들도 포함하지 않는다.

[1221] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 규소; 4급화된 형태의 임의의 염기성 질소; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환가능한 질소, 예를 들면 N(3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리딘에서와 같이) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리딘에서와 같이) 포함)를 의미한다.

[1222] 본원 명세서에서 사용된 바와 같이, 임의로 치환된 아르알킬은 알킬 부분과 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원 명세서에서 사용된 바와 같이, 임의로 치환된 아르알킬은 아릴 부분에서 임의로 치환된다.

[1223] 몇몇 양태에서, 지방족 또는 헤테로지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 또는 헤테로지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소 상의 적합한 치환체는 앞서 열거된 것들, 예를 들면 J^A , J^B , J^{C1} , J^{D1} 및 J^{E1} 의 정의에서 열거된 것들로부터 선택된다. 기타의 적합한 치환체로는 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 적합한 것으로 열거된 것들이 포함되며, 추가로 다음의 것들이 포함된다: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^*$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHCO}_2$ (알킬), $=\text{NNHSO}_2$ (알킬) 또는 $=\text{NR}^*$, 여기서 R^* 은 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된다. R^* 의 지방족 그룹 상의 임의의 치환체는 NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 지방족), $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 지방족) $_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH , $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 지방족), $\text{O}(\text{할로 } \text{C}_{1-4} \text{ 지방족})$ 또는 할로(C_{1-4} 지방족)으로부터 선택되며, 여기서 R^* 의 상기 C_{1-4} 지방족 그룹은 각각 치환되지 않는다.

[1224] 몇몇 양태에서, 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소 상의 임의의 치환체로는 앞서 사용된 것들, 예를 들면 J^B , J^{D1} 및 J^{E1} 의 정의에서 사용된 것들이 포함된다. 기타의 적합한 치환체로는 $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 또는 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ 가 포함되고; 여기서 R^+ 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 $-\text{O}(\text{Ph})$, 임의로 치환된 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, 임의로 치환된 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$; 임의로 치환된 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 2개의 독립적인 R^+ 가, 각각의 R^+ 그룹이 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원의 헤테로사이클릴, 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원의 사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. R^+ 의 지방족 그룹 또는 페닐 환 상의 임의의 치환체는

NH₂, NH(C₁₋₄ 지방족), N(C₁₋₄ 지방족)₂, 할로젠, C₁₋₄ 지방족, OH, O(C₁₋₄ 지방족), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 지방족), O(할로 C₁₋₄ 지방족) 또는 할로(C₁₋₄ 지방족)으로부터 선택되고, 여기서 R⁺의 상기 C₁₋₄ 지방족 그룹은 각각 치환되지 않는다.

[1225]

몇몇 양태에서, 카보사이클릭 아릴(아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등 포함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등 포함) 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소 원자 상의 적합한 치환체는 앞서 열거된 것들, 예를 들면 J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} 및 J^{E1}의 정의에서 열거된 것들로부터 선택된다. 기타의 적합한 치환체로는, 할로젠; -R⁰; -OR⁰; -SR⁰; 1,2-메틸렌디옥시; 1,2-에틸렌디옥시; R⁰로 임의로 치환된 페닐(Ph); R⁰로 임의로 치환된 -O(Ph); R⁰로 임의로 치환된 -(CH₂)₁₋₂(Ph); R⁰로 임의로 치환된 -CH=CH(Ph); -NO₂; -CN; -N(R⁰)₂; -NR⁰C(O)R⁰; -NR⁰C(S)R⁰; -NR⁰C(O)N(R⁰)₂; -NR⁰C(S)N(R⁰)₂; -NR⁰CO₂R⁰; -NR⁰NR⁰C(O)R⁰; -NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂; -NR⁰NR⁰CO₂R⁰; -C(O)C(O)R⁰; -C(O)CH₂C(O)R⁰; -CO₂R⁰; -C(O)R⁰; -C(S)R⁰; -C(O)N(R⁰)₂; -C(S)N(R⁰)₂; -OC(O)N(R⁰)₂; -OC(O)R⁰; -C(O)N(OR⁰)R⁰; -C(NOR⁰)R⁰; -S(O)₂R⁰; -S(O)₃R⁰; -SO₂N(R⁰)₂; -S(O)R⁰; -NR⁰SO₂N(R⁰)₂; -NR⁰SO₂R⁰; -N(OR⁰)R⁰; -C(=NH)-N(R⁰)₂; 또는 -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁰이 포함되고; 여기서 R⁰는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 치환되지 않은 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐, -O(Ph) 또는 -CH₂(Ph)로부터 선택되거나, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 2개의 독립적인 R⁰이, 각각의 R⁰ 그룹이 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원의 헤테로사이클릭, 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원의 사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. R⁰의 지방족 그룹 상의 임의의 치환체는 NH₂, NH(C₁₋₄ 지방족), N(C₁₋₄ 지방족)₂, 할로젠, C₁₋₄ 지방족, OH, O(C₁₋₄ 지방족), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 지방족), O(할로 C₁₋₄ 지방족), 또는 할로 C₁₋₄ 지방족, CHO, N(CO)(C₁₋₄ 지방족) 또는 C(O)N(C₁₋₄ 지방족)으로부터 선택되고, 여기서 R⁰의 상기 C₁₋₄ 지방족 그룹은 각각 치환되지 않는다.

[1226]

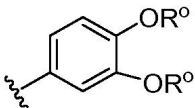
환 질소 상에서 치환되고 환 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된 비-방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 환은 N 치환된이라고 한다. 예를 들면, N 알킬 피페리딘 환은 당해 피페리딘 환의 2, 3 또는 4 위치에서 분자의 나머지 부분에 부착되어 있고 환 질소하에 알킬 그룹으로 치환되어 있다. 환 질소 상에서 치환되고 제2의 환 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된 피라지닐과 같은 비-방향족 질소 함유 헤테로사이클릭 환은 N' 치환된-N-헤테로사이클이라고 한다. 예를 들면, N' 아실 N-피라지닐 그룹은 하나의 환 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되고 제2의 환 질소 원자에서 아실 그룹으로 치환된다.

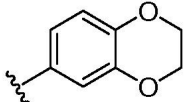
[1227]

본원 명세서에서 사용된 용어 "불포화된"은 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[1228]

상술된 바와 같이, 몇몇 양태에서, 2개의 독립적인 R⁰(또는 R⁺, 또는 본원 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 문자)는, 각각의 문자가 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원의 헤테로사이클릭, 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원의 사이클로알킬 환을 형성할 수 있다. 2개의 독립적인 R⁰(또는 R⁺, 또는 본원 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 문자)이 각각의 문자가 결합되어 있는 원자(들)와 함께 형성한 환의 예로는, (a) 2개의 독립적인 R⁰(또는 R⁺, 또는 본원 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 문자)이 동일한 원자에 결합되어 있고 해당 원자와 함께 형성한 환, 예를 들면, N(R⁰)₂에서 2개의 R⁰이 질소 원자와 함께 형성한 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 또는 모르폴린-4-일 그룹; 및 (b) 2개의 독립적인 R⁰(또는 R⁺, 또는 본원 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 문자)이 상이한 원자들에 결합하여 해당 원자들 둘다와 함께

형성한 환, 예를 들면, 페닐 그룹이 2개의 OR^0 로 치환된 에서, 이들 2개의 R^0 이 이들이 결합되

어 있는 산소 원자들과 함께 형성한 융합된 6원 산소 함유 환 이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 2개의 독립적인 R^0 (또는 R^+ , 또는 본원 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 문자)은 각각의 문자가 결합된 원자(들)와 함께 기타의 각종 환을 형성할 수 있으며, 상술된 예들에 제한되지 않는다는 것을 이해할 것이다.

[1229] 몇몇 양태에서, 알킬 또는 지방족쇄에는 다른 원자 또는 그룹이 임의로 개재될 수 있다. 이는, 알킬 또는 지방족쇄의 메틸렌 단위가 상기 다른 원자 또는 그룹으로 임의로 대체됨을 의미한다. 이러한 원자 또는 그룹의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, Q^1 , Y^1 , Q^2 및 Q^3 의 정의에서 열거된 것들이 포함된다. 추가의 예로는 $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ 가 포함되며, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같다.

[1230] 본원 명세서에서 사용된, "아미노" 그룹은, R^X 및 R^Y 가 각각 독립적으로, $-H$, C_1-C_6 지방족, C_{3-7} 비-방향족 카보사이클, 5원 또는 6원의 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 또는 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클(이들 각각은 본원 명세서에서 독립적으로 정의되어 있으며 임의로 치환된다)인 $-NR^X R^Y$ 를 의미한다. 상기 카보사이클, 카보사이클릭 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클에 대한 적합한 치환체로는 각각 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_6 알킬, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 가 포함되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 상기 C_1-C_6 지방족(C_1-C_6 알킬 포함)에 대한 적합한 치환체로는 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 5원 또는 6원의 비-방향족 헤테로사이클 및 C_3-C_7 카보사이클이 포함되고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고, 상기 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클 및 카보사이클은 각각 임의로 그리고 독립적으로, 상기 R^X 및 R^Y 로 표시된 카보사이클, 카보사이클릭 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클에 대해 기술된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 몇몇 양태에서, R^X 및 R^Y 는 각각 독립적으로, $-H$, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 또는 임의로 치환된 C_{3-8} 비-방향족 카보사이클이다. 몇몇 양태에서, R^X 및 R^Y 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이다. 몇몇 양태에서, R^X 및 R^Y 는 각각 독립적으로, $-H$, 또는 치환체인 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 아미노 그룹의 예로는 $-NH_2$, 지방족 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 아릴아미노가 포함된다. 본원 명세서에서 사용된, "지방족 아미노" 그룹은, R^X 가 상술된 바와 같이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이고; R^Y 가 $-H$, 또는 상술된 바와 같이 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹인 $-NR^X R^Y$ 를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된, "알킬아미노" 그룹은

R^X 가 상술된 바와 같이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 그룹인 $-NHR^X$ 를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된, "디알킬아미노" 그룹은, R^X 및 R^Y 가 각각 독립적으로 상술된 바와 같이 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 그룹인 $-NR^X R^Y$ 를 의미한다. 본원 명세서에서 사용된, "아릴아미노" 그룹은, R^X 가 5원 또는 6원의 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^Y 가 -H 또는 5원 또는 6원의 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴(여기서, 상기 카보사이클릭 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 각각 독립적으로 상술된 바와 같이 임의로 치환된다)인 $-NR^X R^Y$ 를 의미한다. 용어 "아미노"가 말단 그룹이 아닌 경우(예: 알킬카보닐아미노), 이는 $-NR^X$ -로 표시된다. R^X 는 상기 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다. 하나의 양태에서, 아미노 그룹은 $-NH_2$ 또는 지방족 아미노이다. 또 다른 양태에서, 아미노 그룹은 $-NH_2$, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다. 또 다른 양태에서, 아미노 그룹은 $-NH_2$ 또는 아릴아미노이다. 또 다른 양태에서, 아미노 그룹은 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[1231] 본원 명세서에서 사용된, "아미도"는 "아미노카보닐"과 "카보닐아미노"를 둘 다 포함한다. 이들 용어들은 단독으로 사용되거나 또 다른 그룹과 함께 사용될 때, 말단에서 사용되는 경우 $N(R^X R^Y)-C(O)-$ 또는 $R^Y C(O)-N(R^X)-$, 및 내부에 사용되는 경우 $-C(O)-N(R^X)-$ 또는 $-N(R^X)-C(O)-$ 와 같은 아미도 그룹을 의미하며, 여기서 R^X 및 R^Y 는 상기 정의된 바와 같다. 아미도 그룹의 예로는 알킬아미도(예: 알킬카보닐아미노 또는 알킬카보닐아미노 또는 알킬아미노카보닐), (헤테로사이클로지방족)아미도, (헤테로아르알킬)아미도, (헤테로아릴)아미도, (헤테로사이클로알킬)알킬아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (사이클로알킬)알킬아미도 또는 사이클로알킬아미도가 포함된다. 몇몇 양태에서, 아미도 그룹은 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 몇몇 양태에서, 아미도 그룹은 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로겐, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OCO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다.

[1232] 본원 명세서에서 사용된, "우레아" 그룹은 구조 $-NR^X-CO-NR^Y R^Z$ 를 의미하고, "티오우레아" 그룹은 말단에서 사용되는 경우 구조 $-NR^X-CS-NR^Y R^Z$, 및 내부에서 사용되는 경우 구조 $-NR^X-CO-NR^Y-$ 또는 $-NR^X-CS-NR^Y-$ 를 의미하고, 여기서 R^X , R^Y 및 R^Z 는 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.

[1233] 본원 명세서에서 사용된, "아실" 그룹은 포르밀 그룹 또는 $R^X-C(O)-$ (예를 들면, "알킬카보닐"이라고도 불리우는 $-알킬-C(O)-$)를 의미하고, 여기서 R^X 및 "알킬"은 앞서 정의되었다. 아실 그룹의 예로는 아세틸 및 피발로일이 있다.

[1234] 본원 명세서에서 사용된, "카복시" 그룹은 말단 그룹으로서 사용된 경우 $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$; 또는 내부 그룹으로서 사용된 경우 $-OC(O)-$ 또는 $-C(O)O-$ 를 의미하고, 여기서 R^X 는 상기 정의된 바와 같다.

[1235] 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시" 또는 "알코올 잔기"는 $-OH$ 를 의미한다.

[1236] 본원 명세서에서 사용된, 카복시라는 용어에 포함되는 "알콕시카보닐"은 단독으로 사용되거나 또 다른 그룹과 함께 사용되는 경우 $(알킬-O)-C(O)-$ 와 같은 그룹을 의미한다.

[1237] 본원 명세서에서 사용된, "카보닐"은 $-C(O)-$ 를 의미한다.

- [1238] 본원 명세서에서 사용된, "옥소"는 =O를 의미한다.
- [1239] 본원 명세서에서 사용된 용어 "알콕시" 또는 "알킬티오"는 산소("알콕시", 예: -O-알킬) 또는 황("알킬티오", 예: -S-알킬) 원자를 통해 분자에 부착된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미한다.
- [1240] 본원 명세서에서 사용된 용어 "할로젠", "할로" 및 "할(hal)"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [1241] 본원 명세서에서 사용된 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 또는 -C≡N을 의미한다.
- [1242] 용어 "알콕시알킬", "알콕시알케닐", "알콕시지방족" 및 "알콕시알콕시"는 각각의 경우, 하나 이상의 알콕시 그룹으로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다.
- [1243] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족" 및 "할로알콕시"는 각각의 경우, 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 이 용어는 -CF₃ 및 -CF₂CF₃과 같은 퍼플루오르화 알킬 그룹을 포함한다.
- [1244] 용어 "시아노알킬", "시아노알케닐", "시아노지방족" 및 "시아노알콕시"는 각각의 경우, 하나 이상의 시아노 그룹으로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 몇몇 양태에서, 시아노알킬은 (NC)-알킬-이다.
- [1245] 용어 "아미노알킬", "아미노알케닐", "아미노지방족" 및 "아미노알콕시"는 각각의 경우, 하나 이상의 아미노 그룹으로 치환된 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미하고, 여기서 아미노 그룹은 상기 정의된 바와 같다. 몇몇 양태에서, 아미노지방족은 하나 이상의 -NH₂ 그룹으로 치환된 C1-C6 지방족 그룹이다. 몇몇 양태에서, 아미노알킬은 구조 (R^XR^Y)N-알킬-(여기서, R^X 및 R^Y는 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같다)을 의미한다. 몇몇 특정 양태에서, 아미노알킬은 하나 이상의 -NH₂ 그룹으로 치환된 C1-C6 알킬이다. 몇몇 특정 양태에서, 아미노알케닐은 하나 이상의 -NH₂ 그룹으로 치환된 C1-C6 알케닐이다. 몇몇 양태에서, 아미노알콕시는 -O(C1-C6 알킬)(여기서, 상기 알킬 그룹은 하나 이상의 -NH₂ 그룹으로 치환된다)이다.
- [1246] 용어 "하이드록시알킬", "하이드록시지방족" 및 "하이드록시알콕시"는 각각의 경우, 하나 이상의 -OH 그룹으로 치환된 알킬, 지방족 또는 알콕시를 의미한다.
- [1247] 용어 "알콕시알킬", "알콕시지방족" 및 "알콕시알콕시"는 각각의 경우, 하나 이상의 알콕시 그룹으로 치환된 알킬, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 예를 들면, "알콕시알킬"은 (알킬-O)-알킬-과 같은 알킬 그룹을 의미하며, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [1248] 용어 "카복시알킬"은 하나 이상의 카복시 그룹으로 치환된 알킬을 의미하며, 여기서 알킬 및 카복시는 상기 정의된 바와 같다.
- [1249] 몇몇 양태에서, 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노 그룹(예: R⁶, R⁷, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b 및 R^c)은 각각 독립적으로 -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -NH(C₃-C₆ 카보사이클), -N(C₁-C₆ 알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆ 알킬)(C₃-C₆ 카보사이클)이며, 여기서 상기 알킬 및 카보사이클 그룹은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되며; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 카복시 그룹(예: R⁶, R⁷, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b 및 R^c)은 각각 독립적으로 -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)O(C₃-C₆ 카보사이클), -OC(O)(C₃-C₆ 카보사이클) 또는 -CO₂H이고, 여기서 상기 알킬 및 카보사이클 그룹은 각각 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -OCO(C₁-C₄ 알킬), -CO(C₁-C₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬) 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미도 그룹(예: R⁶, R⁷, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b 및 R^c)은 각각 독립적으로 -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -NHC(O)(C₃-C₆ 카보사이클), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₃-C₆ 카보사이클), -C(O)NH(C₃-C₆ 카보사이클), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)(C₃-C₆ 카보사이클) 또는 -C(O)NH₂이

고, 여기서 상기 알킬 및 카보사이클 그룹은 각각 임의로 그리고 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되며; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노알킬 그룹(예: R^8 , R^9 및 R'')은 각각 독립적으로, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 아미노 그룹으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹이고; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노알콕시 그룹(예: R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R , R' 및 R'')은 각각 독립적으로, 알킬 그룹이 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 아미노 그룹으로 치환된 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 그룹이다.

[1250]

몇몇 양태에서, 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노 그룹(예: R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b 및 R^c)은 각각 독립적으로 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되며; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 카복시 그룹(예: R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b 및 R^c)은 각각 독립적으로 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되며; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노 그룹(예: R^6 , R^7 , J^{E1} , R , R' , R'' , R^* , R^a , R^b 및 R^c)은 각각 독립적으로 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 그룹들은 각각, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 그리고 독립적으로 치환되며; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노알킬 그룹(예: R^8 , R^9 및 R'')은 각각 독립적으로, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 아미노 그룹으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹이고; 상기 화학식 I 내지 VI 및 XIA 내지 XIV의 문자들에 대한 설명에서 언급된 아미노알콕시 그룹(예: R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R , R' 및 R'')은 각각 독립적으로, 알킬 그룹이 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 아미노 그룹으로 치환된 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 그룹이다.

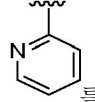
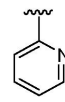
[1251]

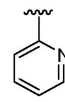
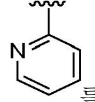
본원 명세서에 사용된 용어 "보호 그룹" 및 "보호성 그룹"은 상호교환하여 사용할 수 있으며, 다수의 반응 부위를 가진 화합물에서 하나 이상의 목적하는 관능 그룹을 일시적으로 차단하는 데 사용되는 성분을 의미한다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 다음의 특징들 중 하나 이상 또는 특정하게는 이들 모두를 갖는다: a) 양호한 수율로 관능 그룹에 선택적으로 첨가되어 보호된 기질을 제공하고, b) 상기 보호된 기질은 하나 이상의 다른 반응 부위에서 일어나는 반응에 안정하며, c) 재생된 탈보호 관능 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거될 수 있다. 당업자가 이해하게 되듯이, 몇몇 경우, 상기 시약은 화합물 내의 다른 반응 그룹들을 공격하지 않는다. 다른 경우, 상기 시약은 또한 화합물 내의 다른 반응 그룹들과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌[참조: Greene, T.W., Wuts, P.G., "Protective Groups in Organic Synthesis", 제3판, John Wiley & Sons, New York: 1999 (및 본 문헌의 기타 판)]에 기술되어 있으며, 상기 문헌의 전문은 본원 명세서에 참조로 인용된다. 본원 명세서에 사용된 용어 "질소 보호 그룹"이란 다관능성 화합물에서 하나 이상의 목적하는 질소 반응 부위를 일시적으로 차단하는 데 사용되는 성분을 의미한다. 바람직한 질소 보호 그룹도 상기 보호 그룹에 대해 예시된 특성들을 가지며, 특정한 대표적 질소 보호 그룹은 또한 문헌[Chapter 7, Greene, T.W., Wuts, P.G., "Protective Groups in Organic Synthesis", 제3판, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 기술

되어 있으며, 상기 문헌의 전문은 본원 명세서에 참조로 인용된다.

[1252] 본원 명세서에서 사용된 용어 "전위가능한(displaceable) 잔기" 또는 "이탈 그룹"은 본원 명세서에 정의된 바와 같은 지방족 또는 방향족 그룹과 관계가 있고 친핵체에 의한 친핵성 공격에 의해 전위될 수 있는 그룹을 의미한다.

[1253] 달리 명시되지 않는 한, 본원 명세서에 나타난 구조는 당해 구조의 모든 이성질체 형태(예: 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스-트랜스, 형태이성질체 및 회전이성질체)를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 하나의 이성질체만이 특정하게 도시되어 있더라도, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태이성질체가 본 발명에 포함된다. 당업자가 이해하게 되듯이, 치환체는 임의의 회전



가능한 결합 주위로 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들면,  로 나타난 치환체는 또한  를 나타낸다.

[1254] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스, 형태이성질체 및 회전이성질체 혼합물이 본 발명의 범위에 속한다.

[1255] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태가 본 발명의 범위에 속한다.

[1256] 추가로, 달리 명시되지 않는 한, 본원 명세서에 나타난 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 유일한 차이점인 화합물도 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물도 본 발명의 범위에 속한다. 예를 들면, R^2 에 상응하는 위치에서 -D를 갖는 화학식 I 내지 VI(예: 화학식 I, IA, II, III, IV, V 및 VI) 및 화학식 XIA 내지 XIV(예: 화학식 XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII 및 XIV)의 화합물도 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 분석에서의 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다. 이러한 화합물, 특히 중수소 동족체는 치료에도 유용할 수 있다.

[1257] 용어 "결합" 및 "부재"는 상호교환하여 사용되며, 어느 그룹이 존재하지 않는다는 것을 나타낸다.

[1258] 본 발명의 화합물들은 본원 명세서에서 이들의 화학적 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 정의된다. 화합물이 화학적 구조와 화학 명칭 둘 다에 의해 언급되고, 상기 화학적 구조와 화학 명칭이 상충하는 경우에는, 화학적 구조가 화합물 식별의 결정 인자이다.

[1259] 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 포접화합물(clathrate), 프로드럭 및 기타 유도체

[1260] 본원 명세서에 기술된 화합물들은 유리된 형태, 또는 적절한 경우 염으로서 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 이들 염이 특히 흥미로운데, 그 이유는 이들이 후술되는 화합물들을 의료 목적으로 투여하는 데 유용하기 때문이다. 약제학적으로 허용되지 않는 염은 제조 공정에서, 단리 및 정제 목적으로, 및 몇몇 경우, 본 발명의 화합물 또는 이의 중간체의 입체이성질체 형태를 분리하는 용도에 유용하다.

[1261] 본원 명세서에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단 범위 내에서, 독성, 자극, 알레르기 반응 등과 같은 부적절한 부작용 없이 합리적인 이익/유해 비율로 사람 및 하등 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물의 염을 의미한다.

[1262] 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 문헌[참조: S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에는 약제학적으로 허용되는 염이 상세하게 기술되어 있으며, 상기 문헌은 본원 명세서에 참조로 인용된다. 본원 명세서에 기술된 화합물들의 약제학적으로 허용되는 염으로는 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들이 포함된다. 이들 염들은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 반응계 내에서 제조될 수 있다.

[1263] 본원 명세서에 기술된 화합물이 염기성 그룹 또는 충분히 염기성인 생물동배체(bioisostere)를 함유하는 경우, 산 부가염은, 1) 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 단리시킴으로써 제조될 수 있다. 실제로, 산 부가염은 사용하기에 더 편리할 수 있으며, 염의 사용은 유리 염기 형태의 사용과 마찬가지로이다.

[1264] 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은

무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산과 아미노 그룹이 함께 형성한 염, 또는 이온 교환법과 같은 당업계에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성한 염이 있다. 그 밖의 약제학적으로 허용되는 염으로는 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠설포산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부틸산염, 캄포르산염, 캄포르설포산염, 시트르산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 디글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설포산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글리콜산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포산염, 락토비온산염, 락트산염, 라우르산염, 라우릴황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 살리실산염, 스테아르산염, 석신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔설포산염, 운데칸산염, 발레르산염 등이 포함된다.

[1265] 본원 명세서에 기술된 화합물이 카복시 그룹 또는 충분히 산성인 생물동배체를 함유하는 경우, 염기 부가염은, 1) 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 단리시킴으로써 제조될 수 있다. 실제로, 염기 부가염의 사용이 더 편리할 수 있으며, 염 형태의 사용은 본질적으로 유리 산 형태의 사용과 마찬가지로이다. 적합한 염기로부터 유도된 염으로는 알칼리 금속(예: 나트륨, 리튬 및 칼륨)염, 알칼리 토금속(예: 마그네슘 및 칼슘)염, 암모늄염 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염이 포함된다. 본 발명은 본원 명세서에 기술된 화합물들의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화도 예상한다. 이러한 4급화에 의해 수용성 또는 유용성 또는 수분산성 또는 유분산성 생성물이 수득될 수 있다.

[1266] 염기 부가염으로는 약제학적으로 허용되는 금속염 및 아민염이 포함된다. 적합한 금속염으로는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 바륨염, 아연염, 마그네슘염 및 알루미늄염이 포함된다. 나트륨염 및 칼륨염이 통상적으로 바람직하다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염으로는, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4급화 암모늄 및 아민 양이온을, 할로겐화물, 수산화물, 카복실산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설포산염 및 아릴 설포산염과 같은 짝이온과 함께 사용하여 형성한 염이 포함된다. 적합한 무기 염기 부가염은 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연 등을 포함하는 금속 염기들로부터 제조된다. 적합한 아민 염기 부가염은 독성이 낮고 의료 용도에 허용될 수 있다는 이유로 의약 화학에서 빈번하게 사용되고 있는 아민들로부터 제조된다. 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸수산화암모늄, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민, 데하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산, 디사이클로헥실아민 등.

[1267] 그 밖의 산 및 염기도, 그 자체는 약제학적으로 허용되지 않더라도, 본원 명세서에 기술된 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 이들의 산 또는 염기 부가염을 수득함에 있어서의 중간체로서 유용한 염을 제조하는 데 사용될 수 있다.

[1268] 본 발명은 상이한 약제학적으로 허용되는 염들의 혼합물/배합물 및 또한 유리 형태의 화합물들과 약제학적으로 허용되는 염들의 혼합물/배합물도 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[1269] 본원 명세서에 기술된 화합물들 이외에도, 이들 화합물들의 약제학적으로 허용되는 용매화물(예: 수화물) 및 포집화합물도 본원 명세서에서 식별되는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 조성물 중에 사용될 수 있다.

[1270] 본원 명세서에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 용매화물"은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매 분자가 본원 명세서에 기술된 화합물 중 하나에 연합되어 형성된 용매화물이다. 용매화물이란 용어는 수화물(예: 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

[1271] 본원 명세서에서 사용된 용어 "수화물"은 비공유적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는, 본원 명세서에 기술된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[1272] 본원 명세서에서 사용된 용어 "포집화합물"은 게스트 분자(예: 용매 또는 물)가 포집되어 있는 공간(예: 채널)을 함유하는 결정 격자 형태의, 본원 명세서에 기술된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[1273] 본원 명세서에 기술된 화합물들 이외에도, 이들 화합물들의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭도 본원 명세서에서 식별되는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 조성물 중에 사용될 수 있다.

- [1274] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은 수용자에게 투여되었을 때 본원 명세서에 기술된 화합물 또는 이의 억제 활성 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본원 명세서에 기술된 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체 또는 이의 염을 의미한다. 특히 유리한 유도체 또는 프로드럭은 이러한 화합물을 환자에게 투여할 경우 본 발명의 화합물의 생체이용율을 증가시키거나(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈중에 보다 쉽게 흡수되도록 함으로써), 또는 모 화합물에 대한 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 증진시키는 것들이다.
- [1275] 본원 명세서에 사용된 용어 "프로드럭"은, 달리 명시되지 않는 한, 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)하에서 본원 명세서에 기술된 화합물을 제공하도록 가수분해, 산화 또는 달리 반응할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 이러한 생물학적 조건하에서 반응될 때 활성이 될 수 있거나, 이들은 반응하지 않은 형태에서 활성을 가질 수 있다. 본 발명에서 고려되는 프로드럭의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 생물가수분해성 아미드, 생물가수분해성 에스테르, 생물가수분해성 카바산염, 생물가수분해성 탄산염, 생물가수분해성 우레이드 및 생물가수분해성 인산염 동족체와 같은 생물가수분해성 잔기들을 포함하는 본 발명의 화합물의 동족체 또는 유도체가 포함된다. 프로드럭의 기타 예로는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 본원 명세서에 기술된 화합물들의 유도체들이 포함된다. 프로드럭은 통상적으로는 잘 알려져 있는 방법들, 예를 들면, 문헌 [참조: BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]에 기술된 방법 등을 사용하여 제조될 수 있다.
- [1276] "약제학적으로 허용되는 유도체"는 이를 필요로 하는 환자에게 투여되었을 때 본원 명세서에 달리 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 부가물 또는 유도체이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에스테르 및 이러한 에스테르의 염이 포함된다.
- [1277] 본원 명세서에 기술된 화합물들의 약제학적으로 허용되는 프로드럭으로는, 제한 없이, 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속염 및 설포네이트 에스테르가 포함된다.
- [1278] 약제학적 조성물
- [1279] 본원 명세서에 기술된 화합물들은 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명은 본원 명세서에 기술된 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용되는 담체로는, 예를 들면, 목적하는 투여 형태에 적합하게 선택되고 통상의 약제학적 실무에 부합되는 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체가 포함된다.
- [1280] "유효량"은 "치료적 유효량" 및 "예방적 유효량"을 포함한다. 용어 "치료적 유효량"은 인플루엔자에 감염된 환자에서 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하고/하거나 완화시키는 데 효과적인 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고/하거나 인플루엔자 바이러스 감염 유행의 가능성이나 규모를 실질적으로 감소시키는 데 효과적인 양을 의미한다. 유효량의 구체예는 '기재된 화합물들의 용도'라는 제목의 항목에 상술되어 있다.
- [1281] 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 화합물들의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분들을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 대상에게 투여되었을 때 생체적합성, 예를 들면, 비독성, 비염증성 또는 비면역성이어야 하거나 기타 원치않는 반응 또는 부작용이 없어야 한다. 표준 약제학적 제형화 기술들을 사용할 수 있다.
- [1282] 본원 명세서에서 사용된 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 원하는 특정 투여형에 적합한 임의의 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 조성물의 제형화에 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술들이 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에 기재되어 있다. 통상의 담체 매질이 어떤 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 당해 약제학적으로 허용되는 조성물의 다른 임의의 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 등에 의해 본원 명세서에 기술된 화합물들과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는, 통상의 담체 매질의 사용은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 사료된다. 본원 명세서에서 사용된 용어 "부작용"은 요법제

(예: 예방제 또는 치료제)의 원치않는 효과 및 부정적인 효과를 포함한다. 부작용은 항상 원치않는 효과이지만, 원치않는 효과가 반드시 부정적인 것은 아니다. 요법제(예: 예방제 또는 치료제)로부터의 부정적 효과는 유해하거나 불쾌하거나 위험할 수 있다. 부작용으로는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 열, 오한, 무기력, 위장 독성(위와 장의 궤양 및 침식 포함), 메스꺼움, 구토, 신경독성, 신독성, 신장 독성(유두상 괴사 및 만성 간질성 신염과 같은 상태 포함), 간 독성(혈청 간 효소 수준 상승 포함), 골수독성(백혈구 감소, 골수억제, 혈소판 감소 및 빈혈 포함), 구강 건조, 금속성 맛, 임신기 연장, 쇠약, 졸림, 통증(근육통, 골통증 및 두통 포함), 탈모, 무력증, 현기증, 추체외 증상, 정좌불능, 심혈관 장애 및 성기능 장애가 포함된다.

[1283] 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온 교환기, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예: 사람 혈청 알부민), 완충 물질들(예: 트윈 80, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트 포함), 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질(예: 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 또는 아연염), 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 양모지; 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 이의 유도체; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약용 왁스와 같은 부형제; 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열성 물질 제거수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 완충 용액이 포함되며, 뿐만 아니라 라우릴 황산나트륨 및 스테아르산 마그네슘과 같은 기타 비독성의 상용성 윤활제, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 향신제, 보존제 및 산화방지제도 조제자의 판단에 따라 당해 조성물에 존재할 수 있다.

[1284] 투여 방법

[1285] 상술된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물들은 치료하고자 하는 감염의 중증도에 따라, 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말제, 연고 또는 점적제로서), 구강(경구 또는 비강 스프레이로서) 등으로 사람 또는 다른 동물에 투여될 수 있다.

[1286] 경구용 액체 투여형으로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 유액, 미세유액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 포함된다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여형은 당업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향신제와 같은 보조제도 포함할 수 있다.

[1287] 주사 제제, 예를 들면, 무균성의 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하는 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액, 현탁액 또는 유액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 불휘발성 오일을 사용할 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 사용된다.

[1288] 주사 제형은, 예를 들면, 세균 거름 필터를 통해 여과시키거나, 사용 전에 무균수 또는 다른 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 무균성 고체 조성물의 형태에 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[1289] 본원 명세서에 기술된 화합물의 효능을 지속시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 낮은 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 당해 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다. 주사용 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물과 중합체의 비율 및 사

용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 데포 주사 제형은 또한 체조직과 상용될 수 있는 리포솜 또는 미세유액 중에 화합물을 포집함으로써 제조된다.

[1290] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 특정하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체를 본원 명세서에 기술된 화합물과 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이다.

[1291] 경구용 고체 투여형으로는 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여 형태에서는 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예컨대 카복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산나트륨 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 함께 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 완충제도 포함할 수 있다.

[1292] 유사한 형태의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐제 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 피복물 및 셸, 예를 들면, 장용 피복물 및 약제 제형화 기술에 잘 알려져 있는 다른 피복물을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들은 또한 임의로 지연된 방식으로 활성 물질(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 형태의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐제 내의 충전제로서 사용될 수 있다.

[1293] 활성 화합물들은 또한 앞서 언급된 하나 이상의 부형제를 갖는 미세캡슐화 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 피복물 및 셸, 예를 들면, 장용 피복물, 방출 조절용 피복물 및 약제 제형화 기술에 잘 알려져 있는 다른 피복물을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여형에서는 활성 화합물을 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 투여형은 또한, 통상의 실무에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 기타의 타정 조제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 당해 투여형은 완충제도 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들은 또한 임의로 지연된 방식으로 활성 물질(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.

[1294] 본원 명세서에 기술된 화합물들의 국소 또는 경피용 투여형으로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 활성 성분을 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 보존제 또는 완충액과 혼합한다. 안과용 제형, 점안액 및 점안액도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 사료된다. 추가로, 본 발명은 체내에 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 용도를 포함한다. 이러한 투여형은 화합물을 적합한 매질에 용해시키거나 분산시켜서 제조한다. 또한 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 흡수 증진제를 사용할 수 있다. 속도는 속도 조절용 멤브레인을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절할 수 있다.

[1295] 본원 명세서에 기술된 조성물들은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비강, 구강, 질 또는 이식 저장기를 통해 투여될 수 있다. 본원 명세서에 사용된 용어 "비경구"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개강내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 특정하게는, 당해 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.

[1296] 본원 명세서에 기술된 조성물들의 무균성 주사 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하는 당업계에 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 또한 비경구 투여될 수 있는 무독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균성의 불휘발성 오일도 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이

목적에 의해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한 임의의 무자극성 불휘발성 오일을 사용할 수 있다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세라이드 유도체는 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태와 같은 약제학적으로 허용되는 천연 오일과 마찬가지로 주사 제제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 카복시메틸 셀룰로오스와 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 유액 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여 형태의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제도 함유할 수 있다. 트윈 및 스팬과 같은 통상적으로 사용되는 다른 계면활성제와, 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 증진제도 제형화의 목적으로 사용될 수 있다.

[1297] 본원 명세서에 기술된 약제학적 조성물들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하는 경구 투여될 수 있는 임의의 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 이에 제한되는 것은 아니지만 락토오스 및 옥수수 전분이 포함된다. 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제도 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여에 유용한 희석제로는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 경구용 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분을 유화 및 현탁제와 함께 배합한다. 필요에 따라, 특정한 감미제, 풍미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다.

[1298] 대안적으로, 본원 명세서에 기술된 약제학적 조성물들은 직장용 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비자극성 비히클과 함께 성분을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[1299] 본원 명세서에 기술된 약제학적 조성물들은 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환과 같이 치료의 표적이 국소 적용에 의해 쉽게 접근될 수 있는 부위 또는 장기를 포함하는 경우에는 국소 투여될 수도 있다. 적합한 국소 제형이 이들 각각의 부위 또는 장기에 대해 용이하게 제조된다.

[1300] 하부 장관을 위한 국소 적용은 직장용 좌약 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형에 유효할 수 있다. 국소 경피 패치도 사용될 수 있다.

[1301] 국소 투여를 위해, 당해 약제학적 조성물들은 하나 이상의 담체에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 국소 투여를 위한 담체로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화성 왁스 및 물이 포함된다. 대안적으로, 당해 약제학적 조성물들은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 포함된다.

[1302] 안내 용도를 위해, 당해 약제학적 조성물들은 벤질알코올 클로라이드와 같은 방부제가 함유되거나 함유되지 않은, pH 조절된 등장성 무균 염수 중의 미분 현탁액, 또는 특정하게는 pH 조절된 등장성 무균 염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안내 용도를 위해, 당해 약제학적 조성물들은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[1303] 당해 약제학적 조성물들은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물들은 약제학적 제형화 업계에서 잘 알려진 기술들에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 높이기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[1304] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물들은 단위 투여형으로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투여형"은 치료받고 있는 대상을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하는 것으로, 각각의 단위는, 임의로 적합한 약제학적 담체와 함께, 목적하는 치료 효과를 제공하도록 산출된 예정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여형은 1일 1회 용량이거나 1일 다회(예: 1일 약 1회 내지 4회 또는 그 이상) 용량 중의 하나일 수 있다. 1일 다회 용량이 사용되는 경우, 단위 투여형은 각 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[1305] 실시예

[1306] 화합물의 제조

[1307] 화학식 I 내지 VI(예: 화학식 I, IA, II, III, IV, V 및 VI) 및 화학식 XIA 내지 XIV(예: 화학식 XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII 및 XIV)의 화합물들을 포함하는, 본원 명세서에 기술된 화합물들은 당업계에 공지된 임의의

적합한 방법, 예를 들면, 제WO 2005/095400호 및 제WO 2007/084557호에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 도 3aa 내지 도 8b에 도시된 화합물들은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 제WO 2005/095400호 및 제WO 2007/084557호 및 후술되는 예시적 합성법들에 의해 제조될 수 있다. 특히, 도 8a와 도 8b에 도시된 화합물들은 제WO 2005/095400호 및 제WO 2007/084557호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 이하, 화학식 I 내지 VI 및 화학식 XIA 내지 XIV의 특정한 예시 화합물들의 합성을 설명한다. 일반적으로, 화학식 I 내지 VI 및 화학식 XIA 내지 XIV의 화합물은, 임의로는 임의의 목적하는 적절한 변형과 함께, 이들 합성법들에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

[1308] 일반적 분석 방법

[1309] 본원 명세서에서 사용된 용어 RT(min)는 해당 화합물과 관련된 LCMS 체류 시간(단위: 분)을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 보고된 체류 시간을 획득하는 데 사용된 방법은 다음과 같다:

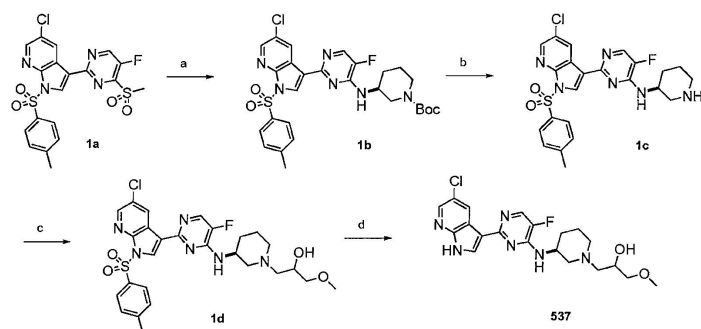
[1310] 컬럼: YMC-Pack Pro Cig, 50mm×4.6mm id

[1311] 구배: 10-95 % 메탄올/H₂O. 유속: 1.5ml/분. UV-vis 검출.

[1312] 화합물의 합성 및 확인 방법

[1313] 이하, 화학식 I 내지 VI(예: 화학식 I, IA, II, III, IV, V 및 VI) 및 화학식 XIA 내지 XIV(예: 화학식 XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII 및 XIV)의 특정한 예시적 화합물들의 합성에 대해 설명한다. 특정한 구체적 화합물들의 NMR 및 질량 분석 데이터는 표 1 내지 5에 요약되어 있다.

[1314] 반응식 1



[1315]

[1316] (a) (S)-1-Boc-3-아미노피페리딘, ⁱPr₂NEt, DMF, 90°C; (b) TFA, CH₂Cl₂ (c) 2-(메톡시메틸)옥시란, EtOH, 마이크로웨이브, 140°C (d) 1N LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120°C

[1317] (S)-3-급-부틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(1b)의 형성

[1318] DMF(32ml) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설포닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘 (1a)(3.5g, 7.5mmol) 및 3-급-부틸 (3S)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(1.8g, 9.0mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(2.6ml, 15.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75분간 90°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH₄Cl 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고(3회), 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-10% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 목적 생성물(1b)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1319] LCMS RT = 4.6 (M+1) 601.5, (M-1) 599.6.

[1320] (S)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(1c)의 형성

[1321] CH₂Cl₂(30ml) 중의 3-급-부틸 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트(1b)(2.1g, 3.5mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(20ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 75분간 교반시킨 후, 혼합물을 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 1N 수산화나트륨 용액으로 중화시켰다. 수성 상을 분리하고, EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 상들

을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켜 목적 생성물(1c)을 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 2.5, Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.1, 11.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H) and 1.63 - 1.50 (m, 2H) ppm. LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.5, (M-1) 499.5.

[1322]

1-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-2-올(1d)의 형성

[1323]

에탄올 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(1c)(0.20g, 0.40mmol)의 용액에 2-(메톡시메틸)옥시란(0.04mL, 0.40mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 5분간 140℃로 가열하였다. 반응물을 증발 건조하고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 목적 생성물(1d)을 수득하였다.

[1324]

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.19 (d, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 1H) and 1.23 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 2.4 (M+1) 589.6.

[1325]

1-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-2-올(537)의 형성

[1326]

THF 중의 1-[(3S)-3-[[2-(5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-피페리딜]-3-메톡시-프로판-2-올(1d)(0.15g, 0.24mmol)의 용액에 1N LiOH 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 5분간 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수성 상을 EtOAc(2회)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 고체를 실리카 겔 크로마토그래피(5-20% MeOH:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 목적 생성물(537)을 백색 고체로서 수득하였다.

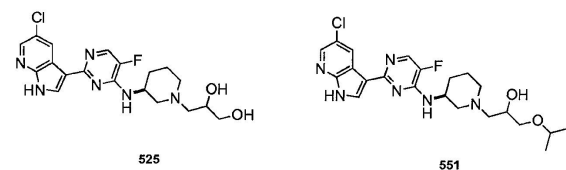
[1327]

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H) and 1.23 - 1.15 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.6 (M+1) 435.5.

[1328]

화합물(537)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들을 후술한다:

[1329]



[1330]

3-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로판-1,2-디올(525)

[1331]

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) and 1.45 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.5 (M+1) 421.5.

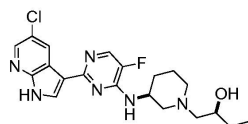
[1332]

1-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-이소프로폭시프로판-2-올(551)

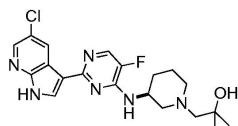
[1333]

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43 - 2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (M, 1H) and 1.10 - 0.99 (m, 6H). LCMS RT = 1.7 (M+1) 463.4, (M-1) 461.5.

[1334]



538



546

[1335]

[1336] (S)-1-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-올(538)

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 2.80 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 2H) and 0.96 - 0.85 (m, 3H) ppm.

[1337]

LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.6.

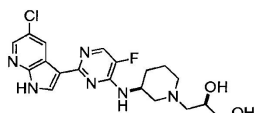
[1338]

(S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올(546)

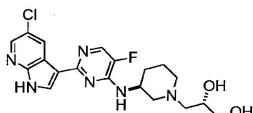
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 1.94 - 1.70 (m, 4H) and 1.27 (s, 6H) ppm.

[1339]

LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.5.



588



587

[1340]

[1341] (R)-3-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로판-1,2-디올(588)

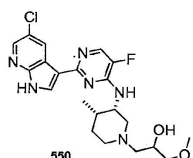
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.8, 5.2, 5.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H) and 1.46 - 1.43 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.5 (M+1) 421.4. LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.3.

[1342]

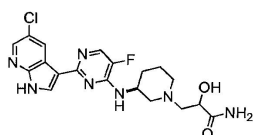
[1343] (S)-3-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로판-1,2-디올(587)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H) and 1.49 - 1.39 (m, 1H) ppm.

[1344]



550



603

[1345]

[1346] 1-((3S,4S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-2-올(550)

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H) and 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS RT = 1.6 (M+1) 449.5.

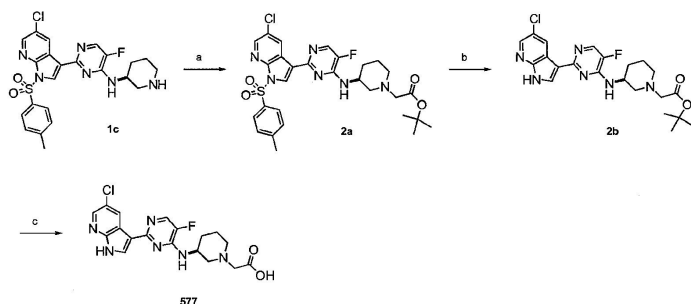
[1347]

[1348] 3-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2-하이드록시프로판아미드(603)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* = 3.5, 7.6 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 1.71 (s, 3H) and 1.51 - 1.44 (m, 2H) ppm.

[1349]

[1350] 반응식 2



[1351]

[1352] (a) 3급-부틸브로모아세테이트, Na₂CO₃, DMF (b) 1N LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120℃, 10분 (c) TFA, CH₂Cl₂

[1353] (S)-3급-부틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(2a)의 형성

[1354] DMF 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(1c)(0.25g, 0.50mmol)의 용액에 3급-부틸브로모아세테이트(0.08ml, 0.55mmol) 및 Na₂CO₃(0.11g, 0.99mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 수득된 걸쭉한 백색 침전물을 NaCl 포화 수용액으로 희석하고, 물로 세척하였다. 백색 고체를 CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-5% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 목적 생성물(2a)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 1H) and 1.36 (s, 9H) ppm.

[1355] LCMS RT = 2.8 (M+1) 615.6, (M-1) 613.6.

[1356] (S)-3급-부틸 2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에타노에이트(2b)의 형성

[1357] THF 중의 3급-부틸 2-[(3S)-3-[[2-(5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-피페리딜]아세테이트(2a)(0.27g, 0.44mmol)의 용액에 1N LiOH 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc, 이어서 20% 이소프로판올/CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 생성물(2b)은 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1358] LCMS RT = 2.0 (M+1) 461.5.

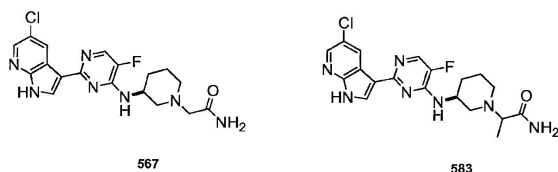
[1359] (S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄산(577)의 형성

[1360] CH₂Cl₂(4ml) 중의 3급-부틸 2-[(3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-피페리딜]아세테이트(2b)(0.12g, 0.26mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(4ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 희석하고, 수득된 백색 침전물을 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하여 목적 생성물(577)을 트리플루오로아세트산염으로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H) and 1.69 - 1.60 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.9 (M+1) 405.4.

[1361]

[1362] 화합물(577)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



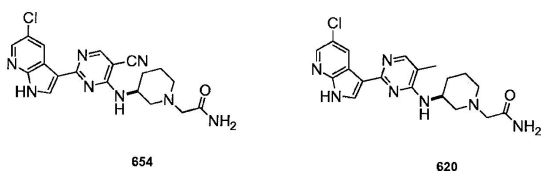
[1363]

[1364] (S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄아미드(567)

[1365]

[1366] 2-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로판아미드(583)

[1367]



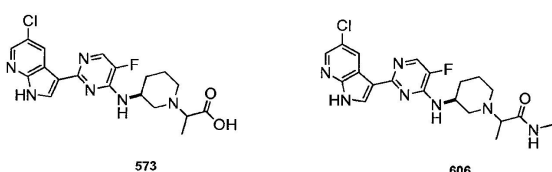
[1368]

[1369] (S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-시아노피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄아미드(654)

[1370]

[1371] (S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄아미드(620)

[1372]



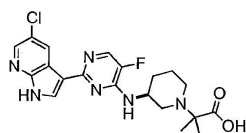
[1373]

[1374] 2-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로판산(573)

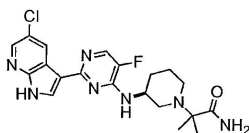
[1375]

[1376] 2-((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-N-메틸프로판아미드(606)

[1377]



590



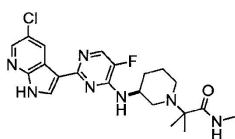
598

(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판산(590)

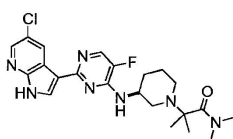
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H) ppm. LCMS (M+1) 433.4.

(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판아미드(598)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 432.4.



599



600

(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-N,2-디메틸프로판아미드(599)

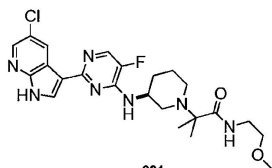
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, *J* = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H) and 1.19 (s, 6H) ppm.

LCMS (M+1) 433.4.

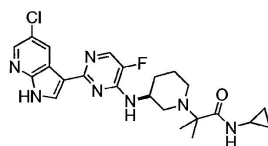
(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-N,N,2-트리메틸프로판아미드(600)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.39 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.15 (dd, *J* = 3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 1H) and 1.28 (s, 6H) ppm.

LCMS (M+1) 460.5.



601



602

(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)-2-메틸프로판아미드(601)

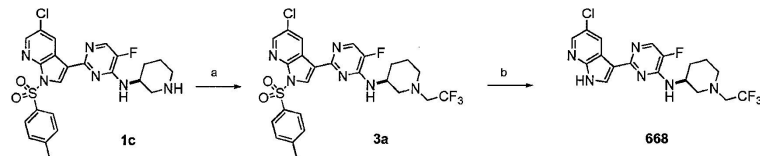
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.37 (s, 1H) and 1.20 (s, 6H) ppm..

(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-N-사이클로프로필-2-메틸프로판아미드(602)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.89 – 1.85 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.61 – 1.55 (m, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.68 – 0.63 (m, 2H) and 0.44 – 0.40 (m, 2H) ppm.

LCMS (M+1) 472.4.

반응식 3



(a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CCl}_3$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF (b) 1N LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120°C, 10분

(S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(3a)의 형성

DMF(1.5ml) 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(1c)(0.17g, 0.34mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리클로로메탄설포네이트(0.19g, 0.68mmol)를 첨가한 후, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.24ml, 1.36mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 염수에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적 생성물(3a)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 2H) and 1.51 – 1.40 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4.6 (M+1) 583.4, (M-1) 581.4.

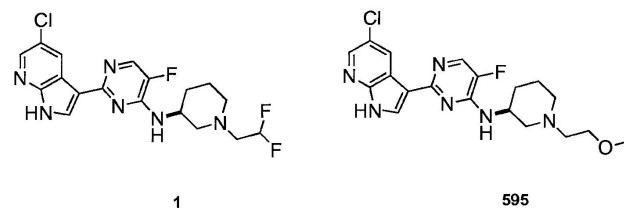
(S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(668)의 형성

THF 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(3a)(0.10g, 0.18mmol)의 용액에 1M LiOH 용액(0.90ml, 0.90mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 120°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc, 이어서 20% 이소프로판올/ CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH: CH_2Cl_2)를 통해 정제하여 목적 생성물(1339)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.16 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 2H) and 1.50 – 1.38 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.5 (M+1) 429.4, (M-1) 427.4.

화합물(668)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:

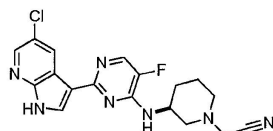


(S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(1)의 합성

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) and 1.45 (m, 1H) ppm.
LCMS RT = 2.7 (M+1) 411.4, (M-1) 409.4.

(S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-N-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(595)

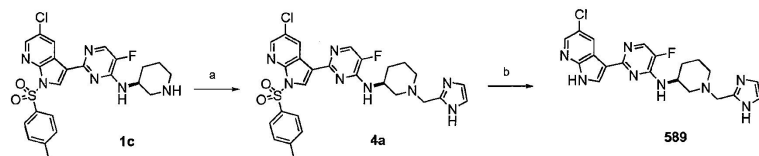
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H) and 1.48 - 1.35 (m, 1H) ppm.
LCMS RT = 1.7 (M+1) 405.4, (M-1) 403.4.



(S)-2-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄니트릴(669)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 2H) and 1.49 - 1.40 (m, 1H) ppm.; LCMS RT = 2.3 (M+1) 386.1, (M-1) 384.2.

반응식 4



(a) 1H-이미다졸-2-카브알데하이드, Na(OAc)₃BH, HOAc, 1,2-디클로로에탄, 60℃ (b) 1N LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120℃, 10분

(S)-N-(1-((1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-3-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(4a)의 형성

1,2-디클로로에탄(2ml) 중의 2-[5-클로로-1-(*p*-톨릴설포닐)피롤로[5,4-*b*]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(1c)(0.16g, 0.32mmol)의 용액에 1H-이미다졸-2-카브알데하이드(0.03g, 0.36mmol)를 첨가한 후, 아세트산 2방울 및 Na(OAc)₃BH(0.10g, 0.49mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하였다. 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 생성물(4a)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.00 - 6.80 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 18.9, 13.8 Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 2H) and 1.45 - 1.30 (m, 1H) ppm.

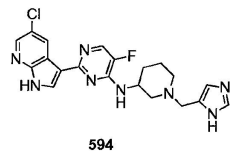
(S)-N-(1-((1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-3-일)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(589)의 형성

THF(2.5ml) 중의 2-[5-클로로-1-(*p*-톨릴설포닐)피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-1-(1H-이미다졸-2-일메틸)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(4a)(0.08g, 0.13mmol)의 용액에 1M LiOH 용액(0.67ml, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 120℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염

수로 회석하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출한 후, 20% 이소프로판올/ CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켜 목적 생성물(589)을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H) and 1.51 - 1.40 (m, 1H) ppm.
LCMS RT = 1.6 (M+1) 427.4.

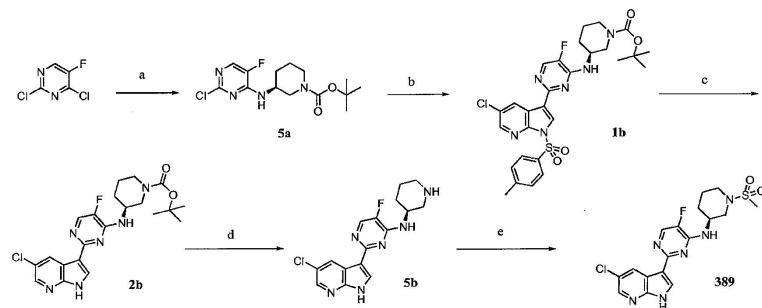
화합물(589)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



N-(1-((1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-3-일)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(594)

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 11.86 - 11.77 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H) and 1.51 - 1.35 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 1.6 (M+1) 427.4, (M-1) 425.4.

반응식 5A



(a) 3급-부틸 (3S)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 염기, 2-프로판올, 80°C (b) 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘, DME/ H_2O , K_2CO_3 , 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐(0), 90°C (c) NaOMe/MeOH (d) 이소프로판올/HCl (e) 메탄설포닐 클로라이드, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 /DMF

3급-부틸 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-카복실레이트(5a)의 형성

이소프로판올(80ml) 중의 3급-부틸 (3S)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(8.1g, 40.4mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘(6.6g, 39.8mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민(9.0ml, 51.7mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C 로 승온시키고, 17시간 동안 교반시켰다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. 유기 층을 물로 분배하고, 층들을 분리시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(5a)을 수득하였다.

LCMS RT = 3.3 (M+1) 331.1.

3급-부틸 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트(1b)의 형성

DME(15ml) 및 H_2O (5ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(1.8g, 4.2mmol) 및 3급-부틸 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-

1-카복실레이트(5a)(1.2g, 3.7mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.7g, 12.1mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분간 질소로 퍼징하였다. 혼합물에 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)(0.2g, 0.2mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3일간 90℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc/ H_2O 로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고($MgSO_4$), 여과 및 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(1b)을 수득하였다.

[1432] LCMS RT = 4.6 (M+1) 601.2.

[1433] 3급-부틸 (3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[5,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트(2b)의 형성

[1434] 메탄올(10ml) 중의 3급-부틸 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트(1b)(0.93g, 1.55mmol)의 용액에 메톡시화나트륨(1M 용액 10ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃로 승온시켰다. 30분간 교반시킨 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 층들을 분리하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고($MgSO_4$), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(2b)을 수득하였다.

[1435] LCMS RT = 2.8 (M+1) 447.2.

[1436] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(5b)의 형성

[1437] 이소프로판올(3ml) 중의 3급-부틸 (3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[5,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트(2b)(0.45g, 1.01mmol)의 현탁액에 프로판-2-올 하이드로클로라이드(5M 용액 1.5ml, 7.500mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 승온시키고, 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하였다. 수득된 조 생성물(5b)은 추가의 정제 없이 사용되었다.

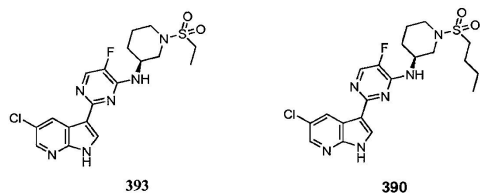
[1438] LCMS RT = 1.5 (M+1) 347.1.

[1439] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(389)의 형성

[1440] CH_2Cl_2 (1.4ml) 및 DMF(0.30ml) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(5b)(0.04g, 0.11mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민(0.30ml, 1.70mmol)을 첨가한 후, 메탄설포닐 클로라이드(0.02g, 0.20mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, DMSO 1ml에 용해시키고, 제조용 HPLC(0.1% 포름산암모늄- H_2O /아세트니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(389)을 수득하였다.

[1441] LCMS RT = 1.8 (M+1) 425.3.

[1442] 화합물(389)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



[1443] 393

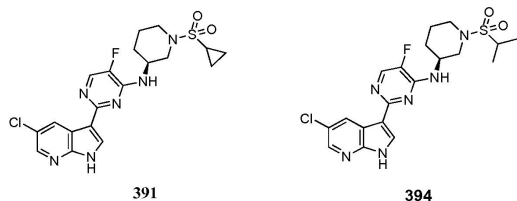
390

[1444] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(에틸설포닐)피페리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(93)

[1445] LCMS RT = 1.8 (M+1) 439.3.

[1446] (S)-N-(1-(부틸설포닐)피페리딘-3-일)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(90)

[1447] LCMS RT = 2.1 (M+1) 467.3.



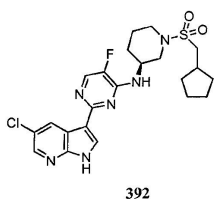
[1448]

[1449] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(391)

[1450] LCMS RT = 1.9 (M+1) 451.3.

[1451] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(이소프로필설포닐)-피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(394)

[1452] LCMS RT = 1.9 (M+1) 453.3.

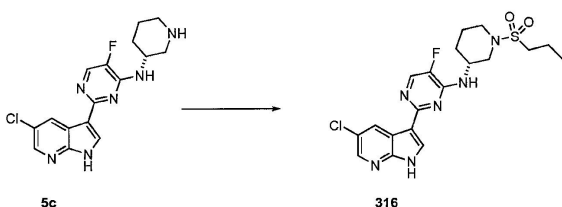


[1453]

[1454] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로펜틸메틸설포닐)피페리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(392)

[1455] LCMS RT = 2.3 (M+1) 493.5.

[1456] 반응식 5B



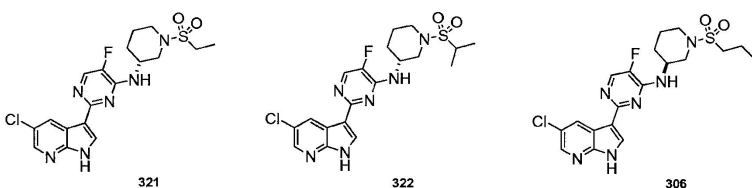
[1457]

[1458] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(프로필설포닐)피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(316)의 형성

[1459] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}(8\text{ml})$ 10:1 혼합물 중의 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(5c)(0.40g, 1.15mmol)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.60ml, 3.46mmol)를 첨가한 후, 1-프로판설포닐 클로라이드(0.13ml, 1.15mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 수득된 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA- H_2O /아세트니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(316)을 수득하였다.

[1460] LCMS RT = 2.5 (M+1) 453.3.

[1461] 화합물(316)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



[1462]

[1463] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(에틸설포닐)피페리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(3

21)

[1464] LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.1.

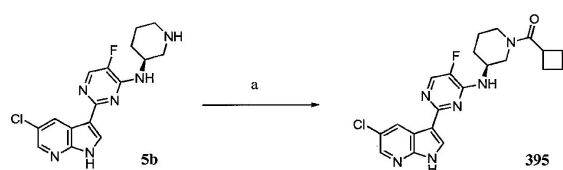
[1465] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(이소프로필설포닐)-피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(322)

[1466] LCMS RT = 2.9 (M+1) 453.1.

[1467] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(프로필설포닐)-피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(306)

[1468] LCMS RT = 2.9 (M+1) 453.2.

[1469] 반응식 5C



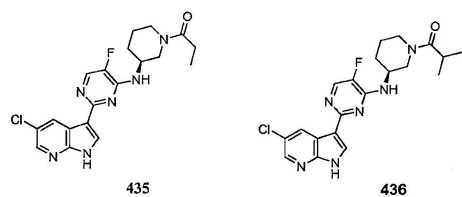
[1470] (a) 사이클로부탄카보닐 클로라이드, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$

[1472] (S)-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)(사이클로부틸)메탄온(395)의 형성

[1473] CH_2Cl_2 (1.40mℓ) 및 DMF(300μℓ) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(5b)(0.04g, 0.11mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민(0.30mℓ, 1.70mmol)을 첨가한 후, 사이클로부탄카보닐 클로라이드(0.01g, 0.12mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, DMSO 1mℓ에 용해시키고, 제조용 HPLC(0.1% 포름산암모늄- H_2O /아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(395)을 수득하였다.

[1474] LCMS RT = 1.9 (M+1) 429.3.

[1475] 화합물(395)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:

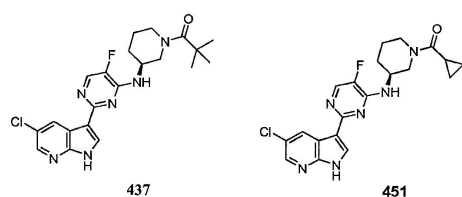


[1476] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온(435)

[1478] LCMS RT = 1.8 (M+1) 403.4.

[1479] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온(436)

[1480] LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.4.



[1481] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2,2-디

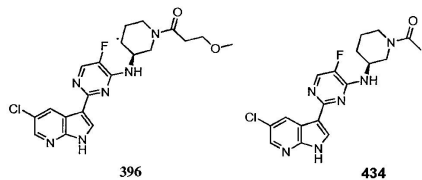
메틸프로판-1-온(437)

[1483] LCMS RT = 2.0 (M+1) 431.4.

[1484] (S)-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)(사이클로프로필)메탄온(451)

[1485] LCMS RT = 1.8 (M+1) 415.4.

[1486]



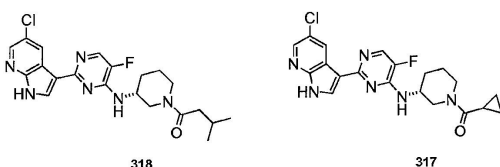
[1487] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(396)

[1488] LCMS RT = 1.7 (M+1) 433.3.

[1489] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄온(434)

[1490] LCMS RT = 1.6 (M+1) 389.4.

[1491]



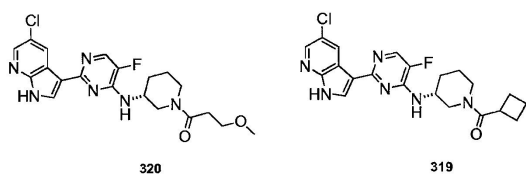
[1492] (R)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온(318)

[1493] LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.1.

[1494] (R)-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)(사이클로프로필)메탄온(317)

[1495] LCMS RT = 2.7 (M+1) 415.1.

[1496]



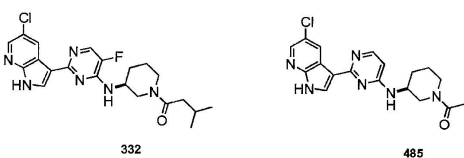
[1497] (R)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(320)

[1498] LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.1.

[1499] (R)-(3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)(사이클로부틸)메탄온(319)

[1500] LCMS RT = 2.8 (M+1) 429.1.

[1501]

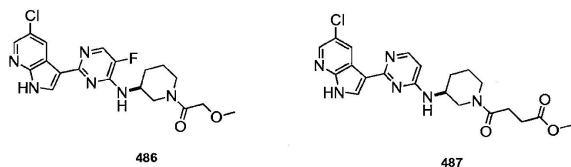


[1502] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온(332)

[1503] LCMS RT = 2.0 (M+1) 431.2.

[1504] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)에탄온(485)

[1505] LCMS RT = 1.9 (M+1) 371.5.



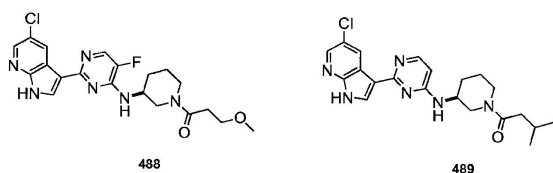
[1506]

[1507] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄온(486)

[1508] LCMS RT = 1.9 (M+1) 401.5.

[1509] (S)-메틸 4-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-4-옥소부타노에이트(487)

[1510] LCMS RT = 2.0 (M+1) 443.9.



[1511]

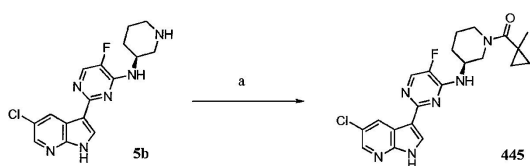
[1512] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(488)

[1513] LCMS RT = 1.9 (M+1) 415.5.

[1514] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온(489)

[1515] LCMS RT = 2.1 (M+1) 413.5.

[1516] 반응식 5D



[1517]

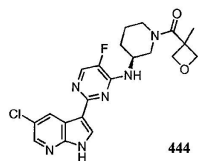
[1518] (a) 1-메틸사이클로프로판-1-카복실산, EDAC-HCl, HOBT, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

[1519] (S)-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)(1-메틸사이클로프로필)메탄온(445)의 형성

[1520] CH₂Cl₂(1.4mℓ) 및 DMF(0.3mℓ) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(5b)(0.04g, 0.10mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민(0.3mℓ, 1.72mmol)을 첨가한 후, 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 하이드로클로라이드(0.02g, 0.12mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.02g, 0.12mmol) 및 1-메틸사이클로프로판-1-카복실산(0.01g, 0.12mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 농축시키고, DMSO 1mℓ에 용해시키고, 제조용 HPLC(0.1% 포름산암모늄-H₂O/아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(445)을 수득하였다.

[1521] LCMS RT = 2.1 (M+1) 429.5.

[1522] 화합물(445)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 동족체들:

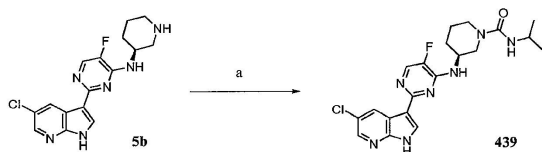


[1523]

[1524] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온(444)

[1525] LCMS RT = 1.7 (M+1) 445.4.

[1526] 반응식 5E



[1527]

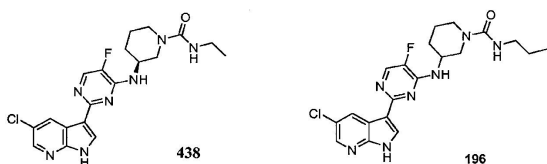
[1528] (a) 이소시아나토프로판, i Pr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

[1529] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-이소프로필피페리딘-1-카복사미드(439)의 형성

[1530] CH₂Cl₂(1.4mℓ) 및 DMF(0.3mℓ) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(5b)(0.042g, 0.100mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민(0.300mℓ, 1.720mmol)을 첨가한 후, 이소시아나토프로판(0.120mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, DMSO 1mℓ에 용해시키고, 제조용 HPLC(0.1% 포름산암모늄-H₂O/아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(439)을 수득하였다.

[1531] LCMS RT = 1.8 (M+1) 432.4.

[1532] 화합물(439)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



[1533]

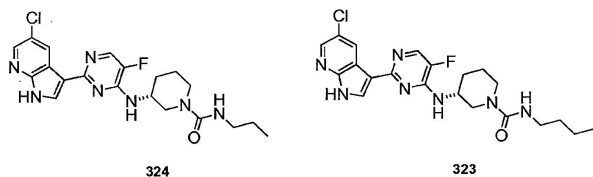
[1534] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-에틸피페리딘-1-카복사미드(438)

[1535] LCMS RT = 1.7 (M+1) 418.4.

[1536] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-프로필피페리딘-1-카복사미드(196)의 형성

[1537] CH₂Cl₂/피리딘의 1:1 혼합물(2mℓ) 중의 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민(5b)(0.020g, 0.058mmol)의 용액에 프로필이소시아네이트(0.005mℓ, 0.058mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 수득된 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA-H₂O/아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(196)을 수득하였다.

[1538] LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.1, (M-1) 430.1.



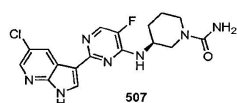
[1539]

[1540] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-프로필피페리딘-1-카복스아미드(324)

[1541] LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.2.

[1542] (S)-N-부틸-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복스아미드(323)

[1543] LCMS RT = 2.7 (M+1) 446.2.

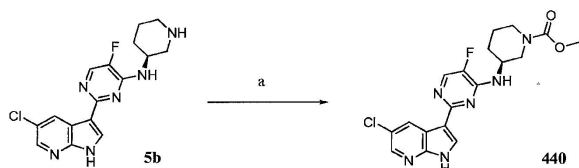


[1544]

[1545] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복스아미드(507)

[1546] LCMS (TFA 완충액): Rt 1.69분, ES⁺ 390.

[1547] 반응식 5F



[1548]

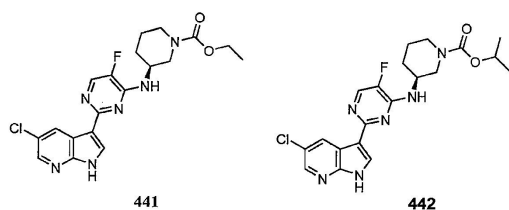
[1549] (a) 메틸클로로포르메이트, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

[1550] (S)-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(440)의 형성

[1551] CH₂Cl₂(1.4mℓ) 및 DMF(0.3mℓ) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(5b)(0.042g, 0.100mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민(0.300mℓ, 1.720mmol)을 첨가한 후, 메틸 클로로포르메이트(0.009g, 0.120mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, DMSO 1mℓ에 용해시키고, 제조용 HPLC(0.1% 포름산암모늄-H₂O/아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(440)을 수득하였다.

[1552] LCMS RT = 1.8 (M+1) 405.4.

[1553] 화합물(440)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 동족체들:



[1554]

[1555] (S)-에틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트

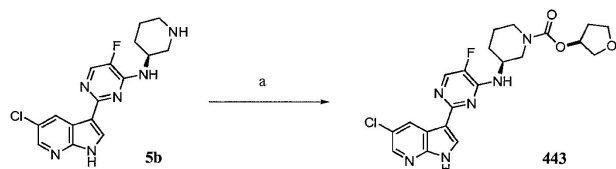
트(441).

[1556] LCMS RT = 1.9 (M+1) 419.4.

[1557] (S)-이소프로필 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(442)

[1558] LCMS RT = 2.1 (M+1) 433.4.

[1559] 반응식 5G



[1560]

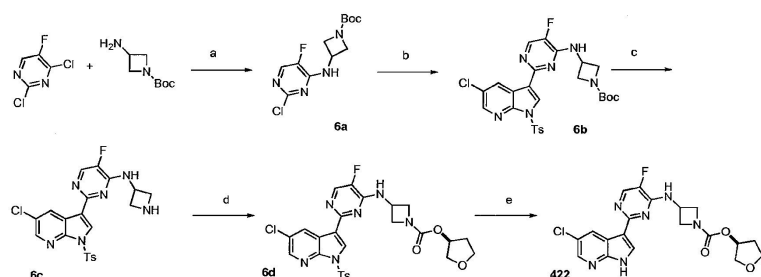
[1561] (a) (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) [(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]카보네이트, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$

[1562] (S)-((S)-테트라하이드로푸란-3-일) 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복실레이트(443)의 형성

[1563] CH_2Cl_2 (1.4ml) 및 DMF (0.3ml) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(5b) (0.042g, 0.100mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필-N-에틸아민 (0.300ml, 1.720mmol)을 첨가한 후, (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) [(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]카보네이트 (0.028g, 0.120mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, DMSO 1ml에 용해시키고, 제조용 HPLC (0.1% 포름산암모늄- H_2O /아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물 (443)을 수득하였다.

[1564] LCMS RT = 1.8 (M+1) 463.3.

[1565] 반응식 6A



[1566]

[1567] (a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 80°C (c) 4N HCl/디옥산, MeOH, 80°C (d) (S)-2,5-디옥소피롤리딘-1-일 테트라하이드로푸란-3-일 카보네이트, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (e) 25% NaOMe/MeOH 또는 1M LiOH, 150°C, 마이크로웨이브, 10분.

[1568] 3급-부틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-사이클로부틸카바메이트(6a)의 형성

[1569] THF (50ml) 중의 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘 (0.97g, 5.81mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.53ml, 14.50mmol)의 혼합물을 3급-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트 (1.00g, 5.81mmol)로 처리하고, LCMS에 의해 완결이 확인될 때까지 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 농축 건조시킨 후, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 농축시켜 오일을 수득하였고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 석유 에테르/EtOAc 구배)로 정제하였다. 용매를 감압하에 제거하고 진공 건조시킨 후 백색 고체 3.36g (수율 89%)을 수득하였다.

[1570] LCMS: RT = 3.2분, ES^+ 303.

[1571] 3급-부틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-카복실레이트(6b)의 형성

[1572] DME(10ml) 및 2M Na₂CO₃(5ml) 중의 3급-부틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-사이클로부틸카바메이트(6a)(0.39g, 1.28mmol) 및 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘(0.60g, 1.39mmol)의 용액을 아르곤으로 탈기(3회 진공 및 재충진)시킨 후, 촉매 Pd(PPh₃)₄로 처리하고, 혼합물을 아르곤하에 80℃로 가열하였다. 3시간 후, 용매를 농축시켜 용적을 감소시킨 후, EtOAc로 희석하고, 플로리실(florisil)(40ml 패드)을 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공 농축시키고, 수득된 질은 잔류물을 실리카-겔 크로마토그래피(0-100% 석유 에테르/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 화합물(6b) 230mg(수율 32%)을 백색-분홍색 고체로서 수득하였다.

[1573] LCMS: RT = 4.7분, ES⁺ 573.

[1574] N-(아제티딘-3-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(6c)의 형성

[1575] 메탄올(10ml) 중의 3급-부틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-카복실레이트(6b)(0.23g, 0.40mmol)의 현탁액을 4N HCl/디옥산(5ml, 20mmol)으로 처리한 후, 30분간 80℃로 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공 건조시켜 고체 240mg을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[1576] LCMS RT = 2.4분, ES⁺ 473.

[1577] (S)-테트라하이드로푸란-3-일 3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-카복실레이트(422)의 형성

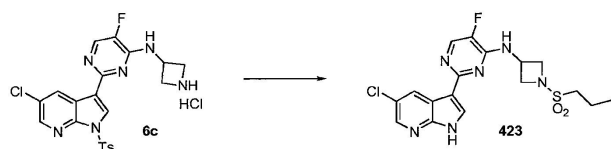
[1578] THF(1ml) 중의 N-(아제티딘-3-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(6c)(0.06g, 0.11mmol)의 현탁액을 ⁱPr₂NEt(0.30ml, 1.70mmol)로 처리한 후, 고체 (S)-2,5-디옥소피롤리딘-1-일 테트라하이드로푸란-3-일 카보네이트(0.03g, 0.11mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 모르폴린 200ml로 켄칭시키고, 증발 건조시켜 (S)-테트라하이드로푸란-3-일 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-카복실레이트(6d)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[1579] LCMS RT = 3.8분, ES⁺ 588.

[1580] (S)-테트라하이드로푸란-3-일 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-카복실레이트(6d)를 메탄올(2ml)에 용해시킨 후, 25% 메톡시화나트륨/메탄올(0.5ml)로 처리하고, 밀폐된 튜브에서 60℃로 가열하였다. 10분 후 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 수득된 용액을 NH₄Cl 포화 수용액(0.5ml)으로 켄칭시킨 후, 증발 건조하고, 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(포름산암모늄 완충액)에 의해 정제하여 목적 생성물(422) 25.9mg(수율 55%)을 고체로서 수득하였다.

[1581] LCMS RT = 1.8분, ES⁺ 433.

[1582] 반응식 6B



[1583]

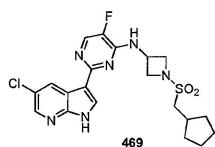
[1584] 2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(프로필설포닐)아제티딘-3-일)피리미딘-4-아민(423)의 형성

[1585] THF(1ml) 중의 N-(아제티딘-3-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(6c)(0.055g, 0.110mmol)의 교반 현탁액에 ⁱPr₂NEt(0.300ml, 1.720mmol)를 첨가한 후, 프

로판-1-설폰일 클로라이드(0.012ml, 0.108mmol)를 첨가하였다. 수득된 균일한 담황색 용액 혼합물을 1시간 동안 50℃로 가열하고, 이때 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 모르폴린(0.20ml)을 첨가하고, 용액을 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 메탄올(2ml)에 용해시킨 후, 25% 메톡시화나트륨/메탄올(0.5ml)로 처리하고, 밀폐된 튜브에서 10분간 60℃로 가열하였다. 수득된 용액을 NH₄Cl 포화 수용액(0.5ml)으로 켄칭시킨 후, 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(포름산암모늄 완충액)에 의해 정제하여 목적 생성물(423) 19.8mg(수율 43%)을 고체로서 수득하였다.

[1586] LCMS RT = 2.6분, ES⁺ 425.

[1587] 화합물(423)과 유사한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:

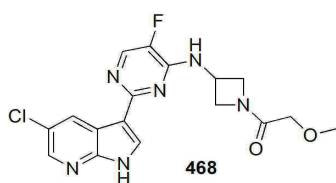


[1588]

[1589] 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로펜틸-메틸설폰일)아제티딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(469)의 형성

[1590] 디클로로메탄(1ml) 중의 N-(아제티딘-3-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(6c)(0.03g, 0.06mmol)의 교반 용액에 ⁱPr₂NEt(0.33μl, 1.90mmol)를 첨가한 후, 사이클로펜틸메탄설폰일 클로라이드(0.01g, 0.06mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 30분간 교반시켰고, 이때 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 모르폴린(0.20ml)을 첨가하고, 용액을 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 메탄올(2ml)에 용해시킨 후, 25% 메톡시화나트륨/메탄올(0.5ml)로 처리하고, 밀폐된 튜브에서 10분간 60℃로 가열하였다. 용액을 NH₄Cl 포화 수용액(0.5ml)으로 켄칭시킨 후, 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(포름산암모늄 완충액)에 의해 정제하여 목적 생성물(469) 27.4mg(수율 88%)을 고체로서 수득하였다.

[1591] LCMS RT = 3.1분, ES⁺ 465.

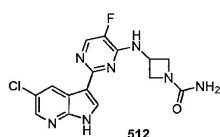


[1592]

[1593] 1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-일)-2-메톡시에탄올(468)의 형성

[1594] 화합물(469)에 대한 방법에 따라 메톡시아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물(468) 11.7mg(수율 51%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1595] LCMS RT = 1.6분, ES⁺ 390.



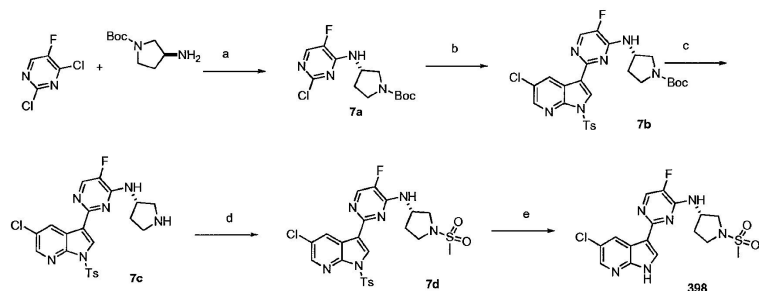
[1596]

[1597] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제티딘-1-카복사미드(512)의 형성

[1598] 화합물(469)에 대한 방법에 따라 화합물(6c) 61mg(0.11mmol) 및 이소시아나토트리메틸실란(15.14μl, 0.11mmol)을 사용하여 화합물(512) 87mg(수율 79%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1599] LCMS RT = 2.4분, ES⁺ 362.

[1600] 반응식 7



[1601]

[1602] (a) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (b) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 90℃ (c) 4N HCl/디옥산, MeOH, 80℃; (d) 메탄설폰일 클로라이드, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, RT (e) 25% NaOMe/MeOH 또는 1M LiOH, 150℃, 마이크로웨이브, 10분.

[1603] (S)-3급-부틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7a)의 형성

[1604] THF(50ml) 중의 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘(1.75g, 10.48mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.27ml, 18.78mmol)의 혼합물에 THF(2ml) 중의 3급-부틸 (3S)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트(1.83ml, 10.48mmol)를 첨가하였다. 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축 건조하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고 진공 농축시켜 화합물(7a) 3.41g을 백색 포말상 고체로서 수득하였다.

[1605] LCMS RT = 3.0분. ES^+ 317.

[1606] (S)-3급-부틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7b)의 형성

[1607] DME(34ml) 및 2M Na_2CO_3 (8.5ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(2.41g, 5.60mmol) 및 3급-부틸 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(7a)(1.69g, 5.30mmol)의 용액을 질소로 탈기(5분)시킨 후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.31g, 0.27mmol)로 처리한 다음, 밤새 90℃로 가열하였다. 수득된 질은 용액을 플로리실을 통해 여과하고, EtOAc로 세척한 후, 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카-겔 크로마토그래피(0-100% 석유 에테르:EtOAc 구배)로 정제하였다. 용매를 감압하에 제거하고 진공 건조시킨 후 백색 고체 1.33g(수율 42%)을 수득하였다.

[1608] LCMS RT = 4.4분, ES^+ 588.

[1609] 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]피리미딘-4-아민(7c)의 형성

[1610] THF(25ml) 중의 3급-부틸 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(7b)(1.33g, 2.27mmol)의 용액을 실온에서 염화수소(디옥산 중 4M 용액 12ml, 48.00mmol)로 처리하였다. 이후, LCMS가 반응이 완결된 것을 나타낼 때까지 반응물을 90℃로 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시킨 후, 진공 건조시켜 화합물(7c) 1.04g(수율 88%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1611] LCMS RT = 2.3분. ES^+ 487.

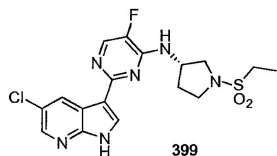
[1612] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(메틸설폰닐)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-아민(398)의 형성

[1613] THF(1ml) 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-피롤리딘-3-일]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(7c)(0.05g, 0.10mmol)의 교반 현탁액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.10ml, 0.57mmol)를 첨가한 후, 메탄설폰일 클로라이드(0.04ml, 0.57mmol)를 첨가하였다. 수득된 균일한 담황색 혼합물을 1시간 동안 50℃로 가열하였고, 이때 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 모르폴린(0.20ml)을 첨가하고, 용액을 증발 건조시켰다.

다. 수득된 잔류물을 메탄올(2mℓ)에 용해시킨 후, 25% 메톡시화나트륨/메탄올(0.5mℓ)로 처리하고, LCMS가 반응이 완결된 것을 나타낼 때까지 밀폐된 튜브에서 60℃로 가열하였다. 수득된 용액을 NH₄Cl 포화 수용액(0.5mℓ)으로 켄칭시킨 후, 증발 건조시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(포름산암모늄 완충액)에 의해 정제하여 화합물(398) 15.8mg(수율 37%)을 고체로서 수득하였다.

[1614] LCMS RT = 1.7분. ES⁺ 411.

[1615] 화합물(398)과 유사한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:

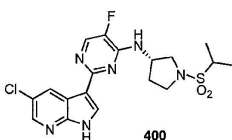


[1616]

[1617] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(에틸설포닐)피롤리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(399)의 형성

[1618] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 화합물(7c) 50mg(0.10mmol) 및 에탄설포닐 클로라이드(54μℓ, 0.57mmol)를 사용하여 화합물(399) 21.7mg(수율 49%)을 고체로서 수득하였다.

[1619] LCMS RT = 1.8분. ES⁺ 425.

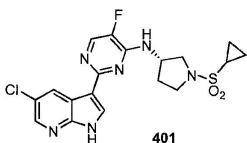


[1620]

[1621] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(이소프로필설포닐)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-아민(400)의 형성

[1622] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 2-프로판설포닐 클로라이드(82mg, 0.57mmol)를 사용하여 화합물(400) 17.9mg(수율 39%)을 고체로서 수득하였다.

[1623] LCMS RT = 1.9분. ES⁺ 439.

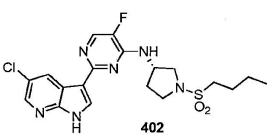


[1624]

[1625] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로프로필설포닐)피롤리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(401)의 형성

[1626] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 사이클로프로판설포닐 클로라이드(81mg, 0.57mmol)를 사용하여 화합물(401) 17.1mg(수율 37%)을 고체로서 수득하였다.

[1627] LCMS RT = 1.9분. ES⁺ 437.

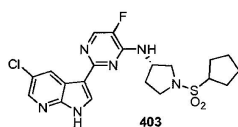


[1628]

[1629] (S)-N-(1-(부틸설포닐)피롤리딘-3-일)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(402)의 형성

[1630] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 1-부탄설포닐 클로라이드(90mg, 0.57mmol)를 사용하여 화합물(402) 21mg(수율 45%)을 고체로서 수득하였다.

[1631] LCMS RT = 2.1분. ES^+ 453.

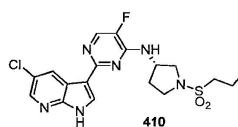


[1632]

[1633] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로펜틸설포닐)피롤리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(403)의 형성

[1634] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 사이클로펜탄설포닐 클로라이드(97mg, 0.57mmol)를 사용하여 화합물(403) 9.7mg(수율 20%)을 고체로서 수득하였다.

[1635] LCMS RT = 2.1분. ES^+ 465.

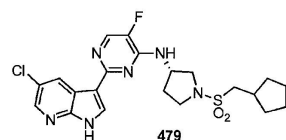


[1636]

[1637] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(1-(프로필설포닐)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-아민(410)의 형성

[1638] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 프로필설포닐 클로라이드(20mg, 0.14mmol)를 사용하여 화합물(401) 15.5mg(수율 36%)을 고체로서 수득하였다.

[1639] LCMS RT = 2.0분. ES^+ 439.

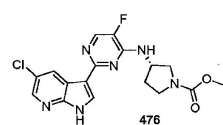


[1640]

[1641] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로펜틸메틸설포닐)피롤리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(479)의 형성

[1642] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 사이클로펜틸메틸 설포닐 클로라이드(30mg, 0.16mmol)를 사용하여 화합물(479) 26.7mg(수율 58%)을 고체로서 수득하였다.

[1643] LCMS RT = 2.3분. ES^+ 479.

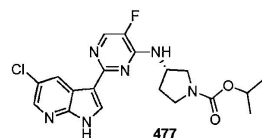


[1644]

[1645] (S)-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(476)의 형성

[1646] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 메틸클로로포르메이트(20mg, 0.21mmol)를 사용하여, 제조용 HPLC 정제 후, 화합물(476) 13.6mg(수율 52%)을 트리플루오로아세트산염으로서 수득하였다.

[1647] LCMS (포름산암모늄 완충액) RT = 2.6분. ES^+ 391.



[1648]

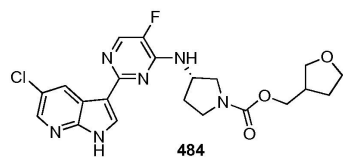
[1649] (S)-이소프로필 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-카복

실레이트(477)의 형성

[1650] 화합물(476)에 대한 방법에 따라 이소프로필 클로로포르메이트(20mg, 0.21mmol)를 사용하여, 제조용 HPLC 정제 후, 화합물(477) 11.3mg(수율 42%)을 트리플루오로아세트산염으로서 수득하였다.

[1651] LCMS (포름산암모늄 완충액) RT = 2.0분. ES^+ 419.

[1652]

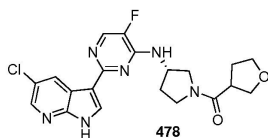


[1653] (3S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(484)의 형성

[1654] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (테트라하이드로푸란-3-일)메틸 카보네이트(0.023g, 0.096mmol)를 사용하여, 제조용 HPLC 정제 후, 화합물(484) 5.7mg(수율 10%)을 트리플루오로아세트산염으로서 수득하였다.

[1655] LCMS (포름산암모늄 완충액) RT = 2.6분. ES^+ 461.

[1656]

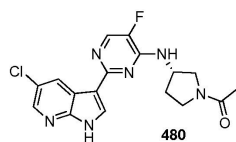


[1657] ((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄온(478)의 형성

[1658] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 테트라하이드로푸란-3-카복실산(35mg, 0.30mmol)을 사용하여 화합물(478) 22.2mg(수율 52%)을 고체로서 수득하였다.

[1659] LCMS (TFA 완충액) RT = 1.6분. ES^+ 431.

[1660]

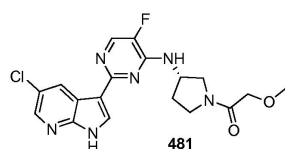


[1661] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-일)에탄온(480)의 형성

[1662] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 아세틸 클로라이드($45\mu\text{l}$, 0.64mmol)를 사용하여 화합물(480) 4.2mg(수율 18%)을 고체로서 수득하였다.

[1663] LCMS (TFA 완충액) RT = 1.6분, ES^+ 375.

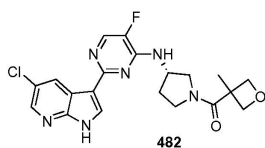
[1664]



[1665] (S)-1-(3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-일)-2-메톡시에탄온(481)의 형성

[1666] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 메톡시아세틸 클로라이드(50mg, 0.46mmol)를 사용하여 화합물(481) 8.6mg(수율 33%)을 고체로서 수득하였다.

[1667] LCMS (TFA 완충액) RT = 1.6분, ES⁺ 405.

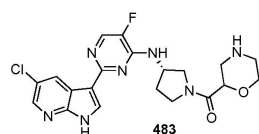


[1668]

[1669] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-일(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온(482)의 형성

[1670] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 3-메틸옥세탄-3-카복실산(15mg, 0.13mmol)을 사용하여 화합물(482) 17.7mg(수율 42%)을 고체로서 수득하였다.

[1671] LCMS (TFA 완충액) RT =1.6분, ES⁺ 431.



[1672]

[1673] ((S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-일)(모르폴린-2-일)메탄온(483)의 형성

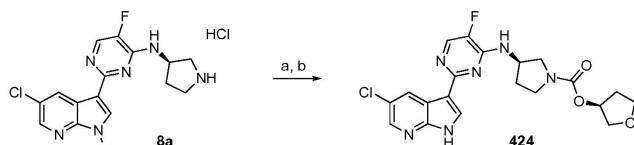
[1674] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 모르폴린 2-카복실산(25mg, 0.11mmol)을 사용하여 화합물(483) 3.6mg(수율 8%)을 고체로서 수득하였다.

[1675] LCMS (TFA 완충액): Rt 1.4분, ES⁺ 446.

[1676] 화합물(7c)의 제조 공정과 동등한 공정을 사용하여, 다른 거울상이성질체(8a)를 수득할 수 있다.

[1677] 화합물(8a)로부터 제조될 수 있는 동족체들.

[1678] 반응식 8



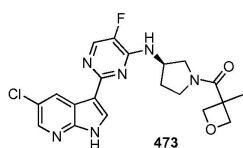
[1679]

[1680] (a) (S)-2,5-디옥소피롤리딘-1-일 테트라하이드로푸란-3-일 카보네이트, ⁱPr₂NEt, THF, RT (b) 25% NaOMe/MeOH 또는 1M LiOH, 150°C, 마이크로웨이브, 10분.

[1681] (R)-((S)-테트라하이드로푸란-3-일) 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(424)의 형성

[1682] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 (R)-3급-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 및 (S)-2,5-디옥소피롤리딘-1-일 테트라하이드로푸란-3-일 카보네이트를 사용하여 화합물(424) 19.8mg(수율 47%)을 고체로서 수득하였다.

[1683] LCMS (TFA 완충액) RT = 1.8분, ES⁺ 447.

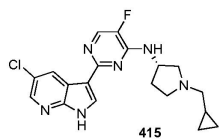


[1684]

[1685] (R)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-1-일(3-메틸옥세탄-3-일)메탄온(473)의 형성

[1686] 화합물(482)에 대한 방법에 따라 (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피롤리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(8a) 및 3-메틸옥세탄-3-카복실산(50mg, 0.46mmol)을 사용하여 화합물(473) 18.6mg(수율 44%)을 고체로서 수득하였다.

[1687] LCMS (TFA 완충액) RT = 1.6분, ES⁺ 431.

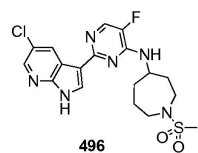


[1688]

[1689] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-(1-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(415)의 형성

[1690] 메탄올(3mℓ) 중의 (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피롤리딘-3-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(7c)(0.05g, 0.10mmol)의 용액을 사이클로프로판 카복스알데하이드(0.30mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.30mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.04g, 0.30mmol)로 처리한 후, 반응이 완결될 때까지 60℃에서 교반시켰다. 수성 후처리에 의해 오일을 수득하였고, 이것을 메탄올(2mℓ)에 용해시킨 후, 25% 메톡시화나트륨/메탄올(0.5mℓ)로 처리하고, 밀폐된 튜브에서 60℃로 가열하였다. LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 수득된 용액을 NH₄Cl 포화 수용액(0.5mℓ)으로 켄칭시킨 후, 증발 건조하고, 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(포름산암모늄 완충액)에 의해 정제하여 화합물(415) 6.2mg(수율 17%)을 고체로서 수득하였다.

[1691] LCMS RT = 1.5분, ES⁺ 387.

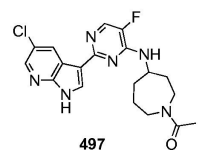


[1692]

[1693] N-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-1-(메틸설포닐)아제판-4-아민(496)의 형성

[1694] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 목적 생성물(496)을 고체로서 수득하였다.

[1695] LCMS RT = 1.8분, ES⁺ 439.

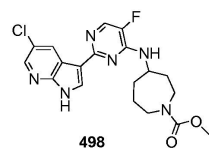


[1696]

[1697] 1-(4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제판-1-일)에탄온(497)의 형성

[1698] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 아세틸 클로라이드를 사용하여 목적 생성물(497)을 고체로서 수득하였다.

[1699] LCMS RT = 1.7분, ES⁺ 403.

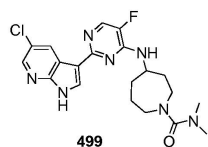


[1700]

[1701] 메틸 4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제판-1-카복실레이트(498)의 형성

[1702] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 메틸 클로로포르메이트를 사용하여 목적 생성물(498)을 고체로서 수득하였다.

[1703] LCMS RT = 1.9분, ES⁺ 419.

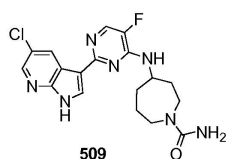


[1704]

[1705] 4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N,N-디메틸아제판-1-카복스아미드(499)의 형성

[1706] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 디메틸 카바모일 클로라이드를 사용하여 목적 색성물(499)을 고체로서 수득하였다.

[1707] LCMS RT = 1.8분, ES⁺ 432.

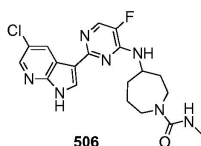


[1708]

[1709] 4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제판-1-카복스아미드(509)의 형성

[1710] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 트리메틸실릴이소시아네이트를 사용하여 목적 생성물(509)을 고체로서 수득하였다.

[1711] LCMS RT = 1.6분, ES⁺ 404.



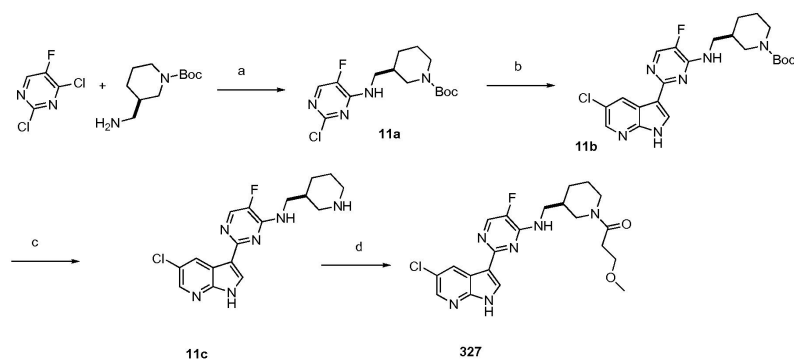
[1712]

[1713] 4-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-메틸아제판-1-카복스아미드(506)의 형성

[1714] 화합물(398)에 대한 방법에 따라 메틸 이소시아네이트를 사용하여, HCl/디옥산으로 처리한 후, 목적 생성물(506)을 하이드로클로라이드염으로서 수득하였다.

[1715] LCMS RT = 2.1분, ES⁺ 418.

[1716] 반응식 11



[1717]

[1718] (a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (b) 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜로[2,3-b]피리딘, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, Na_2CO_3 , DME, 130°C (c) HCl /디옥산, CH_2Cl_2 (d) 3-메톡시프로파노일 클로라이드, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$

[1719] (R)-3급-부틸 3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-피페리딘-1-카복실레이트(11a)의 형성

[1720] THF(50ml) 중의 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(0.43g, 2.59mmol) 및 (R)-3급-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.56g, 2.59mmol)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.45ml, 2.59mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 80°C 로 가열하였다. 용매를 감압 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(11a)을 수득하였다.

[1721] LCMS (M+1) 345.1.

[1722] (R)-3급-부틸 3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(11b)의 형성

[1723] THF(30ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜로[2,3-b]피리딘(0.71g, 1.65mmol), (R)-3급-부틸 3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-피페리딘-1-카복실레이트(11a)(1.19g, 3.60mmol) 및 수성 K_2CO_3 (2M 용액 2.48ml, 4.97mmol)의 탈기된 용액에 비스(트리-3급-부틸 포스핀)팔라듐(0)(0.17g, 0.33mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분간 탈기시켰다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 진공 농축시키고, 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10%-80% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(11b)을 수득하였다.

[1724] LCMS (M+1) 461.4, (M-1) 460.7.

[1725] 2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민(11c)의 형성

[1726] 5% MeOH/ CH_2Cl_2 중의 (R)-3급-부틸 3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(11b)(0.13g, 2.8mmol)의 용액에 4N HCl /디옥산 용액 0.7ml을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 수득된 침전물을 여과하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

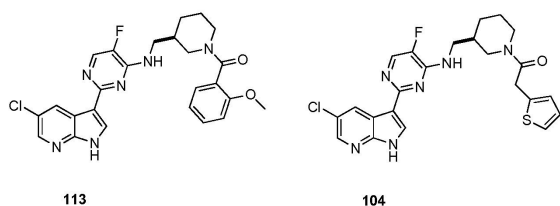
[1727] LCMS (M+1) 361.1.

[1728] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(327)의 형성

[1729] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 의 10:1 혼합물(1ml) 중의 2-(5-클로로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민(11c)(0.04g, 0.11mmol)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.058ml, 0.33mmol) 및 3-메톡시프로파노일 클로라이드(0.02g, 0.17mmol)를 첨가하였다. 12시간 후, 용매를 진공 농축시키고, 수득된 조 물질을 제조용 HPLC(0.1% TFA- H_2O /아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(327)을 수득하였다.

[1730] LCMS (M+1) 447.3.

[1731] 화합물(327)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



[1732] 113

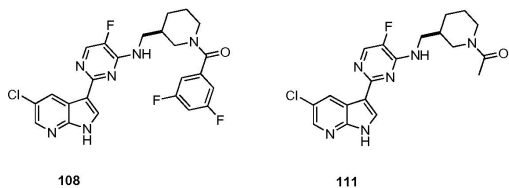
104

[1733] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-메톡시페닐)메탄온(113)

[1734] LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.4, (M-1) 477.6.

[1735] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-(티오펜-2-일)에탄온(104)

[1736] LCMS RT = 2.8 (M+1) 485.3, (M-1) 483.4.



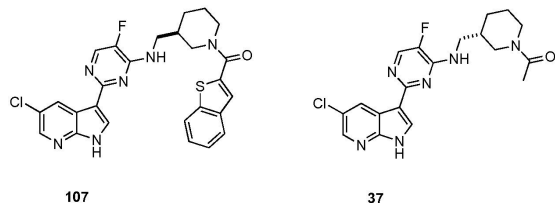
[1737]

[1738] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-(3,5-디플루오로페닐)메탄온(108)

[1739] LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3.

[1740] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온(111)

[1741] LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.4.



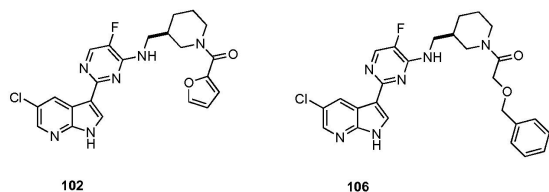
[1742]

[1743] (R)-벤조[b]티오펜-2-일(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)메탄온(107)

[1744] LCMS RT = 3.2 (M+1) 521.3.

[1745] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온(37)

[1746] LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.3.



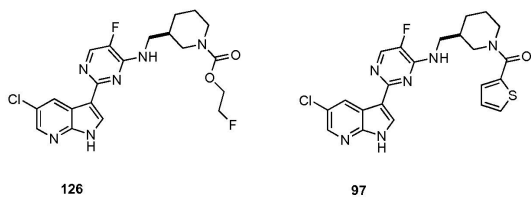
[1747]

[1748] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-(푸란-2-일)메탄온(102)

[1749] LCMS RT = 2.7 (M+1) 455.3, (M-1) 453.3.

[1750] (R)-2-(벤질옥시)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온(106)

[1751] LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5.



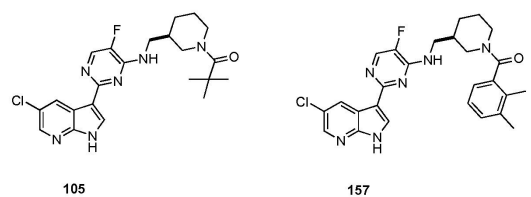
[1752]

[1753] (R)-2-(2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (126)

[1754] LCMS RT = 2.1 (M+1) 451.4.

[1755] (R)-2-(2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (126)

[1756] LCMS RT = 2.9 (M+1) 471.2, (M-1) 469.6.



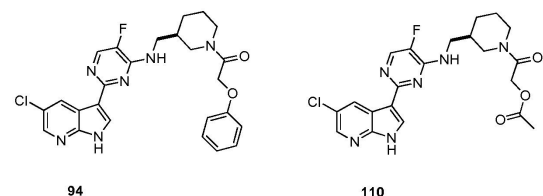
[1757]

[1758] (R)-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (105)

[1759] LCMS RT = 3.0 (M+1) 445.3, (M-1) 443.4.

[1760] (R)-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (105)

[1761] LCMS RT = 2.0 (M+1) 493.1.



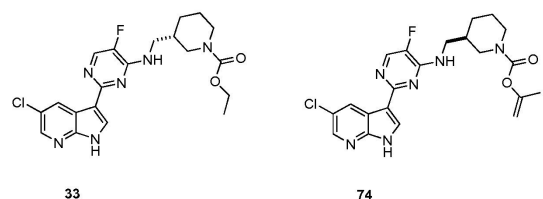
[1762]

[1763] (R)-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (94)

[1764] LCMS RT = 2.9 (M+1) 495.3, (M-1) 493.5.

[1765] (R)-2-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (110)

[1766] LCMS RT = 2.5 (M+1) 461.3, (M-1) 459.4.



[1767]

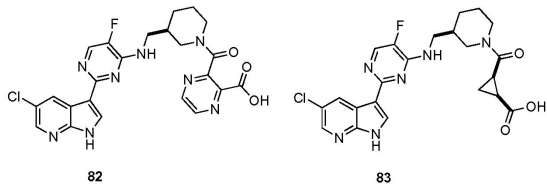
[1768] (S)-ethyl 3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)ethyl piperidine-1-carboxylate

실레이트(33)

[1769] LCMS RT = 3.0 (M+1) 433.3, (M-1) 431.4.

[1770] (R)-프로프-1-엔-2-일 3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(74)

[1771] LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.2, (M-1) 443.4.



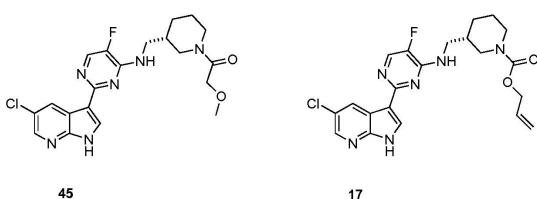
[1772]

[1773] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카보닐)피라진-2-카복실산(82)

[1774] LCMS RT = 1.6 (M+1) 511.3.

[1775] (1S,2R)-2-((R)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판카복실산(83)

[1776] LCMS RT = 1.6 (M+1) 473.4.



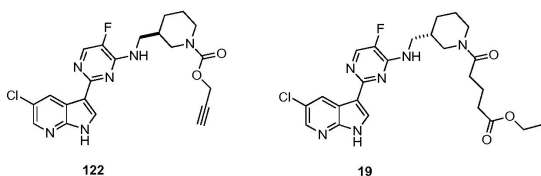
[1777]

[1778] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄올(45)

[1779] LCMS RT = 2.4 (M+1) 433.3, (M-1) 431.4.

[1780] (S)-알릴 3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(17)

[1781] LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.3, (M-1) 443.4.



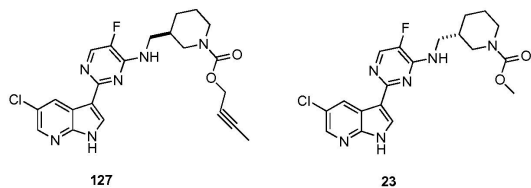
[1782]

[1783] (R)-프로프-2-일 3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(122)

[1784] LCMS RT = 2.9 (M+1) 443.3, (M-1) 441.5.

[1785] (S)-에틸 5-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-옥소헥타노에이트(19)

[1786] LCMS RT = 2.8 (M+1) 503.4, (M-1) 501.5.



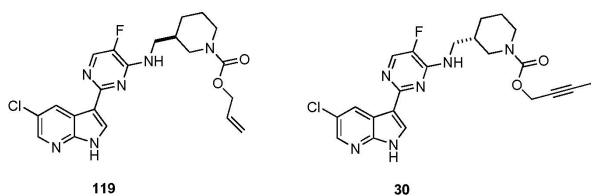
[1787]

[1788] (R)-부트-2-이닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(127)

[1789] LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.6.

[1790] (S)-메틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(23)

[1791] LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.3, (M-1) 417.3.



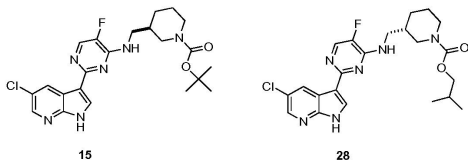
[1792]

[1793] (R)-알릴 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(119)

[1794] LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.4, (M-1) 443.5.

[1795] (S)-부트-2-이닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(30)

[1796] LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.6.



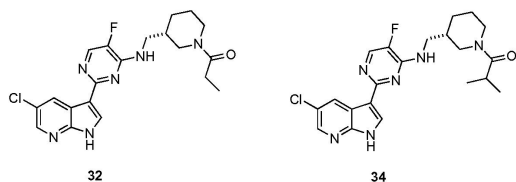
[1797]

[1798] (R)-3급-부틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(15)

[1799] LCMS RT = 2.7 (M+1) 461.3.

[1800] (S)-이소부틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(28)

[1801] LCMS RT = 3.3 (M+1) 461.4.



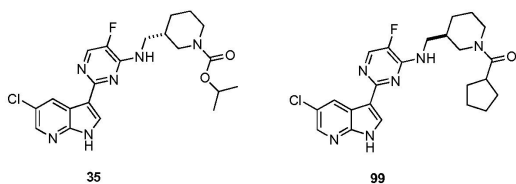
[1802]

[1803] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온(32)

[1804] LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.2.

[1805] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온(34)

[1806] LCMS RT = 3.2 (M+1) 447.4, (M-1) 445.5.



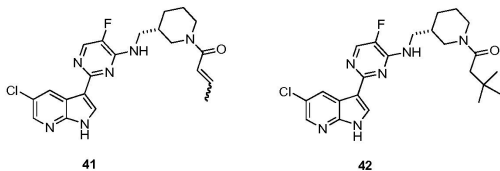
[1807]

[1808] (S)-이소프로필 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(35)

[1809] LCMS RT = 3.0 (M+1) 447.3, (M-1) 445.4.

[1810] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(사이클로헥실)메탄온(99)

[1811] LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.4.



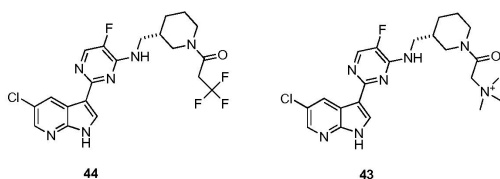
[1812]

[1813] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온(41)

[1814] LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.3, (M-1) 427.4.

[1815] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3,3-디메틸부탄-1-온(42)

[1816] LCMS RT = 3.1 (M+1) 459.3, (M-1) 457.4.



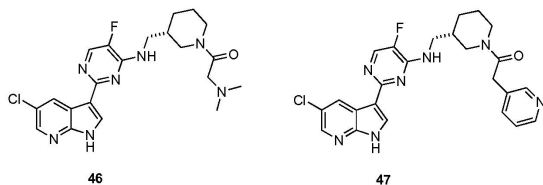
[1817]

[1818] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-온(44)

[1819] LCMS RT = 2.8 (M+1) 471.3, (M-1) 469.4.

[1820] (S)-2-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-N,N,N-트리메틸-2-옥소에탄아미늄(43)

[1821] LCMS RT = 2.4 (M+1) 460.3, (M-1) 458.5.



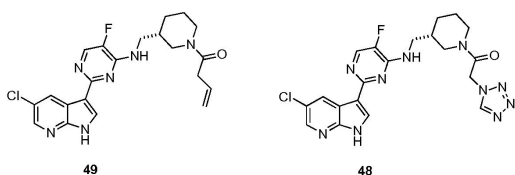
[1822]

[1823] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄온(46)

[1824] LCMS RT = 2.2 (M+1) 446.4, (M-1) 444.5.

[1825] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)에탄온(47)

[1826] LCMS RT = 2.4 (M+1) 480.3, (M-1) 478.6.



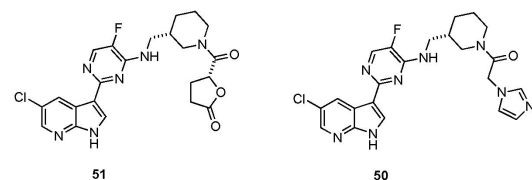
[1827]

[1828] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온(49)

[1829] LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.3, (M-1) 427.4.

[1830] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-(1H-테트라졸-1-일)에탄온(48)

[1831] LCMS RT = 2.4 (M+1) 471.3, (M-1) 469.4.



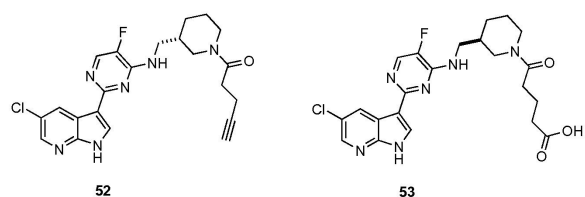
[1832]

[1833] (R)-5-((S)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카보닐)디하이드로푸란-2(3H)-온(51)

[1834] LCMS RT = 1.7 (M+1) 472.9.

[1835] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-(1H-이미다졸-1-일)에탄온(50)

[1836] LCMS RT = 2.3 (M+1) 469.3, (M-1) 467.4.



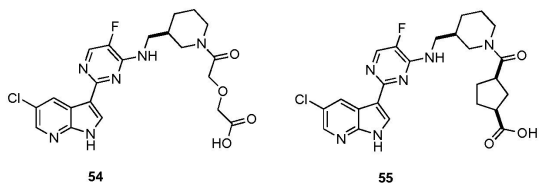
[1837]

[1838] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)펜트-4-인-1-온(52)

[1839] LCMS RT = 1.9 (M+1) 441.3.

[1840] (R)-5-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-옥소펜탄산(53)

[1841] LCMS RT = 1.8 (M+1) 475.3, (M-1) 473.4.



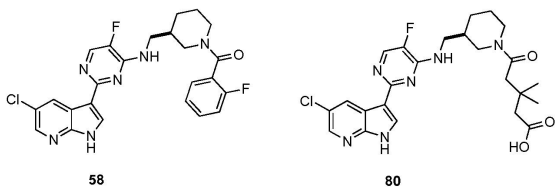
[1842]

[1843] (R)-2-(2-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)에탄산(54)

[1844] LCMS RT = 1.7 (M+1) 477.3, (M-1) 475.4.

[1845] (1S,3R)-3-((R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-1-카보닐)사이클로펜탄카복실산(55)

[1846] LCMS RT = 2.5 (M+1) 501.3, (M-1) 499.6.



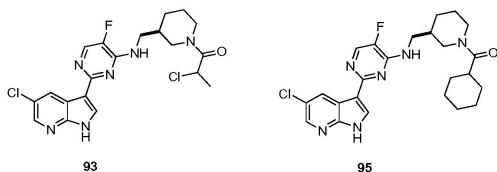
[1847]

[1848] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)메탄온(58)

[1849] LCMS RT = 2.9 (M+1) 483.3, (M-1) 481.5.

[1850] (R)-5-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄산(80)

[1851] LCMS RT = 1.9 (M+1) 503.3.



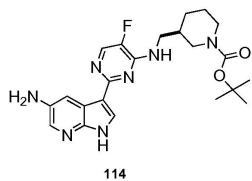
[1852]

[1853] 2-클로로-1-((R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온(93)

[1854] LCMS RT = 2.9 (M+1) 451.2, (M-1) 449.4.

[1855] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(사이클로헥실)메탄온(95)

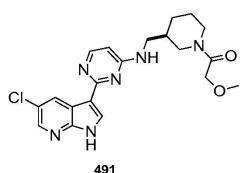
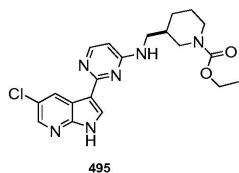
[1856] LCMS RT = 3.2 (M+1) 471.3, (M-1) 449.4.



[1857]

[1858] (R)-3급-부틸 3-((2-(5-아미노-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(114)

[1859] LCMS RT = 2.7 (M+1) 461.3.



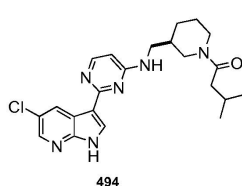
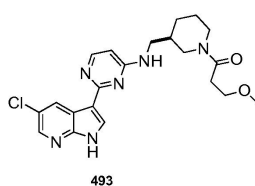
[1860]

[1861] (R)-에틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(495)

[1862] LCMS RT = 1.7 (M+1) 385.4.

[1863] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄온(491)

[1864] LCMS RT = 1.7 (M+1) 415.4.



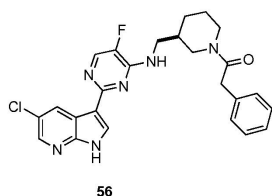
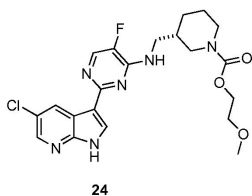
[1865]

[1866] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(493)

[1867] LCMS RT = 1.7 (M+1) 429.5.

[1868] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온(494)

[1869] LCMS RT = 1.9 (M+1) 427.5.



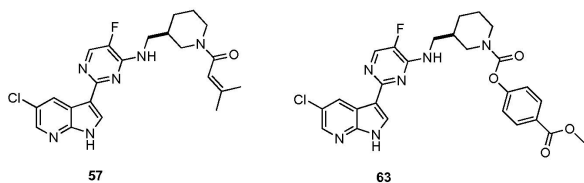
[1870]

[1871] (S)-2-메톡시에틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(24)

[1872] LCMS RT = 2.8 (M+1) 463.2, (M-1) 461.3.

[1873] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-페닐에탄온(56)

[1874] LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.3, (M-1) 477.4.



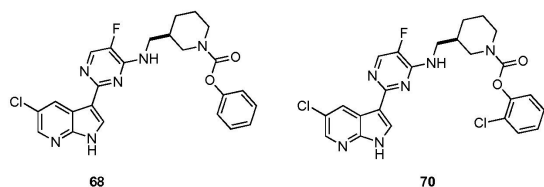
[1875]

[1876] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-메틸부트-2-엔-1-올(57)

[1877] LCMS RT = 2.8 (M+1) 443.3, (M-1) 441.4.

[1878] (R)-4-(메톡시카보닐)페닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(63)

[1879] LCMS RT = 3.2 (M+1) 539.3, (M-1) 537.4.



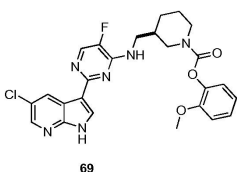
[1880]

[1881] (R)-페닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(68)

[1882] LCMS RT = 3.2 (M+1) 481.4, (M-1) 479.4.

[1883] (R)-2-클로로페닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(70)

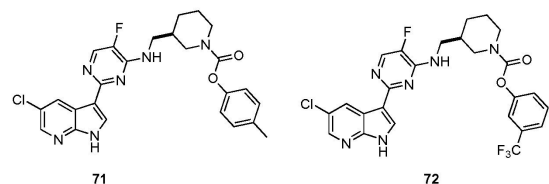
[1884] LCMS RT = 3.3 (M+1) 515.3, (M-1) 513.3.



[1885]

[1886] (R)-2-메톡시페닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(69)

[1887] LCMS RT = 3.2 (M+1) 511.3.



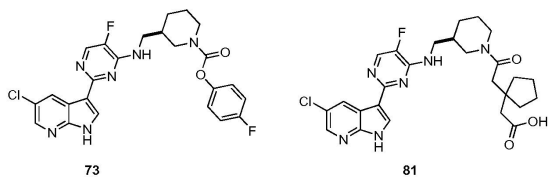
[1888]

[1889] (R)-p-톨릴 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(71)

[1890] LCMS RT = 3.4 (M+1) 495.3, (M-1) 493.4.

[1891] (R)-3-(트리플루오로메틸)페닐 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(72)

[1892] LCMS RT = 3.5 (M+1) 549.3, (M-1) 547.4.



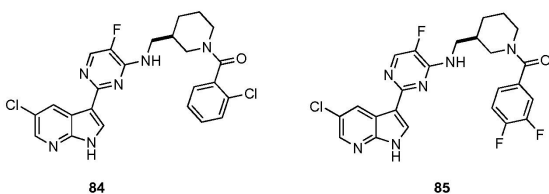
[1893]

[1894] (R)-4-(4-fluorophenyl)-1-(2-((5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-carboxylate(73)

[1895] LCMS RT = 3.3 (M+1) 499.3, (M-1) 497.4.

[1896] (R)-2-(1-(2-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-yl)-2-oxoethyl)cyclopentyl)acetic acid(81)

[1897] LCMS RT = 2.0 (M+1) 529.3.



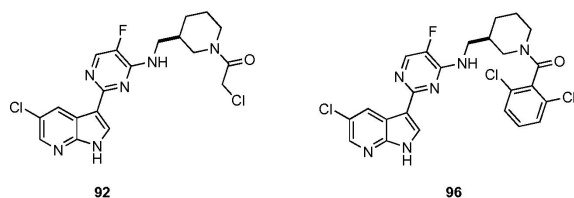
[1898]

[1899] (R)-3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-yl-(2-chlorophenyl)methanone(84)

[1900] LCMS RT = 2.0 (M+1) 499.4.

[1901] (R)-3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-yl-(3,4-difluorophenyl)methanone(85)

[1902] LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3.



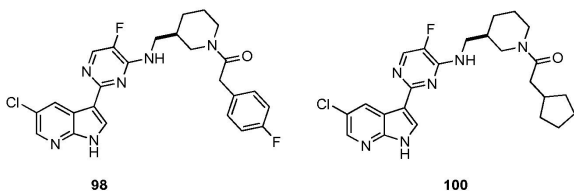
[1903]

[1904] (R)-2-chloro-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-yl)ethanone(92)

[1905] LCMS RT = 2.7 (M+1) 437.2, (M-1) 435.3.

[1906] (R)-3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-yl-(2,6-dichlorophenyl)methanone(96)

[1907] LCMS RT = 2.9 (M+1) 535.2, (M-1) 533.2.



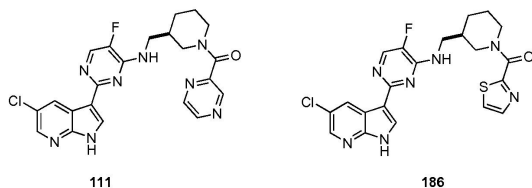
[1908]

[1909] (R)-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidine-1-yl)-2-(4-fluorophenyl)ethanone(98)

[1910] LCMS RT = 2.9 (M+1) 497.3, (M-1) 495.4.

[1911] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-사이클로헥틸에탄온(100)

[1912] LCMS RT = 3.1 (M+1) 471.3, (M-1) 469.5.



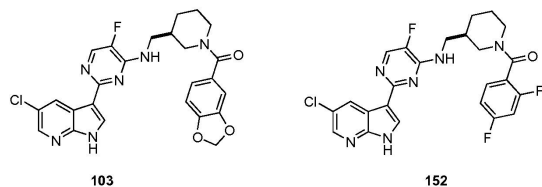
[1913]

[1914] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(피라진-2-일)에탄온(111)

[1915] LCMS RT = 2.5 (M+1) 467.2, (M-1) 465.4.

[1916] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(푸란-2-일)에탄온(186)

[1917] LCMS RT = 2.7 (M+1) 455.3, (M-1) 453.3.



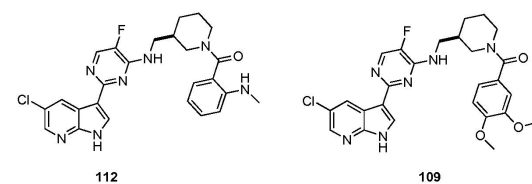
[1918]

[1919] (R)-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온(103)

[1920] LCMS RT = 2.8 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5.

[1921] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2,4-디플루오로페닐)에탄온(152)

[1922] LCMS RT = 2.8 (M+1) 501.3, (M-1) 499.4.



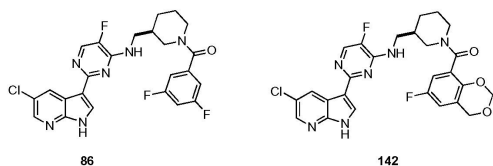
[1923]

[1924] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-(메틸아미노)페닐)에탄온(112)

[1925] LCMS RT = 3.0 (M+1) 494.3, (M-1) 492.5.

[1926] (R)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(3,4-디메톡시페닐)에탄온(109)

[1927] LCMS RT = 2.7 (M+1) 525.3, (M-1) 523.4.



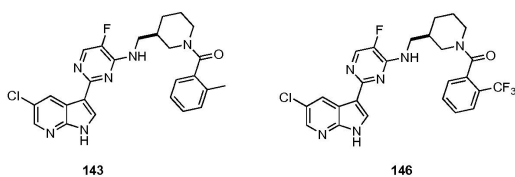
[1928]

[1929] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(3,5-디플루오로페닐)메탄온(86)

[1930] LCMS RT = 2.8 (M+1) 501, (M-1) 499.

[1931] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(6-플루오로-4H-벤조[d][1,3]디옥신-8-일)메탄온(142)

[1932] LCMS RT = 2.8 (M+1) 541.5.



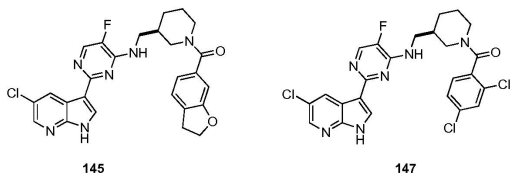
[1933]

[1934] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(o-톨릴)메탄온(143)

[1935] LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.4, (M-1) 477.6.

[1936] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(2-(트리플루오로메틸)페닐)메탄온(146)

[1937] LCMS RT = 3.0 (M+1) 533.3, (M-1) 531.5.



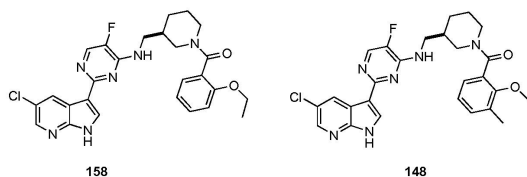
[1938]

[1939] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)메탄온(145)

[1940] LCMS RT = 2.9 (M+1) 507.3, (M-1) 505.5.

[1941] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(2,4-디클로로페닐)메탄온(147)

[1942] LCMS RT = 3.2 (M+1) 533.3, (M-1) 531.4.



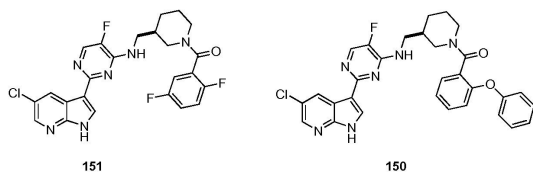
[1943]

[1944] (R)-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)methyl)piperidin-1-yl)(2-에톡시페닐)메탄온(158)

[1945] LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.4, (M-1) 507.5.

[1946] (R)-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-메톡시-3-메틸페닐)메탄온(148)

[1947] LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5.



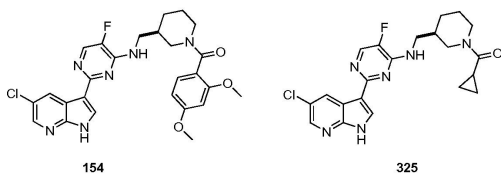
[1948]

[1949] (R)-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2,5-디플루오로페닐)메탄온(151)

[1950] LCMS RT = 2.9 (M+1) 501.2, (M-1) 499.5.

[1951] (R)-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-페녹시페닐)메탄온(150)

[1952] LCMS RT = 3.2 (M+1) 557.3, (M-1) 555.6.



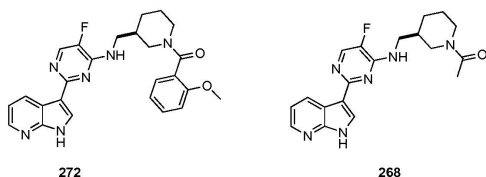
[1953]

[1954] (R)-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2,4-디메톡시페닐)메탄온(154)

[1955] LCMS RT = 2.3 (M+1) 525.3, (M-1) 523.2.

[1956] (R)-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(사이클로프로필)메탄온(325)

[1957] LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.2.



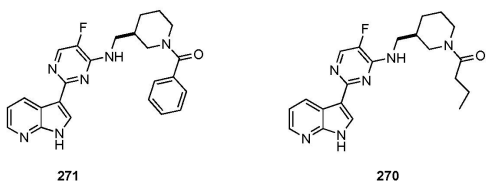
[1958]

[1959] (R)-(3-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-메톡시페닐)메탄온(272)

[1960] LCMS RT = 2.5 (M+1) 461.3.

[1961] (R)-1-(3-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온(268)

[1962] LCMS RT = 2.1 (M+1) 369.3.



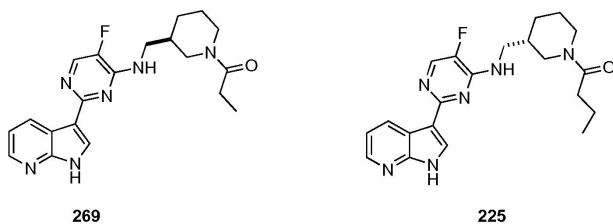
[1963]

[1964] (R)-(3-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(페닐)메탄온(271)

[1965] LCMS RT = 2.5 (M+1) 431.4.

[1966] (R)-1-(3-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부탄-1-온(270)

[1967] LCMS RT = 2.4 (M+1) 397.3.



[1968]

[1969] (R)-3-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일(페닐)프로판-1-온(269)

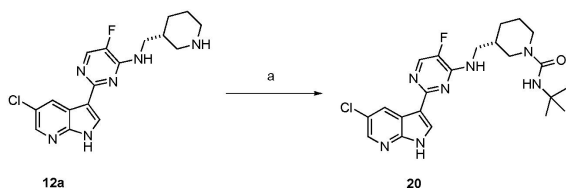
[1970] LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.3.

[1971] (S)-1-(3-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부탄-1-온(225)

[1972] LCMS RT = 2.4 (M+1) 397.4.

[1973] 화합물(327)의 제조 방식과 유사한 방식으로, 반대의 절대 입체화학을 갖는 화합물들을 다음과 같이 제조하였다:

[1974] 반응식 12A



[1975]

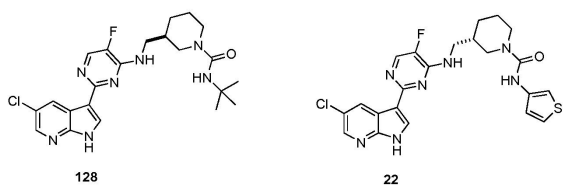
[1976] (a) 3급-부틸이소시아네이트, 피리딘, CH_2Cl_2

[1977] (S)-N-3급-부틸-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복사미드(20)의 형성

[1978] 피리딘/ CH_2Cl_2 의 혼합물(1:1 혼합물 1ml) 중의 (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민(12a)(0.013g, 0.036mmol)의 용액에 3급-부틸 이소시아네이트(0.005ml, 0.046mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 농축시키고, 수득된 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA- H_2O /아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(20)을 수득하였다.

[1979] LCMS RT = 3.0 (M+1) 460.4, (M-1) 458.4.

[1980] 화합물(20)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



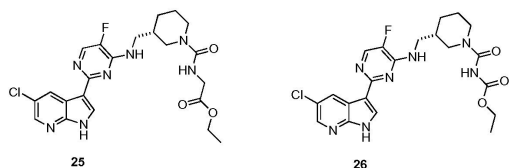
[1981]

[1982] (R)-N-3급-부틸-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복사미드(128)

[1983] LCMS RT = 3.0 (M+1) 460.4, (M-1) 458.4.

[1984] (S)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(티오펜-3-일)피페리딘-1-카복사아미드(22)

[1985] LCMS RT = 2.9 (M+1) 486.3, (M-1) 484.6.



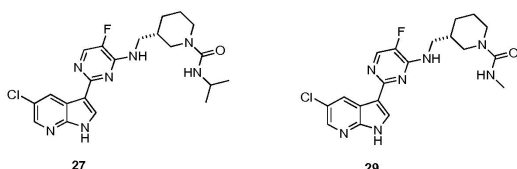
[1986]

[1987] (S)-에틸 2-(3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복사아미도)에타노에이트(25)

[1988] LCMS RT = 2.6 (M+1) 490.3, (M-1) 488.4.

[1989] (S)-에틸 3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카보닐카바메이트(26)

[1990] LCMS RT = 2.5 (M+1) 476.3, (M-1) 474.5.



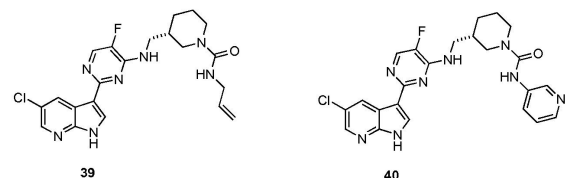
[1991]

[1992] (S)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-이소프로필피페리딘-1-카복사아미드(27)

[1993] LCMS RT = 2.7 (M+1) 446.4, (M-1) 444.5.

[1994] (S)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-메틸피페리딘-1-카복사아미드(29)

[1995] LCMS RT = 2.4 (M+1) 418.3, (M-1) 416.1.



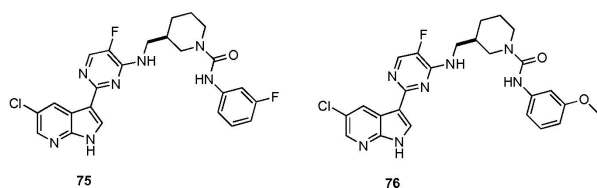
[1996]

[1997] (S)-N-알릴-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복사아미드(39)

[1998] LCMS RT = 2.6 (M+1) 444.4, (M-1) 442.4.

[1999] (S)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-1-카복사아미드(40)

[2000] LCMS RT = 2.5 (M+1) 481.3, (M-1) 479.4.



[2001]

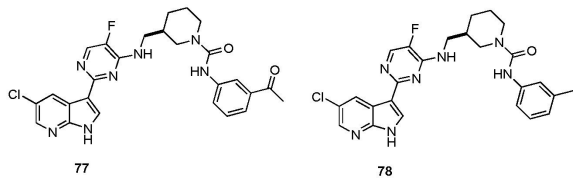
[2002] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(3-플루오로페닐)

피페리딘-1-카복스아미드(75)

[2003] LCMS RT = 3.0 (M+1) 498.3, (M-1) 496.5.

[2004] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(3-메톡시페닐)피페리딘-1-카복스아미드(76)

[2005] LCMS RT = 2.9 (M+1) 510.3, (M-1) 508.5.



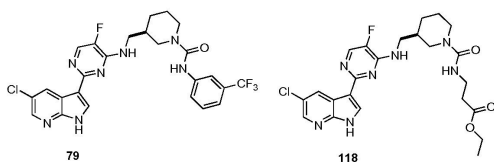
[2006]

[2007] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(3-에타노일페닐)피페리딘-1-카복스아미드(77)

[2008] LCMS RT = 2.8 (M+1) 522.3, (M-1) 520.4.

[2009] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-m-톨릴피페리딘-1-카복스아미드(78)

[2010] LCMS RT = 3.0 (M+1) 494.3, (M-1) 492.4.



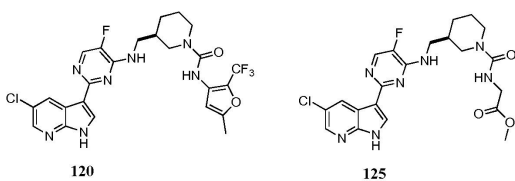
[2011]

[2012] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-카복스아미드(79)

[2013] LCMS RT = 3.3 (M+1) 548.3, (M-1) 546.4.

[2014] (R)-에틸 3-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복스아미도)프로파노에이트(118)

[2015] LCMS RT = 2.6 (M+1) 504.2, (M-1) 502.5.



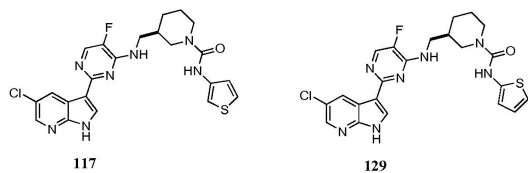
[2016]

[2017] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-일)피페리딘-1-카복스아미드(120)

[2018] LCMS RT = 3.2 (M+1) 552.4, (M-1) 550.5.

[2019] (R)-메틸 2-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복스아미도)에타노에이트(125)

[2020] LCMS RT = 2.6 (M+1) 490.4, (M-1) 488.6.



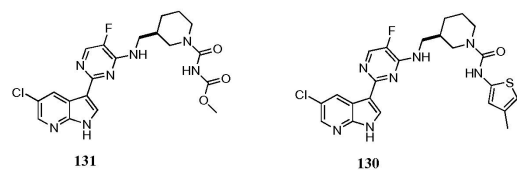
[2021]

[2022] (R)-N-3급-부틸-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복스아미드(117)

[2023] LCMS RT = 2.8 (M+1) 486.3, (M-1) 484.5.

[2024] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(티오펜-2-일)피페리딘-1-카복스아미드(129)

[2025] LCMS RT = 2.8 (M+1) 486.3, (M-1) 484.5.



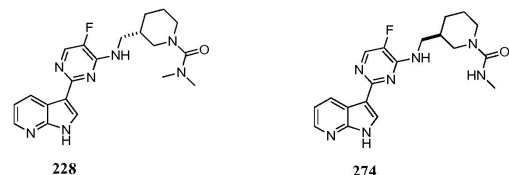
[2026]

[2027] (R)-메틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카보닐카바메이트(131)

[2028] LCMS RT = 1.6 (M+1) 462.7.

[2029] (R)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-(4-메틸티오펜-2-일)피페리딘-1-카복스아미드(130)

[2030] LCMS RT = 2.0 (M+1) 500.6.



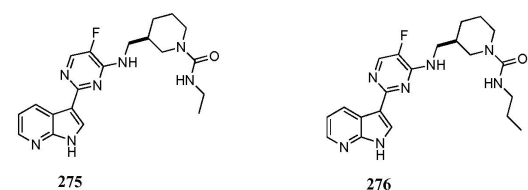
[2031]

[2032] (S)-3-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)-N,N-디메틸피페리딘-1-카복스아미드(228)

[2033] LCMS RT = 2.3 (M+1) 398.3.

[2034] (R)-3-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-메틸피페리딘-1-카복스아미드(274)

[2035] LCMS RT = 2.1 (M+1) 384.3.



[2036]

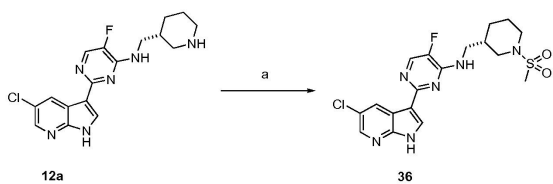
[2037] (R)-N-에틸-3-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복스아미드(275)

[2038] LCMS RT = 2.2 (M+1) 398.4.

[2039] (R)-3-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-프로필피페리딘-1-카복사미드(276)

[2040] LCMS RT = 2.3 (M+1) 412.4.

[2041] 반응식 12B



[2042]

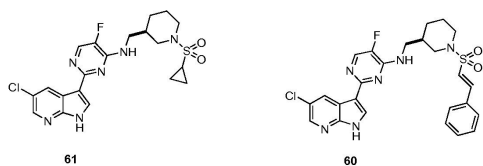
[2043] (b) 프로필이소시아네이트, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 피리딘, CH_2Cl_2

[2044] (S)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(메틸설포닐)-피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(36)

[2045] CH_2Cl_2 (0.7mℓ) 중의 (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민(12a)(0.018g, 0.050mmol) 및 피리딘(0.7mℓ)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(0.004mℓ, 0.050mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 농축시키고, 수득된 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA- H_2O /아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(36)을 수득하였다.

[2046] LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.3, (M-1) 437.3.

[2047] 화합물(36)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



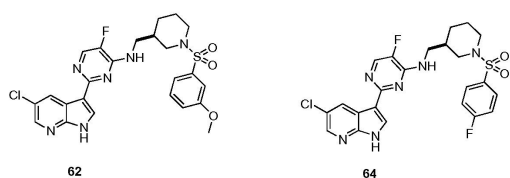
[2048]

[2049] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-3-일)메틸)-5-플루오로피리미딘-4-아민(61)

[2050] LCMS RT = 2.8 (M+1) 465.3, (M-1) 463.3.

[2051] (R,E)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(스티릴설포닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(60)

[2052] LCMS RT = 3.2 (M+1) 525.3.



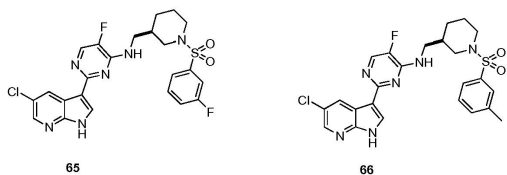
[2053]

[2054] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(3-메톡시페닐설포닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(62)

[2055] LCMS RT = 3.1 (M+1) 531.3, (M-1) 529.4.

[2056] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(4-플루오로페닐설포닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(64)

[2057] LCMS RT = 3.1 (M+1) 519.3, (M-1) 517.4



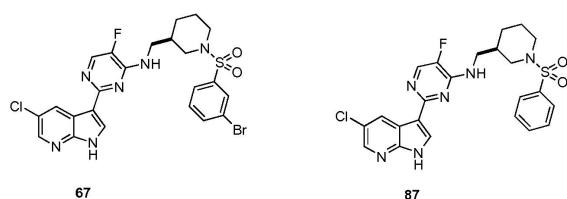
[2058]

[2059] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(3-플루오로페닐설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(65)

[2060] LCMS RT = 3.1 (M+1) 519.2, (M-1) 517.4.

[2061] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(m-톨릴설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(66)

[2062] LCMS RT = 3.2 (M+1) 515.3, (M-1) 513.4



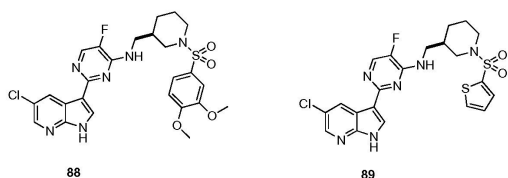
[2063]

[2064] (R)-N-((1-(3-브로모페닐설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(67)

[2065] LCMS RT = 3.3 (M+1) 579.2, (M-1) 577.2.

[2066] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(페닐설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(87)

[2067] LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3.



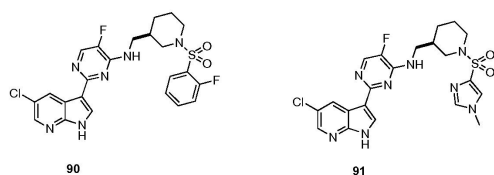
[2068]

[2069] (R)-N-((1-(3-브로모페닐설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(88)

[2070] LCMS RT = 2.0 (M+1) 561.3.

[2071] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(페닐설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(89)

[2072] LCMS RT = 2.1 (M+1) 507.2.



[2073]

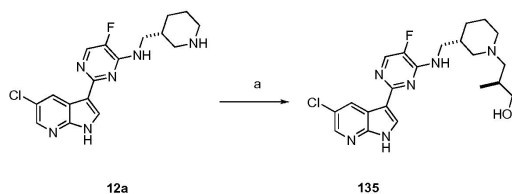
[2074] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(2-플루오로페닐설폰닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(90)

[2075] LCMS RT = 2.1 (M+1) 519.2.

[2076] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일설포닐)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(91)

[2077] LCMS RT = 1.8 (M+1) 505.3.

[2078] 반응식 12C



[2079]

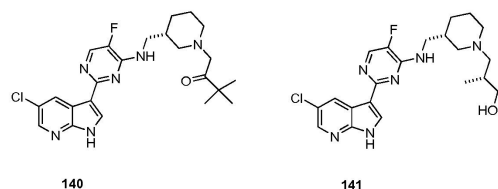
[2080] (a) (R)-3-브로모-2-메틸프로판-1-올, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF

[2081] (S)-3-((S)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-올(135)의 형성

[2082] CH_3CN (2mL) 중의 (R)-3-브로모-2-메틸프로판-1-올(0.006mL, 0.055mmol) 및 (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(피페리딘-3-일메틸)-피리미딘-4-아민(12a)(0.020g, 0.055mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.023g, 0.165mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 80°C 로 가열하였다. 용매를 감압 농축시키고, 수득된 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA- H_2O /아세토니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(135)을 수득하였다.

[2083] LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.4, (M-1) 431.6.

[2084] 화합물(135)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



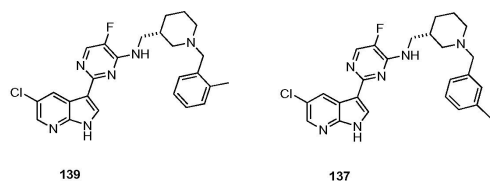
[2085]

[2086] (S)-1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3,3-디메틸부탄-2-온(140)

[2087] LCMS RT = 2.9 (M+1) 459.3, (M-1) 457.5.

[2088] (R)-3-((S)-3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-올(141)

[2089] LCMS RT = 1.4 (M+1) 433.5.



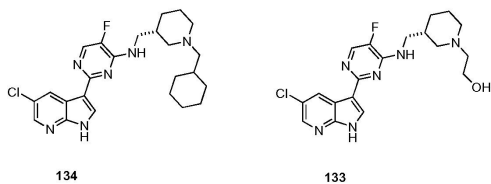
[2090]

[2091] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(2-메틸벤질)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(139)

[2092] LCMS RT = 3.2 (M+1) 465.3, (M-1) 463.4.

[2093] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(3-메틸벤질)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(137)

[2094] LCMS RT = 3.1 (M+1) 465.4, (M-1) 463.6.



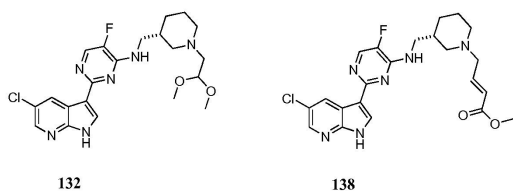
[2095]

[2096] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((1-(사이클로헥실메틸)피페리딘-3-일)메틸)-5-플루오로피리미딘-4-아민(134)

[2097] LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.5.

[2098] (S)-2-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄올(133)

[2099] LCMS RT = 2.3 (M+1) 405.3, (M-1) 403.6.



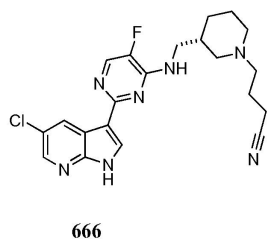
[2100]

[2101] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((1-(2,2-디메톡시에틸)피페리딘-3-일)메틸)-5-플루오로피리미딘-4-아민(132)

[2102] LCMS RT = 2.2 (M+1) 449.7.

[2103] (S,E)-메틸 4-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-에노에이트(138)

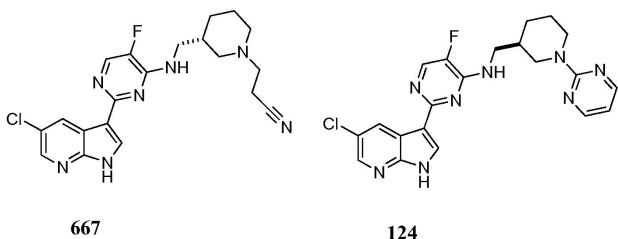
[2104] LCMS RT = 2.8 (M+1) 459.3, (M-1) 457.7.



[2105]

[2106] (S)-4-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부탄니트릴(666)

[2107] LCMS RT = 2.6 (M+1) 428.3, (M-1) 426.5.



[2108]

[2109] (S)-3-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)프

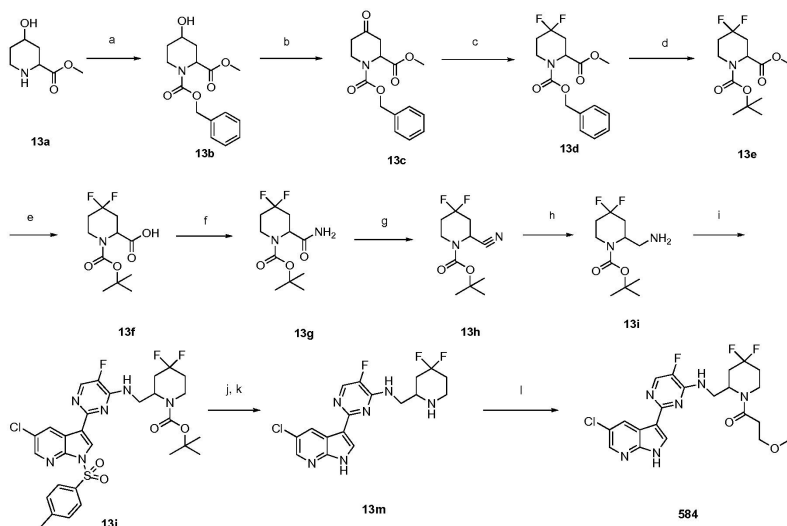
로판니트릴(667)

[2110] LCMS RT = 1.4 (M+1) 414.5.

[2111] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민(124)

[2112] LCMS RT = 3.1 (M+1) 439.3 (M-H) 437.4.

[2113] 반응식 13



[2114]

[2115] (a) 벤질 클로로포르메이트, tri에틸아민, CH_2Cl_2 ; (b) 디메틸설폭사이드, 옥살릴 클로라이드, tri에틸아민, CH_2Cl_2 ; (c) DAST, THF; (d) 10% Pd/C, MeOH, H_2 , 디-3급-부틸 디카보네이트 (e) LiOH, THF/MeOH/물; (f) 피리딘, 디-3급-부틸 디카보네이트, NH_4HCO_3 , 1,4-디옥산; (g) tri에틸아민, TFAA, CH_2Cl_2 ; (h) 라니 Ni, MeOH, H_2 ; (i) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설폰)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, 마이크로웨이브, 130°C 15분; (j) NaOMe, MeOH (k) 이소프로판올/HCl, 45°C ; (l) 3-메톡시 프로판노일 클로라이드, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , DMF.

[2116] 1-벤질 2-메틸 4-하이드록시피페리딘-1,2-디카복실레이트(13b)의 형성

[2117] CH_2Cl_2 (135ml) 중의 메틸 4-하이드록시피페리딘-2-카복실레이트(13a)(5.17g, 32.48mmol) 및 tri에틸아민(6.00 ml, 43.05mmol)의 냉각(5°C) 용액에 벤질 클로로포르메이트(6.20ml, 43.43mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 용액을 5°C 에서 1시간 동안 교반시킨 후, 실온으로 승온시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 다시 추출하고, 합한 유기 층들을 MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 물질을 30-80% EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카 겔의 플러그에 통과시켜 목적 생성물(13b)을 수득하였다.

[2118] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.33 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H) 및 1.71 (s, 2H) ppm.

[2119] 1-벤질 2-메틸 4-옥소피페리딘-1,2-디카복실레이트(13c)의 형성

[2120] N_2 하에 불꽃 건조된 500ml 플라스크에 CH_2Cl_2 (65ml)를 첨가한 후, 옥살릴 클로라이드(5.2ml, 59.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시킨 후, 디메틸 설폭사이드(8.4ml, 118.4mmol)를 첨가한 후, CH_2Cl_2 (65ml) 중의 1-벤질 2-메틸 4-하이드록시피페리딘-1,2-디카복실레이트(13b)(8.6g, 29.2mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78°C 에서 45분간 교반시켰다. 이 혼합물에 tri에틸아민(24.4ml, 175.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 및 1N HCl로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 로 다시 추출하였다. 합한 유기 상들을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 물질을 실리카 겔

크로마토그래피(30-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(13c)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 5H), 5.24 - 5.18 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 2.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H) 및 2.53 (s, 2H) ppm.

1-벤질 2-메틸 4,4-디플루오로피페리딘-1,2-디카복실레이트(13d)의 형성

THF(75ml) 중의 1-벤질 2-메틸 4-옥소피페리딘-1,2-디카복실레이트(13c)(7.4g, 25.4mmol)의 냉각(0℃) 용액에 (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드(25.0ml, 189.2mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 2시간 후, 물을 조심스럽게 첨가함으로써 반응물을 쉐킷시켰다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 고체 NaHCO₃을 첨가하여 pH를 중성으로 조절하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 물질을 15-20% EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카 겔의 플러그에 통과시켜 목적 생성물(13d)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.31 (m, 5H), 5.30 - 5.06 (m, 3H), 4.45 - 4.22 (m, 1H), 3.76 - 3.52 (m, 3H), 3.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H) 및 2.23 - 1.93 (m, 3H) ppm.

1-3급-부틸 2-메틸 4,4-디플루오로피페리딘-1,2-디카복실레이트(13e)의 형성

파르 플라스크(Parr flask)(1ℓ)에 10% 탄소 담지 팔라듐(0.57g) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(4.47g, 20.49mmol)를 충전시켰다. 메탄올(150ml) 중의 1-벤질 2-메틸-4,4-디플루오로피페리딘-1,2-디카복실레이트(13d)(4.28g, 13.66mmol)의 용액을 첨가하고, 파르 진탕기(46 PSI)를 통해 수소를 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 잘 세척하였다. 여액을 농축 건조하고, 10% EtOAc/헥산에 다시 용해시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(10-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(13e)과 대략 840mg의 오염된 생성물과의 혼합물 5.1g을 수득하였다. 수득된 조 혼합물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.04 (m, 1H) 및 1.53 (s, 9H) ppm.

1-(3급-부톡시카보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-2-카복실산(13f)의 형성

THF(18ml), 메탄올(18ml) 및 H₂O(9ml) 중의 1-3급-부틸 2-메틸 4,4-디플루오로피페리딘-1,2-디카복실레이트(13e)(4.6g, 16.5mmol)의 용액에 수산화리튬(3.45g, 82.22mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하였다. 잔류물을 소량의 물과 에테르로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 폐기시켰다. 수성 상을 KHSO₄ 포화 수용액의 첨가에 의해 pH 3으로 산성화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 수득된 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 1H) 및 1.47 (s, 9H) ppm.

3급-부틸 2-카바모일-4,4-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(13g)의 형성

1,4-디옥산(12ml) 중의 1-3급-부톡시카보닐-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카복실산(13f)(1.67g, 6.30mmol)의 용액에 피리딘(0.35ml, 4.33mmol)을 첨가한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(1.78g, 8.17mmol) 및 중탄산암모늄(0.63g, 7.86mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 흡수시켰다. 유기 상을 물, KHSO₄ 포화 수용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

3급-부틸 2-시아노-4,4-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(13h)의 형성

CH₂Cl₂(50ml) 중의 3급-부틸 2-카바모일-4,4-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(13g)(1.72g, 6.51mmol)의 용액에 N,N-트리에틸아민(2.03ml, 14.61mmol)을 첨가한 후, (2,2,2-트리플루오로아세틸)-2,2,2-트리플루오로아세테이트(1.02ml, 7.32mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하고, 층들을 분리하

였다. 유기 상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔의 플러그에 통과시키고, 10-30% EtOAc/헥산으로 용리하여 목적 생성물(13h)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.43 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (s, 1H) 및 1.53 - 1.46 (m, 9H) ppm.

[2135]

3급-부틸 2-(아미노메틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(13i)의 형성

[2136]

라니 니켈(0.36mL, 5.40mmol)을 MeOH(2회)로 세척하고, 파르 진탕기에 충전시켰다. 메탄올(50mL) 중의 3급-부틸 2-시아노-4,4-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(13h)(1.33g, 5.40mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 파르 진탕기(46PSI)에서 밤새 수소화 조건으로 처리하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 로 잘 세척하였다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하고, 조 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[2137]

3급-부틸 2-((2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(13j)의 형성

[2138]

THF(2mL) 중의 3급-부틸 2-(아미노메틸)-4,4-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(13i)(0.10g, 0.41mmol) 및 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설폰닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(0.18g, 0.38mmol)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.20mL, 1.15mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 15분간 130°C 로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 휘발 물질들을 감압하에 제거하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 목적 생성물(13j)을 수득하였다.

[2139]

LCMS (M-1) 649.52.

[2140]

3급-부틸 2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(13k)의 형성

[2141]

메탄올(4mL) 중의 3급-부틸 2-[[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]메틸]-4,4-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(13j)(0.23g, 0.35mmol)의 용액에 나트륨 메탄올레이트(25%w/v 4mL, 18.51mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반시켰다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하고, 잔류물을 물로 켄칭시켰다. EtOAc를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물은 추가의 정제 없이 사용하기에 충분히 순수하였다.

[2142]

LCMS (M+1) 497.44, (M-1) 495.52.

[2143]

2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((4,4-디플루오로피페리딘-2-일)메틸)-5-플루오로피리미딘-4-아민(13m)의 형성

[2144]

2-프로판올(2mL) 중의 3급-부틸 2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(13k)(0.09g, 0.18mmol)의 용액에 프로판-2-올 하이드로클로라이드(6M 2mL, 12.00mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시킨 후, IPA/HCl 1mL를 더 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 45°C 로 가열하였다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하고, 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2145]

LCMS (M+1) 397.40, (M-1) 395.44.

[2146]

1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온(584)의 형성

[2147]

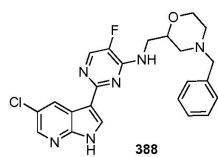
CH_2Cl_2 (1mL), DMF(0.5mL) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.10mL, 0.57mmol) 중의 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((4,4-디플루오로-2-피페리딘)메틸)-5-플루오로-피리미딘-4-아민(13k)(0.086g, 0.198mmol)의 용액에 3-메톡시프로판오일 클로라이드(2.43g, 0.20mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 목적 생성물(13)이 풍부한 혼합물을 수득하였고, 이것을 제조용 HPLC를 통해 다시 정제하였다.

[2148]

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12.45 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H) 및 2.08 (s, 2H) ppm: LCMS (M+1) 483.44, (M-1) 481.52.

[2149]

[2150] 화합물(584)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:

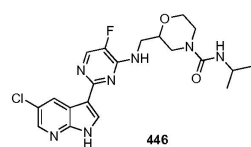


[2151]

[2152] N-((4-벤질모르폴린-2-일)메틸)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(388)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 - 9.09 (m, 1H), 8.81 - 8.71 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 5H), 5.58 - 5.41 (m, 1H), 3.92 - 3.43 (m, 4H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H) 및 1.62 (m, 2H) ppm.
LCMS RT = 1.8 (M+1) 453.4.

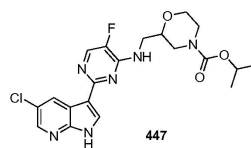
[2153]



[2154]

[2155] 2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-이소프로필모르폴린-4-카복사미드(446)

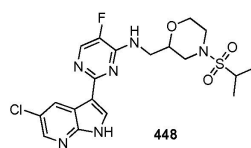
[2156] LCMS RT = 1.7 (M+1) 448.4



[2157]

[2158] 이소프로필 2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴린-4-카복사레이트(447)

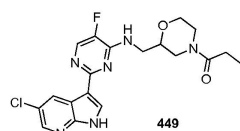
[2159] LCMS RT = 2.0 (M+1) 449.3



[2160]

[2161] 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((4-(이소프로필설포닐)모르폴린-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(448)

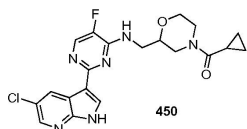
[2162] LCMS RT = 1.9 (M+1) 469.3



[2163]

[2164] 1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴리노)프로판-1-온(449)

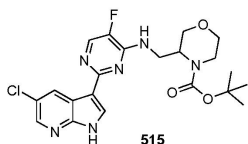
[2165] LCMS RT = 1.7 (M+1) 419.4



[2166]

[2167] (2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴리노)(사이클로프로필)메탄온(450)

[2168] LCMS RT = 1.7 (M+1) 431.4

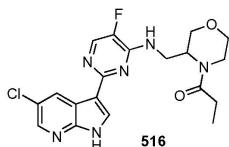


[2169]

[2170] 3급-부틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴린-4-카복실레이트(515)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, *J* = 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H) 및 1.40 - 1.22 (m, 9H) ppm.

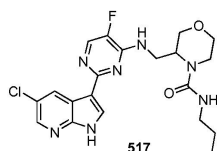
[2171] LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.5.



[2172]

[2173] 1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴리노)프로판-1-온(516)

[2174] LCMS RT = 1.9 (M+1) 419.4

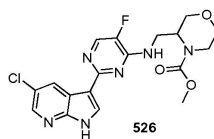


[2175]

[2176] 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-프로필모르폴린-4-카복사미드(517)

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, *J* = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 2H) 및 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

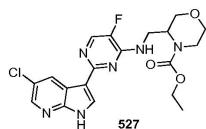
[2177] LCMS RT = 2.3 (M+1) 448.54.



[2178]

[2179] 메틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴린-4-카복실레이트(526)

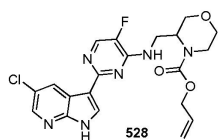
[2180] LCMS RT = 2.4 (M+1) 421.0.



[2181]

[2182] 에틸 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴린-4-카복실레이트(527)

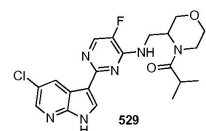
[2183] LCMS RT = 2.5 (M+1) 435.1.



[2184]

[2185] 알릴 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴린-4-카복실레이트(528)

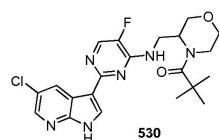
[2186] LCMS RT = 2.6 (M+1) 447.1.



[2187]

[2188] 1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴리노)-2-메틸프로판-1-온(529)

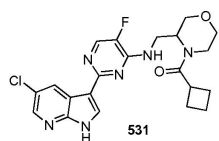
[2189] LCMS RT= 2.5 (M+1) 433.1.



[2190]

[2191] 1-(3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴리노)-2,2-디메틸프로판-1-온(530)

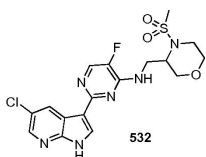
[2192] LCMS RT = 1.9 (M+1) 447.1.



[2193]

[2194] (3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴리노)(사이클로부틸)메탄온(531)

[2195] LCMS RT = 2.6 (M+1) 445.1.

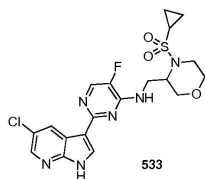


[2196]

[2197] 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((4-(메틸설포닐)모르폴린-3-일)메틸)피리미딘-4-아민

(532)

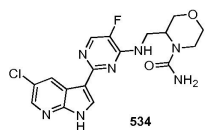
[2198] LCMS RT = 2.4 (M+1) 441.0.



[2199]

[2200] 2-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((4-(사이클로프로필설포닐)모르폴린-3-일)메틸)-5-플루오로피리미딘-4-아민(533)

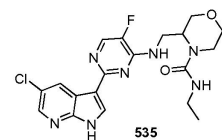
[2201] LCMS RT = 2.4 (M+1) 467.0.



[2202]

[2203] 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)모르폴린-4-카복사미드(534)

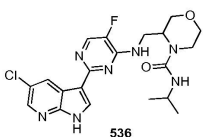
[2204] LCMS RT = 2.0 (M+1) 406.0.



[2205]

[2206] 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-에틸모르폴린-4-카복사미드(535)

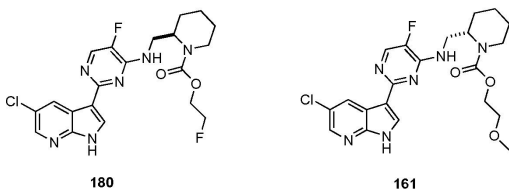
[2207] LCMS RT = 2.2 (M+1) 434.1.



[2208]

[2209] 3-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-이소프로필모르폴린-4-카복사미드(536)

[2210] LCMS RT = 2.3 (M+1) 448.1.



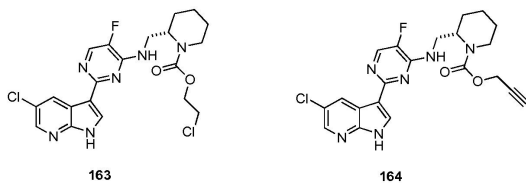
[2211]

[2212] (R)-2-플루오로에틸 2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(180)

[2213] LCMS RT = 2.1 (M+1) 451.4.

[2214] (S)-2-메톡시에틸 2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(161)

[2215] LCMS RT = 2.8 (M+1) 463.4.



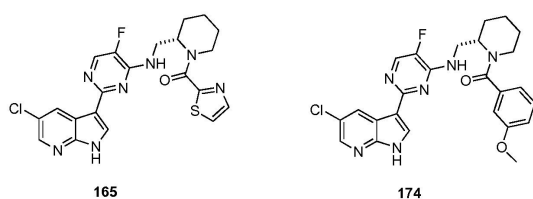
[2216]

[2217] (S)-2-chloroethyl 2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate (163)

[2218] LCMS RT = 3.1 (M+1) 467.4.

[2219] (S)-propyl 2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate (164)

[2220] LCMS RT = 3.0 (M+1) 443.5.



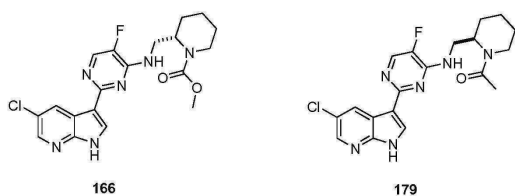
[2221]

[2222] (S)-2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate (thiazole-2-yl)methanone (165)

[2223] LCMS RT = 2.8 (M+1) 472.5.

[2224] (S)-2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate (3-methoxyphenyl)methanone (174)

[2225] LCMS RT = 2.8 (M+1) 495.6.



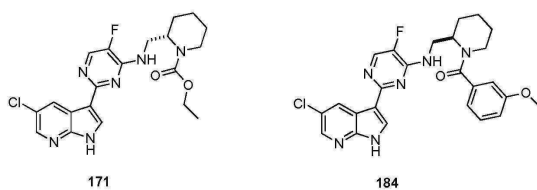
[2226]

[2227] (S)-methyl 2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate (166)

[2228] LCMS RT = 2.9 (M+1) 419.5.

[2229] (R)-1-(2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-yl)ethanone (179)

[2230] LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.4.



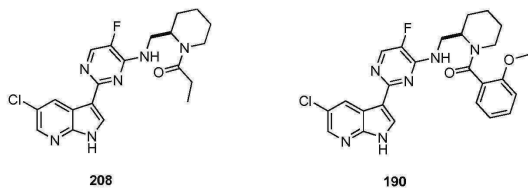
[2231]

[2232] (S)-ethyl 2-((2-(5-chloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylate (171)

[2233] LCMS RT = 3.0 (M+1) 433.3.

[2234] (R)-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(3-메톡시페닐)메탄온(184)

[2235] LCMS RT = 2.7 (M+1) 495.5.



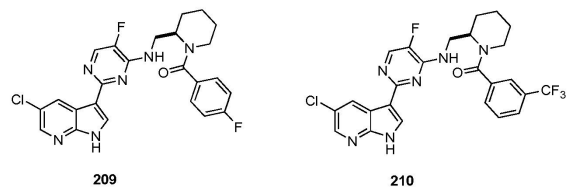
[2236]

[2237] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온(208)

[2238] LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.2.

[2239] (R)-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-메톡시페닐)메탄온(190)

[2240] LCMS RT = 2.9 (M+1) 495.4.



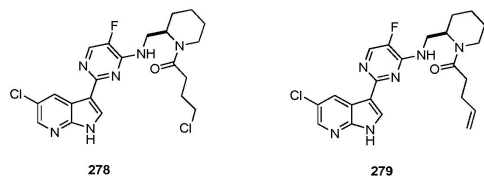
[2241]

[2242] (R)-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(4-플루오로페닐)메탄온(209)

[2243] LCMS RT = 2.0 (M+1) 483.1.

[2244] (R)-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄온(210)

[2245] LCMS RT = 2.2 (M+1) 533.1.



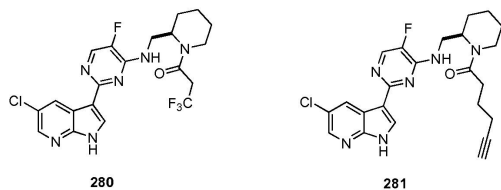
[2246]

[2247] (R)-4-클로로-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부탄-1-온(278)

[2248] LCMS RT = 2.4 (M+1) 465.1.

[2249] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온(279)

[2250] LCMS RT = 2.1 (M+1) 443.2.



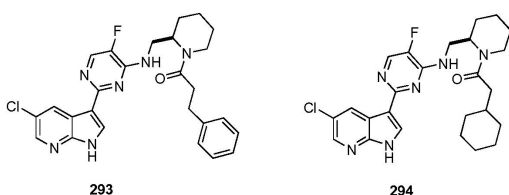
[2251]

[2252] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-온(280)

[2253] LCMS RT = 2.1 (M+1) 471.2.

[2254] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)헥스-5-인-1-온(281)

[2255] LCMS (M+1) 454.2.



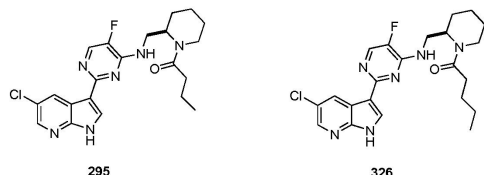
[2256]

[2257] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-페닐프로판-1-온(293)

[2258] LCMS RT = 3.1 (M+1) 493.2.

[2259] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-사이클로헥실에탄온(294)

[2260] LCMS RT = 3.3 (M+1) 485.2.



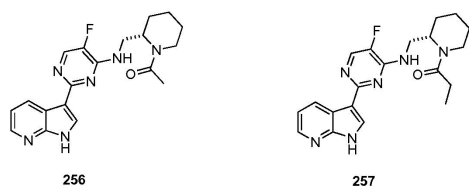
[2261]

[2262] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부탄-1-온(295)

[2263] LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.2.

[2264] (R)-1-(2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)펜탄-1-온(326)

[2265] LCMS RT = 3.0 (M+1) 445.2.



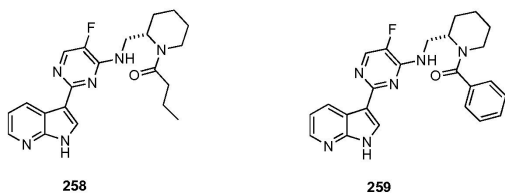
[2266]

[2267] (S)-1-(2-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온(256)

[2268] LCMS RT = 2.2 (M+1) 369.3.

[2269] (S)-1-(2-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (257)

[2270] LCMS RT = 2.3(M+1) 383.3.



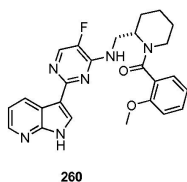
[2271]

[2272] (S)-1-(2-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)부탄-1-온(258)

[2273] LCMS RT = 2.5(M+1) 397.3.

[2274] (S)-1-(2-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(페닐)메탄온(259)

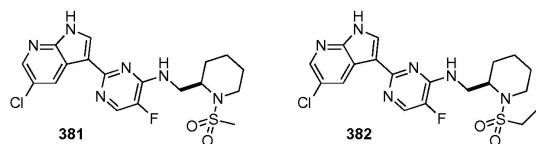
[2275] LCMS RT = 2.4 (M+1) 431.3.



[2276]

[2277] (S)-1-(2-((5-플루오로-2-(1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-메톡시페닐)메탄온(260)

[2278] LCMS RT = 2.4 (M+1) 461.3.



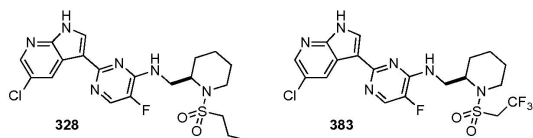
[2279]

[2280] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(메틸설포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(381)

[2281] LCMS RT = 2.7분, (M+H) 439.3

[2282] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(에틸설포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(382)

[2283] LCMS RT = 2.9분, (M+H) 453.3.



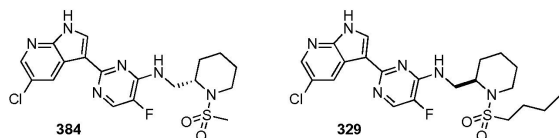
[2284]

[2285] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(프로필설포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(328)

[2286] LCMS RT = 2.2분, (M+H) 467.1.

[2287] (R)-2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(2,2,2-트리플루오로-에틸설포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(383)

[2288] LCMS RT = 3.0분, (M+H) 507.3.



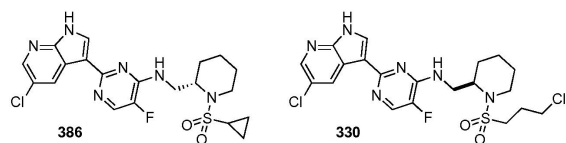
[2289]

[2290] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(메틸설포닐)-피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(384)

[2291] LCMS RT = 2.7분, (M+H) 439.3.

[2292] (R)-N-((1-(부틸설포닐)피페리딘-2-일)메틸)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(329)

[2293] LCMS RT = 2.3분, (M+H) 481.2.



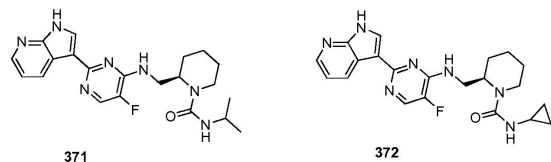
[2294]

[2295] (S)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1-(사이클로프로필설포닐)-피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민(386)

[2296] LCMS RT = 2.9분, (M+H) 465.3.

[2297] (R)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-N-((1-(3-클로로프로필설포닐)피페리딘-2-일)메틸)-5-플루오로피리미딘-4-아민(330)

[2298] LCMS RT = 2.2분, (M+H) 501.1.



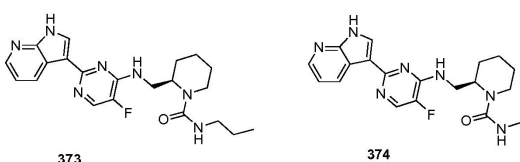
[2299]

[2300] (R)-2-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-이소프로필피페리딘-1-카복스아미드(371)

[2301] LCMS RT = 1.8분, (M+H) 412.2.

[2302] (R)-N-사이클로프로필-2-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-메틸)피페리딘-1-카복스아미드(372)

[2303] LCMS RT = 1.9분, (M+H) 424.2.



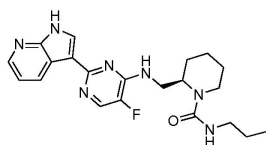
[2304]

[2305] (R)-N-에틸-2-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-메틸)피페리딘-1-카복스아미드(373)

[2306] LCMS RT = 1.7분, (M+H) 398.2.

[2307] (R)-2-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-메틸피페리딘-1-카복스아미드(374)

[2308] LCMS RT = 1.6분, (M+H) 384.2.

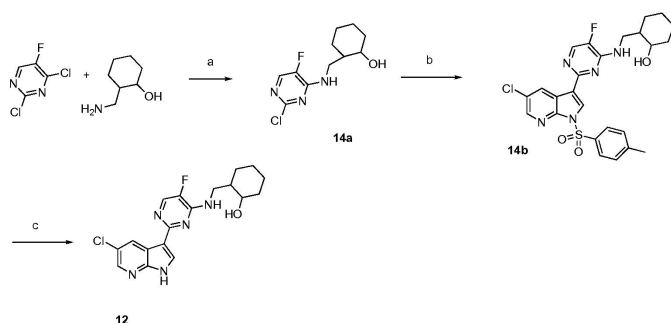


[2309] 375

[2310] (R)-2-((5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)메틸)-N-프로필피페리딘-1-카복사미드(375)

[2311] LCMS RT = 1.8분, (M+H) 412.2.

[2312] 반응식 14



[2313] 12

[2314] (a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 이소프로판올, 80℃ (b) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, Na_2CO_3 , DME, 130℃ (c) HCl/디옥산, CH_2Cl_2 (d) 프로필이소시아네이트, 피리딘, CH_2Cl_2

[2315] 1-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥산올(14a)의 형성

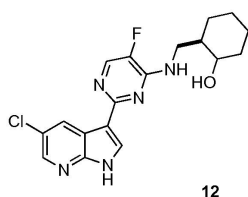
[2316] 이소프로판올(2ml) 중의 2-(아미노메틸)사이클로헥산올 하이드로클로라이드(0.09g, 0.54mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘(0.10g, 0.60mmol)의 용액에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.21ml, 1.20mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(25%-75% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(14a)을 수득하였다.

[2317] LCMS (M+1) 260.1, (M-1) 258.3.

[2318] 2-((2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥산올(14b)의 형성

[2319] 디메틸아세트아미드 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.15g, 0.35mmol), 1-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥산올(14a)(0.09g, 0.35mmol) 및 KOAc 수용액(1M 용액 1.04ml, 1.04mmol)의 탈기된 용액에 팔라듐 트리페닐포스핀(0.04g, 0.03mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 15분간 140℃로 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축시키고, 수득된 조 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA- H_2O /아세트니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(14b)을 수득하였다.

[2320] LCMS RT = 2.6 (M+1) 530.3.

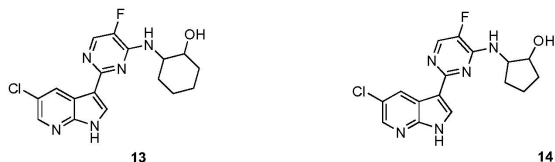


[2321] 12

[2322] (2R)-2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥산올(12)의 형성

[2323] THF(3mℓ) 중의 2-((2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥산올(14b)(0.10g, 0.19mmol)의 용액에 수성 수산화리튬(1N 용액 1mℓ)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 수득된 잔류물을 제조용 HPLC(0.1% TFA-H₂O/아세트니트릴)에 의해 정제하여 목적 생성물(12)을 수득하였다.

[2324] LCMS FIA RT = 1.9 (M+1) 376.2.



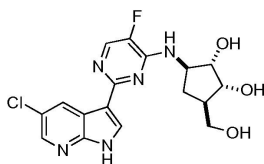
[2325]

[2326] 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(13)

[2327] LCMS FIA RT = 1.8 (M+1) 362.2.

[2328] 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올(14)

[2329] LCMS FIA RT = 1.0 (M+1) 348.3.



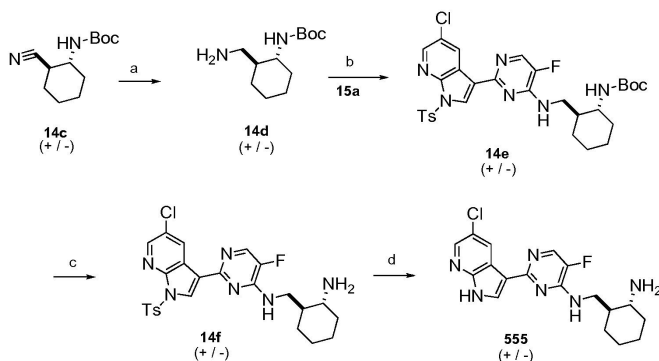
[2330]

[2331] (1R,2S,3R,5R)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1,2-디올(657)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, *J* = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H) 및 1.21 (s, 1H) ppm.

[2332] LCMS RT = 3.0 (M+1) 399.4.

[2333] 반응식 14B



[2334]

[2335] (a) 라니-Ni, H₂ (50 PSI), EtOH (b) 15a, THF, 70°C (c) TFA, CH₂Cl₂ (d) 1N LiOH, THF, 120°C

[2336] 3급-부틸 트랜스-2-(아미노메틸)사이클로헥실카바메이트(14d)의 형성

[2337] 무수 EtOH 중의 3급-부틸 트랜스-2-시아노사이클로헥실카바메이트 및 라니-Ni의 용액을 H₂ 분위기(50 PSI)하에

24시간 동안 교반시켰다. 용매를 여과 및 증발시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 0-20% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, 구배 용리)에 의해 표적 화합물(14d)을 트랜스 이성질체들의 라세미 혼합물로서 수득하였다(286mg, 수율 66%).

[2338] FIA (M+H) 229.33.

[2339] 3급-부틸

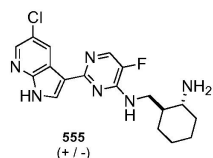
트랜스-2-((2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일-아미노)메틸)사이클로헥실카바메이트(14e)의 형성

[2340] 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설퍼닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15a)(0.42g, 0.90mmol) 및 3급-부틸 트랜스-2-(아미노메틸) 사이클로헥실카바메이트(0.24g, 1.06mmol)의 혼합물을 THF(10ml) 중에서 70 °C로 가열하였다. 1.3시간 후, 혼합물을 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 0-60% EA/Hex, 구배 용리)에 의해 목적 중간체인 3급-부틸 트랜스-2-((2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일-아미노)메틸)사이클로헥실카바메이트(14e)를 트랜스 이성질체들의 라세미 혼합물로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용하였다(0.52g, 수율 92%).

[2341] N-((트랜스-2-아미노사이클로헥실)메틸)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(14f)의 형성

[2342] CH_2Cl_2 (5ml) 중의 3급-부틸 트랜스-2-((2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일-아미노)메틸)사이클로헥실카바메이트(14e)(0.52g)의 용액을 30분간 TFA(2.5ml)로 처리하였다. 용액을 진공 농축시키고, 수득된 조 물질을 CH_3CN 에 흡수시키고, 여러 번 진공 농축시켜 과잉의 TFA를 제거하고 목적 아민(14f)을 TFA염으로서 트랜스 이성질체들의 라세미 혼합물로서 수득하였고, 이것은 후속 반응에 사용하기에 충분히 순수하였다.

[2343] LCMS RT = 1.93분, (M+H) 529.0



[2344]

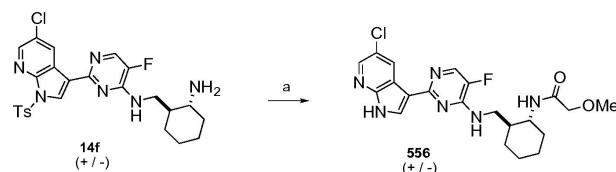
[2345] N-((트랜스-2-아미노사이클로헥실)메틸)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(555)의 형성

[2346] THF 중의 N-((트랜스-2-아미노사이클로헥실)메틸)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-아민(14f)(0.050g, 0.077mmol)의 용액을 60°C에서 LiOH(0.5ml, 1.0M)로 처리하였다. 5분 후, 120°C에서, 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 목적 화합물(555)을 트랜스 이성질체들의 라세미 혼합물로서 수득하였다(12mg, 수율 33%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H) 및 1.48 - 1.39 (m, 4H) ppm;
LCMS RT = 1.9 min, (M+H) 375.0.

[2347]

[2348] 반응식 14C



[2349]

[2350] (a) i: RCOCl , DIEA, CH_2Cl_2 ii: 1N LiOH, THF, 120°C.

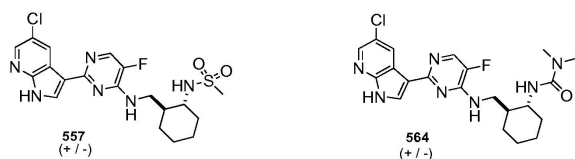
[2351] N-((트랜스-2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일-아미노)메틸)사이클로헥실)-2-메톡시에탄아미드(556)의 형성

[2352] 0℃에서 CH_2Cl_2 (2mℓ) 중의 N-((트랜스-2-아미노사이클로헥실)메틸)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(0.060g, 0.093mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.057mℓ, 0.330mmol)의 냉각된 혼합물에 2-메톡시아세틸 클로라이드(0.010g, 0.098mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 용액을 실온으로 승온시켰다. 3시간 후, 혼합물을 진공 농축시키고, THF(1mℓ)에 흡수시키고, 120℃에서 10분간 LiOH(0.326mℓ, 1.0M 용액)로 처리하였다. 수득된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층들을 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 목적 생성물(556)을 TFA염들의 라세미 혼합물로서 수득하였다(8.6mg, 수율 17%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 5H) 및 1.43 - 1.35 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.8 min, (M+H) 446.8.

[2353]

[2354] 하기 동족체들은 화합물(556)과 동일한 방식으로 제조될 수 있다.



[2355]

[2356] N-(트랜스-2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥실)메탄설포나미드(557)의 형성

[2357] 설포나미드(557)는 화합물(36)에 대한 공정(반응식 12B)에 따라 N-((트랜스-2-아미노사이클로헥실)메틸)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(14f) 및 메탄 설포닐 클로라이드를 사용하여 목적 생성물(557)을 트랜스 이성질체들의 라세미 혼합물로서 수득함으로써 제조되었다.

^1H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 7.1, 13.8$ Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H) 및 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.8 min, (M+H) 452.6.

[2358]

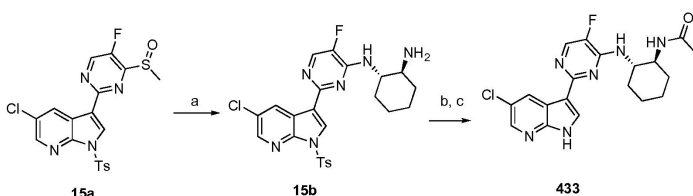
[2359] 3-(트랜스-2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)사이클로헥실)-1,1-디메틸우레아(564)의 형성

[2360] 우레아(564)는 화합물(20)에 대한 공정(반응식 12A)에 따라 N-((트랜스-2-아미노사이클로헥실)메틸)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(14f) 및 디메틸카보모일 클로라이드를 사용하여 목적 생성물(564)을 트랜스 이성질체들의 라세미 혼합물로서 수득함으로써 제조되었다.

^1H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 7.1, 13.8$ Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H) 및 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1.9 min, (M+H) 445.7.

[2361]

[2362] 반응식 15



[2363]

[2364] (a) (1S,2S)-사이클로헥산-1,2-디아민, THF, 140℃ (b) AcCl, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (c) 1M LiOH, DCE, 150℃, 마이크로웨이브 20분.

[2365] (1S,2S)-N1-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(15b)의 형성

[2366] 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘(15a)(0.25g, 0.53mmol) 및 (1S,2S)-사이클로헥산-1,2-디아민(0.12g, 1.08mmol)을 THF(3.0mℓ)에 용해시키고, 밀폐된 바이알

에서 20분간 140℃로 가열하였다. 용매를 진공 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-15% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 생성물(15b)을 백색 포말상 고체로서 제공하였다(220mg, 수율 79%).

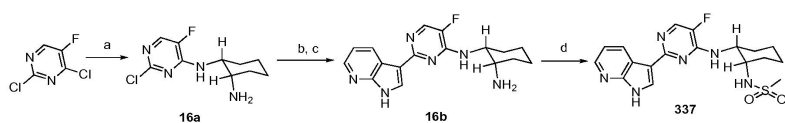
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 3H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 5.14 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.69 (td, *J*=10.2, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 2H) 및 1.60 - 1.21 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.33 (M+1) 515.2.

N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드(433)의 형성

(1S,2S)-N-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,2-디아민(15b)(0.100g, 0.194mmol)을 디클로로메탄(2ml)에 용해시키고, ⁱPr₂NEt(0.075g, 0.101ml, 0.583mmol)로 처리하였다. 아세트릴 클로라이드(0.021ml, 0.291mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분간 교반시켰다. 휘발 물질들을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄(2ml)에 용해시키고, LiOH(1M 용액 0.097ml, 0.971mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 150℃로 가열하였다. 반응물을 EtOAc(5ml) 및 물(5ml)로 희석하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2x5ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물들을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-15% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드(433)(34mg, 수율 44%)를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H) 및 1.52 - 1.36 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.41 (M+1) 403.4.

반응식 16



(a)사이클로헥산-시스-1,2-디아민, 이소프로판올, ⁱPr₂NEt (b) 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME: DCE, 150℃, 마이크로웨이브; (c) 1M LiOH 150℃, 마이크로웨이브; (d) MeSO₂Cl, ⁱPr₂NEt, DMF:DCM.

N1-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-시스-1,2-디아민(16a)의 형성

2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(0.50g, 2.99mmol)을 이소프로판올(7ml)에 용해시키고, ⁱPr₂NEt(1.50ml, 8.98mmol)로 처리하였다. 사이클로헥산-시스-1,2-디아민(0.46g, 4.03mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 반응 혼합물을 EtOAc(15ml)로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(15ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 Na₂SO₄로 건조하고 진공 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 수득된 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(5%-30% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 화합물(16a)(370mg, 수율 50%)을 백색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.13 (d, *J*=3.9 Hz, 1H) 및 1.84 - 1.44 (m, 8H) ppm; LCMS RT = 0.8 (M+1) 245.1.

N1-(5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(16b)의 형성

3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.26g, 0.65mmol)을 DME(8ml)에 용해시키고, N1-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-시스-1,2-디아민(16a)(0.16g, 0.65mmol)으로 처리하였다. Pd(PPh₃)₄(0.10mg, 0.08mmol) 및 2M 수성 Na₂CO₃(3.25ml)을 첨가하고, 이 현탁액을 마이크로웨이브에서 20분간 150℃로 가열하였다. 1M 수성 LiOH(5ml)를 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브에서 15분간 더 150℃

로 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 증발시키고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (2x20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$)에 의해 정제하여 생성물(16b)(140mg, 수율 66%)을 갈색 발포체로서 제공하였다.

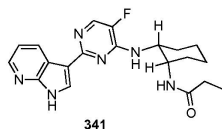
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H) 및 1.92 - 1.49 (m, 8H) ppm; LCMS RT = 1.8 (M+1) 327.2.

N-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]메탄설폰아미드(37)의 형성

N1-(5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(16b)(0.009g, 0.027mmol)을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ 의 8:2 혼합물(1mℓ)에 용해시키고, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.019mℓ, 0.110mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.006mℓ, 0.083mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시키고, 진공 농축시키고, 잔류물을 HPLC(10%-90% 아세토니트릴/물+0.03% TFA)에 의해 정제하여 화합물(337)을 제공하였다.

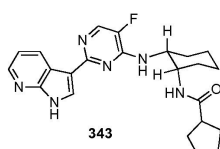
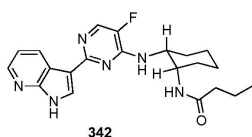
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, $J=4.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) 및 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.3 (M+1) 405.3.

하기 화합물들은 반응식 15 또는 반응식 16 중 어느 하나에 설명된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다:



N-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]-사이클로헥실]프로판아미드(341)

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.49 - 8.23 (m, 3H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=4.7, 8.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=19.5$ Hz, 2H), 2.10 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 6H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 2H) 및 0.91 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.4.

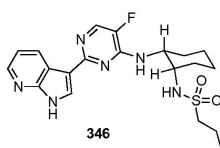
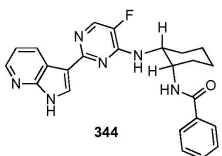


N-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]부탄아미드(342)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.4.

N-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]사이클로펜탄카복스아미드(343)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 423.4.



N-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]벤즈아미드(344)

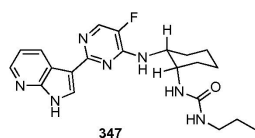
LCMS RT = 2.7 (M+1) 431.4.

N-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판-1-설폰아

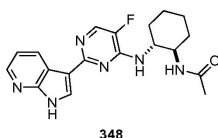
미드(346)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 6H), 1.59 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.24 (m, 2H) 및 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.3.

[2396]



[2397]



1-[시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-프로필-우레아 (347)

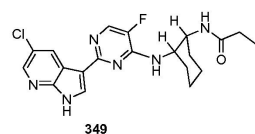
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) 및 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.4 (M+1) 412.4.

[2399]

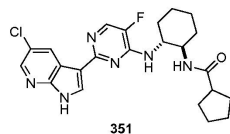
N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드 (348)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 24.3 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) 및 1.43 - 1.14 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.2 (M+1) 369.4.

[2401]



[2402]



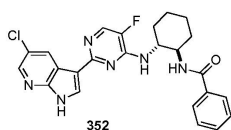
N-[트랜스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판아미드(349)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 417.3.

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]사이클로펜탄카복스아미드(351)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3.

[2407]



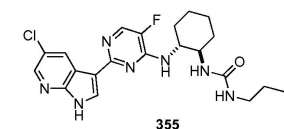
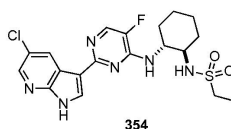
N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]벤즈아미드(352)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.3.

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]메탄설폰아미드(353)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.4.

[2412]

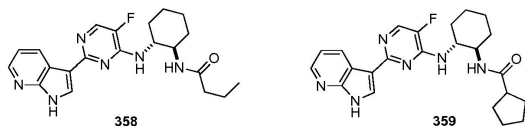


[2413] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판-1-설폰아미드(354)

[2414] LCMS RT = 3.0 (M+1) 467.3.

[2415] 1-[(1R,2R)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-프로필-우레아(355)

[2416] LCMS RT = 2.8 (M+1) 446.3.



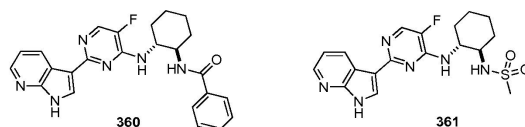
[2417]

[2418] N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]부탄아미드(358)

[2419] LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.4.

[2420] N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]사이클로펜탄 카복사미드(359)

[2421] LCMS RT = 2.7 (M+1) 423.4.



[2422]

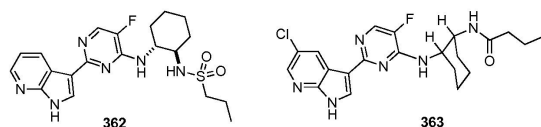
[2423] N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]벤즈아미드(360)

[2424] LCMS RT = 2.63 (M+1) 431.4.

[2425] N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]메탄설폰아미드(361)

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, J=4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J=8.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H) 및 1.64 - 1.15 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.4 (M+1) 405.3.

[2426]



[2427]

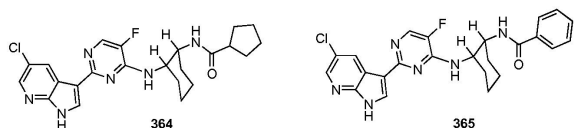
[2428] N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판-1-설폰아미드(362)

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J=4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.07 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.61 - 1.33 (m, 6H) 및 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.3.

[2429]

[2430] N-[트랜스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]부탄아미드(363)

[2431] LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.3.



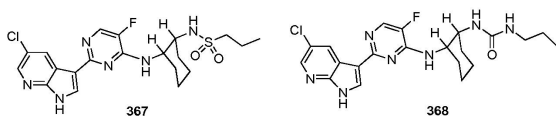
[2432]

[2433] N-[(트랜스-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]사이클로펜탄카복사미드(364)

[2434] LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3.

[2435] N-[(트랜스-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]벤즈아미드(365)

[2436] LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.3.



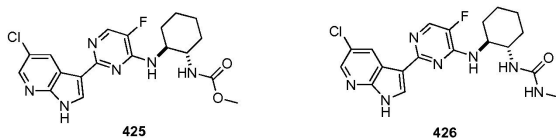
[2437]

[2438] N-[(트랜스-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판-1-설폰아미드(367)

[2439] LCMS RT = 3.0 (M+1) 467.3.

[2440] 1-[(트랜스-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-프로필-우레아(368)

[2441] LCMS RT = 2.8 (M+1) 446.3.



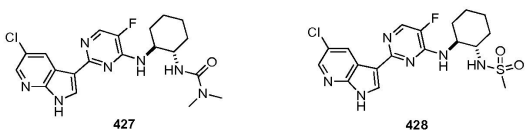
[2442]

[2443] 메틸 N-[(1S,2S)-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(425)

[2444] ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.26 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J=9.6 Hz, 2H) 및 1.47 - 1.34 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.1 (M+1) 419.2.

[2445] 1-[(1S,2S)-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-메틸-우레아(426)

[2446] ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J=4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J=46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J=8.5 Hz, 2H) 및 1.56 - 1.23 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.5 (M+1) 419.5.



[2447]

[2448] 3-[(1S,2S)-2-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1,1-디메틸-우레아(427)

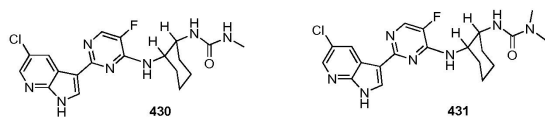
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H) 및 1.60 - 1.32 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.7 (M+1) 432.4.

[2449]

N-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]메탄설포아미드(428)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (brs, 2H) 및 1.49 - 1.39 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.4.

[2451]



[2452]

1-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-메틸-우레아(430)

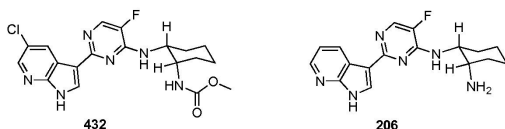
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 4H), 6.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H) 및 1.74 - 1.53 (m, 7H) ppm; LCMS RT = 2.6 (M+1) 418.5.

[2454]

3-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1,1-디메틸-우레아(431)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 4H) 및 1.55 - 1.45 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.8 (M+1) 432.4.

[2456]



[2457]

메틸 N-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(432)

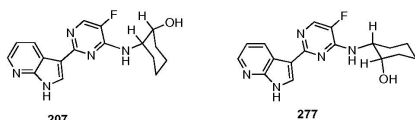
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 4H) 및 1.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm; LCMS RT = 2.9 (M+1) 419.4.

[2459]

N-[5-플루오로-2-(1H-피롤로[5,4-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]사이클로헥산-시스-1,2-디아민(206)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 327.2.

[2461]



[2462]

트랜스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산올(207)

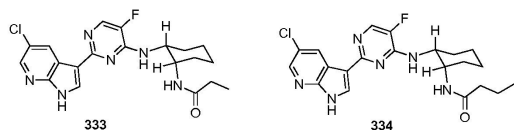
LCMS RT = 2.2 (M+1) 328.2.

[2464]

시스-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산올(277)

[2465]

[2466] LCMS RT = 1.6 (M+1) 328.2.



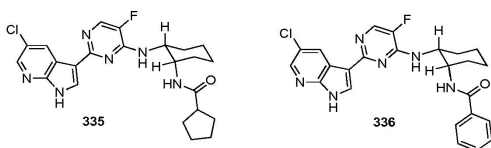
[2467]

[2468] N-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판아미드(333)

[2469] LCMS RT = 2.7 (M+1) 417.4.

[2470] N-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]부탄아미드(334)

[2471] LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.4.



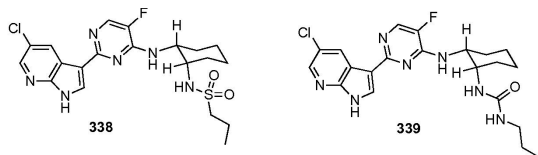
[2472]

[2473] N-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]사이클로펜탄카복사미드(335)

[2474] LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3.

[2475] N-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]벤즈아미드(336)

[2476] LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.4.



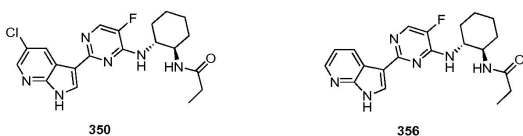
[2477]

[2478] N-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판-1-설폰아미드(338)

[2479] LCMS RT = 2.9 (M+1) 467.3.

[2480] 1-[시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-프로필-우레아(339)

[2481] LCMS RT = 2.9 (M+1) 446.3.



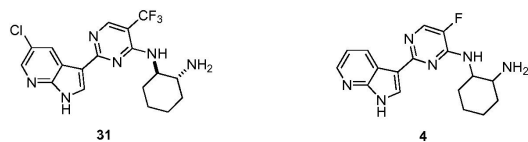
[2482]

[2483] 1-[트랜스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-프로필-우레아(350)

[2484] LCMS RT = 2.6 (M+1) 403.3.

[2485] N-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]프로판아미드(356)

[2486] LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.4.



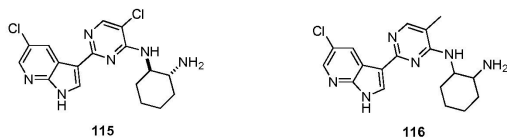
[2487]

[2488] (1R,2R)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(31)

[2489] LCMS RT = 2.2 (M+1) 411.2.

[2490] N1-(5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(4)

[2491] LCMS RT = 2.2 (M+1) 327.2.



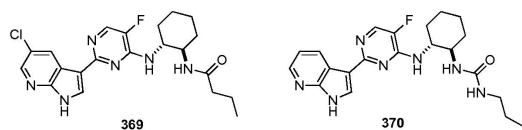
[2492]

[2493] (1R,2R)-N1-(5-클로로-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(115)

[2494] LCMS RT = 1.3 (M+1) 377.2.

[2495] N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-메틸피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(116)

[2496] LCMS RT = 3.3 (M+1) 357.2.



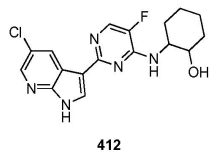
[2497]

[2498] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]부탄아미드(369)

[2499] LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.3.

[2500] 1-[(1R,2R)-2-[[5-플루오로-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-프로필-우레아(370)

[2501] LCMS RT = 2.4 (M+1) 412.4.

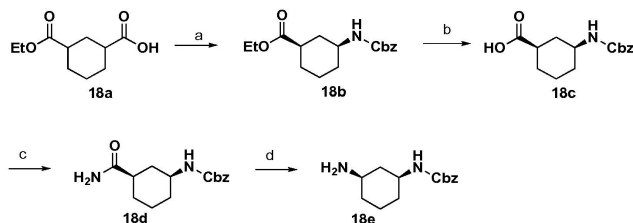


[2502]

[2503] 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-(2-메톡시사이클로헥실)-피리미딘-4-아민(412)

[2504] LCMS RT = 3.5 (M+1) 376.4.

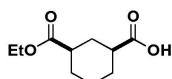
[2505] 반응식 18



[2506]

[2507] i. DPPA, Et_3N , 톨루엔, 110°C ; ii BnOH, 85°C (b) LiOH, THF: H_2O (c) Boc_2O , 피리딘, NH_4HCO_3 , 디옥산 (d) BTIB, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$.

[2508] (1S,3R)-3-(에톡시카보닐)사이클로헥산카복실산(18a)의 형성



[2509]

[2510] (1S,3R)-3-(에톡시카보닐)사이클로헥산카복실산은 문헌[참조: Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., WO-2002024705, Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives]에 기술된 방법들에 따라 제조될 수 있다.

[2511] 에틸 (1R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노사이클로헥산카복실레이트(18b)의 형성

[2512] (1S,3R)-3-(에톡시카보닐)사이클로헥산카복실산(18a)(10.0g, 49.9mmol)을 톨루엔(100ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(7.6ml, 54.9mmol) 및 DPPA(12.2ml, 54.9mmol)로 처리하였다. 수득된 용액을 110°C 로 가열하고, 1시간 동안 교반시켰다. 70°C 로 냉각시킨 후, 벤질 알코올(7.7ml, 74.9mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 85°C 로 가열하였다. 수득된 용액을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(150ml) 및 물(150ml)에 붓고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2x75ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물들을 물(100ml)과 염수(100ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물 (18b)(15.3g, ~25% 벤질 알코올 함유)을 제공하였고, 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[2513] (1R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노사이클로헥산카복실산(18c)의 형성

[2514] 에틸 (1R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노사이클로헥산카복실레이트(18b)(36g, 117.9mmol)를 THF(144.0ml)에 용해시키고, 물(216.0ml) 중의 LiOH(5.647g, 235.8mmol)의 용액으로 처리하였다. 밤새 교반시킨 후, 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석하고, 메틸 3급-부틸 에테르(150ml)로 세척하고, 3N HCl을 첨가하여 pH 3이 되게 하였다. 산성 용액을 EtOAc(3x100ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 물과 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 농축시켰다.

[2515] 조 생성물을 메틸 3급-부틸 에테르(30ml)로 연화시키고 여과하여 제1 결정 수확물을 제공하였다. 여액을 헵탄(20ml)으로 처리하고, 30ml까지 농축시키고, 실온에서 3시간 동안 방치시켜 제2 결정 수확물을 제공하였고, 이들을 여과에 의해 회수하여 총 14.4g(수율 44%)의 화합물(18c)이 수득되었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.44 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H) 및 1.48 - 0.88 (m, 4H) ppm.

[2516]

[2517] 벤질 N-[(1S,3R)-3-카바모일사이클로헥실]카바메이트(18d)의 형성

[2518] 1,4-디옥산(300ml) 중의 (1R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노사이클로헥산카복실산(18c)(10.0g, 36.1mmol)의 용액에 피리딘(2.9ml, 36.1mmol)을 첨가한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(10.7ml, 46.9mmol) 및 중탄산암모늄(10.1g, 126.2mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(1.5g, 6.8mmol)의 또 다른 분획 및 중탄산암모늄(1.5g, 6.8mmol)을 다시 첨가하고, 밤새 계속 교반시켰다. 2N HCl(400ml)을 첨가함으로써 반응물을 퀀칭시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 수득된 현탁액을 감압 여과하고, 2N HCl(50ml), 물(8x50ml) 및 헥산(3x50ml)으로 세척하고, 진공 건조시켜 벤질 N-[(1S,3R)-3-카바모일사이클로헥실]카바메이트(18d)(9.1g, 91%)를 백색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.24 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, *J*=12.7, 1H), 2.05 – 1.78 (m, 8H), 1.54 – 0.97 (m, 5H).

[2519]

벤질 N-[(1S,3R)-3-아미노사이클로헥실]카바메이트(18e)의 형성

[2520]

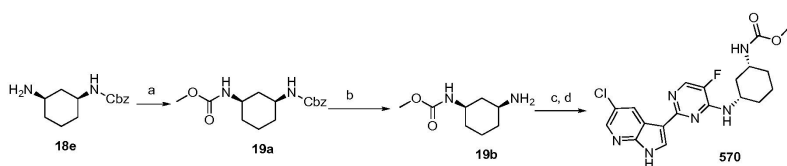
벤질 N-[(1S,3R)-3-카바모일사이클로헥실]카바메이트(18d)(9.1g, 32.9mmol)를 아세트니트릴(100ml)과 물(100ml)의 혼합물에 현탁시키고, 비스(트리플루오로아세톡시)요오도벤젠(15.5g, 36.1mmol)으로 처리하였다. 이 현탁액을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 1N HCl(100ml)로 켄칭시켰다. 아세트니트릴을 증발시킨 후, 산성 수용액을 EtOAc(2x150ml)로 세척하였다. 고체 KOH를 첨가함으로써 pH를 염기성으로 조절하고, 수득된 유액을 EtOAc(3x200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 Na₂SO₄로 건조하고 진공 농축시켜 생성물(18e)(6.2g, 수율 75%)을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.45 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.72 – 2.97 (m, 1H), 2.14 (d, *J*=11.90 Hz, 1H), 1.87 – 2.02 (m, 1H), 1.73 – 1.87 (m, 2H), 1.21 – 1.46 (m, 1H), 0.89 – 1.18 (m, 3H).

[2522]

반응식 19

[2523]



[2524]

(a) MeOCOC1, Et₃N, THF (b) H₂, Pd/C, EtOH (c) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설폰닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘, THF, 130℃, 마이크로웨이브 (d) LiOH, 130℃, 마이크로웨이브.

[2525]

메틸 N-[(1R,3S)-3-벤질옥시카보닐-아미노사이클로헥실]카바메이트(19a)의 형성

[2526]

벤질 N-[(1S,3R)-3-아미노사이클로헥실]카바메이트(18e)(0.99g, 3.99mmol)를 THF(20ml)에 용해시키고, 메틸 클로로포르메이트(0.62ml, 7.97mmol)로 처리한 후, 트리에틸아민(1.67ml, 11.96mmol)으로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂:EtOAc의 1:3 혼합물(130ml)로 희석하고, 1N HCl(50ml) 및 2N Na₂CO₃(50ml)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 농축시켜 목적 생성물(19a)을 백색 고체로서 수득하였다(1.09g, 수율 89%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.37 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.26 – 4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34 – 3.54 (m, 2H), 2.24 (d, *J*=11.71 Hz, 1H), 1.82 – 2.03 (m, 2H), 1.72 (dt, *J*=3.14, 13.93 Hz, 1H), 1.23 – 1.44 (m, 1H), 0.79 – 1.02 (m, 3H).

[2528]

메틸 N-[(1R,3S)-3-아미노사이클로헥실]카바메이트(19b)의 형성

[2529]

메틸 N-[(1R,3S)-3-벤질옥시카보닐아미노사이클로헥실]카바메이트(19a)(1.09g, 3.56mmol)를 에탄올(100ml)에 용해시키고, 10% Pd/C(0.38g, 0.36mmol)로 처리하였다. 플라스크를 마개로 덮고, 탈기시키고, 수소 버블을 설치하고, 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 질소하에 여과하고 진공 농축시켜 생성물(19b)을 백색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.31 – 3.56 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.81 (t, *J*=10.67 Hz, 1H), 2.03 – 2.20 (m, 1H), 1.71 – 2.01 (m, 3H), 1.27 – 1.49 (m, 1H), 0.92 – 1.14 (m, 3H).

[2531]

메틸 N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(570)의 형성

[2532]

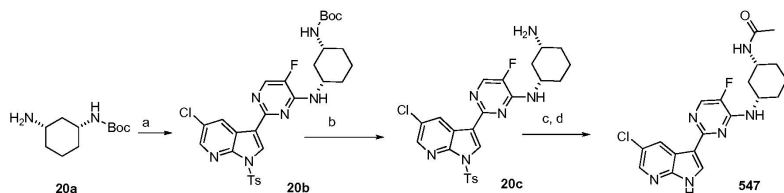
5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설폰닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)-피롤로[2,3-b]피리딘(19b)(2.04g, 4.39mmol) 및 메틸 N-[(1R,3S)-3-아미노-사이클로헥실]카바메이트(0.60g, 3.14mmol)를 THF(16ml)에 현탁시키고, 마이크로웨이브에서 20분간 130℃로 가열하였다. 수산화리튬(1M 용액 15.67ml, 15.67mmol)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 130℃로 가열하였다. 수득된 용액을 물(150ml)과 에틸 아세테이트(200ml)로 희석하고, 층들을 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(100ml)로 추출하고, 유기 층들을 합하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(40-100% EtOAc/헥산)로 정제한

[2533]

후, 순수한 분획물들을 디옥산 중의 4N HCl로 처리하여 화합물(570)의 하이드로클로라이드를 회백색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H) 및 1.43 - 1.15 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 2.0 (M+1) 419.4 (M-1) 417.3.

반응식 20



(a) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘, THF (b) CH₂Cl₂, 트리플루오로아세트산 (c) 아세트 클로라이드, Et₃N, THF (d) LiOH, 130℃, 마이크로웨이브.

3급-부틸 N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(20b)의 형성

3급-부틸 N-[(1R,3S)-3-아미노사이클로헥실]카바메이트(20a)(0.15g, 0.70mmol) 및 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.49g, 1.05mmol)을 THF(30ml)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 두 차례의 실리카 겔 크로마토그래피 - 첫 번째(0%-10% MeOH/CH₂Cl₂), 두 번째(10%-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 3급-부틸 N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(20b)(330mg, 38%)를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H) 및 1.28 - 1.11 (m, 3H) ppm.

(1R,3S)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(20c)의 형성

3급-부틸 N-[(1S,3R)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(20b)(0.33g, 0.53mmol)를 CH₂Cl₂(10ml)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(2ml)으로 처리하였다. 2시간 동안 교반시킨 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 수득된 잔류물을 중합체 지지된 카보네이트 컬럼에 통과시켜 (1R,3S)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(20c)(0.25g, 0.43mmol, 81%)의 유리 염기를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (dd, *J* = 2.4, 6.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 3H), 1.63 - 1.50 (m, 1H) 및 1.40 - 1.17 (m, 3H) ppm.

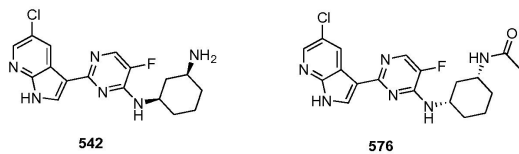
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드(547)의 형성

(1R,3S)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(20c)(0.050g, 0.097mmol)을 THF(1.0ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(0.041ml, 0.290mmol) 및 아세트 클로라이드(0.013ml, 0.190mmol)로 처리하였다. 밤새 교반시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 THF(1.0ml)에 흡수시키고, 1M LiOH(1.0ml, 1.0mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 130℃로 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 5%-70% H₂O/아세트니트릴+0.1% TFA를 사용하는 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획물들을 농축 건조시켜 생성물의 TFA 염을 제공하였고, 이것을 MeOH에 용해시키고

고, 중합체 결합된 카보네이트 카트리지에 통과시켜 생성물(547)의 유리 염기를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1, 1H), 4.23 (t, *J* = 11.4, 1H), 3.90 (t, *J* = 11.4, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.6, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.5, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 - 1.06 (m, 3H) ppm LCMS RT = 2.1 (M+1) 403.2.

하기 화합물들은 반응식 19 및 반응식 20에 기술된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다:



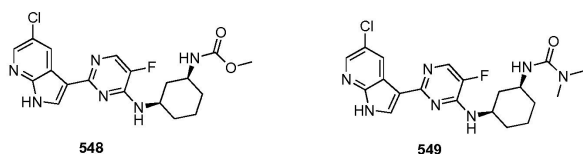
(1R,3S)-N1-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(542)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.4.

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드(576)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1, 1H), 4.23 (t, *J* = 11.4, 1H), 3.90 (t, *J* = 11.4, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.6, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.5, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 - 1.06 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4.

LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4.

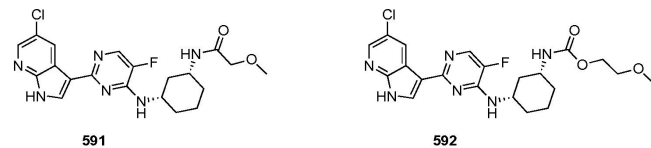


메틸 N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(548)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.5.

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1,1-디메틸-우레아(549)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.5.



N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-2-메톡시-아세트아미드(591)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H) 및 1.54 - 1.28 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.4.

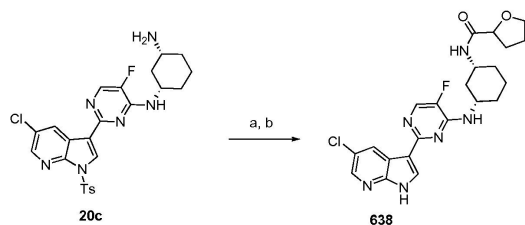
2-메톡시에틸 N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(592)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 13.41 Hz, 1H), 1.84 - 2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12 - 1.47 (m, 3H) ppm.
LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.4.

[2563]

[2564]

반응식 21:



[2565]

[2566]

(a) 테트라하이드로푸란-2-카복실산, EDC, HOBt, DIPEA, CH₂Cl₂, rt (b) LiOH, 130℃, 마이크로웨이브

[2567]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]테트라하이드로푸란-2-카복사미드 하이드로클로라이드(638)의 형성

[2568]

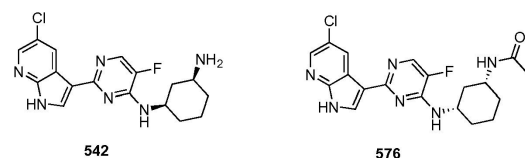
CH₂Cl₂(3ml) 중의 (1S,3R)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(20c)(60mg, 0.12mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란-2-카복실산(20.3mg, 0.17mmol), EDC(26.8mg, 0.14mmol), HOBt(17.8mg, 0.12mmol) 및 DIPEA(60.2mg, 0.47mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 THF(4ml)에 용해시키고, 1M 수성 수산화리튬(3.0ml, 3.0mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 130℃로 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 5-70% MeOH/H₂O + 6mM HCl을 사용하는 HPLC로 15분에 걸쳐 정제하였다. 정제된 분획물들을 농축시켜 N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]테트라하이드로푸란-2-카복사미드(638)의 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[2569]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.55 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 5H) 및 1.75 - 1.41 (m, 4H) ppm.
LCMS RT = 3.77 (M+1) 459.37, (M-1) 457.35.

[2570]

하기 화합물들은 반응식 19, 반응식 20 및 반응식 21에 기술된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다:



[2571]

[2572]

(1R,3S)-N1-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(542)

[2573]

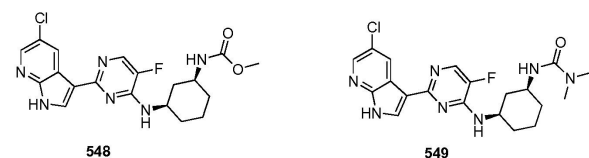
LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.4.

[2574]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드(576)

[2575]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1, 1H), 4.23 (t, *J* = 11.4, 1H), 3.90 (t, *J* = 11.4, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.6, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.5, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 - 1.06 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4.



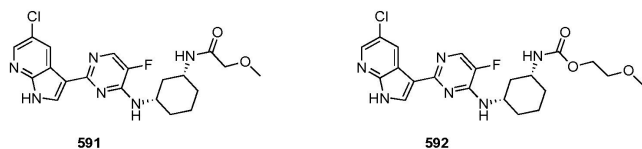
[2576]

[2577] 메틸 N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(548)

[2578] LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.5.

[2579] 3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1,1-디메틸-우레아(549)

[2580] LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.5.



[2581]

[2582] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-2-메톡시-아세트아미드(591)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H) and 1.54 - 1.28 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.4.

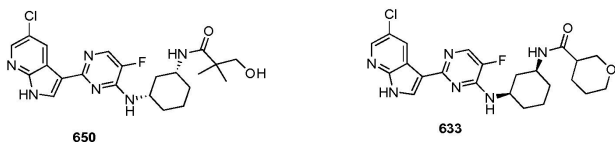
[2583]

[2584] 2-메톡시에틸 N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(592)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 13.41 Hz, 1H), 1.84 - 2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12 - 1.47 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.4.

[2585]



[2586]

[2587] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-하이드록시-2,2-디메틸-프로판아미드 하이드로클로라이드(650)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.37 (m, 4H) 및 1.15 (s, 6H) ppm.

LCMS RT = 3.79 (M+1) 461.38, (M-1) 459.4.

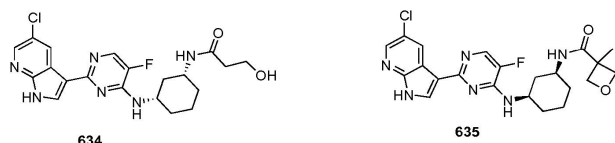
[2588]

[2589] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]테트라하이드로피란-3-카복사미드 하이드로클로라이드(633)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.30 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H) 및 1.59 - 1.26 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.25 (M+1) 473.42, (M-1) 471.1.

[2590]



[2591]

[2592] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-

3-하이드록시-프로판아미드 하이드로클로라이드(634)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H) 및 1.76 - 1.29 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3.47 (M+1) 433.21, (M-1) 431.3.

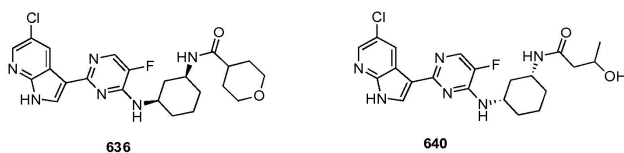
[2593]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실-3-메틸-옥세탄-3-카복사미드 하이드로클로라이드(635)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.25 (m, 4H) 및 1.59 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.12 (M+1) 459.38, (M-1) 457.4.

[2595]



[2596]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]테트라하이드로피란-4-카복사미드 하이드로클로라이드(636)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H) 및 1.83 - 1.23 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 3.12 (M+1) 473.4, (M-1) 471.4.

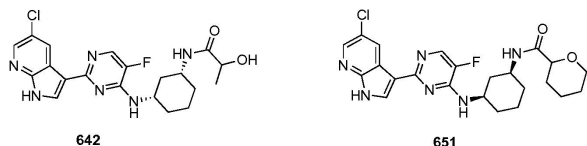
[2598]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실-3-하이드록시-부탄아미드 하이드로클로라이드(640)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H) 및 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.37 (M+1) 447.41, (M-1) 445.1.

[2600]



[2601]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실-2-하이드록시-프로판아미드 하이드로클로라이드(642)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H) 및 1.77 - 1.36 (m, 7H) ppm.

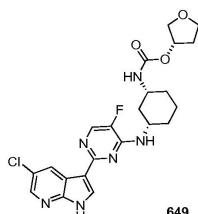
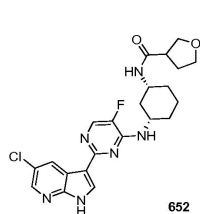
LCMS RT = 3.52 (M+1) 433.58, (M-1) 431.3.

[2603]

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]테트라하이드로피란-2-카복사미드 하이드로클로라이드(651)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 4H) 및 1.73 - 1.37 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 4.1 (M+1) 473.41, (M-1) 471.4.

[2605]



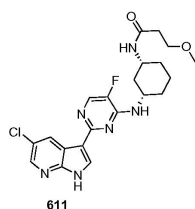
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]테트라하이드로푸란-3-카복사미드 하이드로클로라이드(652)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H) 및 1.79 - 1.35 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3.9 (M+1) 459.41, (M-1) 457.4.

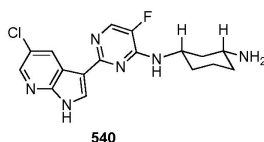
(S)-테트라하이드로푸란-3-일 (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실카바메이트(649)

LCMS RT = 3.3 (M+1) 475.37, (M-1) 473.35.



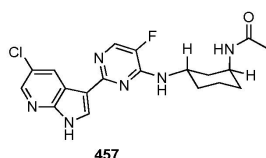
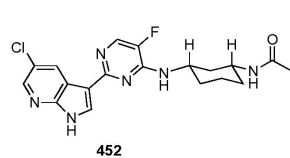
N-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)-3-메톡시프로판아미드(611)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 447.4, (M-1) 445.4.



N-[2-(5-클로로-1H-피롤로[5,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-시스-1,3-디아민(540)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.5.



N-[시스-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드(452)

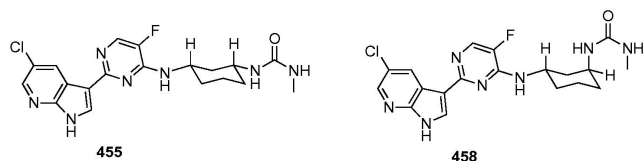
(시스/트랜스 1,3디아미노 사이클로헥산으로부터 제조됨; 트랜스 부분입체이성질체로부터 HPLC에 의해 분리됨)

LCMS RT = 1.3 (M+1) 403.1 (M-1) 401.1.

N-[트랜스-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아세트아미드 아세트아미드(457)

(시스 부분입체이성질체로부터 HPLC에 의해 분리됨)

[2623] LCMS RT = 1.6 (M+1) 403.2 (M-1) 401.1.



[2624]

[2625] 1-[시스-3-[[2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-메틸-우레아(455)

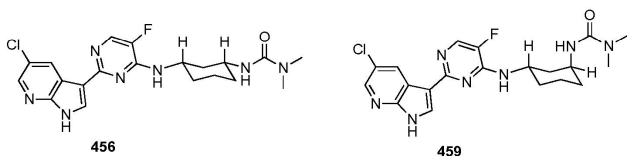
[2626] (시스/트랜스 1,3디아미노 사이클로헥산으로부터 제조됨; 트랜스 부분입체이성질체로부터 HPLC에 의해 분리됨)

[2627] LCMS RT = 1.7 (M+1) 416.2.

[2628] 1-[트랜스-3-[[2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-3-메틸-우레아(458)

[2629] (시스/트랜스 1,3-디아미노 사이클로헥산으로부터 제조됨; 시스 부분입체이성질체로부터 HPLC에 의해 분리됨)

[2630] LCMS RT = 0.8 (M+1) 418.2 (M-1) 416.1.



[2631]

[2632] 3-[시스-3-[[2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1,1-디메틸-우레아(456)

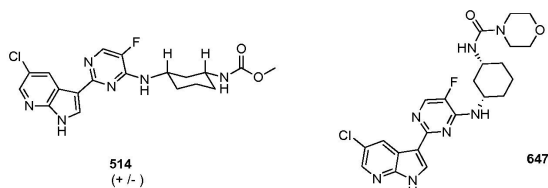
[2633] (시스/트랜스 1,3디아미노 사이클로헥산으로부터 제조됨; 트랜스 부분입체이성질체로부터 HPLC에 의해 분리됨)

[2634] LCMS RT = 1.5 (M+1) 432.2 (M-1) 430.2.

[2635] 3-[트랜스-3-[[2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-1,1-디메틸-우레아(459)

[2636] (시스/트랜스 1,3디아미노 사이클로헥산으로부터 제조됨; 시스 부분입체이성질체로부터 HPLC에 의해 분리됨)

[2637] LCMS RT = 1.5 (M+1) 432.2 (M-1) 430.2.



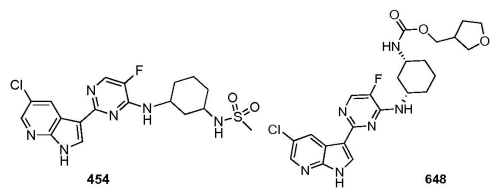
[2638]

[2639] 메틸-시스-3-[[2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실카바메이트(514) - (라세미 시스 혼합물 - 시스-1,3-디아미노사이클로헥산으로부터 제조됨)

[2640] LCMS RT = 1.3 (M+1) 418.8.

[2641] N-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)모르폴린-4-카복사미드(647)

[2642] LCMS RT = 3.6 (M+1) 474.4 (M-1) 472.5.



[2643]

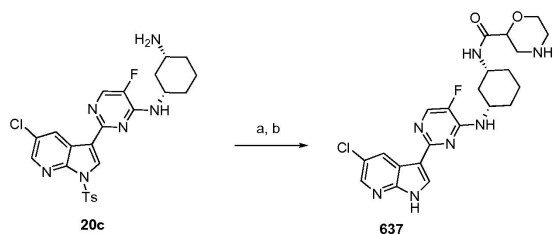
[2644] N-[3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]메탄설포아미드(454)

[2645] LCMS RT = 1.6 (M+1) 439.1 (M-1) 437.1.

[2646] (테트라하이드로푸란-3-일)메틸 (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실카바메이트(648)

[2647] LCMS RT = 3.7 (M+1) 489.38, (M-1) 487.49.

[2648] 반응식 22:



[2649]

[2650] (a) 4-3급-부톡시카보닐모르폴린-2-카복실산, EDC, HOBT, i -Pr₂NEt, CH₂Cl₂, rt (b) CH₂Cl₂, TFA (c) LiOH, 130 °C, 마이크로웨이브

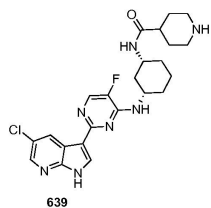
[2651] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]모르폴린-2-카복사미드 비스하이드로클로라이드(637)의 형성

[2652] CH₂Cl₂(3mℓ) 중의 (1S,3R)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(0.06g, 0.12mmol)의 용액에 4-3급-부톡시카보닐모르폴린-2-카복실산(40.4mg, 0.17mmol), EDC(0.03g, 0.14mmol), HOBT(0.02g, 0.12mmol) 및 i -Pr₂NEt(0.06g, 0.47mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂(2mℓ) 및 TFA(2mℓ)에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 수득된 용액을 진공 농축시키고, THF(4mℓ)에 용해시키고, 1N 수성 수산화리튬(3.0mℓ, 3.0mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 130°C로 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 5-70% MeOH/H₂O + 6mM HCl을 사용하는 HPLC에 의해 15분에 걸쳐 정제하였다. 정제된 분획물들을 농축시켜 N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]모르폴린-2-카복사미드의 비스-하이드로클로라이드를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H) 및 1.59 - 1.44 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2.4 (M+1) 474.43, (M-1) 472.4.

[2653]

[2654] 화합물(637)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들:



[2655]

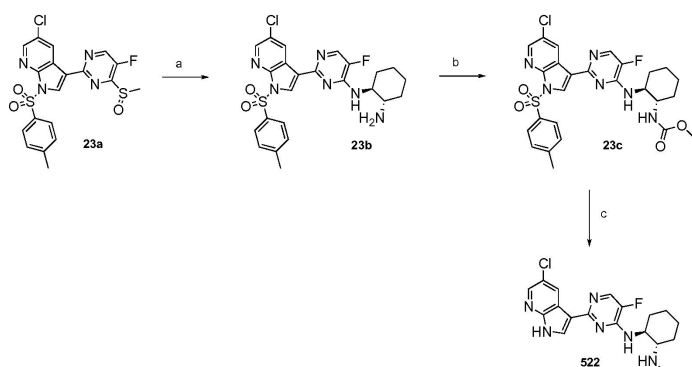
[2656] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]피페리딘-4-카복사아미드 비스하이드로클로라이드 (639)

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 6H) 및 1.74 - 1.30 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 472.46, (M-1) 470.4.

[2657]

[2658] 반응식 23



[2659]

[2660] (a) (1S,2S)-사이클로헥산-1,2-디아민, THF, 120°C 마이크로웨이브 (b) 메틸-클로로포르메이트, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 (c) LiAlH_4 , THF.

[2661] (1S,2S)-N1-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(23b)의 형성

[2662] THF(4ml) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설폰닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘 (23a)(0.50g, 1.08mmol)의 용액을 (1S,2S)-사이클로헥산-1,2-디아민(0.27g, 2.37mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.15mmol)로 120°C에서 10분간 처리하였다. 혼합물을 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% MeOH- CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적 중간체를 백색 고체로서 수득하였다(410mg).

[2663] LCMS RT = 2.2 (M+1) 515.5.

[2664] 메틸 (1S,2S)-2-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실카바메이트(23c)의 형성

[2665] 실온에서 디클로로메탄(4ml) 중의 (1S,2S)-N1-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(23b)(0.18g, 0.35mmol)의 혼합물에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.12ml, 0.70mmol)를 첨가한 후, 메틸 클로로포르메이트(0.03ml, 0.37mmol)를 첨가하였다. 35분 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl 및 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켜 후속 반응에 사용하기에 충분히 순수한 조 생성물을 제공하였다.

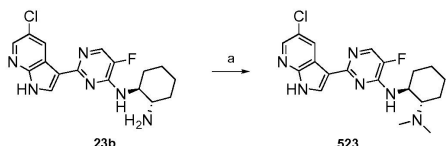
[2666] LCMS RT = 4.1 (M+1) 573.4.

[2667] (1S,2S)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-N2-메틸사이클로헥산-1,2-디아민(522)의 형성

[2668] 실온에서 THF(3mℓ) 중의 메틸 (1S,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실카바메이트(23c)(0.09g, 0.16mmol)의 교반 용액에 LiAlH₄(0.06g, 1.66mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 KOH(5% 수성) 0.06mℓ, 이어서 물(3x0.06 mℓ)로 켄칭시켰다. 이후, 추가의 Et₂O(6mℓ)를 첨가하고, 20분간 계속 교반시켰다. 유백색 현탁액을 여과하고, EtOAc로 세정하고, 이 케익을 추가의 EtOAc로 세정하였다. 합한 유기 상들을 진공 농축시키고, 제조용 HPLC, 이어서 제조용 TLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 유리 염기로서 제공한 후, 이것을 HCl(디옥산 중 4N)로 처리함으로써 HCl 염으로 전환시켰다.

[2669] LCMS RT = 1.7 (M+1) 375.5.

[2670] 반응식 24



[2671]

[2672] (a) NaCNBH₃, (CH₂O)_n, HOAc, CH₃CN

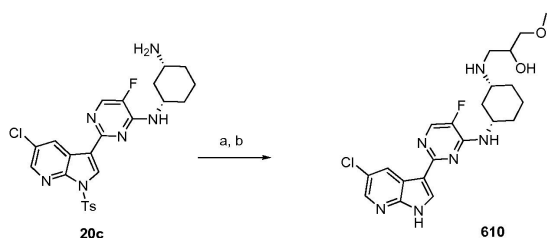
[2673] (1S,2S)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-N2,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(523)의 형성

[2674] 실온에서 아세트니트릴(1.6mℓ) 중의 (1S,2S)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,2-디아민(23b)(0.08g, 0.22mmol)의 혼합물에 포름알데하이드(37%w/v 0.09mℓ, 1.11mmol)를 첨가한 후, NaCNBH₃(0.04g, 0.56mmol)을 첨가하였다. 젤리 같은 혼합물이 형성되었고, 4분 후 이 혼합물은 다시 유체가 되었다. 4시간 후, 반응물을 2N NaOH 5mℓ로 켄칭시키고, 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 모든 고체가 용해될 때까지 교반시켰다. 층들을 여러 번 EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0-15% MeOH-CH₂Cl₂), 이어서 제조용 HPLC에 의해 목적 생성물을 제공하였고, 이것을 HCl(디옥산 중 4N)을 사용하여 상응하는 HCl 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H) 및 1.75 - 1.48 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1.7 (M+1) 389.5.

[2675]

[2676] 반응식 25



[2677]

[2678] (a) 2-(메톡시메틸)옥시란, 메탄올, 130℃, 마이크로웨이브 (b) LiOH, 130℃, 마이크로웨이브

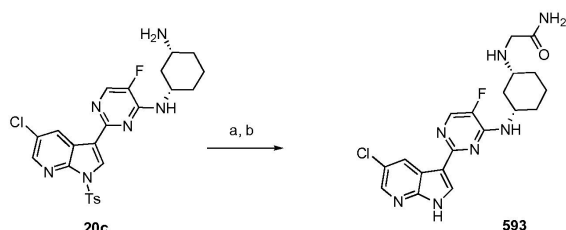
[2679] 1-[[[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아미노]-3-메톡시-프로판-2-올(610)의 형성

[2680] 메탄올(2mℓ) 중의 (1S,3R)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(20c)(50mg, 0.09mmol)의 용액에 2-(메톡시메틸)옥시란(9.4mg, 0.11mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 140℃로 가열하였다. 1M 수성 LiOH(1.0mℓ, 1.0mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 130℃로 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 5-70% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA를 사용하는 HPLC에 의해 15분에 걸쳐 정제하였다. 정제된 분획물들을 농축시키고, MeOH에 다시 용해시키고, 카보네이트-PS 컬럼에 통과시켜 목적 생성물 1-[[[(1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로

[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]아미노]-3-메톡시-프로판-2-올(610)의 유리 염기를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H) 및 1.42 - 1.17 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.52 (M+1) 449.42.

반응식 26



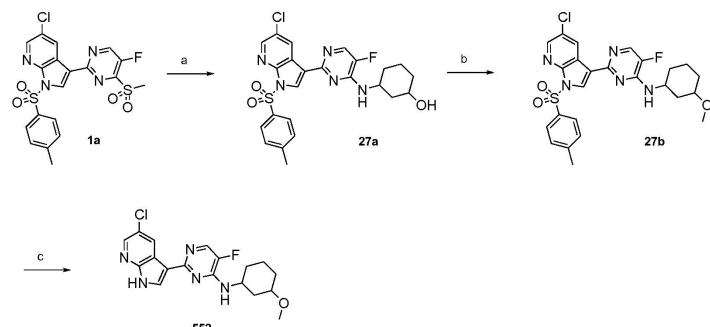
(a) 2-브로모아세트아미드, Na₂CO₃, DMF, rt (b) LiOH, 130°C, 마이크로웨이브.

2-[[1R,3S)-3-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실아미노]-아세트아미드(593)의 형성

DMF(2mℓ) 중의 (1S,3R)-N1-[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(20c)(0.050g, 0.100mmol)의 용액에 2-브로모아세트아미드(0.015g, 0.100mmol) 및 Na₂CO₃(0.021g, 0.190mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 1M 수성 수산화리튬(2.0mℓ, 2.0mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 130°C로 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 5-70% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA를 사용하는 HPLC에 의해 15분에 걸쳐 정제하였다. 정제된 분획물들을 농축시키고, MeOH에 다시 용해시키고, 카보네이트-PS 컬럼에 통과시켜 목적 생성물 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실아미노]-아세트아미드(593)의 유리 염기를 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H) 및 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1.47 (M+1) 418.21.

반응식 27



a) 3-아미노사이클로헥산올, ⁱPr₂NEt, THF, MW 130°C; b) Ag₂O, CaSO₄, CH₃I, r. t.; c) 메톡시화나트륨, THF.

(S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(27a)의 형성

THF 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(1.09g, 2.34mmol) 및 3-아미노사이클로헥산올(0.32g, 2.82mmol)의 용액에 DIEA(0.60g, 4.69mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분간 130°C로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 수득된 잔류물을 실리카

겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물(27a) 550mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.0 – 1.95 (m, 2H), 1.70-1.45 (m 4H).

2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S)-3-메톡시사이클로헥실)피리미딘-4-아민 (27b)의 형성

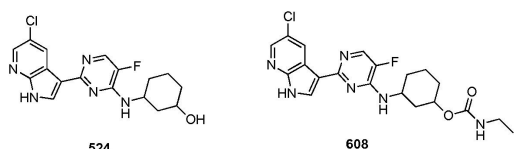
요오드화메틸(0.20g, 0.41mmol) 및 3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-사이클로헥산을(27a)(0.47g, 2.04mmol)의 현탁액에 산화은(0.578g, 4.07mmol) 및 황산 칼슘(0.28g, 2.04mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 수득된 여액을 진공 농축시켰다. 수득된 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물(27b) 120mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.25 (dd, *J* = 3.4, 9.7 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m 3H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H).

2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S)-3-메톡시사이클로헥실)피리미딘-4-아민(552)의 형성

THF 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-(3-메톡시사이클로헥실)피리미딘-4-아민(27b)(0.08g, 0.15mmol)의 용액에 NaOMe 수적을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반시켰다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트와 염수를 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 잔류물을 CH₃CN/H₂O에 용해시키고, 혼합물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물(552) 23mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.65-1.4 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 1H); LCMS RT = 2.22 min (M+1) 376.23



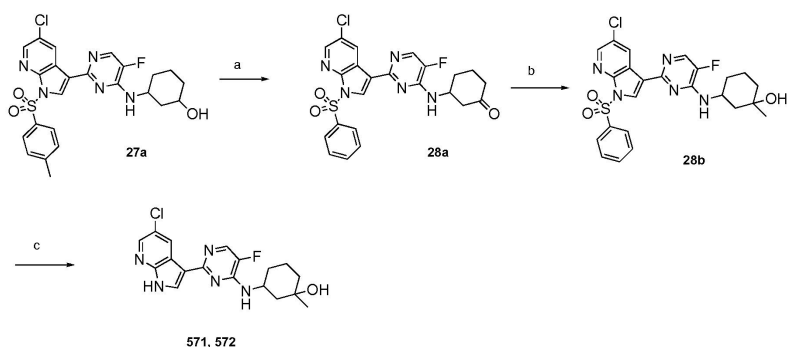
(3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(524)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 362.48.

3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실 에틸카바메이트 (608)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 433.4.

반응식 28



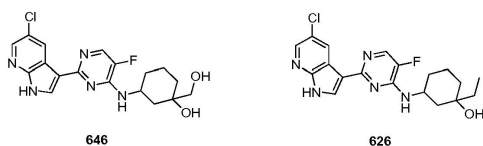
- [2707] a) 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane), CH_2Cl_2 ; b) CH_3MgBr , THF; c) 메톡시화나트륨, THF.
- [2708] 3-(2-(5-클로로-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산온 (28a)의 형성
- [2709] CH_2Cl_2 20ml 중의 3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(27a)(0.54g, 1.05mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(0.62g, 1.47mmol)을 첨가하였다. 이 현탁액을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(45% 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하여 목적 생성물 430mg을 수득하였다.
- ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.42(s1H), 8.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.85 (dd, $J = 4.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H).
- [2710]
- [2711] 3-(2-(5-클로로-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산온(28b)의 형성
- [2712] THF(5ml) 중의 3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(28a)(0.47g, 0.92mmol)의 냉각(0°C) 용액에 브롬화메틸마그네슘(1.4M 용액 3.30ml, 4.58mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 NH_4Cl 포화 수용액으로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 생성물을 DCM 및 메탄올을 사용하는 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였고, 2개의 생성물이 95% DCM 및 5% 메탄올로 용리되었으며, 분리하지 않았다. 추가의 정제 없이 2개의 부분입체이성질체가 혼합물로서 수득되었다.
- [2713] LCMS(10-90% 3/5분(grad/run) w/FA)는 목적 생성물에 대해 2개의 피크를 나타내었다. 피크 1: 체류 시간 = 4.04분 ($M + 1$: 530.42); 피크 2: 체류 시간 = 4.18분 ($M + 1$: 530.45).
- [2714] (3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산온(571 및 572)의 형성
- [2715] THF 중의 3-(2-(5-클로로-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산온(28b)의 용액에 실온에서 25% 메톡시화나트륨 수적을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 염수로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 2개의 부분입체이성질체를 수득하였다.
- [2716] 부분입체이성질체 1 - 571:
- ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 5.6, 9.9$ Hz, 1H), 4.85 (m, 1H) 2.25-1.95 (m, 3H), 1.86-1.6(m 4H), 1.40-1.3(m 2H), 1.3(s, 3H); LCMS RT 2.39 ($M+1$) 376.42.
- [2717]
- [2718] 부분입체이성질체 2 - 572:
- ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.258 (dd, $J = 5.6, 9.5$ Hz, 1H), 4.6(s, 1H), 2.00-1.50 (m, 9H), 1.30 (s, 3H); LCMS RT 1.97 ($M+1$) 376.41.
- [2719]
- 617, 618 627, 628
- [2720]
- [2721] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-에틸닐사이클로헥산온(617 및 618)
- [2722] 부분입체이성질체 1 - 617: LCMS RT = 3.6 ($M+1$) 386.4.

[2723] 부분입체이성질체 2 - 618: LCMS RT = 3.2 (M+1) 386.3.

[2724] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-비닐사이클로헥산올(627 및 628)

[2725] 부분입체이성질체 1 - 627: LCMS RT = 4.0 (M+1) 388.4.

[2726] 부분입체이성질체 2 - 628: LCMS RT = 3.7 (M+1) 388.4.



[2727]

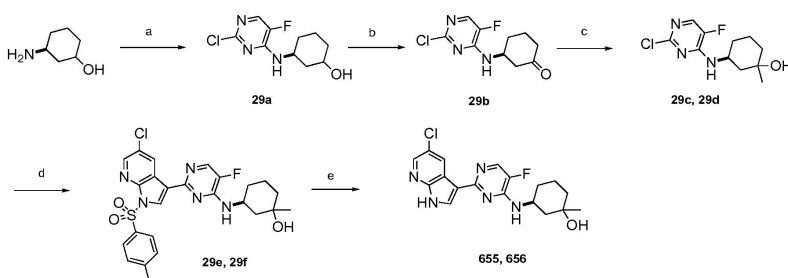
[2728] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥산올(646)

[2729] LCMS RT = 3.4 (M+1) 392.4.

[2730] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-에틸사이클로헥산올(626)

[2731] LCMS RT = 4.1 (M+1) 390.4.

[2732] 반응식 29



[2733]

[2734] (3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(29a)의 형성

[2735] 출발 라세미 알코올인 (3S)-3-아미노사이클로헥산올은 문헌[참조: Bernardelli, P., Bladon, M., Lorthiois, E., Manage, A., Vergne, F. and Wrigglesworth, R., Tetrahedron Asymmetry 2004, 15, 1451-1455]에 기술된 방법에 따라 제조되었다.

[2736] (3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올은 화합물(16a)에 대한 방법에 따라 (3S)-3-아미노사이클로헥산올을 사용하여 목적 생성물(29a)을 고체로서 수득함으로써 제조되었다.

[2737] (S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(29b)의 형성

[2738] CH₂Cl₂(700ml) 중의 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산올(29a)(7.90g, 32.16mmol)의 700ml DCM 용액에 테스-마틴 시약(17.73g, 41.81mmol)을 첨가하였다. TLC 크로마토그래피가 반응이 완결된 것을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 수득된 여액을 NaHCO₃ 포화 수용액 200ml 및 염수 200ml로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(29b) 7.3g(수율 93%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.23 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 1H); LCMS RT = 2.97 (M+1) 244.26.

[2739]

[2740] (3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산올(29c, 29d)의 형성

[2741] THF(100ml) 중의 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산올(1.83g, 7.49mmol)의 용액에 실온에서 브롬화메틸마그네슘(1.4M 용액 21.4ml, 29.96mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분

간 교반시켰다. 반응 혼합물에 NH_4Cl 포화 수용액과 EtOAc 를 첨가하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 2개의 스폿을 실리카 겔 크로마토그래피(120g 실리카 겔 컬럼)에 의해 분리시켰다.

[2742] 분획물-1 (29c):

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 0.5 Hz, H), 4.47 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 4.2, 14.0 Hz, 2H) 및 1.56 - 1.48 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 3.43 (M+1) 260.3.

[2743]

[2744] 분획물-2 (29d):

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, H), 7.28 (s, H), 4.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 2.17 (s, H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 3.1, 5.6 Hz, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 4H) 및 1.19 - 1.05 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 3.10 (M+1) 260.29.

[2745]

[2746] (3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산올(29e, 29f)의 형성

[2747] 디메톡시에탄(15ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설폰)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(1.46g, 3.37mmol), (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-1-메틸-사이클로헥산올(29c)(0.72g, 2.81mmol) 및 Na_2CO_3 (2M 용액 4.21ml, 8.433mmol)의 용액을 30분간 질소로 탈기시켰다. 이 반응 혼합물에 팔라듐 테트라키스-트리페닐포스판(0.16g, 0.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 Q-튜브 장치에서 45분간 130℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 1cm 및 셀라이트 2cm의 패드를 통해 여과하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/ EtOAc)에 의해 정제하여 목적 생성물(29e)을 수득하였다(수율 63%).

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, H), 4.58 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 2.39 (s, H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.86 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 5H), 1.36 (d, J = 3.8 Hz, 3H) 및 1.30 - 1.26 (m, 1H) ppm.
LCMS RT = 4.62 (M+1) 530.4.

[2748]

[2749] 부분입체이성질체(29f)는 스즈키 커플링(Suzuki coupling) 공정을 위한 출발 물질로서 화합물(29d)을 사용하여, 화합물(29e)와 동일한 방법에 따라 제조되었다.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.77 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 5H) 및 1.29 - 1.15 (m, 1H) ppm.
LCMS RT = 4.36 (M+1) 530.3.

[2750]

[2751] (3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산올(655, 656)의 형성

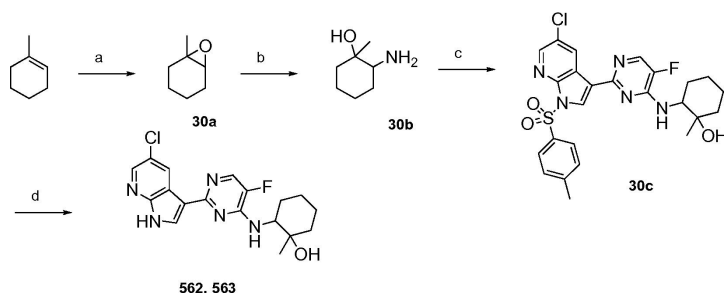
[2752] THF(200ml) 중의 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산올(29f)(2.85g, 5.38mmol)의 용액에 실온에서 25%w/w 메톡시화나트륨 용액 1.5ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 LC/MS에 즉시 주입하였다. LC/MS는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc 200 ml로 희석하고, 유기 상을 NaHCO_3 포화 수용액으로 2회, 이어서 염수로 2회 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(80g 실리카, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하여 목적 생성물 1.7g을 수득하였다. 수득된 생성물을 THF 70ml에 용해시키고, 여기에 5M HCl/IPA 1.8ml를 첨가하였다. 수득된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 목적 생성물(655) 1.7g을 HCl 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 9.54 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 4.5, 14.9 Hz, 1H) 및 1.68 - 1.57 (m, 6H) ppm; LCMS RT = 4.01 (M+1) 376.4.

[2753]

[2754] 상응하는 부분입체이성질체(656)는 동일한 방식으로 제조될 수 있다.

[2755] 반응식 30



[2756]

[2757] (a) mCPBA, CH_2Cl_2 (b) NH_4OH , 물, 50°C , 72시간 (c) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설피닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMF, 90°C , 17시간 (d) 1N LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120°C , 10분.

[2758] 1-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄(30a)의 형성

[2759] CH_2Cl_2 (150ml) 중의 1-메틸사이클로헥센(3.0g, 31.2mmol)의 냉각(0°C) 용액에 mCPBA(8.4g, 48.7mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 포화 수용액으로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO_3 포화 수용액으로 다시 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켜 목적 생성물을 추가의 정제 없이 사용되는 오일로서 수득하였다.

[2760] 2-아미노-1-메틸사이클로헥산올(30b)의 형성

[2761] 물 중의 1-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄(30a)(1.0g, 7.1mmol)의 용액에 수산화암모늄(6.0ml, 154.1mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 50°C 로 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한 후, 20% MeOH/ CHCl_3 으로 2회 추출하였다. 유기 상들을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켜 목적 생성물(30b)을 무정형의 백색 고체로서 수득하였다.

[2762] ^1H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 2.44 (dd, $J = 3.4, 10.8$ Hz, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 4H), 1.28 - 1.01 (m, 4H) and 0.97 (s, 3H) ppm.

[2763] 2-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산올(30c)의 형성

[2764] DMF(10ml) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.97g, 2.09mmol) 및 2-아미노-1-메틸사이클로헥산올(30b)(0.40g, 3.13mmol)의 용액에 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.73ml, 4.17mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 17시간 동안 90°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaCl 포화 수용액에 희석하였다. 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 상들을 NaCl 포화 수용액으로 2회 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산 - CH_2Cl_2 로 로딩됨)를 통해 정제하여 목적 생성물(30c)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2765] ^1H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 2.4, 10.3$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78 - 1.50 (m, 6H), 1.34 (m, 2H) 및 1.15 (s, 3H).

[2766] LCMS RT = 4.1 (M+1) 530.6.

[2767] 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산올(562 및 563)의 형성

[2768] THF 중의 2-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산올(30c)(0.41g, 0.77mmol)의 용액에 1M LiOH 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 5분간 120°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회, 이어서 10% MeOH/ CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토

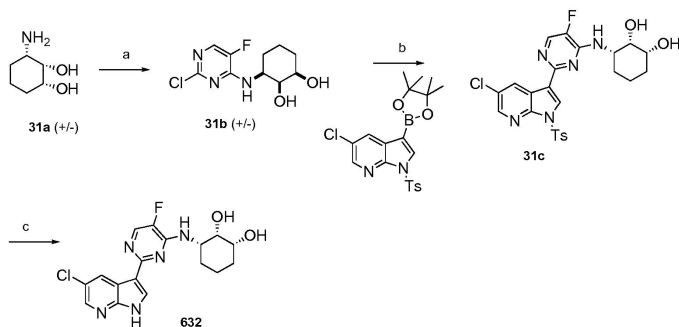
그래피(5-20% MeOH: CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 백색 고체를 트랜스-거울상이성질체들의 혼합물로서 수득하였다. 2개의 트랜스-거울상이성질체들을 키랄 제조용 HPLC에 의해 분리시켜 화합물(562) 및 화합물(563)을 수득하였다.

[2769] 거울상이성질체 1 - 563:

¹H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.35 (m, 8H) 및 1.17 (s, 3H); LCMS RT = 2.5 (M+1) 376.4.

[2770]

[2771] 반응식 31



[2772]

[2773] (a) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, 아세토니트릴/이소프로판올, 환류 1.5시간 (b) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, 아세토니트릴, 120 °C 마이크로웨이브 15분, (c) TBAF, THF.

[2774] (1R,2S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(31b)의 형성

[2775] 출발 라세미 디올(31a)인 (1R,2S,3S)-3-아미노사이클로헥산-1,2-디올은 문헌[참조: Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 and 3762, Davies, et. al.]에 기술된 방법에 따라 제조되었다. 아세토니트릴(5mℓ) 및 이소프로판올(5mℓ) 중의 라세미 디올(31a)(0.66g, 5.00mmol)의 용액에 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘 (0.84g, 5.03mmol) 및 ⁱPr₂NEt(3.25g, 4.38mℓ, 25.20mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐시키고, 90분간 100°C로 가열한 후, 농축 건조시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(40%-100% EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 라세미체를 수득하였고, 이것을 키랄 HPLC 분리를 통해 추가로 정제하여 화합물(31b)(0.26g)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.80 (s, 1H), 4.60 (s, 6H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 5H), 1.20 (m, 1H) ppm.

[2776]

[2777] LCMS RT = 2.8 (M+1) 262.0, (M-1) 260.1.

[2778]

(1R,2S,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(31c)의 형성

[2779] 아세토니트릴(6mℓ) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.22g, 0.51mmol) 및 (1R,2S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(31b)(0.08g, 0.24mmol)의 탈산소화된 용액에 2M 탄산나트륨(2M 용액 0.45mℓ, 0.894mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(34.5mg, 0.030mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 마이크로웨이브에서 15분간 120°C로 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 플로리시를 통해 여과하였다. 용액을 농축시켜 조 물질을 수득하고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM→20% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 화합물(31c)(0.11g)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[2780] LCMS RT = 3.8 (M+1) 532.2, (M-1) 530.2.

[2781] (1R,2S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-

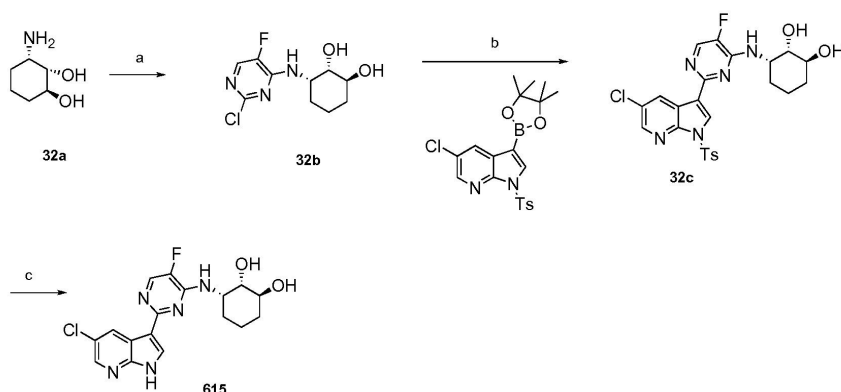
1,2-디올(632)의 형성

[2782] THF 중의 (1R,2S,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(31c)(0.11g, 0.21mmol)의 용액에 TBAF(0.23g, 0.84mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 숙성시키고, 1N HCl(1mℓ)로 켄칭시키고, 역상 크로마토그래피(5-70% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)를 통해 정제하였다. 생성물을 SPE 비카보네이트 카트리지 상에서 탈염시키고, 농축 건조시킨 후, MeOH로 연화시켜 화합물(632) 18mg을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.50 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3.0 (M+1) 378.2, (M-1) 376.0.

반응식 32



(a) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, 아세트니트릴, 이소프로판올, 환류 1.5시간 (b) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, 아세트니트릴, 120 °C 마이크로웨이브, 15분, (c) TBAF, THF

(1S,2S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(32b)의 형성

출발 라세미 디올(32a)인 (1S,2S,3S)-3-아미노사이클로헥산-1,2-디올은 문헌[참조: Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 and 3762, Davies, et. al.]에 기술된 방법에 따라 제조되었다. 디올(32a)(0.07g, 0.53mmol)의 라세미체를 사용한 것을 제외하고는, 화합물(632)에 대한 방법에 따라, 화합물(32b)(0.03g, 0.11mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.90 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.40 - 1.80 (m, 6H), 0.85 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.7 (M+1) 262.0.

(1S,2S,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(32c)의 형성

화합물(32b)(0.03g, 0.11mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물(31c)에 대한 방법에 따라, 화합물(32c)(0.06g, 0.11mmol)을 수득하였다.

LCMS RT = 3.9 (M+1) 532.2, (M-1) 530.3.

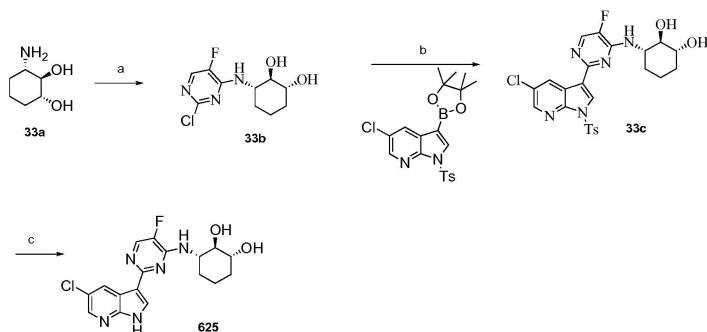
(1S,2S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(615)의 형성

화합물(32c)(0.06g, 0.11mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물(624)에 대한 방법에 따라, 화합물(615)(0.015g, 0.035mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.00 (bs, 2H), 0.60 - 0.90 (m, 4H), 0.50 (m, 2H) ppm.

LCMS RT = 3.7 (M+1) 378.3, (M-1) 376.3.

반응식 33



(a) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, 아세트니트릴, 이소프로판올, 환류 1.5시간 (b) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, 아세트니트릴, 120 °C 마이크로웨이브, 15분, (c) TBAF, THF.

(1R,2R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(33b)의 형성

출발 라세미 디올(33a)인 (1R,2R,3S)-3-아미노사이클로헥산-1,2-디올은 문헌[참조: Org. Lett. (2009) 6, 1333, Davies, et. al.]에 기술된 방법에 따라 제조되었다. 디올(33a)(0.13g, 1.01mmol)의 라세미체를 사용한 것을 제외하고는, 화합물(632)에 대한 방법에 따라, 화합물(33b)(0.14g, 0.53mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.90 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.70 - 3.80 (m, 0.6H), 1.95 (bs, 2.5H), 1.70 (m, 1.6H), 1.30 - 1.60 (m, 5.4H) ppm; ¹³C-APT NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 148.6, 145.2, 140.0, 139.8, 78.9, 75.2, 55.4, 49.15 (m, MeOH-d₄), 33.9, 31.9, 22.4 ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 262.0, (M-1) 260.1.

(1R,2R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(33c)의 형성

화합물(33b)(0.07g, 0.26mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물(31c)에 대한 방법에 따라, 화합물(33c)(0.008g, 0.015mmol)을 수득하였다. 용매로는 아세트니트릴이 아니라 DME를 사용하였다.

LCMS RT = 4.2 (M+1) 532.3, (M-1) 530.3.

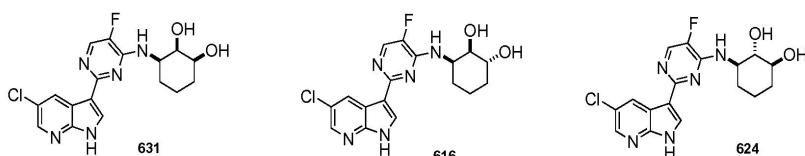
(1R,2R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-1,2-디올(625)의 형성

화합물(33c)(0.008g, 0.015mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 화합물(624)에 대한 방법에 따라, 화합물(625)(0.005g, 0.012mmol)을 수득하였다.

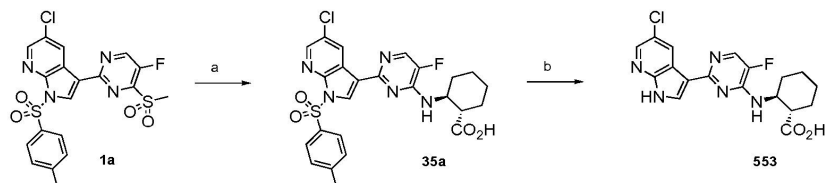
¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.58 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.4 (M+1) 378.2, (M-1) 376.2.

하기 화합물들(631, 616 및 624)은 화합물들(632, 615 및 625)의 거울상이성질체들이며, 이들은 이들 각각의 거울상이성질체 혼합물들로부터 키랄 제조용 HPLC 크로마토그래피에 의해 분리함으로써 제조될 수 있다.



반응식 35



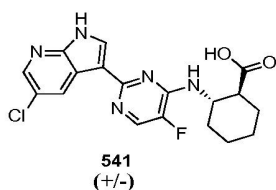
(a) (1S,2S)-2-아미노사이클로헥산카복실산, i Pr₂NEt, Na₂CO₃, THF-CH₃CN (3:1), 135℃ 마이크로웨이브; (b) 1N LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120℃ (c) 4N HCl-디옥산, EtOH, 70℃.

(1S,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(553)의 형성

THF(10ml) 및 CH₃CN(2ml) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설포닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.49g, 1.05mmol), (1S,2S)-2-아미노-사이클로헥산카복실산(0.30g, 2.10mmol), 새로 분쇄된 Na₂CO₃(0.22g, 2.10mmol) 및 i Pr₂NEt(0.37ml, 2.10mmol)의 혼합물을 밀폐된 용기에서 마이크로웨이브 조사하에 30분간 130℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 1N LiOH 용액(3.1ml, 3.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사하에 10분간 교반시켰다. 혼합물을 격렬한 교반하에 1N HCl로 pH 2까지 산성화하였다. 새롭게 형성된 고체를 진공 여과에 의해 회수하였다. 고체를 소량의 물과 EtOAc로 세척하였다. 고체를 진공 건조시켜 목적 생성물을 제공하였다.

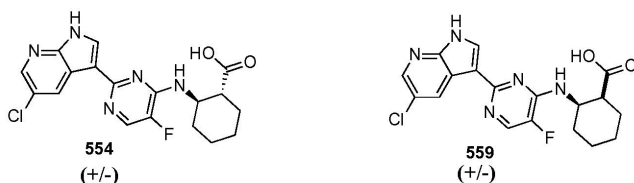
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2.0 min, (M+H) 390.4.

화합물(553)과 동일한 방식으로 제조될 수 있는 다른 동족체들을 후술한다:



트랜스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(541)

LCMS RT = 2.4분, (M+H) 390.5.



(1R,2R)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(541)

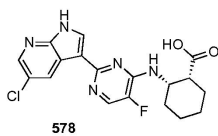
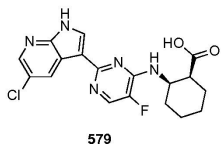
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H) 및 1.74 - 1.36 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 2.3분, (M+H) 390.4.

시스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(559)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H) 및 1.68 - 1.54 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.3분, (M+H) 389.8.



(1S,2R)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(579)

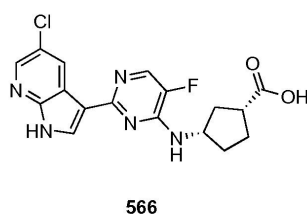
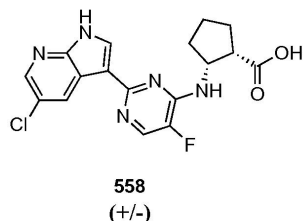
¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 3H) 및 1.51 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.9분, (M+H) 390.4.

(1R,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(578)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H) 및 1.51 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.8분, (M+H) 390.4.



시스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄카복실산(558)

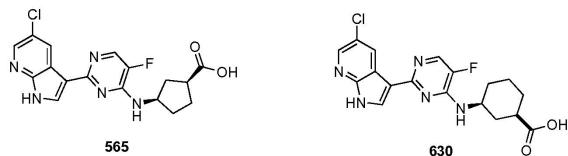
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H) 및 1.86 - 1.76 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2.5분, (M+H) 376.2.

(1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄카복실산(566)

¹H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H) 및 1.81 - 1.70 (m, 1H) ppm.

[2845] LCMS RT = 2.3분, (M+H) 376.4.



[2846]

[2847] (1S,3R)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄카복실산(565)

¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H) and 1.82 - 1.70 (m, 1H) ppm.

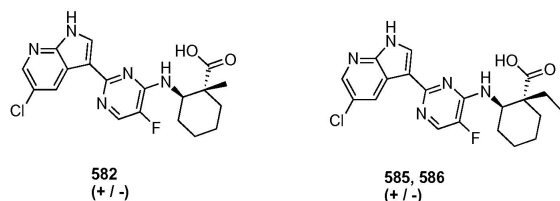
[2848]

[2849] LCMS RT = 2.4분, (M+H) 376.4.

[2850] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(630)

[2851] 화합물(630)은 중간체(18c)로부터 동일한 방식으로, Cbz-보호 그룹을 제거하고 중간체(1a)와 반응시킨 후, 토실 보호 그룹을 제거함으로써 제조되었다.

[2852] LCMS RT = 3.2분, (M+H) 390.4, (M-H) 388.1.



[2853]

[2854] 트랜스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실산(582)

¹H NMR (300.0 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H) 및 1.24 (s, 3H) ppm.

[2855]

[2856] LCMS RT = 3.2분, (M+H) 404.4.

[2857] 라세미 트랜스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-에틸사이클로헥산카복실산(586)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 2H), 8.31 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, *J* = 6.6, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 1.80 (tdd, *J* = 21.2, 18.9, 11.6 Hz, 8H), 1.63 - 1.54 (m, 3H), 0.86 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H) ppm.

[2858]

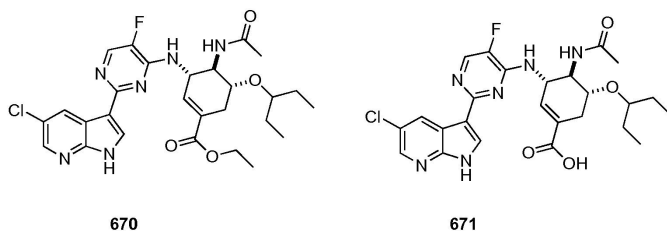
[2859] LCMS RT = 2.9분, (M+H) 418.4.

[2860] 라세미 시스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-에틸사이클로헥산카복실산(585)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 3H) ppm.

[2861]

[2862] LCMS RT = 3.2분, (M+H) 418.4.



[2863]

[2864] (3S, 4R, 5R)-에틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-4-에탄아미도-5-(펜탄-3-일옥시)사이클로헥스-1-엔카복실레이트(670)

H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 및 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

[2865]

[2866] LCMS RT = 3.6 (M+1) 559.4.

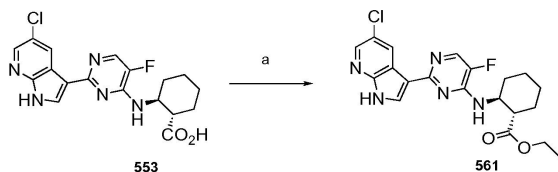
[2867] (3S, 4R, 5R)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-4-에탄아미도-5-(펜탄-3-일옥시)사이클로헥스-1-엔카복실산(671)

H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 및 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

[2868]

[2869] LCMS RT = 3.1 (M+1) 531.4.

[2870] 반응식 36



[2871]

[2872] (1S, 2S)-에틸 2-[(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥스카복실레이트(561)

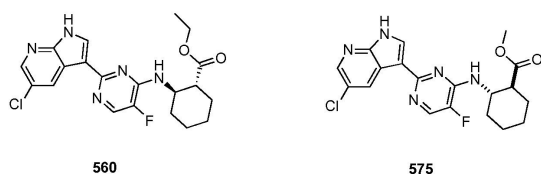
[2873] 실온에서 에탄올(1.5ml) 중의 (1S, 2S)-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥스-1-카복실산(553)(0.090g, 0.231mmol)의 혼합된 슬러리에 HCl(4M 용액 0.577ml, 2.309mmol)을 첨가하였다. 용액을 50℃로 승온시켰다. 6시간 후, 혼합물을 1N NaOH로 염기성화시키고, 염수를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 반복해서 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 실리카 겔의 짧은 플러그를 통해 여과하고, 진공 농축시켜 목적 생성물을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.32 (m, 7H) and 1.00 (m, 3H) ppm.

[2874]

[2875] LCMS RT = 2.7분, (M+H) 418.4.

[2876] 하기 화합물들도 반응식 36에 기술된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.



[2877]

[2878] (1R,2R)-에틸 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실레이트(560)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.35 (m, 7H) and 1.04 - 0.99 (m, 3H) ppm.

[2879]

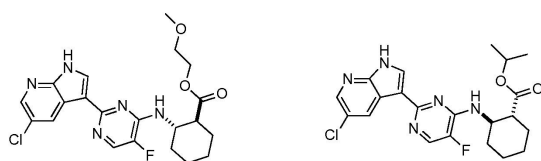
[2880] LCMS RT = 3.2분, (M+H) 418.5.

[2881] (1S,2S)-메틸 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실레이트(575)

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 3H) 및 1.31 - 1.23 (m, 1H) ppm.

[2882]

[2883] LCMS RT = 3.1분, (M+H) 404.4.



[2884]

[2885] (1S,2S)-2-메톡시에틸 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실레이트(574)

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 3H) 및 1.27 (m, 1H) ppm.

[2886]

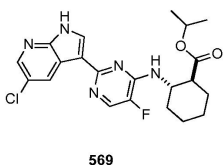
[2887] LCMS RT = 3.0분, (M+H) 448.4.

[2888] (1R,2R)-이소프로필 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실레이트(568)

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (qn, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H) 및 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

[2889]

[2890] LCMS RT = 3.08분, (M+H) 432.46.



[2891]

[2892] (1S,2S)-이소프로필 2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실레이트(569)

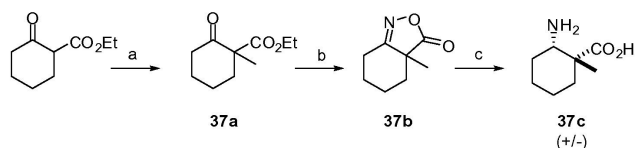
¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 4H), 4.75 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 1H) 및 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm.

[2893]

[2894] LCMS RT = 2.7분, (M+H) 432.5.

[2895] 반응식 37

[2896] 시스-2-아미노-1-메틸사이클로헥산카복실산(37c)의 제조



[2897]

[2898] (a) NaH, 요오도메탄 DMF (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 피리딘, EtOH (c) Al (Hg), THF- H_2O (4:1).

[2899] 에틸 1-메틸-2-옥소사이클로헥산카복실레이트(37a)의 형성

[2900] 표제 화합물은 문헌[참조: Tetrahedron Letters (2005) 46, 681-685 및 JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289]에 기술된 방법에 따라 제조되었다.

[2901] 수소화나트륨(1.48g, 37.14mmol, 오일 중 60%)을 헥산으로 2회 세정하여 오일을 제거하고, 0°C에서 DMF(57ml)에 현탁시켰다. 이후, 에틸 2-옥소사이클로헥산카복실레이트(5.40ml, 33.76mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 20분간 교반시키고, MeI(2.21ml, 35.45mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고, 30분 후, EtOAc(150ml)로 희석하고 포화 NH_4Cl 로 침전시켰다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2x100ml)로 2회 더 추출하였다. 유기 층을 염수(2회)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 실리카 겔을 통해 여과하고 농축시켜 목적 생성물(37a)을 제공하였다.

[2902] 3a-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸-3(3aH)-온(37b)의 형성

[2903] EtOH(20ml) 중의 에틸 1-메틸-2-옥소-사이클로헥산카복실레이트(37a)(2.05g, 11.10mmol)의 혼합물에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.97g, 13.96mmol) 및 피리딘(0.99ml, 12.20mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 65°C로 가열하였다. 용액을 진공 농축시키고, 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc로 2회 더 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-35% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 목적 생성물(37b)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.29 (td, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 1H) 및 1.40 (s, 3H) ppm.

[2904]

[2905] 트랜스-2-아미노-1-메틸사이클로헥산카복실산(37c)의 형성

[2906] 실온에서 THF- H_2O (4:1 혼합물 2.5ml) 중의 3a-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2,1-벤즈사졸-3-온(37b)(0.075g, 0.490mmol)의 용액에 새로운 Al(Hg) 아말감을 첨가하였다. 알루미늄은 작은 알루미늄 호일 스트립을 2% HgCl_2 용액에 침지시키고, 물과 EtOH로 세정함으로써 아말감화되었다. 1시간 후, Al(Hg) 65mg을 추가로 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반시켰다. 형성된 걸쭉한 회색 유액을 셀라이트를 통해 여과하고, 물과 THF로 세정하였다. 투명한 용액을 진공 농축시키고, 메탄올과 THF로 스트리핑하여 잔류하는 물을 제거하고, 진공 농축시켜 목적 생성물을 트랜스 이성질체와 시스 이성질체의 혼합물(~9:1)(트랜스 이성질체가 우세한 이성질체임)로서 유리질 고체로서 제공하였다. 생성물은 후속 반응에 사용하기에 충분히 순수하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.91 (dd, J = 3.9, 11.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 1.9, 13.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 3H) 및 1.09 - 0.99 (m, 1H) ppm.

[2907]

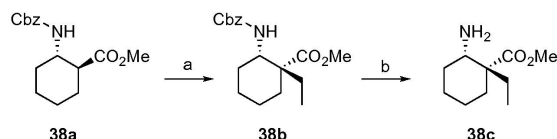
[2908] FIA (M+H) 158.1, (M-H) 156.2.

[2909] 2-아미노-1-에틸사이클로헥산카복실산의 형성

[2910] 본 화합물은 상술된 방법에 의해 시스 이성질체와 트랜스 이성질체의 분리될 수 없는 혼합물(70:30)로서 제조되었고, 추가의 정제 없이 사용되었다.

[2911] 반응식 38

[2912] 시스-2-아미노-1-알킬-사이클로헥산카복실산의 제조



[2913]

[2914] (a) LDA, 요오도에탄, THF (b) H₂, Pd-C, MeOH

[2915] 시스-2-아미노-1-알킬-사이클로헥산카복실산의 제조를 위한 대안적인 반응식이 상기 예시되어 있다. 당해 방법은 문헌[참조: (a) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. Org. Lett. 2007, 9 (5), 927-930. (b) Seebach, D.; Estermann, H. Tetrahedron Lett. 1987, 28 (27), 3103-3106]에 기술되어 있다.

[2916] (1R,2S)-메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-1-에틸사이클로헥산카복실레이트(38b)

[2917] THF(7ml) 중의 N-이소프로필프로판-2-아민(0.77ml, 5.49mmol)의 냉각(-78℃) 용액에 n-부틸리튬(1.6M 용액 3.43ml, 5.49mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반시켰다. 이후, THF(2.5ml) 중의 메틸 (1S,2S)-2-벤질옥시카보닐아미노사이클로헥산카복실레이트(38a)(0.40g, 1.37mmol)의 용액을 3분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 15분간 약간 승온시키고(-40℃), 추가로 10분간 -78℃로 다시 냉각시켰다. 이후, 요오도에탄(0.86g, 0.44ml, 5.49mmol)을 3 내지 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 유지시키고, 밤새 실온으로 승온시켰다. 반응물을 NH₄Cl 포화 수용액 5ml로 켄칭시키고, EtOAc(3회)로 추출하고, 1N HCl과 염수로 연속적으로 세척하였다. 합한 유기 층들을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 0-20% EA/Hex 느린 구배 용리)에 의해 목적 생성물(38b) 275mg(수율 63%)을 제공하였다. NMR은 10 대 1(시스 대 트랜스)을 초과하는 부분입체이성질체 비를 나타내었다.

¹H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 7.35 - 7.28 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 16.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (td, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.76 - 1.29 (m, 9H) and 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

[2918]

[2919] (1R,2S)-메틸 2-아미노-1-에틸사이클로헥산카복실레이트(38c)

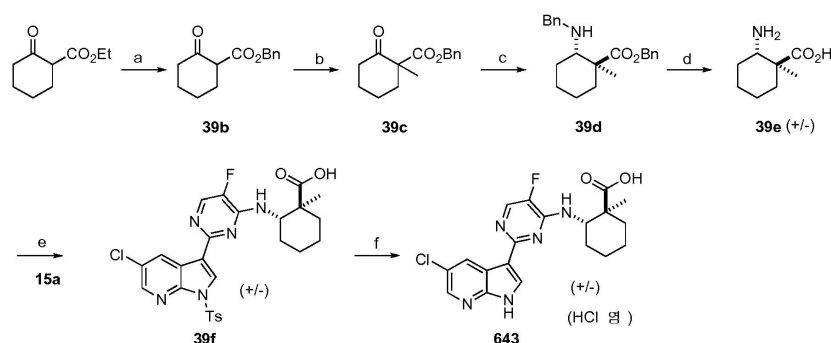
[2920] MeOH(7.5ml) 중의 메틸 (1R,2S)-2-벤질옥시카보닐아미노-1-에틸-사이클로헥산카복실레이트(38b)(0.27g, 0.85mmol)의 용액을 질소로 퍼징하고, 촉매량의 Pd(5% 탄소 담지 Pd)를 첨가하였다. 용액을 H₂ 분위기하에 두고, 실온에서 교반시켰다. 1시간 후, MeOH 용액 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축시켜 목적 생성물(138mg, 수율 88%)을 제공하였다. 이 물질을 아세트니트릴로 희석하고 농축시켜 잔류하는 메탄올을 제거하였다.

¹H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 3.69 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.27 (m, H), 1.64 (m, 2H), 1.56 - 1.27 (m, 5H) 및 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

[2921]

[2922] 반응식 39

[2923] 트랜스-2-아미노-1-알킬-사이클로헥산카복실산의 제조



[2924]

[2925] (a) 벤질 알코올, 톨루엔, 4Å 체, 환류 (b) NaH, MeI, DMF (c) 벤질아민, TiCl₄, CH₂Cl₂, 이후 NaCNBH₃, MeOH,

0℃ (d) H₂, Pd-C, MeOH (e) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘, Na₂CO₃, THF/CH₃CN, 마이크로웨이브 조사 135℃ (f) HCl, CH₃CN, 디옥산, 80℃.

[2926] 트랜스-2-아미노-1-알킬-사이클로헥산카복실산의 합성을 위한 일반적 방법이 상기 반응식에 도시되어 있다.

[2927] 벤질 2-옥소사이클로헥산카복실레이트(39b)

[2928] 본 화합물은 문헌[참조: Matsuo, J. et al. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1906-1910]에 기술된 방법에 따라 제조되었다.

[2929] 벤질 1-메틸-2-옥소사이클로헥산카복실레이트(39c)

[2930] 본 화합물은 문헌[참조: (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 681-685. Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 3277]에 기술된 방법에 따라 제조되었다.

[2931] 트랜스-벤질 2-(벤질아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(39d) (라세미 트랜스)

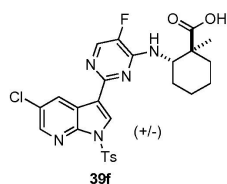
[2932] 디클로로메탄(10.0ml) 중의 벤질 1-메틸-2-옥소-사이클로헥산카복실레이트(39c)(0.50g, 2.03mmol) 및 벤질아민(0.61g, 0.63ml, 5.75mmol)의 용액에 실온에서 TiCl₄(1M 용액 1.93ml, 1.93mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH 중의 NaBH₃CN(0.21g, 3.34mmol)의 용액을 3분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 15분 후, 용액을 실온으로 승온시키고, 45분간 더 교반시켰다. 이후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1M NaOH 10ml로 켄칭시켰다. 혼합물을 Et₂O로 분배하고, 수성 층을 Et₂O(2회) 및 EtOAc(1회)로 수회 추출하였다. 합한 유기 상들을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 0-50% EtOAc-헥산 구배 용리) 및 주요 성분의 단리에 의해 목적 생성물(320mg)을 단일 라세미 트랜스 이성질체로서 제공하였다.

[2933] ¹H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 7.34 - 7.16 (m, 10H), 5.07 (dd, J = 12.4, 31.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.52 - 1.25 (m, 4H) and 1.20 (s, 3H) ppm.

[2934] 트랜스-2-아미노-1-메틸사이클로헥산카복실산(39e)

[2935] MeOH(12.8ml) 중의 라세미 트랜스-벤질 (1S,2S)-2-(벤질아미노)-1-에틸-사이클로헥산카복실레이트(39d)(0.32g, 0.91mmol)의 용액에 Pd(5% 탄소 담지 Pd, 0.07g)를 첨가하였다. 용액을 탈기시키고, 50 PSI H₂(파르 진탕기)하에 밤새 두었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 MeOH로 세정하였다. 모액을 농축한 후, 아세트니트릴 공비(2회)에 의해 잔류하는 MeOH를 제거하여 목적 생성물(162mg)을 제공하였다.

[2936] ¹H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 3.22 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.57 - 1.23 (m, 5H) 및 1.17 (s, 3H) ppm.



[2937]

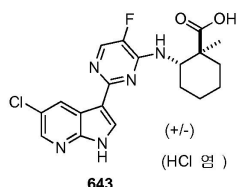
[2938] 트랜스-2-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산카복실산(39f)

[2939] 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(15a)(0.27g, 0.58mmol), 트랜스-2-아미노-1-메틸-사이클로헥산카복실산(39e)(0.08g, 0.47mmol) 및 새로 분쇄된 Na₂CO₃(0.19g, 1.75mmol)이 충전된 용기에 무수 THF(4.5ml) 및 CH₃CN(0.9ml)을 첨가하였다. 용기를 밀폐시키고, 35분간 135℃로 가열하였다(마이크로웨이브 조사). LC-MS는 출발 물질의 완전한 소모를 나타내었다. 다음으로, 반응 혼합물을 격렬하게 교반된 1N HCl 용액(13.5ml)에 서서히 부었다. 최종 용액의 pH는 1 내지 2였다. 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축시켰다.

플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 0-10% MeOH-디클로로메탄, 구배 용리)에 의해 점성의 황색 발포체를 제공하였고, 이것을 아세토니트릴에 현탁시켰다. 초음파 처리 후 용매를 증발시켜 백색의 무정형 고체(240mg, 수율 74%)를 트랜스 입체이성질체들의 라세미 혼합물로서 제공하였다.

^1H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 3.6, 9.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 7H), 1.29 (s, 3H) 및 1.23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4.00분, (M+H) 558.34.



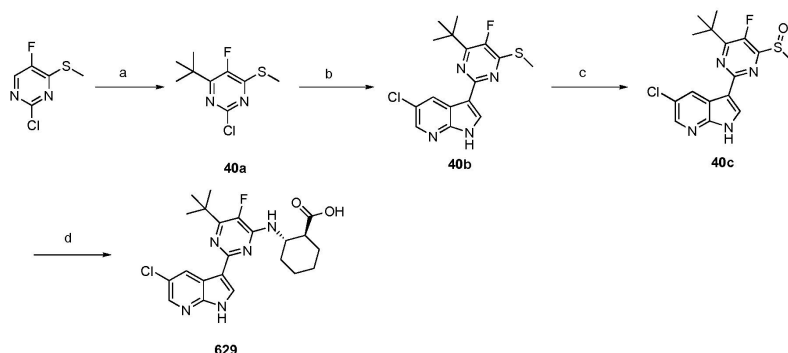
트랜스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산카복실산(643)

CH_3CN (2.35ml) 중의 라세미 트랜스-2-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산카복실산(39f)(0.047g, 0.084mmol)의 슬러리에 디옥산 중의 HCl(4M 용액 1.26ml, 5.05mmol)을 첨가하였다. 현탁액은 투명한 용액이 되었다. 바이알을 밀폐시키고, 2시간 동안 80°C로 가열하였고, 이 동안 걸쭉한 슬러리가 형성되었다. 슬러리를 밤새 실온으로 냉각시켰다. CH_3CN 을 더 첨가하고, 혼합물을 원심분리시켰다. 유기 층을 폐기하고, 고체를 CH_3CN 으로 3회 더 연화시켜 무정형의 백색 고체를 트랜스 입체이성질체들의 라세미 혼합물로서 제공하였다.

^1H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 3H) and 1.36 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.30분, (M+H) 404.36.

반응식 40



a) 3급-부틸마그네슘 클로라이드; I_2 , Et_3N , THF, DME (b) 5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘, DME/ H_2O , Na_2CO_3 , 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐(0), 130°C, 마이크로웨이브 (c) mCPBA, CH_2Cl_2 (d) (1S,2S)-2-아미노사이클로헥산카복실산, Na_2CO_3 , THF- CH_3CN (3:1), 150°C 마이크로웨이브.

4-3급-부틸-2-클로로-5-플루오로-6-(메틸티오)피리미딘(40a)의 형성

THF(15ml) 중의 3급-부틸마그네슘 클로라이드(7.5ml, THF 중 1M 용액, 7.5mmol)의 냉각(0°C) 용액에 1,2-디메톡시에탄(5ml) 중의 2-클로로-5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘(0.9g, 5.0mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반시킨 후, 0°C로 냉각시키고, 트리에틸아민(0.7ml, 5.0mmol)을 첨가한 후, 테트라하이드로푸란(3ml) 중의 요오드(1.3g, 5.0mmol)의 용액을 첨가하였다. 물(10ml)을 첨가하여 반응물

을 켄칭시키고, 6N 염산을 사용하여 pH를 1로 조절하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2x15ml)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 수성 티오황산나트륨 및 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켜 추가의 정제 없이 사용되는 갈색 고체를 수득하였다.

[2952] ¹H NMR (300.0 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

[2953] LCMS (M+1) 233.0.

[2954] 3-(3급-부틸-5-플루오로-6-(메틸티오)피리미딘-2-일)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(40b)의 형성

[2955] 1,2-디메톡시에탄(3ml) 및 수성 Na₂CO₃(2M 용액 0.75ml, 1.5mmol) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.22g, 0.50mmol) 및 4-3급-부틸-2-클로로-5-플루오로-6-티오메톡시피리미딘(40a)(0.12g, 0.50mmol)의 탈기된 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.03g, 0.03mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분간 더 탈기시켰다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 150℃로 가열하였다. 에틸 아세테이트(15ml)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0%-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물(40b)(47mg)을 수득하였다.

[2956] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (br, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm.

[2957] LCMS (M+1) 352.3.

[2958] 3-(3급-부틸-5-플루오로-6-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(40c)의 형성

[2959] CH₂Cl₂(3.4ml) 중의 3-(3급-부틸-5-플루오로-6-(메틸티오)피리미딘-2-일)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(40b)(0.05g, 0.11mmol)의 용액에 mCPBA(0.02g, 0.11mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(10ml) 및 NaHCO₃ 포화 용액(5ml)으로 희석하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂(10ml)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 다시 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 목적 생성물을 수득하였다.

[2960] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (br, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

[2961] LCMS (M+1) 368.3.

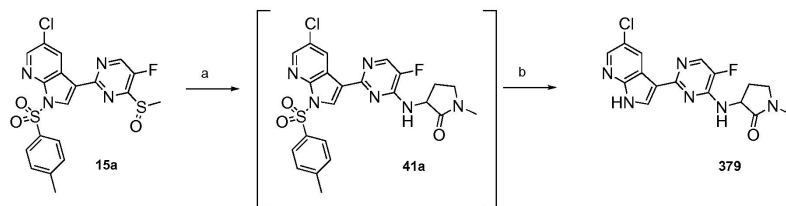
[2962] (1S,2S)-2-(6-3급-부틸-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(629)의 형성

[2963] THF(1ml) 및 CH₃CN(0.5ml) 중의 3-(3급-부틸-5-플루오로-6-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(40c)(0.05g, 0.14mmol), (1S,2S)-2-아미노-사이클로헥산카복실산(0.04g, 0.27mmol), 새로 분쇄된 Na₂CO₃(0.04g, 0.41mmol) 및 ⁱPr₂NEt(0.37ml, 0.27mmol)의 혼합물을 밀폐된 용기에서 마이크로웨이브 조사하에 30분간 140℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 1N HCl 용액(0.5ml, 0.5mmol)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 황색 고체를 수득하였고, 이것을 역상 HPLC(0%-50% 메탄올/물)에 의해 정제하여 목적 생성물(629)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2964] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) 및 1.26 - 1.17 (m, 2H) ppm.

[2965] LCMS (M+1) 446.23.

[2966] 반응식 41



[2967]

[2968] (a) 3-아미노-1-메틸피롤리딘-2-온, DMA, 140℃ 마이크로웨이브; (b) i: LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120℃, 또는 ii: NaOMe, MeOH.

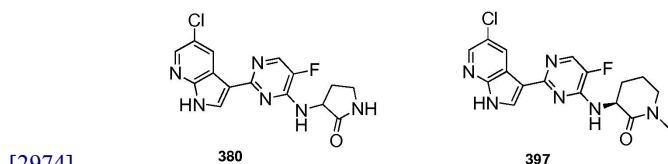
[2969] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸피롤리딘-2-온(379)의 형성

[2970] DMA(0.5ml) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(15a)(0.060g, 0.129mmol)의 용액을 3-아미노-1-메틸피롤리딘-2-온(0.030g, 0.258mmol)으로 처리하고, 반응물을 20분간 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, MeOH 중의 25% NaOMe 0.5ml로 처리하고, 15분간 50℃로 가열하였다. 이후, 혼합물을 Na₂CO₃ 포화 수용액과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc로 2회 더 추출하고, 합한 유기 상들을 진공 농축시켰다. 조 물질을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 단리된 생성물을 염기성 수지를 통해 여과하여 잔류하는 TFA를 제거하고 목적 생성물을 제공하였다.

[2971] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 4.94 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 1H) 및 2.37 - 2.23 (m, 1H) ppm.

[2972] LCMS RT = 2.3분, (M+H) 361.3.

[2973] 하기 화합물들도 반응식 41에 기술된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.



[2974]

[2975] 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-2-온(380)

[2976] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H) 및 2.48 - 2.31 (m, 1H) ppm.

[2977]

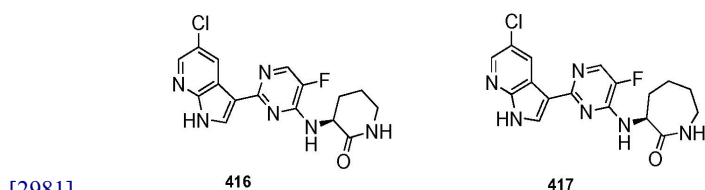
[2977] LCMS RT = 2.3분, (M+H) 347.3.

[2978] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸피롤리딘-2-온(397)

[2979] ¹H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18 - 2.15 (m, 1H) 및 1.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm.

[2979]

[2980] LCMS RT = 2.2분, (M+H) 375.4.



[2981]

[2982] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피롤리딘-2-온(416)

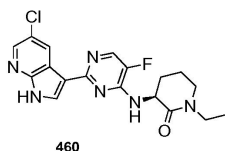
[2983] LCMS RT = 1.6분, (M+H) 361.3.

[2984] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)아제판-2-온(417)

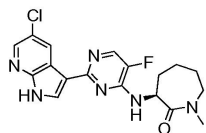
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.13 - 1.85 (m, 4H), 1.66 - 1.52 (m, 1H) 및 1.40 - 1.20 (m, 1H) ppm.

[2985]

[2986] LCMS RT = 1.7분, (M+H) 375.4.



460



461

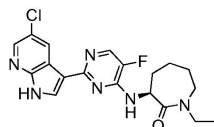
[2987]

[2988] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-에틸피페리딘-2-온(460)

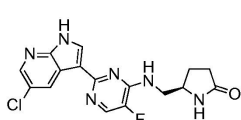
[2989] LCMS RT = 2.0분, (M+H) 389.1.

[2990] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸아제판-2-온(461)

[2991] LCMS RT = 2.0분, (M+H) 389.1.



462



503

[2992]

[2993] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-에틸아제판-2-온(462)

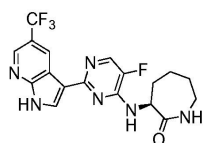
¹H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.17 (m, 5H), 2.08 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H) 및 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[2994]

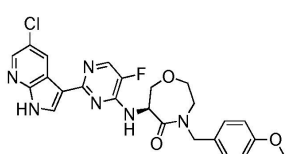
[2995] LCMS RT = 3.3분, (M+H) 403.4.

[2996] (R)-5-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-2-온(503)

[2997] LCMS RT = 2.2분, (M+H) 361.2.



502



505

[2998]

[2999] (S)-3-(5-플루오로-2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)아제판-2-온(502)

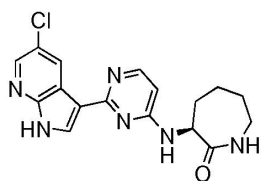
[3000] LCMS RT = 2.3분, (M+H) 409.

[3001] (S)-6-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-4-(4-메톡시벤질)-1,4-옥사제판-5-온(505)

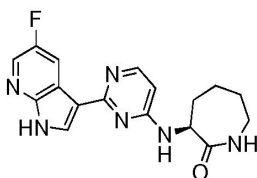
[3002] LCMS RT = 3.1분, (M+H) 497.7.

[3003] 본 화합물을 위한 출발 아민은 문헌[참조: Blizzard, Timothy A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, Christopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. 7-Oxo-2,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptane-6-sulfonic acid derivatives as b-lactamase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections. PCT Int.

Appl. (2008), 101pp. W02008039420]에 기술된 바와 같은 확립된 방법들에 따라 제조되었다.



500



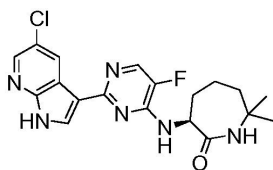
501

(S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)아제판-2-온(500)

LCMS RT = 1.6분, (M+H) 357.6.

(S)-3-(2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)아제판-2-온(501)

LCMS RT = 1.6분, (M+H) 341.4.



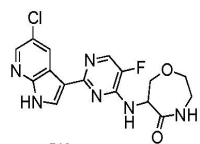
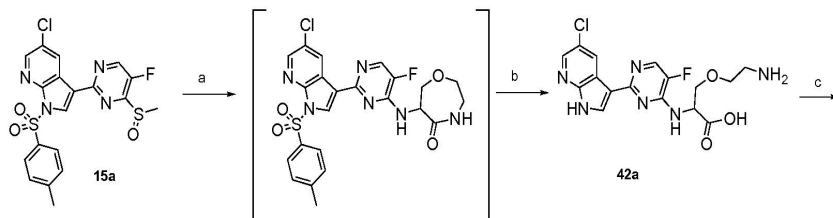
504

3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7,7-디메틸아제판-2-온(504)

LCMS RT = 3.2분, (M+H) 403.6.

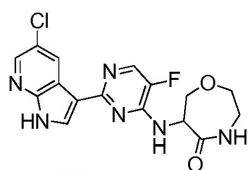
본 화합물을 위한 아민은 문헌[참조: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988]에 기술된 바와 같은 방법들에 따라 제조되었다.

반응식 42



513

(a) 3-아미노-1-메틸피롤리딘-2-온, DMA, 140℃ 마이크로웨이브; (b) LiOH, THF, 마이크로웨이브, 120℃ (c) EDCI, HOAt, ⁱPr₂NEt, DCM-DMF(2:1).



513

6-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1,4-옥사제판-5-온(513)

[3018] DMF(2ml) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피콜로[2,3-b]피리딘 (15a)(0.17g, 0.36mmol) 및 (6S)-6-아미노-1,4-옥사제판-5-온(0.06g, 0.43mmol)의 혼합물을 ⁱPr₂NEt(0.10ml, 0.57mmol)와 함께 90℃로 가열하였다. 1시간 후, 온도가 100℃로 상승되었다. 24시간 후, 혼합물을 15분간 140℃로 가열하였다(마이크로웨이브). 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 더 추출하였다. 합한 유기 상들을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다.

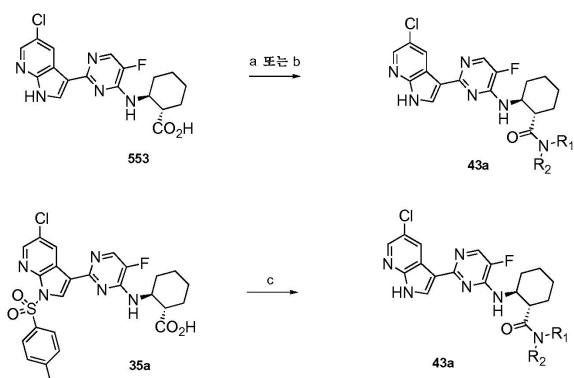
[3019] 수득된 조 물질(0.16g)을 THF(3ml) 중의 LiOH(1N 용액, 1ml)로 밤새 처리하였다. LC-MS는 탈토실화와 함께 아미드의 가수분해를 나타내었다. 혼합물을 진공 농축시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 반 순수 생성물(23mg)을 제공하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 결정화 조건으로 처리하였다. 플라스크에 조 물질(0.020g, 0.051mmol), EDCI(0.010g, 0.056mmol) 및 HOAt(0.002g, 0.015mmol)를 충전시키고, DCM(1ml), ⁱPr₂NEt(0.018ml, 0.100mmol) 및 DMF(0.5ml)를 첨가하였다. 1시간 후, EDCI(0.7당량)를 더 첨가하였다. 3.5시간 후, 반응이 완결되었고, 혼합물을 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 정제한 후, 염기성 수지를 통한 여과에 의해 TFA 염을 제거하여 목적 생성물을 제공하였다.

[3020] LCMS RT = 1.9분, (M+H) 377.5.

[3021] 본 화합물을 위한 출발 아민은 문헌[참조: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988]에 기술된 바와 같은 확립된 방법들에 따라 제조되었다.

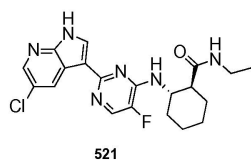
[3022] 반응식 43

[3023] 다음은 사이클로헥산 카복실산(553 또는 35a)을 화합물(43a) 유형의 카복스아미드로 전환시키기 위한 일반적 방법들이다:



[3024]

[3025] (a) 아민, HATU, DMF (b) BOC₂O, NH₄CO₃H, 피리딘, DMF; (c) i: 아민, HATU, DMF; 이어서, ii: 1N LiOH.



[3026]

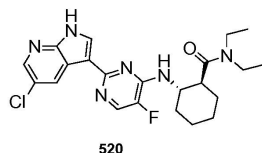
[3027] (1S,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-에틸사이클로헥산카복스아미드(521)의 형성

[3028] 실온에서 DMF(1.0ml) 중의 (1S,2S)-2-[[2-(5-클로로-1H-피콜로[5,4-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산-1-카복실산(553)(0.049g, 0.126mmol) 및 HATU(0.056g, 0.147mmol)의 혼합물에 에틸아민(2M 용액 0.189ml, 0.377mmol)을 첨가하였다. 모든 출발 물질이 전환된 것으로 HPLC에 의해 판단될 때까지 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 45분 후, 혼합물을 수성 K₂CO₃와 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 목적 생성물을 TFA 염으로서 제공하였고, 이것을 MeOH로 염기성 PSA 카트리지를 통해 용리시킨 후 진공 농축시켰으므로 화합물로 전환시켰다(14mg, 수율

30%).

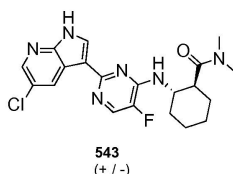
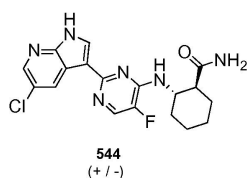
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, *J* = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H) 및 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 2.0분, (M+H) 417.5.



(1S,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N,N-디에틸사이클로헥산카복사미드

LCMS RT = 2.26분, (M+H) 445.58.

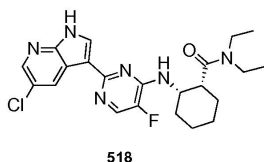


시스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복사미드 (544) 및 시스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N,N-디메틸사이클로헥산카복사미드(543)의 형성

실온에서 DMF(5mℓ) 중의 시스-2-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산카복실산(544)(0.30g, 0.77mmol)의 혼합물에 피리딘(0.61g, 0.62mℓ, 7.70mmol)을 첨가한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(0.50g, 2.31mmol) 및 NH₄CO₃H(0.33g, 4.22mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. LC-MS는 목적하는 1급 아미드 뿐만 아니라 N,N-디메틸아미드 생성물의 존재를 나타내었다. 1mℓ 분취량의 반응 용액을 HOAc로 산성화하고, DMSO로 희석하였다. 제조용 HPLC 크로마토그래피에 의해 상기 생성물 둘 다를 소량으로 제공하였다.

1급 아미드(544), 라세미 혼합물-(8.6mg): LCMS RT = 1.94분, (M+H) 389.42.

디메틸아미드(543), 라세미 혼합물-(3.7mg): LCMS RT = 2.52분, (M+H) 417.44.



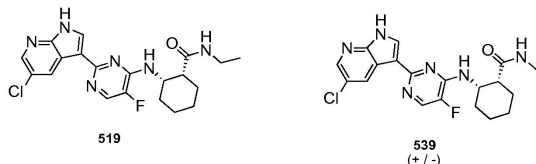
(1R,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N,N-디에틸사이클로헥산카복사미드(518)의 형성

실온에서 DMF(1mℓ) 중의 (1R,2S)-2-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산-1-카복실산(0.050g, 0.092mmol) 및 HATU(0.045g, 0.120mmol)의 혼합물에 N,N-디에틸아민(2M 용액 0.138mℓ, 0.280mmol)을 첨가하였다. HPLC에 의한 판단에서 반응이 완결된 것으로 나타났을 때, 물 중의 LiOH(1M 용액 0.4mℓ, 0.4mmol)를 첨가하였다. 6시간 후, LiOH(1M 0.4mℓ, 0.4mmol)를 다시 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 켄칭시켰다. 수성 K₂CO₃을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고, 합한 유기 상들을 NH₄Cl 포화 수용액으로 세척하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 목적 생성물을 TFA 염으로서 제공하였고, 이것을 MeOH 중의 HCl로 처리한 후

용매를 증발시킴으로써 HCl 염으로 전환시켰다(12.9mg, 수율 28%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 및 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3.3분, (M+H) 445.6.



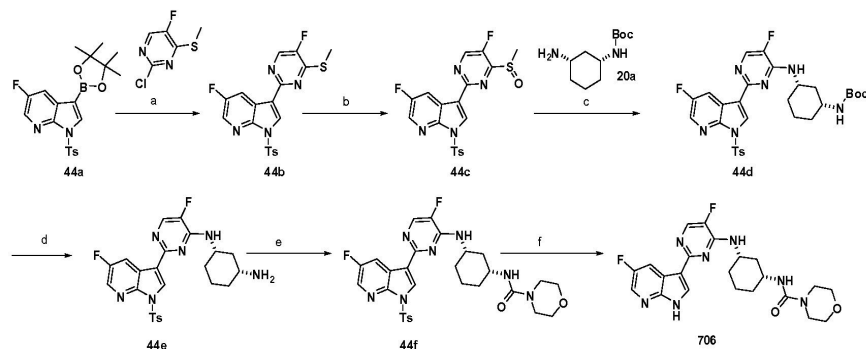
(1R,2S)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-에틸사이클로헥산카복스아미드(519)

LCMS RT = 2.95분, (M+H) 417.5.

시스-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-메틸사이클로헥산카복스아미드(539) - 라세미 혼합물

LCMS RT = 2.13분, (M+H) 403.44.

반응식 44



(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 탄산나트륨, DME/물, 환류 (b) 메타-클로로퍼벤조산, 디클로로메탄, rt. (c) 20a, 테트라하이드로푸란, 50°C (d) 트리플루오로아세트산, 디클로로메탄, rt. (e) 모르폴린-4-카보닐 클로라이드, 디메틸포름아미드, rt (f) 메톡시화나트륨, 메탄올, rt.

5-플루오로-3-[5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일]-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(44b)의 형성

2-클로로-5-플루오로-4-메틸설파닐-피리미딘(34.1g, 191.0mmol), 5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(44a)(53.0g, 127.3mmol) 및 Na_2CO_3 (40.5g, 381.9mmol)을 DME(795mL)와 물(159mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 20분간 질소로 퍼징하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.4g, 6.6mmol)로 처리하였다. 다시 20분간 질소로 퍼징한 후, 반응물을 밤새 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(600mL)로 희석하였다. 수득된 현탁액을 실온에서 30분간 교반시킨 후, 침전물을 여과에 의해 회수하고, 물과 아세트니트릴로 세척하고, 50°C에서 건조시켜 5-플루오로-3-[5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일]-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 48.2g을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.58 (m, 2H), 8.54 - 8.41 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

5-플루오로-3-[5-플루오로-4-(메틸설파닐)피리미딘-2-일]-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(44c)의 형성

5-플루오로-3-[5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일]-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(44b)(48.2g, 111.5mmol)을 디클로로메탄(2.3 l)에 용해시키고, 온도를 20°C 아래로 유지하면서 m-CPBA(27.5g, 122.6mmol)로 분할 처리하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 또 다른 부분의 m-

CPBA(1.9g)로 처리하고, 다시 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 12% 수성 $K_2CO_3(2 \times 1.0 \ell)$ 으로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 농축시켜 5-플루오로-3-[5-플루오로-4-(메틸설폰닐)피리미딘-2-일]-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 50g을 황색 고체로서 제공하였다.

1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[3057]

3급-부틸

N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(44d)의 형성

[3059]

5-플루오로-3-(5-플루오로-4-메틸설폰닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(44c)(5.9g, 10.5mmol) 및 3급-부틸 N-[(1R,3S)-3-아미노사이클로헥실]카바메이트(3g, 12.60mmol)를 THF(100mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 6시간 동안 50°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 셀라이트-지워진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(20-80% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 3급-부틸 N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트 3.7g을 제공하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.29 - 4.01 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.47 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30 - 1.03 (m, 4H).

[3060]

(1S,3R)-N1-[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(44e)의 형성

[3062]

3급-부틸

N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바메이트(44d)(3.7g, 6.2mmol)를 디클로로메탄(105mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(31 mL)으로 처리하였다. 5분 후, 휘발 물질들을 감압하에 증발시키고, 수득된 잔류물을 1N NaOH(75mL)로 처리하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 물(3x30mL)로 세척하고, 진공 건조시켜 (1S,3R)-N1-[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민 2.7g을 백색 고체로서 제공하였다.

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.56 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.48 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 1.97 (m, J = 17.3, 10.6, 4.1 Hz, 4H), 1.76 - 1.28 (m, 3H).

[3063]

N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]모르폴린-4-카복사미드(44f)의 형성

[3064]

[3065]

(1S,3R)-N1-[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(44e)(2.3g, 4.6mmol)을 DMF(50mL)에 용해시키고, 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(2.1g, 13.8mmol) 및 DIPEA(4.2g, 5.6mL, 32.3mmol)로 처리하였다. 1시간 후, 수득된 용액을 물(400mL)로 희석하고, 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 수득된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 물(3x50mL)로 세척하고 건조시켜 조 생성물을 제공하였다. 이 물질을 40g 컬럼 상에서 EtOAc/DCM 20-100%를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]모르폴린-4-카복사미드 2.0g을 백색 고체로서 제공하였다.

1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.53 - 8.43 (m, J = 11.9, 2.7 Hz, 3H), 8.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, J = 19.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.53 - 1.11 (m, J = 32.3, 22.8, 10.9 Hz, 4H).

[3066]

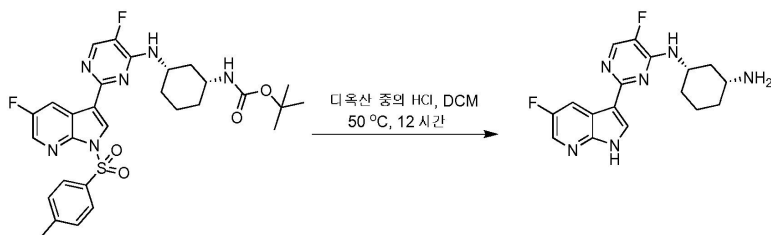
N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥

[3067]

실]모르폴린-4-카복사미드(706)의 형성

[3068]

N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]모르폴린-4-카복사미드(44f)(2.0g, 3.2mmol)를 메탄올(50ml)에 현탁시키고, 메탄올 중 25% 메톡시화나트륨(19.9ml, 92.3mmol)으로 처리하였다. 1시간 동안 교반시킨 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 물(100ml)과 에틸 아세테이트(100ml) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 회수하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켜 조 생성물을 황색 고체로서 제공하였다. 이 물질을 40g 컬럼 상에서 DCM/MeOH 1-6%를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 분획물들을 에테르 중의 2N HCl로 처리하고 농축시켜 N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-모르폴린-4-카복사미드 1.5g을 백색 고체로서 제공하였다.



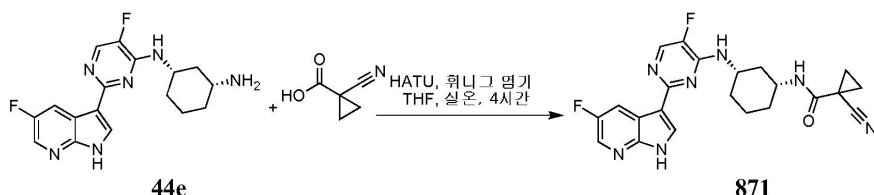
[3069]

[3070]

(1S,3R)-N1-(2-플루오로-5-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산-1,3-디아민(44e)의 형성

[3071]

염화메틸렌(22ml) 중의 3급-부틸 (1R,3S)-3-(2-플루오로-5-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페닐아미노)사이클로헥실카바메이트(44d)(0.65g, 1.09mmol)의 용액에 염화수소(1,4-디옥산 중의 4M 용액 2.71ml, 10.86mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가열하고, 6시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 농축시켜 황색 고체를 제조하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(25-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배)를 통해 정제하였다. 목적하는 분획들을 합하고 진공 농축시켜 화합물(44e) 350mg을 황색 분말로서 제조하였다.



[3072]

[3073]

1-시아노-N-((1R,3S)-3-(2-플루오로-5-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페닐아미노)사이클로헥실)사이클로프로판카복사미드(871)의 합성

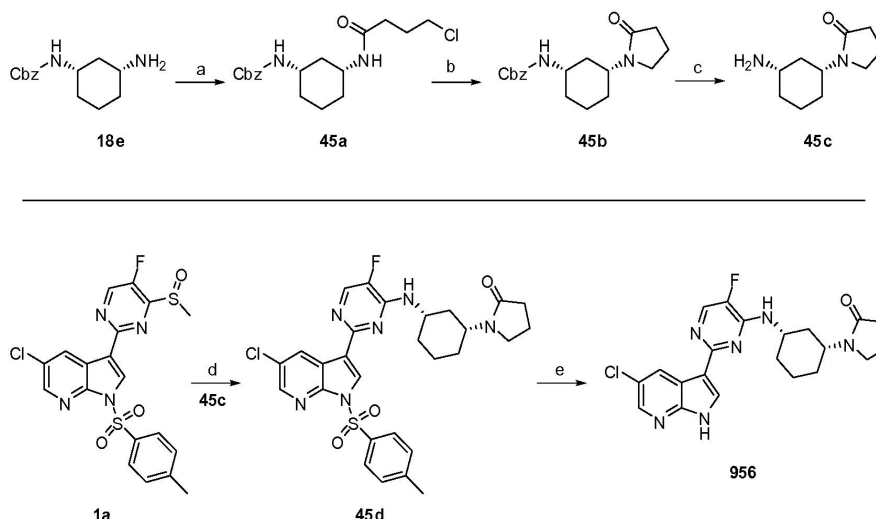
[3074]

실온에서 THF 중의 1-시아노-1-사이클로프로판-카복실산(0.058g, 0.527mmol)의 용액에 HATU(0.200g, 0.527mmol)를 첨가한 후, N,N-디이소프로필에틸아민(0.334ml, 1.91mmol)을 첨가하였다. 용액을 10분간 교반시켰다. 이후, (1S,3R)-N1-(2-플루오로-5-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산-1,3-디아민(44e)(0.200g, 0.584mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(30-60% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 화합물(871) 80mg을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.06 (m, 8H).

[3075]

[3076] 반응식 45



[3077]

[3078] (a) 4-클로로부타노일 클로라이드, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) KOtBu, THF; (c) H₂, Pd-C, MeOH; (d) 45c, Na₂CO₃, THF-CH₃CN, 135°C; (e) 4M HCl, 디옥산-CH₃CN.

[3079] 벤질 (1S,3R)-3-(4-클로로부탄아미도)사이클로헥실카바메이트(45a)의 형성

[3080] CH₂Cl₂(34ml) 중의 벤질 N-[(1S,3R)-3-아미노사이클로헥실]카바메이트(18e)(0.97g, 3.41mmol)의 교반된 슬러리에 Et₃N(1.00ml, 7.15mmol)을 첨가한 후, 4-클로로부타노일 클로라이드(0.40ml, 3.58mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반시킨 후, 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 1N HCl(2회), 1N NaOH(2회) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켜 목적 생성물 1.07g을 수득하였다.

[3081]

[3082] 벤질 (1S,3R)-3-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실카바메이트(45b)의 형성

[3083] THF(8.2ml) 중의 벤질 (1S,3R)-3-(4-클로로부탄아미도)사이클로헥실카바메이트(45a)(0.21g, 0.58mmol)의 슬러리에 실온에서 3급-부톡시화칼륨(0.08g, 0.69mmol)을 첨가하였다. 실온에서 25시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 수성 포화 NH₄Cl로 켄칭시키고, Et₂O(3회)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 0-100% EtOAc-헥산, 구배)에 의해 목적 생성물과 소량의 출발 물질로 이루어진 단일 분획물(168mg)을 제공하였다. 이 물질을 탈보호 조건으로 즉시 처리하였다.

[3084]

[3085] 1-((1R,3S)-3-아미노사이클로헥실)피롤리딘-2-온(45c)의 형성

[3086] MeOH(15ml) 중의 벤질 (1S,3R)-3-(2-옥소피롤리딘-1-일)사이클로헥실카바메이트(45b)(0.165g, 0.522mmol) 및 C담지 Pd(10% 흡윤, 데구사(Degussa), 0.050g, 0.024mmol)의 탈기된 용액을 H₂ 분위기(벌룬)하에 두었다. 105분 후, TLC(10% MeOH-DCM)는 출발 물질의 완전한 소모를 나타내었다. H₂를 제거하고, 용액을 여과 및 진공 농축시켰다. 조 생성물을 CH₃CN(2회)과 공비시켜 임의의 잔류 MeOH를 제거하고 목적 생성물(96mg)을 제공하였다: FIA (M + H⁺) 183.27

[3087]

1-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥

실)피롤리딘-2-온(45d)의 형성

[3088] THF(2.25mℓ) 및 CH₃CN(0.45mℓ) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)-피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.14g, 0.29mmol) 및 1-((1R,3S)-3-아미노사이클로헥실)피롤리딘-2-온(45c)(0.10g, 0.53mmol) 및 새로 분쇄된 Na₂CO₃(0.09g, 0.88mmol)의 혼합물을 30분간 135℃로 가열하였다. 혼합물을 1M HCl 15mℓ에 서서히 붓고, EtOAc(5회)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 0-20% MeOH-CH₂Cl₂ 구배)에 의해 최종 생성물을 점성 잔류물로서 제공하였다. CH₃CN으로 연화시켜 회백색 분말(105mg)을 제공하였고, 이것은 불순하였지만, 최종 탈보호 단계에 직접 취하였다.

[3089] LC/MS R_t = 3.90분, (M+H) 589.49.

[3090] 1-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)피롤리딘-2-온(956)의 형성

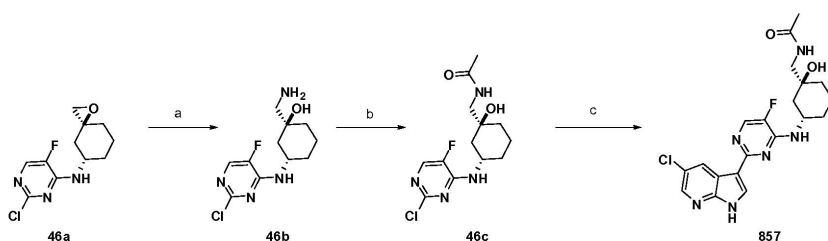
[3091] CH₃CN(5mℓ) 중의 부분 정제된 1-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)피롤리딘-2-온(45d)(0.105g, 0.180mmol)의 혼합물을 70℃에서 디옥산 중의 HCl(4M 2mℓ, 8.00mmol)로 처리하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이후, CH₃CN을 첨가하고, 침전된 고체를 추가의 CH₃CN(3회)으로 연화시켰다. 제조용 HPLC에 의해 목적 생성물을 HCl 염(35mg)으로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.13 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.59 (m, 4H) 및 1.53 - 1.43 (m, 1H) ppm;

[3092]

[3093] LC/MS RT = 3.15분, (M+H) 429.53.

[3094] 반응식 46



[3095]

[3096] (a) 30% 수산화암모늄, 물, 50℃ (b) 아세틸 클로라이드, 디이소프로필에틸아민, 디클로로메탄, rt. (c) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(PPh₃)₄, 2M 탄산나트륨, 아세토니트릴, 130℃, 마이크로웨이브

[3097] (1S,3S)-1-(아미노메틸)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(46b)의 형성

[3098] 2-클로로-5-플루오로-N-[(3S,5S)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일]피리미딘-4-아민(46a)(0.19g, 0.73mmol)을 물(75 mℓ)에 용해시키고, 30% 수산화암모늄(10mℓ, 86.0mmol)으로 처리하였다. 현탁액을 5시간 동안 50℃로 가열한 후, 실온에서 밤새 교반시켰다. 휘발 물질들을 감압하에 증발시키고, 잔류물인 (1S,3S)-1-(아미노메틸)-3-(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[3099] N-[(1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실]메틸}아세트아미드(46c)의 형성

[3100] (1S,3S)-1-(아미노메틸)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(46b)(0.19g, 0.69mmol)을 디클로로메탄(15mℓ)에 용해시키고, DIPEA(1.20mℓ, 6.91mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.10mℓ, 1.38mmol)로 처리하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 1N HCl(30mℓ)로 희석하고, 수성 층을 1N NaOH의 첨가에 의해 염기성 pH가 되게 하였다. 수득된 현탁액을 디클로로메탄(50mℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 농축시켜

조 생성물을 제공하였고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(20-100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 N-[(1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로-헥실]메틸}아세트아미드 195mg을 백색의 발포상 고체로서 수득하였다.

[3101] LCMS RT = 2.82 (M+1) 317.33.

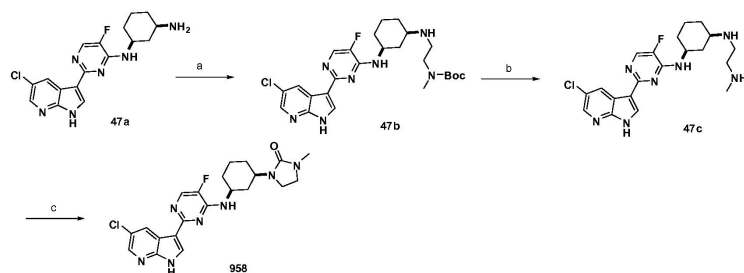
[3102] N-[(1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실]메틸} 아세트아미드(857)의 형성

[3103] N-[(1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실]-메틸}-아세트아미드(46c) (0.2g, 0.6mmol)를 아세트니트릴(6ml)에 용해시키고, 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.5g, 1.2mmol)으로 처리한 후, Pd(PPh₃)₄(0.07g, 0.06mmol)로 처리하였다. 수성 2M 탄산나트륨(3.0ml, 6.1mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀폐시키고, 마이크로웨이브에서 30분간 130℃로 가열하였다. 유기 층을 회수하고 진공 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 DMSO에 용해시키고, 5-70% MeOH/H₂O + 6mM HCl을 15분에 걸쳐 사용하는 HPLC에 의해 정제하여, 농축 후 N-[(1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실]메틸}아세트아미드 하이드로클로라이드 75mg을 희백색의 결정성 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 27.5, 10.6 Hz, 2H); LCMS RT = 3.47 (M+1) 433.37

[3104]

[3105] 반응식 47



[3106]

[3107] (a) 3급-부틸 N-메틸-N-(2-옥소에틸)카바메이트, 디이소프로필에틸아민, THF/EtOH, 70℃ (b) HCl/디옥산, THF/MeOH (c) 비스(4-니트로페닐) 카보네이트, 디이소프로필에틸아민, DMF.

[3108] 3급-부틸 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실-아미노)에틸(메틸)카바메이트(47b)의 형성

[3109] THF/EtOH 중의 (1S,3R)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-디아민(47a)(0.14g, 0.39mmol)을 함유한 플라스크에 3급-부틸 N-메틸-N-(2-옥소에틸)카바메이트(0.10g, 0.58mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.77mmol)을 첨가하였다. 용액을 30분간 70℃로 가열하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.08g, 0.39mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용액을 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 수득된 잔류물을 5-70% MeOH/H₂O + 6mM HCl을 사용하는 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 제공하였다.

[3110] (1S,3R)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-N3-(2-(메틸아미노)에틸)사이클로헥산-1,3-디아민(47c)의 형성

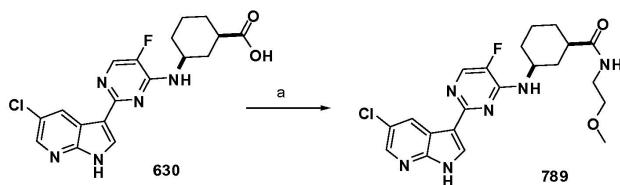
[3111] 디클로로메탄/MeOH 혼합물 중의 3급-부틸 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실아미노)에틸(메틸)카바메이트(47b)(0.02g, 0.04mmol)를 함유하는 플라스크에 디옥산 중의 HCl(4M 용액 3.86ml, 15.44mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[3112] 1-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)-3-메틸이미다졸리딘-2-온(958)의 형성

[3113] DMF 중의 (1S,3R)-N1-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)-N3-(2-(메틸아미노)에틸)사이클로헥산-1,3-디아민(47c)의 형성

노)에틸)사이클로헥산-1,3-디아민(47c)(0.020g, 0.048mmol)을 함유하는 플라스크에 디이소프로필에틸아민(0.025 ml, 0.144mmol) 및 비스(4-니트로페닐) 카보네이트(0.016g, 0.053mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 수득된 잔류물을 5-70% MeOH/H₂O + 6mM HCl을 사용하는 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 제공하였다.

[3114] 반응식 48



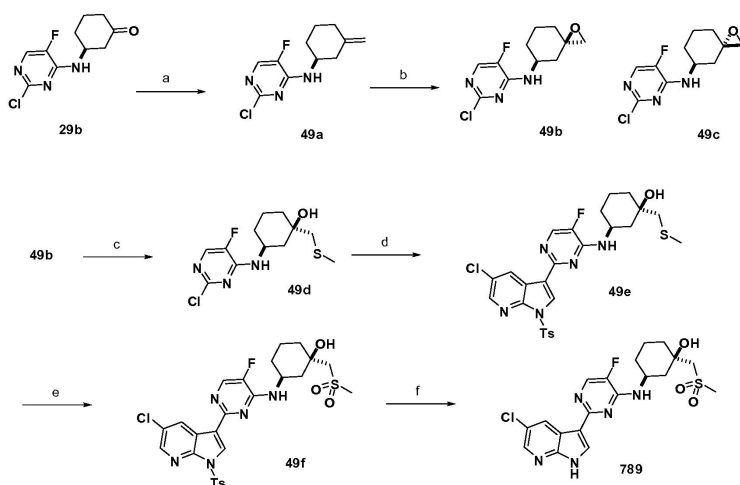
[3115]

[3116] (a) 2-메톡시에탄아민, HATU, DIEA, CH₃CN, DMF

[3117] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-N-(2-메톡시에틸)사이클로헥산카복사미드(789)의 형성

[3118] (1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산카복실산(HCl 염)(0.05g, 0.12mmol), HATU(0.09g, 0.24mmol), 디이소프로필에틸아민(0.06g, 0.47mmol) 및 2-메톡시에탄아민(0.04g, 0.47mmol)을 DMF 및 CH₃CN 각 1ml 중에서 실온에서 밤새 함께 교반시켰다. 모든 휘발 물질들을 질소 스트림 및 열로 제거하였다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 10-90% MeOH/물(HCl 개질제)로 상 제조용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 HCl 염으로서 수득하였다.

[3119] 반응식 49



[3120]

[3121] (a) 메틸(트리페닐)포스포늄 브로마이드, (비스(트리메틸실릴)아미노)리튬, THF (b) 3-클로로퍼옥시벤조산, MeOH, H₂O (c) 메틸설파닐나트륨, THF (d) 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘, Na₂CO₃, 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐(0), CH₃CN (e) 3-클로로퍼옥시벤조산, CH₂Cl₂ (f) NaOMe, MeOH.

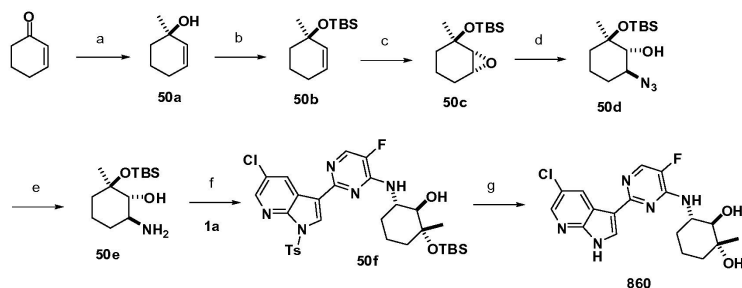
[3122] (S)-2-클로로-5-플루오로-N-(3-메틸렌사이클로헥실)피리미딘-4-아민(49a)의 형성

[3123] 불꽃 건조된 플라스크에서 THF(100ml) 중의 메틸(트리페닐)포스포늄 브로마이드(0.86g, 2.40mmol)의 현탁액에 실온에서 (비스(트리메틸실릴)아미노)리튬(1M 용액 2.40ml, 2.40mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. THF 20ml 중의 (S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산온(29b)(0.48g, 2.00mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 염수에 부어 켄칭시키고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100%EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 목적 생성물 270mg을 수득하였다.

- [3124] LCMS RT: 3.83분, (M+1): 242.2.
- [3125] 2-클로로-5-플루오로-N-((3R,5S)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-아민(49b, 49c)의 형성
- [3126] 3-클로로퍼옥시벤조산(0.40g, 1.79mmol)을 실온에서 물(0.6mℓ) 및 MeOH(1.5mℓ) 중의 (S)-2-클로로-5-플루오로-N-(3-메틸렌사이클로헥실)피리미딘-4-아민(49a)(0.27g, 1.12mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 두 부분입체이성질체(49b 및 49c)를 수득하였다. 단리된 상부(덜 극성) 스폿(49b)이 앞쪽으로 이동되었다.
- [3127] LCMS RT = 3.21 (M+1) 258.2.
- [3128] (1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸-티오메틸)사이클로헥산올(49d)의 형성
- [3129] 2-클로로-5-플루오로-N-((3R,5S)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-아민(49b)(0.10g, 0.38mmol)을 THF(2mℓ)에 용해시켰다. 메틸설파닐나트륨(0.08g, 1.15mmol)을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. THF(2mℓ) 중의 메틸설파닐나트륨 36mg 부분을 더 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. LCMS는 출발 물질이 여전히 존재하는 것을 나타내었고, 이후 반응물을 50℃로 승온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하였다. 생성물(소량의 출발 물질로 오염됨)을 추가의 정제 없이 후속 단계로 진행시켰다.
- [3130] LCMS RT = 3.56 (M+1) 306.2.
- [3131] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸티오메틸)사이클로헥산올(49e)의 형성
- [3132] CH₃CN(4mℓ) 중의 (1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸티오메틸)사이클로헥산올(49d)(0.09g, 0.28mmol)의 용액에 5-클로로-1-(p-톨릴설폰)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.14g, 0.33mmol)을 첨가한 후, 수성 Na₂CO₃(2M 용액 0.42mℓ, 0.83mmol)을 첨가하였다. 반응물을 15분간 질소로 탈기시키고, 테트라키스 트리페닐포스핀팔라듐(0)(0.02g, 0.01mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사를 통해 20분간 140℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물/EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하였다.
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 26.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.32 – 3.84 (m, 1H), 2.70 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.14 – 1.94 (m, 2H), 2.14 – 1.59 (m, 6H), 1.48 – 0.83 (m, 3H).
- [3133]
- [3134] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸설폰메틸)사이클로헥산올(49f)의 형성
- [3135] CH₂Cl₂(2mℓ) 중의 (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸티오메틸)사이클로헥산올(49e)(0.044g, 0.077mmol)의 냉각(0℃) 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(0.034g, 0.155mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 물과 CH₂Cl₂로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하였다.
- [3136] LCMS RT = 4.20 (M+1) 608.3.
- [3137] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸설폰메틸)사이클로헥산올(886)의 형성
- [3138] MeOH(2mℓ) 중의

(1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(메틸설포닐메틸)사이클로헥산올(49f)(0.045g, 0.074mmol)의 용액에 NaOMe(25%w/v 2ml, 9.255mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반시킨 후, 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액의 첨가에 의해 퀀칭시킨 다음, EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 구배)를 통해 정제하였다.

[3139] 반응식 50



[3140]

[3141] (a) AlMe₃, [Rh₂(cod)₂Cl₂], (S)-BINAP, THF, 0°C (b) TBSCl, 이미다졸, DMAP, DMF (c) 3-클로로퍼옥시벤조산, CH₂Cl₂ (d) 아지드화나트륨, NH₄Cl, MeOH, H₂O (e) H₂, Pd-C (10%), EtOAc (f) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, ⁱPr₂NEt, 마이크로웨이브, 70°C (g) TBAF, THF

[3142] (R)-1-메틸사이클로헥스-2-엔올(50a)의 형성

[3143] 불꽃 건조된 1000ml 둥근 바닥 플라스크에, 무수 THF(350ml) 중의 (S)-BINAP(6.2g, 10.0mmol) 및 Rh₂(cod)₂Cl₂(2.1g, 4.2mmol)의 혼합물을 실온에서 질소하에 30분간 교반시켰다. 이후, 균일한 적색 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 사이클로헥스-2-엔-1-온(16.0g, 166.4mmol)을 첨가한 후, 순수한(neat) 트리메틸알루미늄(12.4g, 16.5ml, 166.4mmol)을 적가하였다. 혼합물을 30분간 실온으로 승온시킨 후, 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 NMR에 의해 모니터링하였고, 후처리된 분취량은 3급 알코올로의 완전한 전환을 나타내었다.

[3144] 반응이 완결되었을 때, 이의 온도를 0°C로 감소시키고, NH₄Cl 포화 수용액(500ml)으로 조심스럽게 퀀칭시켰다. 층들을 분리하고, 수성 상을 에테르(5x100ml)로 추가로 세척하고, 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 진공 농축시켜 황색-갈색빛이 도는 조 오일을 수득하였다. 진공 증류(38°C, 0.5-1mm Hg)에 의해 담호박색 오일 13.9g(72%)을 제공하였다.

[3145] (R)-3급-부틸디메틸(1-메틸사이클로헥스-2-에닐옥시)실란(50b)의 형성

[3146] 실온에서 20 무수 DMF 중의 (R)-1-메틸사이클로헥스-2-엔올(50a)(1.00g, 8.91mmol)의 용액에 4H-이미다졸(1.82g, 26.74mmol), 3급-부틸디메틸클로로실란(2.02g, 13.33mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘(0.11g, 0.89mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후, 이것을 에테르로 희석하고, 물, 시트르산 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 무색의 조 오일 1.98g을 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[3147] 3급-부틸디메틸((1R,2R,6R)-2-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일옥시)실란(50c)의 형성

[3148] 3-클로로벤젠카보퍼옥소산(2.47g, 11.00mmol)을 실온에서 질소하에 무수 디클로로메탄 30ml 중의 (R)-3급-부틸디메틸(1-메틸사이클로헥스-2-에닐옥시)실란(50b)(1.98g, 8.87mmol) 및 탄산수소나트륨의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 20시간 동안 교반시켰다. 이후, 25% 아황산나트륨 용액(30ml)을 첨가하고, 수득된 2염기성 혼합물을 15분간 교반시켰다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄(2x20ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상들을 수성 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% EtOAc-헥산 구배)에 의해 정제하여 화합물(50c) 647mg을 제공하였다.

[3149] (1R,2R,3S)-3-아지도-1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-1-메틸사이클로-헥산-2-올(50d)의 형성

[3150] 메탄올(5ml) 및 H₂O(0.6ml) 중의 3급-부틸-디메틸-[[[(1R,5R,6R)-5-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-5-일]옥

시]실란(50c)(0.05g, 2.15mmol)의 교반 용액에 NH_4Cl (0.23g, 0.15ml, 4.30mmol)을 첨가한 후, 아지드화나트륨(0.42g, 1.26ml, 6.45mmol)을 분획으로 첨가하였다. 수득된 반응 혼합물을 60℃로 승온시키고, 12시간 동안 교반시켰고, 이 시점에서 TLC-분석에 의해 미량의 출발 물질이 확인되었다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, H_2O (2ml)로 켄칭시키고, 감압 농축시켜 메탄올을 제거하고, 에틸 아세테이트(3x15ml)로 추출하고, 염수(10ml)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과 및 감압 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(2.5-10% 에틸 에테르/헥산 구배)에 의해 정제하여 (1R,2S,6R)-2-아지도-6-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시-사이클로헥산을(50d) 254mg을 투명한 오일로서 수득하였다.

[3151] (1R,2R,3S)-3-아미노-1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-1-메틸사이클로헥산-2-올(50e)의 형성

[3152] 에틸 아세테이트 20ml 중의 아지드(50d)(0.25g; 0.89mmol)의 용액을 수소 1기압하에 밤새 테구사 팔라듐(20물%)으로 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 셀라이트를 EtOAc 2x10ml로 용리시켰다. 여액을 진공 농축시켜 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용되는 오일 230mg을 수득하였다.

[3153] (1R,2R,6S)-2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-6-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-2-메틸사이클로헥산올(50f)의 형성

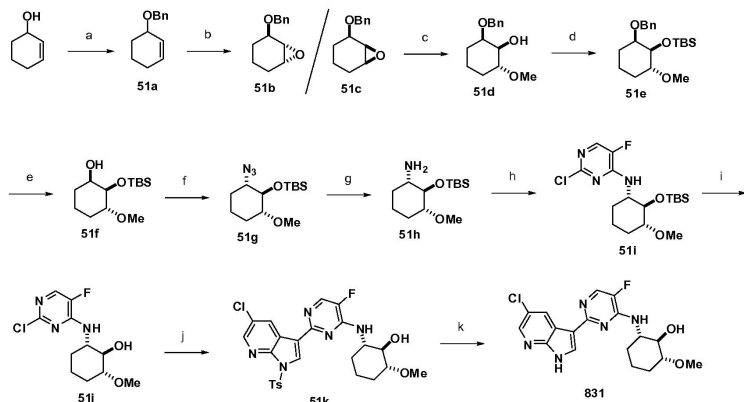
[3154] 마이크로웨이브 밀폐된 튜브 용기에서 THF(8ml) 중의 (1R,2R,6S)-6-아미노-2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-메틸-사이클로헥산올(50e)(0.16g, 0.62mmol)의 교반 현탁액에 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설폰닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.29g, 0.63mmol)을 첨가한 후, N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(0.13ml, 0.74mmol)을 첨가하였다. 수득된 반응 혼합물을 마개로 막고 70℃로 승온시키고, 14시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(2ml)을 첨가하고, 감압 농축시켜 THF를 제거하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트(25ml)로 희석하고, 불용성 물질(설폰 1a)을 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(2x5ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 감압 농축시켰다. 조 생성물을 10-30% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로 사용하는 실리카-겔 플러그에 의해 정제하여 (1R,2R,6S)-2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시-6-[[2-메틸[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산올(50f) 350mg을 수득하였다.

[3155] (1R,2R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산-1,2-디올(860)의 형성

[3156] 실온에서 THF(2ml) 중의 (1R,2R,6S)-2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시-6-[[2-메틸[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산올(50f)(0.11g; 0.16mmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1.5당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반시켰고, 이 시점에서 HPLC-분석은 출발 물질이 없음을 나타내었지만, 소량의 탈실릴화와 함께 탈-토실화 생성물이 관찰되었다. 추가 당량의 TBAF를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml)에 현탁시키고, H_2O (2x4ml), NH_4Cl 포화 수용액(2ml) 및 염수(2ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na_2SO_4) 진공 농축시켜 조 잔류물 139mg을 제공하였다. 조 잔류물을 역상 HPLC(5-95% MeOH/물 w/HCl 완충액, 15분)에 의해 정제하여 목적 생성물(860) 15mg을 수득하였다.

[3157] LCMS M+1 = 392.34

[3158] 반응식 51



[3159]

[3160]

(a) NaH, BnBr, THF, 60°C (b) 3-클로로퍼옥시벤조산, CH₂Cl₂, 0°C (c) H₂SO₄, MeOH (d) TBSCl, 이미다졸, DMAP, DMF (e) H₂, Pd-C(10%), EtOAc (f) 트리페닐포스핀, 디이소프로필아자디카복실레이트, 디페닐포스포릴 아지드, THF (g) H₂, Pd-C(10%), EtOAc (h) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, K₂CO₃, CH₃CN/IPA (i) TsOH, MeOH (j) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 수성 Na₂CO₃, CH₃CN, 마이크로웨이브, 120°C (k) LiOH, H₂O/THF, 마이크로웨이브, 120°C.

[3161]

((사이클로헥스-2-엔일옥시)메틸)벤젠(51a)의 형성

[3162]

무수 THF(100ml) 중의 사이클로헥스-2-엔-1-올(10.0g, 101.9mmol)의 용액을, 50°C로 유지된 무수 THF(250ml) 중의 수소화나트륨(8.0g, 199.7mmol)(오일 중 60% 분산액) 및 벤질 브로마이드를 함유하는 교반 현탁액에 첨가하였다. 수득된 용액을 55 내지 60°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 물을 첨가하여 반응물을 키펀싱키고, 혼합물을 에테르(500ml)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축시켜 오일을 수득하였고, 이것을 짧은 실리카 플러그 여과로 처리하여, 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용되는 목적 생성물(51a) 16.1g을 제공하였다.

[3163]

라세미 시스 및 트랜스-1-벤질옥시)-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄(51b 및 51c)의 형성

[3164]

0°C에서 CH₂Cl₂ 500ml 중의 벤질 에테르(51a)(16.10g, 0.89 mol)의 용액을 77% m-CPBA(21.08g; 0.09 mol)로 분할 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C 2시간, 이어서 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되었을 때, 이것을 티오황산나트륨(100ml)으로 키펀싱키고, 유기 상을 추가의 티오황산나트륨 100ml, 이어서 NaHCO₃ 수용액, 5% NaOH(200ml) 및 최종적으로 물로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄) 진공 농축시켜 오일을 수득하였고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(5%→20% Et₂O/ 헥산)에 의해 정제하여 트랜스-에폭사이드(51b) 11.44g 및 시스-에폭사이드(51c) 3.95g을 분리하였다(66:34 비율).

[3165]

라세미 1-벤질옥시-3-메톡시사이클로헥산-2-올(51d)의 형성

[3166]

무수 메탄올 30ml 중의 0.2N 황산(9.8mmol) 중의 시스-1-벤질옥시)-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄(51c)(2.0g; 9.8mmol)의 용액을 실온에서 30분간 교반시켰다. 반응물을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄) 진공 농축시켜 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용되는 오일 2.31g을 수득하였다.

[3167]

라세미 [1-벤질옥시-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51e)의 형성

[3168]

실온에서 20 무수 DMF 중의 1-벤질옥시-3-메톡시-사이클로헥산-2-올(51d)(2.31g, 9.78mmol) 및 3급-부틸-클로로디메틸-실란(2.21g, 2.73ml, 14.66mmol)의 용액에 4H-이미다졸(1.997g, 29.33mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘(0.12g, 0.98mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후, 이것을 에테르로 희석하고, 물과 시트르산 포화 수용액으로 세척하고 물로 다시 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 무색의 조 오일을 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[3169]

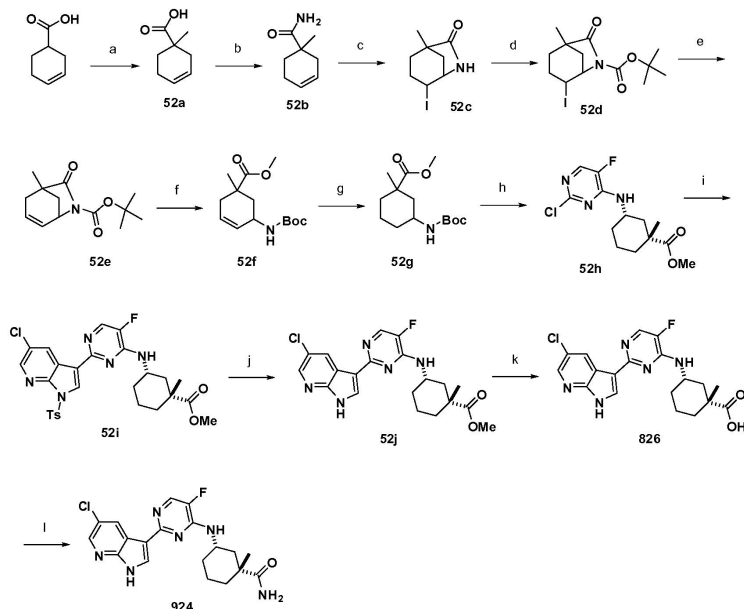
라세미 [1-하이드록시-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51f)의 형성

- [3170] 라세미 [1-벤질옥시-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51e)(3.4g, 9.7mmol)의 용액을 에틸 아세테이트(50ml)에 용해시키고, 45 PSI의 수소하에 Pd-C 10%로 1시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 나일론/유리섬유 필터 상에서 여과하고 진공 농축시킨 후, 목적 생성물(51f) 2.72g이 제공되었다. 이 물질을 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.
- [3171] 라세미 [1-아지도-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51g)의 형성
- [3172] 실온에서 무수 THF 60ml 중의 라세미 [1-하이드록시-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51f)(2.5g; 9.6mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(5.0g; 19.2mmol), DIAD(3.9g; 19.2mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(5.3g; 19.2mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 농축시키고, 수득된 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(10% Et₂O-헥산→에테르 구배)에 의해 정제하여 목적 생성물(51g) 2.57g을 제공하였다.
- [3173] 라세미 [1-아미노-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51h)의 형성
- [3174] 에틸 아세테이트 20ml 중의 라세미 [1-아지도-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51g)(2.57g; 6.3mmol)의 용액을 파르 수소화 장치에서 1시간 동안 45 PSI에서 Pd-C 10%(5몰%; 테구사)로 수소화하였다. 반응 혼합물을 나일론 및 유리섬유 필터 상에서 여과하고 진공 농축시켜 목적 생성물(51h) 2.32g을 백색 고체로서 제공하였다.
- [3175] 라세미 N-((1-2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-3-메톡시사이클로헥실)-2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-아민(51i)의 형성
- [3176] 플라스크에 라세미 [1-아미노-3-메톡시-2-사이클로헥산옥시]3급-부틸-디메틸실란(51h)(2.32g; 6.26mmol)을 투입하였다. 여기에 MeCN 및 IPA(1.5:1 v/v)를 총 용적 125ml로 첨가하였다. 이 용액에 탄산이칼륨(4.32g, 31.30mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반시켰다(존재할 수 있는 임의의 물을 제거하기 위해). 이 혼합물에 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘(3.14g, 18.78mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(20-100% 에테르/헥산 구배)에 의해 정제하여 순수한 라세미체 화합물(51i) 2.27g을 수득하였다.
- [3177] (1R,2S,6R)-2-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-6-메톡시-사이클로헥산올(51j)의 형성
- [3178] MeOH 30ml 중의 라세미 N-((1-2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-3-메톡시사이클로헥실)-2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-아민(51i)(1.96g, 5.03mmol) 화합물의 용액에 p-TsOH(1.73g; 10.06mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(125ml)에 용해시키고, 1M 수성 탄산칼륨(2x50ml)으로 세척한 후, 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축시키고, SFC 거울상이성질체 분리(50% EtOH-50% CO₂; 10ml/분; 100bar)시킨 후, 키랄 알코올(51j) 635mg을 백색 고체로서 수득하였다.
- [3179] (1R,2S,6R)-2-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-6-메톡시사이클로헥산올(51k)의 형성
- [3180] 마이크로웨이브 튜브에 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.10g, 0.23mmol)을 투입하였다. 여기에 아세트ونی트릴(0.61ml)을 첨가하고, 용액을 질소로 탈산소화하였다. 반응물에 (1R,2S,6R)-2-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-6-메톡시-사이클로헥산올(51j)(0.04g, 0.14mmol) 및 팔라듐 촉매(24mg) 및 이어서 수성 탄산나트륨(2M 용액 0.21ml, 0.41mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 마이크로웨이브 반응기에서 15분간 120℃로 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(40ml)로 희석하고, 플로리실을 통해 여과하고, 진공 농축시켜 조 물질을 녹색 고체로서 수득하였다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(20-75% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하였다. 수득된 생성물을 후속 단계에 직접 사용하였다.
- [3181] LCMS (M+1) = 546.35.
- [3182] (1R,2S,6R)-2-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-6-메톡시사이클로헥산올(831)의 형성
- [3183] 마이크로웨이브 바이알에 아자인돌(51k)(0.050g; 0.092mmol)을 투입하였다. 여기에 THF 3ml 및 0.8M LiOH 0.9

ml를 첨가하였다. 바이알을 밀폐시키고, 마이크로웨이브에서 15분간 120℃로 가열하였다. 반응이 완결되었을 때, 이것을 1N HCl 9당량(0.704ml)으로 중화시킨 후, NaHCO₃ 포화 수용액을 첨가하고, 유기 상을 분리하고, 정제를 위해 실리카 겔 상에 로딩하고, 10분에 걸쳐 w/ 2% MeOH → 12% 구배(4g 컬럼)로 용리하여 목적 생성물(831) 34.5mg(91%)을 제공하였다.

[3184]

반응식 52



[3185]

[3186]

(a) LDA, 요오도메탄, THF, -78℃ (b) SOCl₂, DMF, CH₂Cl₂, 환류, 이어서 NH₄OH (c) TMSOTf, 요오드, Et₃N, 펜탄, CH₂Cl₂ (d) Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂ (e) 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 톨루엔, 환류 (f) Cs₂CO₃, MeOH (g) H₂, Pd-C (5%), MeOH, 2일 (h) HCl, MeOH; 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, ⁱPr₂NEt, DMF; SFC 키랄 분리 (i) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, THF/H₂O, 환류 (j) NaH, MeOH (k) LiOH, H₂O/MeOH (l) 벤조트리아졸-1-일-[비스(디메틸아미노)메틸렌]옥소늄 헥사플루오로포스페이트, ⁱPr₂NEt, THF, NH₄Cl.

[3187]

1-메틸사이클로헥스-3-엔-1-카복실산(52a)의 형성

[3188]

N-이소프로필프로판-2-아민(50.1g, 69.5ml, 495.5mmol)을 THF 50ml에 용해시켰다. 이 용액에 -78℃에서 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M 용액 174.4ml, 436.0mmol)을 첨가하였다. 수득된 용액을 -78℃에서 30분간 교반시켰다. 이후, 반응물에 사이클로헥스-3-엔-1-카복실산(25.0g, 198.2mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 60℃로 승온시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 요오도메탄(29.5g, 13.0ml, 208.1mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시킨 후, pH < 4까지 1N HCl로 켄칭시켰다. 조 생성물을 CH₂Cl₂ 및 물 중에서 추출하였다. 유기 상을 진공 농축시켜 황색 오일(27g)을 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[3189]

MS/RT: 141.09 (M+H)/1.65

[3190]

1-메틸사이클로헥스-3-엔-1-카복사미드(52b)의 형성

[3191]

CH₂Cl₂(200ml)에 용해된 1-메틸사이클로헥스-3-엔-1-카복실산(52a)(54.0g, 385.2mmol)의 용액에 염화티오닐(56.2ml, 770.4mmol) 및 DMF 1ml를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 환류하에 승온시킨 후, 냉각시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 200ml에 다시 용해시켰다. 반응물에 수산화암모늄(13M 용액 148.2ml, 1.9mol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반시켰다. 반응물을 CH₂Cl₂ 및 물 중에 추출하였다. 유기 상을 진공 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc)를 통해 정제하여 1-메틸사이클로헥스-3-엔-1-카복사미드 25g을 수득하였다.

- [3192] MS/RT: 139.96 (M+H)/2.66
- [3193] 4-요오도-1-메틸-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(52c)의 형성
- [3194] 펜탄 및 CH_2Cl_2 100ml에 용해된 1-메틸사이클로헥스-3-엔-1-카복사미드(52b)(5.0g, 35.9mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민(11.0ml, 79.0mmol) 및 트리메틸실릴-트리플레이트(14.3ml, 79.0mmol)로 순차적으로 처리하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 하부 층을 피펫을 통해 제거하였다. 상부 펜탄 층을 진공 농축시키고, 수득된 잔류물을 THF(100ml)에 용해시켰다. 교반된 반응물에 요오드(20.1g, 79.02mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. Na_2SO_3 및 NaHCO_3 으로 켄칭시킨 후, 반응물을 CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층들을 합하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 농황색 오일(9.5g)을 수득하였다.
- [3195] MS/RT: 266.06(M+H)/2.39
- [3196] 3급 부틸 4-요오도-1-메틸-7-옥소-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-카복실레이트(52d)의 형성
- [3197] CH_2Cl_2 (100ml) 중의 4-요오도-1-메틸-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(52c)(9.5g, 35.8mmol)의 용액에 DMAP(0.2g, 1.8mmol), 트리에틸아민(15.0ml, 107.5mmol) 및 3급-부톡시카보닐 3급-부틸 카보네이트(7.8g, 35.8mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 생성물을 CH_2Cl_2 및 물 중에 추출하였다. 유기 층을 진공 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(4:1 헥산:EtOAc)를 통해 정제하여 7.6g을 수득하였다.
- [3198] MS/RT: 366.06 (M+H)/3.95
- [3199] 3급 부틸 4-요오도-1-메틸-7-옥소-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-카복실레이트(52e)의 형성
- [3200] 톨루엔 100ml 중의 3급-부틸 4-요오도-1-메틸-7-옥소-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-카복실레이트(52d)(7.6g, 20.8mmol)의 용액에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(6.2ml, 41.6mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류하에 승온시키고, 밤새 교반시켰다. 반응물을 진공 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(4:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 목적 생성물(52e) 4.9g을 수득하였다.
- [3201] MS/RT: 238.14 (M+H)/3.33
- [3202] 메틸 5-(3급-부톡시카보닐아미노)-1-메틸사이클로헥스-3-엔카복실레이트(52f)의 형성
- [3203] MeOH(100ml) 중의 3급-부틸 1-메틸-7-옥소-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-카복실레이트(52e)(4.93g, 20.78mmol)의 용액에 탄산세슘(13.54g, 41.56mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반시킨 후, 진공 농축시켰다. 세슘염을 Et_2O 로 침전시키고 여과하였다. 에테르 여액을 증발시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 황색 오일 5.5g을 수득하였다.
- [3204] MS/RT: 270.17 (M+H)/3.64
- [3205] 메틸 5-(3급-부톡시카보닐아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52g)의 형성
- [3206] 메틸 5-(3급-부톡시카보닐아미노)-1-메틸사이클로헥스-3-엔카복실레이트(52f)(5.59g, 20.75mmol)를 MeOH 100ml에 용해시켰다. 교반된 용액에 5% 탄소 담지 팔라듐(1.11g, 10.38mmol)을 첨가하고, 반응물을 수소 별론하에 2일간 교반시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공 농축시키고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [3207] MS/RT: 272.24(M+H)/3.62
- [3208] (1R,3S)-메틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(52h)의 단리
- [3209] MeOH(20ml) 중의 메틸 5-(3급-부톡시카보닐아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52g)(5.63g, 20.75mmol)의 교반된 용액을 HCl 기체로 10분간 처리하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 농축 건조하고, THF(50ml)에 다시 용해시켰다. 반응 혼합물에 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (10.84ml, 62.25mmol) 및 2, 4-디클로로-5-플루오로-피리미딘(5.20g, 31.12mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류하에 교반시키고, 진공 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 라세미 생성물 2.2g을 황색 오일

로서 수득하였다. 라세미 메틸 3-(2-(5-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트 300mg을 SFC 키랄 분리시켜 목적 생성물(52h) 100mg을 황색 오일로서 수득하였다.

[3210] MS/RT: 302.16 (M+H)/3.68

[3211] (1R,3S)-메틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52i)의 형성

[3212] 25ml 둥근 바닥 플라스크에서 THF 5ml 및 물 1ml 중에 (1R,3S)-메틸 3-(2-(5-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52h)(0.061g, 0.202mmol), 5-클로로-1-(p-톨릴설폰)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피롤로[2,3-b]피리딘(0.096g, 0.222mmol) 및 탄산이나트륨(0.064g, 0.607mmol)을 배합하였다. 반응 혼합물을 질소 스트림을 통해 탈기시켰다. 반응물에 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐(0)(0.021g, 0.202mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류하에 밤새 교반시켰다. 반응물을 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(4:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 목적 생성물(52i) 85mg을 수득하였다.

[3213] MS/RT: 572.33 (M+H)/6.27

[3214] (1R,3S)-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52j)의 형성

[3215] MeOH 10ml 중의 (1R,3S)-메틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52i)(0.085g, 0.149mmol)의 교반된 용액에 실온에서 NaH(0.004g, 0.178mmol)를 첨가하였다. 수득된 현탁액을 2시간 동안 교반시키고, 고체 NH₄Cl로 켄칭시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(3:1 헥산:EtOAc)를 통해 정제하여 목적 생성물(52j) 55mg을 수득하였다.

[3216] MS/RT: 418.32 (M+H)/3.30

[3217] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실산(826)

[3218] MeOH(5ml) 및 물(1ml)에 용해된 (1R,3S)-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥산카복실레이트(52j)(0.035g, 0.083mmol)의 용액에 LiOH(0.004g, 0.168mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일간 교반시킨 후, 농축 건조시켰다. 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 합한 에탄올 세척물들을 진공 농축시켜 목적 생성물 30mg을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, H), 8.28 (d, *J* = 1.6 Hz, H), 8.17 - 8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 (d, *J* = 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95 - 1.90 (m, H), 1.82 (d, *J* = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, 3 H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44 - 1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, H) 및 -0.00 (d, *J* = 1.0 Hz, H) ppm; MS/RT: 404.24 (M+H)/3.39.

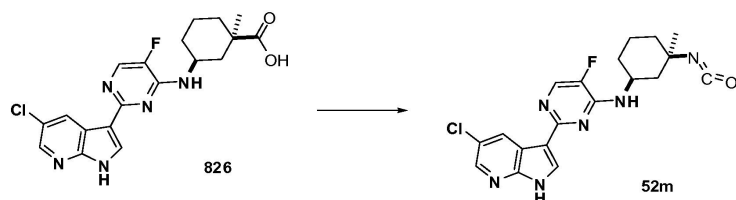
[3219]

[3220] (1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산카복스아미드(924)의 형성

[3221] (1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산카복실산(826)(0.050g, 0.108mmol), 벤조트리아졸-1-일-[비스(디메틸아미노)메틸렌]옥소늄 헥사플루오로포스페이트(0.081g, 0.216mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(0.075ml, 0.432mmol)을 THF 5ml 중에서 배합하였다. 이후, 반응물에 암모니아 하이드로클로라이드(0.002g, 0.032mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 감압하에 농축시킨 후, 혼합물을 역상 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 3.3mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, H), 8.16 (s, H), 7.99 (d, *J* = 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, *J* = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 1.44 (s, 6H); LC/MS: 403.34 (M+H), RT = 1.77.

[3222]



[3223]

[3224]

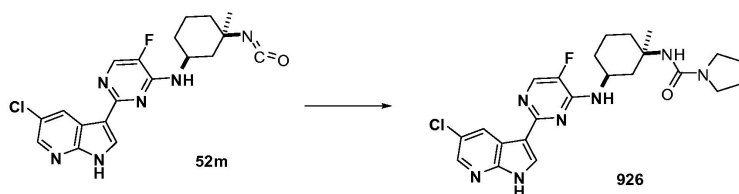
2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3R)-3-이소시아나토-3-메틸사이클로헥실)피리미딘-4-아민(52m)의 형성

[3225]

톨루엔 10ml 중의 (1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-메틸-사이클로헥산카복실산(826)(0.100g, 0.216mmol) 및 (아지도(페녹시)포스포릴)옥시벤젠(0.093ml, 0.432mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 1ml를 첨가하였다. 반응물을 환류하에 밤새 승온시켰다. 혼합물을 농축 건조하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc)에 의해 정제하여 목적 생성물 40mg을 백색 발포체로서 수득하였다.

[3226]

MS/RT: 401.23 (M+H)/3.89



[3227]

[3228]

N-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-메틸사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사아미드(926)의 형성

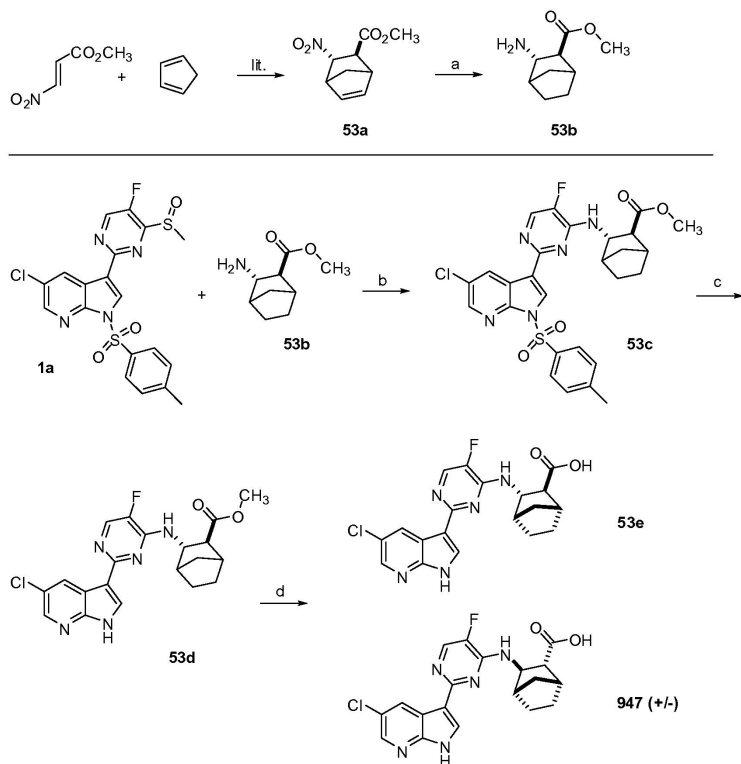
[3229]

NMP 3ml와 피롤리딘 0.5ml 중의 2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3R)-3-이소시아나토-3-메틸사이클로헥실)피리미딘-4-아민(52m)(0.035g, 0.087mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 30분간 200℃로 승온시켰다. 이후, 반응물을 진공 농축시키고, 역상 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 8.7mg을 황갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR: (300.0 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, H), 8.44 - 8.38 (m, 2 H), 8.27 (d, *J* = 5.6 Hz, H), 4.87 (d, *J* = 5.1 Hz, H), 4.64 - 4.56 (m, 4 H), 3.38 - 3.19 (m, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 2.46 (m, H), 2.42 (s, 3 H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, *J* = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, *J* = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H) 및 1.61 (d, *J* = 12.8 Hz, H) ppm; MS/RT: 472.38.

[3230]

[3231] 반응식 53



[3232]

[3233] (a) H_2 , Pd-C, MeOH; (b) Na_2CO_3 , THF- CH_3CN , $135^\circ C$; (c) NaOMe, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, THF.

[3234] (+/-)-2,3-트랜스-메틸 3-니트로바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실레이트(53a)의 형성

[3235] 본 화합물은 문헌[참조: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lyons, Kathryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagmann, William K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17(3), 597-601]에 기술된 방법에 따라 트랜스 이성질체들의 혼합물(엔도:엑소=84:16)로서 제조되었다.

[3236] (+/-)-2,3-트랜스-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53b)의 형성

[3237] MeOH 중의 (+/-)-2,3-트랜스-메틸 3-니트로바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복실레이트(53a)(0.32g, 1.62mmol) 및 Pd-C(10%)의 혼합물을 퍼징하고, H_2 분위기(50 PSI)하에 두고, 밤새 진탕시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축시키고, CH_3CN 으로 2회 공비시켜 미량의 MeOH를 제거하였다.

[3238] 조 혼합물의 1H NMR은 엔도 및 엑소 생성물 둘 다의 존재를 나타내었고(84:16=엔도:엑소), 이들은 추가의 정제 없이 후속 반응에 직접 사용되었다.

[3239] (+/-)-2,3-트랜스-메틸 3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53c)의 형성

[3240] THF(3.7mL) 및 CH_3CN (1.2mL) 중의 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설폰닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.46g, 1.00mmol) 및 (+/-)-트랜스-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53b)(0.27g, 1.60mmol)(84:16=엔도:엑소) 및 새로 분쇄된 Na_2CO_3 (0.32g, 2.99mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 20분간 $120^\circ C$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 Et_2O 및 THF로 세정하였다. 유기 층을 진공 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0-40% $EtOAc$ /헥산, 구배)에 의해 정제하여, NMR에 의해 나타난 바와 같이 트랜스-엔도 이성질체와 트랜스-엑소 이성질체의 분리될 수 없는 혼합물(엔도:엑소=85:15)로서 목적 생성물(352mg)을 제공하였다.

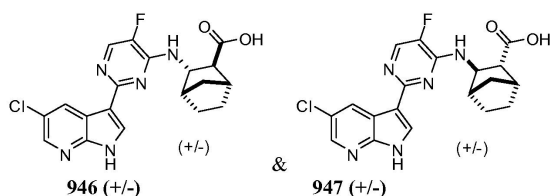
[3241] LC/MS R_t = 6.13분, (M+H) 570.34.

[3242] (+/-)-2,3-트랜스-엔도-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53d) 및 (+/-)-2,3-트랜스-엑소-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53d)

[3243] MeOH(3ml) 및 CH₂Cl₂(1ml) 중의 트랜스-엔도- 및 트랜스-엑소-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53c)(0.18g, 0.31mmol)의 용액에 NaOMe(25%w/v 3ml, 13.88mmol)를 첨가하였다. 90초 후, NH₄Cl 용액(5ml)을 첨가하여 반응물을 키펀싱시켰다. 혼합물을 수성 NH₄Cl(반 포화)과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성 층을 다시 추출하고, 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 0-15% MeOH-DCM, 구매)에 의해 목적 생성물을 혼합물(백색 고체)로서 수득하였다: 112mg. ¹H NMR은 목적 생성물이 엔도 이성질체와 엑소 이성질체의 혼합물(엔도:엑소=84:16)로서 존재한다는 것을 나타내었으며, 이것을 가수분해 단계로 진행시켰다.

[3244] (+/-)-2,3-트랜스-엑소-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53d): 소량 이성질체(엑소): LC/MS (방법: m117) R_t = 3.17분, (M+H) 416.27.

[3245] (+/-)-2,3-트랜스-엔도-메틸 3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(53d): 주요 이성질체(엔도): LC/MS (방법: m117) R_t = 3.49분, (M+H) 416.27.



[3246]

[3247] (946) (+/-)-2,3-트랜스-엔도-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산 및 (947) (+/-)-2,3-트랜스-엑소-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산

[3248] THF(0.60ml) 및 MeOH(0.10ml) 중의 출발 메틸 에스테르(53d)(0.076g, 0.183mmol)(84:16=엔도:엑소)의 교반된 용액에 NaOH(2M 0.10ml, 0.201mmol)를 첨가하였다. 반응 과정을 TLC에 의해 모니터링하였다. 30분 후, NaOH(2M 용액 0.18ml, 0.37mmol) 및 MeOH(0.18ml)를 더 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 HCl(1M)로 중화시키고, 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 정제하여 주요 이성질체(946) 52mg 및 소량 이성질체(947) 11mg을 염산염으로서 제공하였다.

[3249] (946) 주요(엔도) 이성질체:

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H) 및 1.77 - 1.51 (m, 5H) ppm; LC/MS R_t = 3.51, (M+H) 402.32.

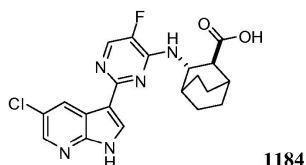
[3250]

[3251] (947) 소량(엑소) 이성질체:

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.49 (복합체 m, 2H) 및 1.51 (네포턴 d, J = 10.4 Hz, 2H) ppm; LC/MS R_t = 3.42, (M+H) 402.32.

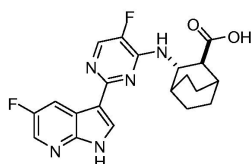
[3252]

[3253] (1184) (2S,3S)-3-((2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산



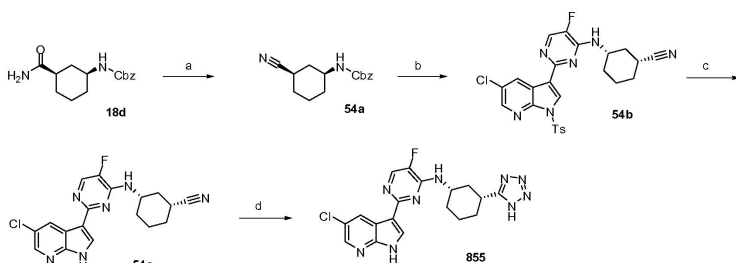
화합물 1184는 상기 화합물 946 및 947에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로 제조되었다.

(1070) (2S,3S)-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산



화합물 1070은 상기 화합물 946 및 947에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로 제조되었다.

반응식 54



(a) 시아노젠 클로라이드, DMF, 0°C, (b) Pd(OH)₂/탄소, H₂; 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설퍼닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, ⁱPr₂NEt/THF 45°C, (c) Na/MeOH, (d) (n-Bu)₂SnO, TMSN₃, 톨루엔, 110°C.

벤질 (1S,3R)-3-시아노사이클로헥실카바메이트(54a)의 형성

0°C에서 DMF(10ml) 중의 벤질 N-[(1S,3R)-3-카바모일사이클로헥실]카바메이트(18d)(0.69g, 2.50mmol)의 현탁액을 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(0.61g, 3.29mmol)으로 처리하고, 실온으로 서서히 승온시키는 동안 교반시켰다. 20분 후, 용액은 금색이 되었다. 1시간 후, 침전물이 형성되었다. 3시간 동안 더 교반시킨 후, 빙수(100ml)로 채취시키고, CH₂Cl₂(2x125ml)로 추출한 후, 1N HCl(100ml)로 세척하였다. 유기 층을 진공 농축시켜 잔류물 730mg을 수득하였고, 이것을 실리카 겔의 패드(45ml)를 사용하여 용리액으로서 30% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 진공 건조 후 백색 고체 621mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 - 7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.66 - 2.32 (m, 2H), 2.16 - 1.79 (m, 3H), 1.52 - 1.03 (m, 4H).

(1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카보네이트(54b)의 제조

벤질 N-[(1S,3R)-3-시아노사이클로헥실]카바메이트(0.26g, 1.02mmol)를 THF(15ml)에 용해시키고, 20% 펄먼 촉매(Pearlman's catalyst)(50% 습윤 중량) 0.13g으로 처리하였다. 현탁액을 2분간 수소로 탈기시킨 후, 고정된 수소 분위기에 두었다. 135분 후, TLC는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, THF로 세척하고, 질소로 탈기시킨 후, ⁱPr₂NEt(0.21ml, 1.23mmol) 및 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설퍼닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1a)(0.48g, 1.02mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 밤새 교반시킨 후, 농축 건조하고, 실리카-겔 상에 흡수시키고, 0-60% EtOAc/헥산 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체 293mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 3H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.75 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.78 – 1.43 (m, 4H), 1.26 (s, 1H).

[3267]

[3268] (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카보니트릴 (54c)의 제조

[3269]

(1R,3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰일)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산카보니트릴(54b)(0.29g, 0.55mmol)을 MeOH(15mℓ)에 현탁시키고, 나트륨 금속을 첨가하고, 혼합물을 45℃로 가열하였다. 나트륨이 상기 화합물보다 먼저 용해되었다. 혼합물을 TLC 및 LCMS에 의해 완결된 것으로 확인될 때까지 교반시켰다. 농축시켜 용적을 감소시킨 후, NH₄Cl 포화 수용액:물의 1:1 혼합물(1 mℓ)로 켄칭시킨 후, 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기 층을 진공 농축시켜 황색 고체 0.3g을 수득하고, 이것을 실리카-겔 상에 흡착시키고, 40g 이스코(isco) 컬럼을 사용하여 용리액으로서 20% MeOH:DCM을 사용하는 구배(0-25%/6분, 4분 유지; 25-50%/4분, 9분 유지)에 따라 정제하여 백색 고체 146mg을 수득하였다.

[3270]

LCMS (10-90% MeOH:물 + 포름산). LCMS RT 4.01 ES+ 371, ES- 369.

[3271]

(1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복스아미드(847)의 제조

[3272]

(1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카보니트릴의 시료를 4N HCl/디옥산으로 처리하고, 밤새 78℃로 가열하였다. 농축 건조시킨 후, 수성 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시키고 CH₂Cl₂를 첨가하여 슬러리를 수득하였다. 여과하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고 진공 농축시켜 주황색 잔류물 189mg을 수득하였고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH:CH₂Cl₂ 구배)에 의해 정제하여 고체 9.9mg을 수득하였다.

[3273]

LCMS (10-90% MeOH:물 + 포름산): RT 3.79분 ES+ 389.

[3274]

N-((1S,3R)-3-(1H-테트라졸-5-일)사이클로헥실)-2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(855)의 제조

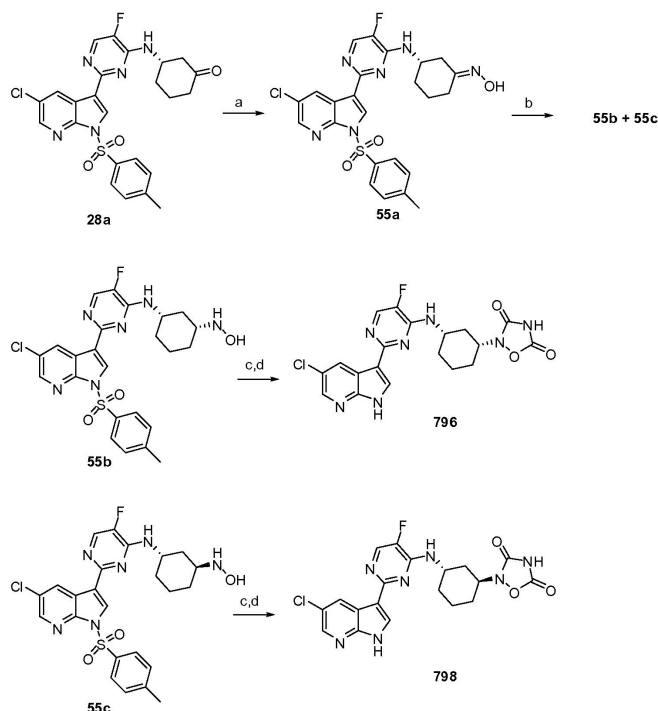
[3275]

톨루엔(3mℓ) 중의 디부틸(옥소)주석(0.016g, 0.064mmol) 및 (1R,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산-카보니트릴(54c)(0.043g, 0.107mmol)의 현탁액을 아지도(트리메틸)실란(0.200mℓ, 1.507mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 밀폐된 튜브에서 밤새 120℃로 가열하였다. 혼합물을 실리카-겔 상에 흡수시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0.5% AcOH 개질제를 함유하는 20% MeOH:DCM의 25-50% 구배)에 의해 정제하였다. 합한 분획물들을 농축 건조시켜 잔류물을 수득하였고, 이것을 에테르로 연화시킨 후, 45℃에서 진공 건조시켜 황색 고체 44mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 – 8.04 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54 – 3.06 (m, 3H), 2.67 – 2.31 (m, 1H), 2.23 – 1.33 (m, 6H).

[3276]

[3277] 반응식 55



[3278]

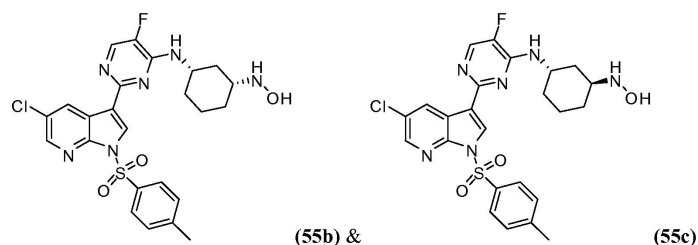
[3279] (a) 하이드록실아민-HCl, EtOH; (b) 5-에틸-2-메틸-피리디늄 보란, HCl, MeOH; (c) N-(옥소메틸렌)카바모일 클로라이드, THF; (d) NaOMe, MeOH.

[3280] (S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산온 옥심(55a)의 형성

[3281] EtOH(8.2mℓ) 중의 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰일)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(0.41g, 0.81mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.11g, 1.61mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후, 혼합물을 15분간 70℃로 승온시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축시키고, EtOAc-DCM에 현탁시키고, 반 포화된 염수(2회)로 세척하고, SiO₂ 플러그를 통해 여과하였다. 수득된 잔류물을 CH₃CN(2회)으로 공비시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 회백색 분말을 제공하였다.

[3282]

[3283] LC/MS (방법: m120) R_t = 3.90분, (M+H) 529.44.



[3284]

[3285] 2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3R)-3-(하이드록시아미노)사이클로헥실)피리미딘-4-아민(55c) 및 2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3S)-3-(하이드록시아미노)사이클로헥실)피리미딘-4-아민(55b):

[3286] MeOH(10mℓ) 중의 (S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산온 옥심(0.20g, 0.38mmol) 및 HCl(6M 0.19mℓ, 1.134mmol)의 교반된 용액에 실온에서 5-에틸-2-메틸-

피리디늄 보란(0.12mL, 0.76mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 NaHCO₃으로 켄칭시켰다. 혼합물을 Et₂O, EtOAc, CH₂Cl₂ 및 EtOAc로 연속적으로 추출하였다. 각각의 유기 부분을 염수로 세척하고, 합한 유기 층들을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 20-100% EtOAc-헥산)에 의해 시스-4(74mg) 이성질체 및 트랜스-3(64mg) 이성질체를 제공하였다.

[3287] 2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3S)-3-(하이드록시아미노)사이클로헥실)피리미딘-4-아민(입체이성질체 - 3)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (t, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H) 및 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm

[3288]

[3289] LC/MS RT = 3.64분, (M+H) 531.47.

[3290] 2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3R)-3-(하이드록시아미노)사이클로헥실)피리미딘-4-아민(입체이성질체 - 4)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 4H) 및 1.69 - 1.60 (m, 4H) ppm

[3291]

[3292] LC/MS RT = 3.67분, (M+H) 531.47.

[3293] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일-아미노)사이클로헥실)-1,2,4-옥사디아졸리딘-3,5-디온(796)

[3294] 0℃에서 THF(2mL) 중의 2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-((1S,3R)-3-(하이드록시아미노)사이클로헥실)피리미딘-4-아민(55b)(0.072g, 0.136mmol)의 용액에 N-(옥소메틸렌)카바모일 클로라이드(0.014mL, 0.176mmol)를 첨가하였다. 백색 고체가 즉시 형성되었다. 슬러리를 진탕시키고 초음파 처리하여 균일한 현탁액/슬러리를 제조하였다. 이후, 슬러리의 용매화를 돕기 위해 CH₂Cl₂(1mL)를 첨가하였다. 135분 후, 혼합물을 NaOMe(2mL, 25% w/v)로 처리하였다. 2분 후, 혼합물을 포화된 NH₄Cl로 켄칭시키고, 1M HCl로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출하고, 합한 유기 층들을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 목적 생성물(25mg)을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H) 및 1.89 - 1.78 (m, 3H) ppm

[3295]

[3296] LC/MS RT = 3.12분, (M+H) 446.45.

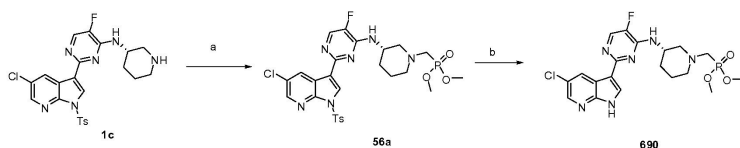
[3297] 2-((1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일-아미노)사이클로헥실)-1,2,4-옥사디아졸리딘-3,5-디온(798)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H) 및 1.50 (m, 1H) ppm

[3298]

[3299] LC/MS RT = 3.37분, (M+H) 446.34.

[3300] 반응식 56



[3301]

[3302] (a) 파라포름알데하이드, 메톡시포스포노일옥시메탄, 4A 체, 톨루엔, 90℃, (b) NaOMe, MeOH.

[3303] (S)-디메틸 (3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일-아미노)피페리딘-1-

일)메틸포스포네이트(56a)의 형성

[3304] 무수 톨루엔 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피콜로[5,4-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(1c)(2.00g, 3.99mmol)의 용액에 4 Å 분자체 및 메톡시포스포노일옥시메탄(0.97g, 0.81ml, 8.78mmol)을 첨가하였다. 질소하에 교반시키면서, 파라포름알데하이드(0.90g, 9.98mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 90분간 90℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 2.0g을 수득하였다.

[3305] LCMS RT = 4.47 (M+H) 623.3.

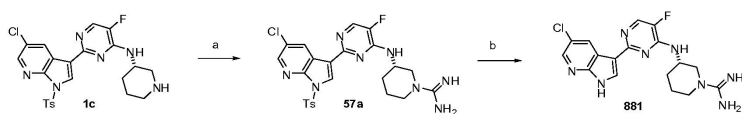
[3306] (S)-디메틸 (3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-일)메틸 포스포네이트(690)의 형성

[3307] MeOH(40ml) 중의 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피콜로[2,3-b]피리딘-3-일]-N-[(3S)-1-(디메톡시포스포틸메틸)-3-피페리딜]-5-플루오로-피리미딘-4-아민(56a)(1.00g, 1.61mmol)의 용액에 나트륨 메탄올레이트(25%w/v 20ml, 92.55mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반시켰다. 모든 휘발 물질들을 감압에서 제거하고, 수득된 잔류물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 희석하고, CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 0-10% MeOH:CH₂Cl₂ 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체 270mg을 제공하였다.

¹H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H) 및 1.47 - 1.35 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 3.84 (M+1) 469.47.

[3308]

[3309] 반응식 57



[3310]

[3311] (a) 피라졸-1-카복사미딘 하이드로클로라이드, ⁱPr₂NEt, 4A 체, 톨루엔, 90℃ (b) NaOMe, MeOH.

[3312] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복사이미드(57a)의 형성

[3313] DMF(0.9ml) 중의 피라졸-1-카복사미딘 하이드로클로라이드(0.12g, 0.80mmol) 및 2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피콜로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-N-[(3S)-3-피페리딜]피리미딘-4-아민(1c)(0.40g, 0.80mmol)의 용액에 ⁱPr₂NEt(0.14ml, 0.80mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물로 희석하고, 여과하고, 추가의 물로 세척한 후 에테르로 세척하였다. 여액을 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 5-20% MeOH/CH₂Cl₂ 구배(생성물은 20% MeOH로 용리됨)를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 190mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 8.33 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, J = 9.0 Hz, 6H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 24.5, 13.9 Hz, 2H); LCMS RT = 3.07 (M+1) 543.34.

[3314]

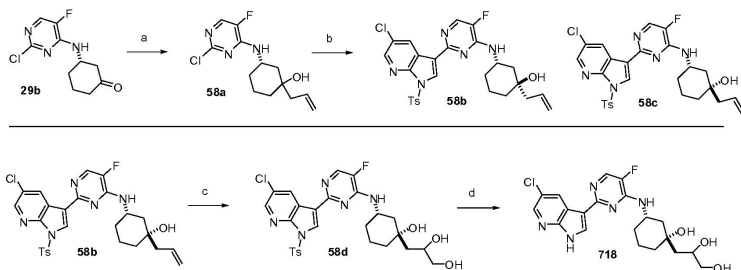
[3315] (S)-3-(2-(5-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)피페리딘-1-카복사이미드(881)의 형성

[3316] MeOH(5ml) 중의 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피콜로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카복사미딘(57b)(0.18g, 0.32mmol)의 용액에 나트륨 메탄올레이트(25%w/v 3ml, 13.88mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반시켰다. 5분 후, 혼합물을 진공 농축시켜 담황색 고체를 수득

하였다. 조 잔류물을 제조용 HPLC(MeOH/1% 수성 HCl)를 통해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H); LCMS RT = 2.03 (M+1) 389.27.

반응식 58



(a) 3-브로모프로프-1-엔, Zn 더스트, DMF (b) 5-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, 아세토니트릴, 물, 120℃, 마이크로웨이브, (c) OsO₄, 피리딘, 4-메틸모르폴린-N-옥사이드, 3급-부탄올, 물, THF, 120℃ (d) NaOMe, MeOH.

(3S)-1-알릴-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(58a)의 형성

DMF 중의 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산올(29b)(0.60g, 2.46mmol) 및 3-브로모프로프-1-엔(0.43ml, 4.92mmol)의 용액에 Zn 더스트(0.32g, 4.92mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3일간 교반시켰다. 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 0-50% EtOAc/헥산 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물(58a) 553mg을 오일로서 수득하였다.

LC/MS - 2개의 부분입체이성질체 생성물에 상응하는 2개의 피크: 286.4 (M+H), RT = 3.41 및 3.78.

(1R,3S)-1-알릴-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올 및 (1R,3S)-1-알릴-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산올(58b 및 58c)의 형성

마이크로웨이브 튜브에 아세토니트릴(12ml) 및 Na₂CO₃(2M 수용액 1.65ml, 3.31mmol) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설폰)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.57g, 1.32mmol) 및 (3S)-1-알릴-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산올(58a)(0.32g, 1.10mmol)을 투입하였다. 혼합물을 질소로 15분간 탈산소화하였다. 혼합물에 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐(0)(0.03g, 0.02mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 20분간 120℃로 가열하였다. 혼합물을 염수로 희석하고, CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 10-60% EtOAc/헥산 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 2개의 부분입체이성질체를 수득하였다:

부분입체이성질체 1(더 극성인 스폿 - 58c): LCMS RT = 4.45분, (M+H) = 556.48

부분입체이성질체 2 (덜 극성인 스폿 - 58b): LCMS RT = 4.48분, (M+H) = 556.48

3-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로판-1,2-디올(58d)의 형성

2-메틸-2-프로판올(9.23ml), THF(3.69ml) 및 물(1.85ml) 중의 (3S)-1-알릴-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산올(58c)(0.30g, 0.54mmol)의 용액에 피리딘(0.09ml, 1.08mmol) 및 사산화오스륨(2.5%w/v 0.27ml, 0.03mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(0.07ml, 0.65mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 80℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 중황산나트륨 포화 수용액으로 희석하고, 20% 이소프로판올/CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 추가의 중황산나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 5-10%

MeOH/CH₂Cl₂ 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 목적 생성물(58d) 175mg을 라세미 혼합물로서 수득하였다.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 13.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H) 및 1.57 - 1.46 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 4.31 (M+H) 590.5.

[3330]

[3331]

3-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로판-1,2-디올(718)의 형성

[3332]

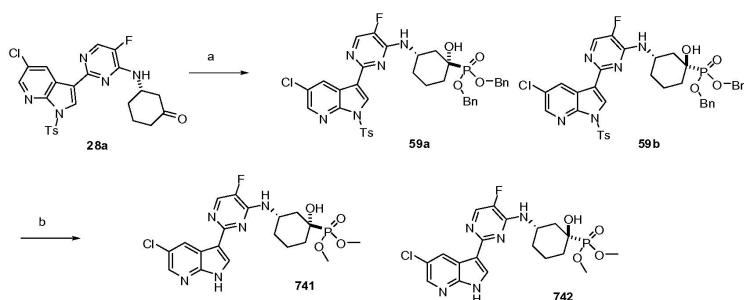
MeOH(5ml) 중의 3-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로판-1,2-디올(58d)(0.11g, 0.18mmol)의 용액에 나트륨 메탄올레이트(25%w/v 용액 2ml, 9.26mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 20분 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 희석하고, 20% IPA/CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 5-20% MeOH:CH₂Cl₂ 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 백색 고체 56mg을 수득하였다.

[3333]

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.71 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H) 및 1.59 - 1.45 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 3.71 (M+1) 436.48.

[3334]

반응식 59



[3335]

[3336]

(a) 벤질옥시포스포노일옥시메틸벤젠, 트리에틸아민, 95°C, 마이크로웨이브, (b) NaOMe, MeOH.

[3337]

디벤질 (1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실포스포네이트 및 디벤질 (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실포스포네이트(59a 및 59b)의 형성

[3338]

벤질옥시포스포노일옥시메틸벤젠(2.58ml, 11.67mmol) 중의 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(28a)(0.40g, 0.78mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.22ml, 1.56mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 95°C로 가열하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 다시 세척하였다. 유기 상을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 약간의 벤질옥시포스포노일메틸벤젠을 함유한 부분입체이성질체들의 혼합물 518mg을 수득하였다. 혼합물은 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용되었다.

[3339]

LCMS RT = 4.6 (M+H) 776.32.

[3340]

디메틸 (1S,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실포스포네이트 및 디메틸 (1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실포스포네이트(741, 742)의 형성

[3341]

MeOH 중의 (1R,3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로피리미딘-4-일]아미노]-1-디벤질옥시포스포닐-사이클로헥산올 및 (1S,3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘

-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-디벤질옥시의 용액에 나트륨 메탄올레이트를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반시켰다. 15분 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액으로 희석하고, 20% IPA/CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을, 불순물을 용리시키기 위해 0-5% MeOH:CH₂Cl₂를, 저부의 2개의 스폿을 용리시키기 위해 5%-10%를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[3342] 부분입체이성질체 1 [741]:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 6H); LCMS RT = 3.82 (M+1) 470.5.

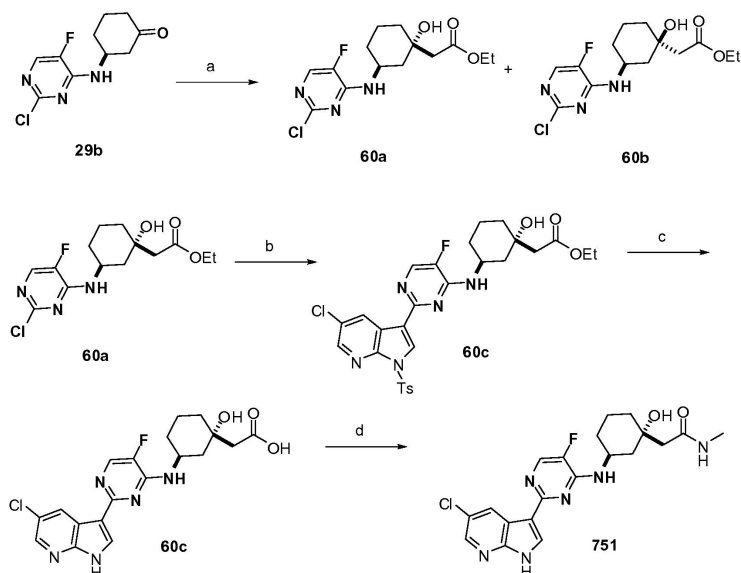
[3343]

[3344] 부분입체이성질체 2 [742]:

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 1H); LCMS RT = 3.70 (M+1) 470.5.

[3345]

[3346] 반응식 60



[3347]

[3348] 에틸 2-((1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시-사이클로헥실)에타노에이트(60a)의 형성

[3349] 아연 더스트(1.61g, 24.62mmol)를 N₂하에 히트 건(heat gun)으로 가열하였다. THF(8.0ml)를 첨가한 후, THF(8.0ml) 중의 클로로(트리메틸)실란(0.63ml, 4.93mmol)의 용액을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반시킨 후, 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, THF(6.0ml) 중의 에틸 2-브로모아세테이트(2.73ml, 24.62mmol)의 용액을 아연 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이후, THF(6.0ml) 중의 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산온(29b)(2.00g, 8.21mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 후, 진공 농축시켰다. EtOAc 및 NaHCO₃ 포화 수용액을 첨가하고, 생성물을 추가의 EtOAc(3회)로 추출하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 2개의 생성물을 분리시켰다. 첫 번째 피크는 화합물(60a)(2.05g, 6.18mmol, 75%)이었다. LCMS+: 332.20, 3.57분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3350] 에틸 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에타노에이트(60c)의 형성

[3351] 아세토니트릴(6.0ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로

[2,3-b]피리딘(0.31g, 0.72mmol)의 용액에 에틸 2-((1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시-사이클로헥실)에탄노에이트(60a)(0.20g, 0.60mmol)를 첨가하고, N₂하에 탈기시켰다. Na₂CO₃(2M 0.90mL, 1.81mmol)을 첨가한 후, Pd(PPh₃)₄(0.10g, 0.09mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 30분간 120 °C로 마이크로웨이브 조사하였다. 이 물질을 감압 농축시킨 후, EtOAc 및 수성 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 이후 추가의 EtOAc(3회)로 추출하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 이 물질을 DCM으로 희석하고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 생성물(60c) 217mg을 수득하였다.

[3352] LC MS+: 602.49, 4.62분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3353] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에탄산(60d)의 형성

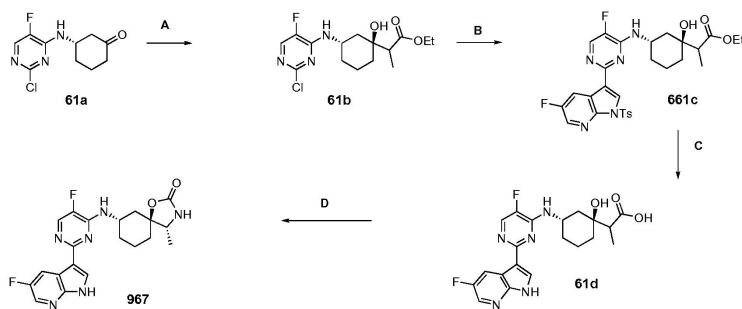
[3354] THF(5.0mL) 중의 에틸 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에탄노에이트(60c)(0.14g, 0.22mmol)의 용액에 LiOH(1M 수용액 1.12mL, 1.12mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분간 130°C로 마이크로웨이브 조사하고, HCl(2M 0.56mL, 1.12mmol)로 중화시키고, 감압 농축시키고, 톨루엔으로 희석하고 농축(2회)시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 화합물(60d)을 수득하였다.

[3355] LC MS+: 420.30, 3.05분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3356] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)-N-메틸에탄아미드(751)의 형성

[3357] MeCN(1.6mL) 및 DMF(1.6mL) 중의 2-((1R,3S)-3-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에탄산(60d)(0.032g, 0.076mmol)의 용액에 HATU(0.058g, 0.152mmol), 메탄아민(2M 용액 0.154mL, 0.305mmol) 및 ⁱPr₂NEt(0.053mL, 0.305mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 60°C로 가열한 후, 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 역상 HPLC(물/HCl:MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물들을 합하고, 진공 농축시켜 화합물(751) 29mg을 HCl 염으로서 수득하였다.

[3358] 반응식 61



[3359]

[3360] 에틸 2-((1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로파노에이트(61b)의 형성(단계 A):

[3361] 아연 더스트(1.21g, 18.47mmol, 3당량)를 N₂하에 히트 건으로 가열하였다. THF(6.0mL)를 첨가한 후, THF(6.0mL) 중의 클로로(트리메틸)실란(0.47mL, 3.69mmol)의 용액을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반시킨 후, 환류하에 가열하고, 냉각시켰다. THF(6.0mL) 중의 에틸 2-브로모프로파노에이트(3.34g, 18.47mmol) 및 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산온(61a)(1.50g, 6.16mmol)의 용액을 아연 혼합물에서서 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 후, 진공 농축시켰다. EtOAc 및 수성 포화 NaHCO₃을 첨가하고, 생성물을 EtOAc(3회)로 추출하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 2개의 생성물을 분리시켰다. 첫 번째 생성물은 20-35% 에틸 아세테이트에서 용리되었고, 두 번째 생성물은 35-40%에서 용리되었다. 두 번째 생성물의 분획물들을 진공 농축시켜 화합물(61b) 760mg을 수득하였다.

[3362] LCMS+: 346.23, 3.35분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3363] 에틸 2-((1S,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로판노에이트(61c)의 형성

[3364] 아세트니트릴(3.6ml) 중의 5-플루오로-1-(p-톨릴설폰일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜로[2,3-b]피리딘(0.21g, 0.38mmol)의 용액에 에틸 2-((1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시-사이클로헥실)프로판노에이트(61b)(0.12g, 0.35mmol)를 첨가하고, N₂하에 탈기시켰다. Na₂CO₃(2M 수용액 0.52ml, 1.041mmol)을 첨가한 후, Pd(PPh₃)₄(0.06g, 0.052mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 마이크로웨이브에서 30분간 120℃로 가열하였다. 이 물질을 감압 농축시킨 후, EtOAc 및 수성 포화 NaHCO₃으로 회석하고, 이후 추가의 EtOAc(3회)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 이 물질을 CH₂Cl₂로 회석하고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 화합물(61c) 200mg을 수득하였다.

[3365] LCMS+: 600.35, 4.22분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3366] 2-((1S,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로판산(61d)의 형성

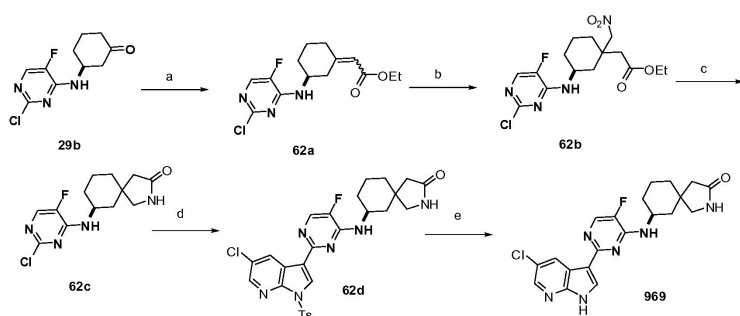
[3367] THF(3ml) 중의 에틸 2-((1S,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)프로판노에이트(61c)(0.20g, 0.33mmol)의 용액에 LiOH(1M 수용액 3ml, 3.0mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일에 걸쳐 교반시킨 후, HCl(2M 1.5ml, 3.0mmol)로 중화시키고, 농축 건조하고, 톨루엔으로 회석하고, 다시 농축(2회)시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 화합물(61d)을 수득하였다.

[3368] LCMS+: 418.32, 2.62분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3369] (4R,5S,7S)-7-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-4-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(967)의 형성

[3370] 톨루엔(5ml) 및 트리에틸아민(0.048ml, 0.341mmol) 중의 2-[(1S,3S)-3-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]-1-하이드록시-사이클로헥실]프로판산(61d)(0.095g, 0.228mmol)의 용액에 (아지도(페녹시)포스포릴)옥시벤젠(0.059ml, 0.273mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀폐된 튜브에서 밤새 120℃로 가열하였다. 반응물을 진공 농축시키고, 역상 HPLC(물/HCl:MeOH)에 의해 정제하여 부분입체이성질체들을 분리시켰다. 미량의 잔류 출발 물질을 제거하기 위해, 첫 번째 피크를 MeOH(1ml)로 회석하고, PL-HCO₃ MP SPE 카트리지에 통과시켜 유리 염기를 수득하였다. 이후, 이 물질을 염화(물 중 HCl)시키고, 진공 농축시켜 화합물(967) 16mg을 HCl 염으로서 수득하였다.

[3371] 반응식 62



[3372]

[3373] (S)-에틸 2-(3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실리텐)에타노에이트(62a)의 형성

[3374] 톨루엔(40ml) 중의 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산온(29b)(2.00g, 8.21mmol)의 용액에 에틸 2-트리페닐포스포라닐리텐아세테이트(4.29g, 12.31mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류시킨 후, 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 정제하였다. 목적 생성물은 15% 에틸 아세테이트에서 용리되었다. 투명한 분획물들을 합하고 농축시켜 화합물(62a) 2.57g을 수득하였다.

[3375] LCMS+: 314.18, 3.75분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3376] 에틸 2-((3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(니트로메틸)사이클로헥실)에타노에이트(62b)의

형성

[3377] 니트로메탄(44.53ml, 822.3mmol) 중의 (S)-에틸 2-(3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)에타노에이트(62a)(2.58g, 8.22mmol)의 용액에 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(1.55ml, 12.33mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류시킨 후, 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 정제한 후, 두 번째 크로마토그래피(CH₂Cl₂:20% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유한 분획물들을 합하고 농축시켜 화합물(62b) 1.8g을 수득하였다.

[3378] LCMS+: 375.32, 3.64분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3379] (7S)-7-(2-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-2-아자스피로[4.5]데칸-3-온(62c)의 형성

[3380] MeOH(20ml) 중의 에틸 2-((3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-(니트로메틸)사이클로헥실)에타노에이트(62b)(1.60g, 4.27mmol)의 용액에 라니 니켈(0.03g, 0.43mmol)을 첨가하였다. 반응물을 파르 장치에서 밤새 H₂ 40psi에서 진탕시켰다. 반응물을 여과하고, 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:20% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 화합물(62c) 155mg을 수득하였다.

[3381] LCMS+: 299.13, 2.87분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3382] (7S)-7-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-2-아자스피로[4.5]데칸-3-온(62d)의 형성

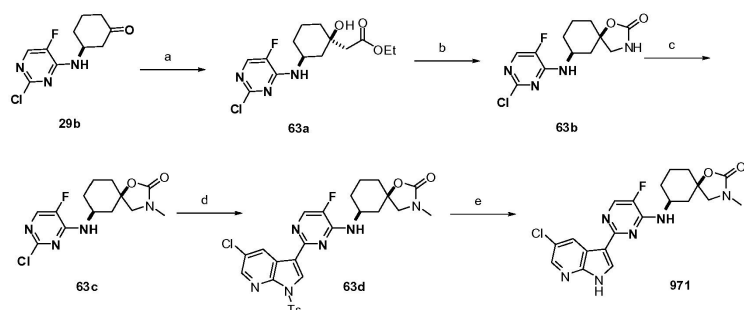
[3383] 아세트니트릴(1.6ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.083g, 0.195mmol)의 용액에 (7S)-7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-2-아자스피로[4.5]데칸-3-온(62c)(0.053g, 0.177mmol)을 첨가하고, N₂하에 탈기시켰다. 수성 Na₂CO₃(2M 용액 0.266ml, 0.5320mmol)을 첨가한 후, Pd(PPh₃)₄(0.031g, 0.027mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 마이크로웨이브에서 30분간 120℃로 가열한 후, 진공 농축시켰다. 이 물질을 CH₂Cl₂로 희석하고, 헥산:EtOAc, 이어서 20% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 수행하였다. 순수한 분획물들을 합하고 농축시켜 화합물(62d) 91mg을 수득하였다.

[3384] LCMS+: 569.26, 4.20분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3385] (7S)-7-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-2-아자스피로[4.5]데칸-3-온(969)의 형성

[3386] MeOH(2ml) 중의 (7S)-7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-2-아자스피로[4.5]데칸-3-온(62d)(0.091g, 0.159mmol)의 용액에 NaOMe(25%w/v 2ml, 9.255mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반시킨 후, 진공 농축시켰다. 이 물질을 역상 HPLC(물/HCl:MeOH)에 의해 정제하여 부분입체이성질체들의 혼합물을 수득하였다. 순수한 생성물을 함유한 분획물들을 합하고 농축시켜 화합물(969)의 HCl 염 50mg을 수득하였다.

[3387] 반응식 63



[3388]

[3389] 에틸 2-((1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에타노에이트(63a)의 형성

[3390] 아연 더스트(1.61g, 24.62mmol)를 N₂하에 히트 건으로 가열하였다. THF(8.0ml)를 첨가한 후, THF(8.0ml) 중의 클로로(트리메틸)실란(0.63ml, 4.93mmol)의 용액을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반시킨 후, 환류하에

가열하고, 냉각시켰다. THF(6.0ml) 중의 에틸 2-브로모아세테이트(2.73ml, 24.62mmol)의 용액을 아연 혼합물에 서서히 첨가한 후, THF(6.0ml) 중의 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산온(29b)(2.00g, 8.21mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 후, 진공 농축시켰다. EtOAc 및 NaHCO₃ 포화 수용액을 첨가하고, 생성물을 추가의 EtOAc(3회)로 추출하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 2개의 생성물을 분리시켰다. 두 번째(소량) 피크를 함유한 분획물들을 합하고 농축시켜 화합물(63a) 470mg을 수득하였다.

[3391] LCMS+: 332.13, 3.2분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3392] (5S,7S)-7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(63b)의 형성

[3393] 무수 MeOH(6ml) 중의 에틸 2-((1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에타노에이트(63a)(0.40g, 1.20mmol)의 용액에 하이드라진(0.75ml, 23.4mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, N₂ 스트림하에 농축시켰다. 반응물을 산성이 될 때까지 HCl(1M 용액 20ml, 20mmol)로 희석하고, 0℃ 내지 5℃로 냉각시켰다. 이후, NaNO₂(1M 용액 1.44ml, 1.44mmol)를 서서히 첨가하였다. 벤젠:CHCl₃(1:1)(20ml)을 첨가하고, 혼합물을 교반시켰다. 유기 층을 분리하고, 환류하는 벤젠에 서서히 첨가하였다. 이것을 0.5시간 동안 환류시킨 후, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:20% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 순수한 생성물(63b) 92mg을 수득하였다.

[3394] LCMS+: 301.15, 2.76분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3395] (5S,7S)-7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(63c)의 형성

[3396] DMF(8.2ml) 중의 (5S,9S)-9-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(63b)(0.049g, 0.163mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. NaH(0.010mg, 0.244mmol)를 첨가한 후, MeI(0.011ml, 0.179mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 승온시켰다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 진공 농축시켰다. NaHCO₃ 포화 수용액을 첨가하고, 생성물을 EtOAc(3회)로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:20% MeOH/CH₂Cl₂)를 사용하여 정제하여 화합물(63b)을 수득하였다.

[3397] LCMS+: 315.19, 2.83분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3398] (5S,7S)-7-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(63d)의 형성

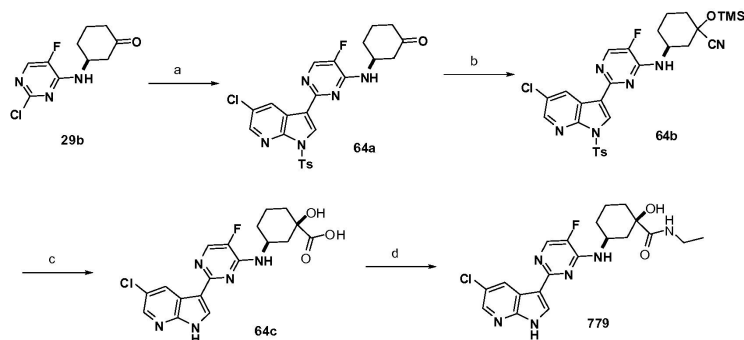
[3399] 아세토니트릴(0.570ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설폰)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(0.031g, 0.0724mmol)의 용액에 (5S,7S)-7-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(63c)(0.019g, 0.060mmol)을 첨가하고, N₂하에 탈기시켰다. Na₂CO₃(2M 0.091ml, 0.1810mmol)을 첨가한 후, Pd(PPh₃)₄(0.010g, 0.009mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 마이 크로웨이브에서 30분간 120℃로 가열하였다. 이후, 혼합물을 진공 농축시켰다. 이 물질을 CH₂Cl₂로 희석하고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc→20% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 생성물(63d)을 수득하였다.

[3400] LCMS+: 585.25, 4.17분 (10-90% MeOH, 3/5 grad/run, 포름산).

[3401] (5S,7S)-7-(2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(971)

[3402] MeOH(2ml) 중의 (5S,7S)-7-(2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-2-온(63d)(0.035g, 0.060mmol)의 용액에 NaOMe(25%w/v 2ml, 9.255mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반시킨 후, 진공 농축시키고, 역상 HPLC(물/HCl:MeOH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물들을 합하고 진공 농축시켜 생성물(971)을 HCl 염으로서 수득하였다.

[3403] 반응식 64



[3404]

[3405] (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(64a)의 형성

[3406] 마이크로웨이브 튜브에 DME(22.2ml) 중의 5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(2.13g, 4.93mmol) 및 (3S)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산온 및 Na₂CO₃ 수용액(2M 용액 5.13ml, 10.26mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 20분간 탈산소화하였다. 반응 혼합물에 테트라키스 트리페닐포스판 팔라듐(0.47g, 0.41mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀폐시키고, 30분간 120℃로 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(40ml)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 10-80% EtOAc/헥산 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(64a)을 수득하였다.

[3407] (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-트리메틸실릴옥시-사이클로헥산카보니트릴(64b)의 형성

[3408] CH₂Cl₂(20ml) 중의 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥산온(64a)(0.58g, 1.13mmol)의 용액에 실온에서 디요오도징크(0.36g, 1.13mmol) 및 트리메틸실릴포르모니트릴(0.30ml, 2.26mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-트리메틸-실릴옥시-사이클로헥산카보니트릴(64b) 600mg을 수득하였다.

[3409] (1S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-하이드록시-사이클로헥산카복실산(64c)의 형성

[3410] (3S)-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-트리메틸실릴옥시-사이클로헥산카보니트릴(64b)(0.57g, 0.93mmol)을 밀폐된 튜브에서 HCl(12M 용액 20ml, 240.0mmol) 중에서 밤새 80℃로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 (1S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-하이드록시-사이클로헥산카복실산(64c) 200mg을 제공하였다.

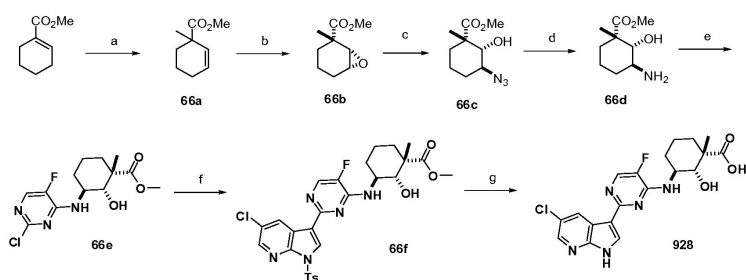
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 3.38 - 3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, *J* = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, *J* = 18.1, 8.6 Hz, 3H); LCMS: 406.35 (M+1).

[3411]

[3412] (1S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-N-에틸-1-하이드록시-사이클로헥산카복스아미드(779)의 형성

[3413] (1S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-1-하이드록시-사이클로헥산카복실산(64c)(0.040g, 0.090mmol)을 DMF(3ml)에 용해시킨 후, ⁱPr₂NEt(0.047ml, 0.271mmol) 및 에탄아민(2M 용액 0.135ml, 0.271mmol)을 첨가하고, 이후 HATU(0.080g, 0.210mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 다시 2시간 동안 교반시켰다. 용액을 증발시키고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 (1S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-N-에틸-1-하이드록시-사이클로헥

[3426] 반응식 66



[3427]

[3428] 메틸-1-메틸사이클로헥스-2-엔-1-카복실레이트(66a)의 형성

[3429] 아르곤하에 THF(150ml) 중의 새로 증류된 N-이소프로필프로판-2-아민(4.20ml, 29.96mmol)의 냉각(0℃) 용액에 nBuLi(2.2M 용액 12.65ml, 27.82mmol)을 적가하였다. 15분 후, 용액을 -78℃로 냉각시키고, 무수 HMPA(4.84ml, 27.82mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반시킨 후, 메틸 사이클로헥센-1-카복실레이트(3.00g, 21.40mmol)를 첨가하였다. 10분간 더 교반시킨 후, 요오드화메틸(2.00ml, 32.10mmol)을 첨가하였다. 이후, 용액을 2시간에 걸쳐 -5℃로 승온시켰다. 주황색 혼합물에 NH₄Cl 포화 수용액을 부었다. 헥산으로 희석하고, 염수로 세척한 후, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 조심스럽게 증발시켜, 추가의 정제 없이 사용되 는 메틸 1-메틸사이클로헥스-2-엔-1-카복실레이트(66a) 3.3g을 생성하였다.

[3430]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (dt, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 3H), 2.16 (ddd, *J* = 12.9, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 3H).

[3431]

라세미 시스-메틸 5-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-5-카복실레이트(66b)의 형성

[3432] 메틸 1-메틸사이클로헥스-2-엔-1-카복실레이트(66a)(3.30g, 21.40mmol)를 실온에서 2시간 동안 CH₂Cl₂(75ml) 중 의 3-클로로퍼옥시벤조산(7.39g, 42.80mmol)으로 처리하였다. 용액은 투명하였지만 1시간 후 백색 침전물이 관 찰되었다. 수득된 백색 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 여과물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액, 이어서 염수로 세척하였다. 이후, 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 농축시키고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 100/0→10/1 구배)에 의해 정제하여 2개의 생성물을 제공하였다. 덜 극성인 스폿은 무색 오일이며, 이것은 ¹H NMR에 의해 시스-메틸 5-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-5-카복 실레이트(1.2g)인 것으로 지정되고, 두 번째 분획물은 백색 고체이며, 이것은 트랜스-메틸-5-메틸-7-옥사바이사 이클로[4.1.0]헵탄-5-카복실레이트(2.2g)이다.

[3433]

라세미 시스-이성질체 (66b):

[3434]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 2H), 1.68 (ddt, *J* = 9.7, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.49 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 3H), 1.06 (ddd, *J* = 9.1, 7.4, 3.2 Hz, 1H).

[3435]

라세미 메틸-3-아지도-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(66c)의 형성

[3436] 라세미 시스-메틸-5-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-5-카복실레이트(66b)(2.2g, 12.93mmol)를 질소 분위기 하에 MeOH(90ml) 및 H₂O(10ml)를 함유한 플라스크에 첨가하였다. 이후, NH₄Cl(1.38g, 0.90ml, 25.86mmol) 및 NaN₃(2.52g, 38.79mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 감 압하에 증발시키고, 오일을 H₂O에 흡수시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 라세미 메틸-3-아지도-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트 900mg을 수득하였다.

[3437]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 9.7, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.32 - 1.03 (m, 3H).

[3438]

라세미 메틸-3-아미노-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(66d)의 형성

[3439] MeOH(50ml)와 AcOH(10ml)의 혼합물 중의 라세미 메틸-3-아지도-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산-카복실레이트

(66c)(0.90g, 4.22mmol)의 용액을 수소 분위기(별론)하에 팔라듐(0.50g, 0.47mmol)의 존재하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 합한 여액들을 증발시켜 메틸-3-아미노-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트를 오일로서 제공하였다. Et₂O를 첨가하고, 수득된 아세트산염을 0.5시간 동안 교반시킨 후, 여과하여 라세미 메틸-3-아미노-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트 아세트산염 1.0g을 백색 고체로서 수득하였다.

[3440] 라세미 메틸-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트 (66e)의 형성

[3441] 실온에서 THF(10ml) 및 MeOH(8ml) 중의 2,4-디클로로-5-플루오로-피리미딘(0.43g, 2.58mmol) 및 라세미 메틸-3-아미노-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트 아세트산염(66d)(0.58g, 2.35mmol)의 용액에 ⁱPr₂NEt(1.23ml, 7.04mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc 100/0→0/100, 헥산/EtOAc 2/1 중 R_f=0.7)에 의해 정제하여 라세미 메틸-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트 (66e) 650mg을 백색 고체로서 제공하였다.

[3442] LCMS: 318.16 (M+1).

[3443] 라세미 메틸-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(66f)의 형성

[3444] THF(20ml) 중의 라세미 메틸-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(66e)(0.65g, 2.05mmol) 및 5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(1.32g, 3.05mmol)의 용액에 수성 Na₂CO₃(2M 용액 3.52ml, 7.04mmol)을 첨가하였다. 용액을 20분간 N₂로 탈기시켰다. 테트라키스 트리페닐포스판 팔라듐(0)(0.14g, 0.12mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. LCMS는 양호한 전환을 나타냈지만, 약간의 출발 물질이 남아있었다. 더 탈기된 2N Na₂CO₃을 첨가한 후, 또 다른 부분의 테트라키스 트리페닐포스판 팔라듐(0.14g, 0.12mmol)을 첨가하였다. 반응물을 다시 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc 100/0→0/100)에 의해 정제하여 라세미 메틸-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(66f) 1.0g을 제공하였다.

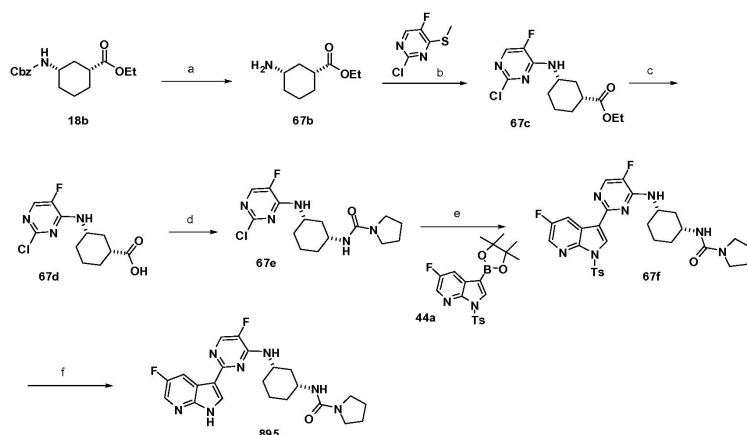
[3445] LCMS: 588.26 (M+1).

[3446] (1S,2S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실산(928)의 형성

[3447] 라세미 메틸-3-[[2-[5-클로로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실레이트(66f)(0.100g, 0.170mmol)를 MeOH(1ml) 및 THF(1ml)에 용해시키고, 수성 LiOH(1M 용액 0.24ml, 0.24mmol)로 처리하고, 반응물을 밤새 환류하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수득된 물질을 제조용 HPLC에 의해 직접 정제하여 라세미 3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실산 20mg을 수득하였다. 라세미 물질의 거울상이성질체들을 키랄 SFC 정제에 의해 분리시켜 (1R,2R,3R)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실산 6mg 및 (1S,2S,3S)-3-[[2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로-피리미딘-4-일]아미노]-2-하이드록시-1-메틸-사이클로헥산카복실산 6mg을 수득하였다.

[3448] LCMS: 420.36 (M+1).

[3449] 반응식 67



[3450]

[3451] (a) Pd/C (습윤, 데구사), 수소, EtOH (b) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, ⁱPr₂NEt, THF, 환류 (c) LiOH, THF/물, 50℃ (d) DPPA, Et₃N, THF, 85℃ (e) 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, XPhos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-메틸THF, 물, 125℃ (f)

[3452] (1R,3S)-에틸 3-아미노사이클로헥산카복실레이트(67b)의 형성

[3453] 에탄올(3mℓ) 중의 (1R,3S)-에틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)사이클로헥산-카복실레이트(18b)(14.0g, 45.9mmol)의 용액에 Pd/C(습윤, 데구사)(2.4g, 2.3mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 배기시킨 후, 질소 분위기하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 수득된 여액을 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 오일을 제공하였다.

[3454] (1R,3S)-에틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카복실레이트(67c)의 형성

[3455] THF(60mℓ) 중의 (1R,3S)-에틸 3-아미노사이클로헥산카복실레이트(67b)(5.1g, 24.1mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(6.0g, 36.0mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(9.6mℓ, 55.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 (1R,3S)-에틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카복실레이트 6.7g을 백색 고체로서 제공하였다.

[3456] LCMS RT = 3.1 (M+H) 302.2.

[3457] (1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산카복실산(67d)의 형성

[3458] THF(150mℓ) 중의 (1R,3S)-에틸 3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카복실레이트(67c)(20.0g, 66.3mmol)의 용액에 물 100mℓ 중의 LiOH 수화물 용액(8.3g, 198.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물에 HCl(12M 용액 16.6mℓ, 198.8mmol) 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 용매를 감압하에 제거하여, 추가의 정제 없이 사용되는 생성물 17.5g을 수득하였다.

[3459]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.19 – 4.03 (m, 3H), 3.84 – 3.68 (m, 3H), 2.59 (ddd, *J* = 11.5, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 6H), 1.99 – 1.76 (m, 5H), 1.63 – 1.34 (m, 6H), 1.32 – 1.15 (m, 4H).

[3460] N-((1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)-피롤리딘-1-카복사미드(67e)의 형성

[3461] THF(200mℓ) 중의 (1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥산-카복실산(67d)(8.2g, 30.0mmol), (아지도(페녹시)포스포릴)옥시벤젠(9.7mℓ, 45.0mmol) 및 트리에틸아민(5.8mℓ, 42.0mmol)의 용액을 질소하에 15분간 탈기시켰다. LC/MS가 카복실산(67d)의 완전한 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 30분간 85℃로 가열하였다. 반응 혼합물에 피롤리딘(7.5mℓ, 90.0mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가로 15분간 85℃로 가열하였다. 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를

진공 중에서 부분 제거한 후 여과에 의해 생성물(6.25g)을 단리시켰다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (ddd, J = 26.9, 13.4, 5.6 Hz, 4H), 3.91 – 3.71 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.5 Hz, 7H), 2.45 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 22.1, 12.0 Hz, 4H), 1.96 – 1.82 (m, 9H), 1.54 (dd, J = 18.6, 8.5 Hz, 2H), 1.22 – 1.01 (m, 6H).

[3462]

N-((1R,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(67f)의 형성

[3463]

2-메틸 THF(180ml) 및 물(20ml) 중의 N-((1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)-피롤리딘-1-카복사미드(67e)(6.8g, 20.0mmol), 5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(44a)(12.5g, 30.0mmol) 및 K_3PO_4 (17.0g, 80.0mmol)의 용액을 질소하에 30 분간 탈기시켰다. 혼합물에 디사이클로헥실-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판(XPhos)(1.1g, 2.4mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5g, 0.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 압력 병 내에서 2.5시간 동안 125°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(8% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적 생성물 11.5g을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 1H), 4.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.80 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 5H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 2H).

[3465]

N-((1R,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(895)의 형성

[3466]

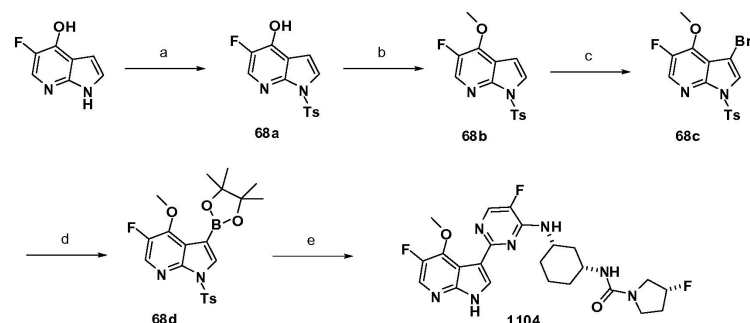
THF(150ml) 중의 N-((1R,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(67f)(11.5g, 19.3mmol)의 용액에 메톡시화나트륨(4.173g, 19.31mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분간 교반시킨 후, 혼합물을 NaHCO_3 포화 수용액에 부었다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 목적 생성물 6.5g을 수득하였다. 생성물을 MeOH(100ml)에 용해시키고 실온에서 12M HCl 용액 2.4ml를 첨가함으로써 HCl 염으로 전환시켰다. 용액을 1시간 동안 교반시키고, HCl 염을 침전시키고 여과하여 HCl 염 7.05g을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 2H), 9.05 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.41 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.92 (s, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 7H), 2.07 (dt, J = 22.7, 11.5 Hz, 4H), 1.87 (t, J = 12.6 Hz, 4H), 1.77 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 7H), 1.65 – 1.13 (m, 8H).

[3468]

[3469]

반응식 68



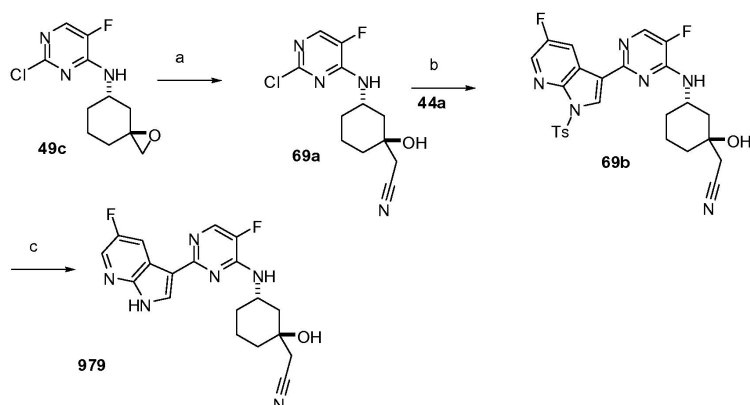
[3470]

(a) TsCl, NaH, DMF, 45°C (b) 요오드화메틸, K_2CO_3 , DMF (c) 브롬, CHCl_3 , 0°C 내지 실온 (d) 비스(피나콜)디보란, 팔라듐(II) 디클로로 비스(트리사이클로헥실포스판), KOAc, 2-메틸THF, 125°C (e) (R)-N-((1R,3S)-3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드, XPhos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_3PO_4 , 2-메틸THF, 물, 125°C

[3471]

- [3472] 5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-올(68a)의 형성
- [3473] 0℃에서 DMF 80ml 중의 5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-올(1.2g, 7.9mmol)의 용액에 톨루엔설폰닐 클로라이드(1.8g, 9.5mmol)를 첨가한 후, NaH(0.8g, 19.7mmol, 60% w/w)를 첨가하였다. 3시간 후 반응물을 45℃로 서서히 승온시키고, 추가로 3시간 동안 교반시켰다. 이후, 혼합물을 진공 농축시켰다. 조 오일을 EtOAc 100ml에 용해시키고, 물(2x50ml)과 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조하고, 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 목적 생성물 1.5g을 수득하였다.
- [3474] 5-플루오로-4-메톡시-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(68b)의 형성
- [3475] DMF(25ml) 중의 5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-올(68a)(0.70g, 2.29mmol)의 용액에 요오드화메틸(0.14ml, 2.29mmol) 및 K₂CO₃(0.32g, 2.29mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 탈이온수와 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용되는 목적 생성물 720mg을 수득하였다.
- [3476] 5-플루오로-4-메톡시-3-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(68c)의 형성
- [3477] 클로로포름(50ml) 중의 5-플루오로-4-메톡시-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(68b)(0.79g, 2.45mmol)의 냉각(0℃) 용액에 브롬(0.13ml, 2.45mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반시킨 후, 주위 온도로 서서히 승온시켰다. 혼합물을 탈이온수로 희석하고, 수성 중탄산나트륨으로 쉼시켰다. 수성 상을 메틸렌클로라이드로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 수득된 고체를 실리카 겔 크로마토그래피(15-30% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 목적 생성물 170mg을 수득하였다.
- [3478] 5-플루오로-4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(68d)의 형성
- [3479] 마이크로웨이브 바이알 내에서 2-Me-THF(9ml) 중의 5-플루오로-4-메톡시-3-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(68c)(0.17g, 0.43mmol)의 용액에 비스(피나콜)디보란(0.16g, 0.64mmol)을 첨가한 후, 칼륨 아세테이트(0.23g, 1.06mmol) 및 팔라듐(II) 디클로로 비스(트리사이클로헥실포스판)(0.02g, 0.02mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀폐시키고, 125℃에서 90분간 마이크로웨이브 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피(10-30% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 목적 생성물 100mg을 수득하였다.
- [3480] (R)-3-플루오로-N-((1R,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-4-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(1104)의 형성
- [3481] 2-Me-THF(2ml) 중의 5-플루오로-4-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(68d)(0.100g, 0.220mmol)의 용액에 (R)-N-((1R,3S)-3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드(0.060g, 0.170mmol)를 첨가하였다. 이후, 인산칼륨(0.130g, 0.600mmol) 및 탈이온수(0.5ml)를 첨가하고, 용액을 질소 유동하에 10분간 탈기시켰다. 이후, 2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐(XPhos)(0.006g, 0.012mmol) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)-디팔라듐(0)(0.023mg, 0.026mmol)을 첨가하고, 용액을 다시 질소 유동하에 5분간 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 3시간 동안 80℃로 가열하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 여과 및 진공 농축시켰다. 조 오일을 무수 THF(5ml)에 다시 용해시키고, 2N LiOH 용액(2ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 6mg을 수득하였다.

[3482] 반응식 69



[3483]

[3484] (a) NaCN, LiClO₄, CH₃CN (b) 5-플루오로-1-(p-톨릴설폰일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디메톡시에탄, 120℃ (c) 메톡시화나트륨, MeOH

[3485] 2-((1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시-사이클로헥실)-에탄니트릴(69a)의 형성

[3486] CH₃CN 중의 2-클로로-5-플루오로-N-[(3S)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-7-일]피리미딘-4-아민(49c)(0.50g, 1.94mmol), NaCN(0.11g, 2.33mmol) 및 리튬 퍼클로레이트(0.25g, 2.33mmol)의 현탁액을 압력 튜브 내에서 3시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[3487] ¹H NMR (300.0 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.28 (qn, J = 4.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.16 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 2H) and 1.17 - 1.06 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 2.15 (M+H) 285.34.

[3488] 2-((1S,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에탄니트릴(69b)의 형성

[3489] 디메톡시에탄(15ml) 중의 5-플루오로-1-(p-톨릴설폰일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(44a)(0.23g, 0.55mmol), 2-((1S,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)-에탄니트릴(69a)(0.14g, 0.50mmol) 및 Na₂CO₃(2M 용액 0.75ml, 1.50mmol)의 용액을 질소로 30분간 탈기시켰다. 반응 혼합물에 팔라듐; 트리페닐포스판(0.03g, 0.03mmol)을 첨가하고, 용액을 15분간 계속 탈기시켰다. 반응 혼합물을 압력 튜브 내에서 45분간 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물 150mg을 수득하였다.

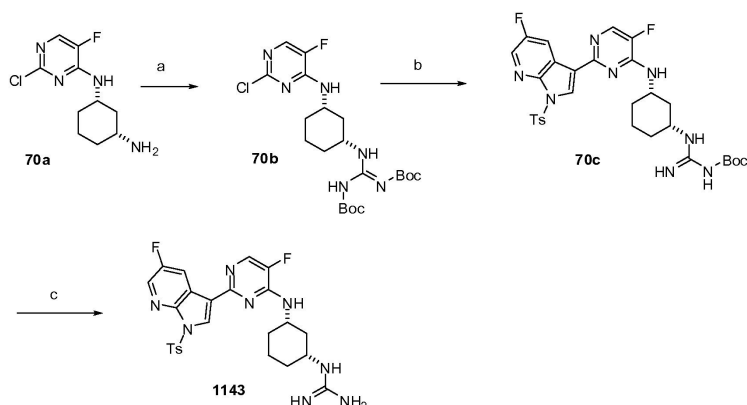
[3490] LCMS RT = 3.55 (M+H) 539.42.

[3491] 2-((1S,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에탄니트릴(979)

[3492] 메탄올(10ml) 중의 2-((1S,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)-1-하이드록시사이클로헥실)에탄니트릴(69b)(0.14g, 0.26mmol)의 용액에 메톡시화나트륨(0.06g, 0.26mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2분간 교반시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수로 희석하였다. 분리된 유기 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 목적 생성물 46mg을 수득하였다.

[3493] ¹H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.65 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 8.0, 15.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H) ppm; LCMS RT = 2.31 (M+H) 385.45.

[3494] 반응식 70



[3495]

[3496] (a) 3급-부틸 N-(N-3급-부톡시카보닐-C-피라졸-1-일-카보이미도일)카바메이트, CH_2Cl_2 (b) 5-플루오로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 디메톡시에탄, 120°C (c) 메톡시화나트륨, THF, MeOH

[3497] 3급-부틸 (3급-부톡시카보닐아미노)((1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실아미노)메틸렌카바메이트(70b)의 형성

[3498] CH_2Cl_2 (10ml) 중의 (1S,3R)-N1-(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-디아민(70a)(0.122g, 0.500mmol)의 용액에 3급-부틸 N-(N-3급-부톡시카보닐-C-피라졸-1-일-카보이미도일)카바메이트(0.155g, 0.500mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일간 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축시켰고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[3499] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.51 (s, 3H), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 5.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.28 – 4.18 (m, 4H), 2.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 2.12 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 1.87 (dd, $J = 10.3$, 3.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 24H), 1.50 (s, 25H), 1.24 – 1.10 (m, 8H);

[3500] LCMS RT = 3.97 (M+H) 487.12.

[3501] 3급-부틸 N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설포닐)-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바이미도일]-카바메이트(70c)의 형성

[3502] 디메톡시에탄(15ml) 중의 (Z)-3급-부틸 (3급-부톡시카보닐아미노)((1R,3S)-3-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실아미노)메틸렌카바메이트(70b)(0.200g, 0.411mmol), 5-플루오로-1-(p-톨릴설포닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘(44a)(0.205g, 0.493mmol) 및 Na_2CO_3 (2M 용액 0.616ml, 1.232mmol)의 용액을 30분간 탈기시켰다. 이 혼합물에 팔라듐 트리페닐포스판(0.023g, 0.021mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 압력 튜브 내에서 45분간 120°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제를 수행하여, 추가의 정제 없이 사용되는 목적 생성물을 주로 함유하는 혼합물을 수득하였다.

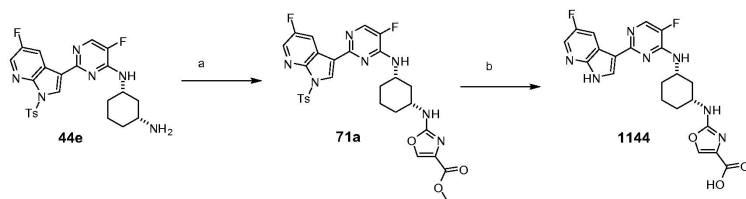
[3503] LCMS RT = 2.30 (M+H) 641.02.

[3504] 1-((1R,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실)구아니딘(1143)의 형성

[3505] THF(20ml) 중의 3급-부틸 N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카바이미도일]카바메이트(70c)(0.100g, 0.156mmol)의 용액에 실온에서 메톡시화나트륨(0.033g, 0.156mmol)을 첨가하였다. 1분 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO_3 포화 수용액으로 희석하였다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 95mg을 수득하였다. 생성물의 MeOH 용액 10ml에 하이드로클로라이드/IPA(5M 용액 0.031ml, 0.156mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 용매를 감압하에 제거하여 생성물을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.53 (m, 1H), 2.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.18 – 1.98 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 23.6, 11.8 Hz, 2H), 1.56 – 1.28 (m, 2H); LCMS RT = 1.45 (M+H) 387.06.

반응식 71



(a) DBU, 메틸 2-클로로옥사졸-4-카복실레이트, DMF, 75°C (b) LiOH, THF

메틸 2-((1R,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실아미노)옥사졸-4-카복실레이트(71a)의 형성

DMF(1.5ml) 중의 (1S,3R)-N1-[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]사이클로헥산-1,3-디아민(44e)(0.089g, 0.178mmol)의 용액에 메틸 2-클로로옥사졸-4-카복실레이트(0.031g, 0.195mmol)를 첨가한 후, DBU(0.029ml, 0.195mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 75°C로 승온시키고, 3시간 동안 교반시켰다. 클로로옥사졸 에스테르 16mg을 더 첨가하고, 반응물을 밤새 75°C로 가열하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 목적 생성물 28mg을 수득하였다.

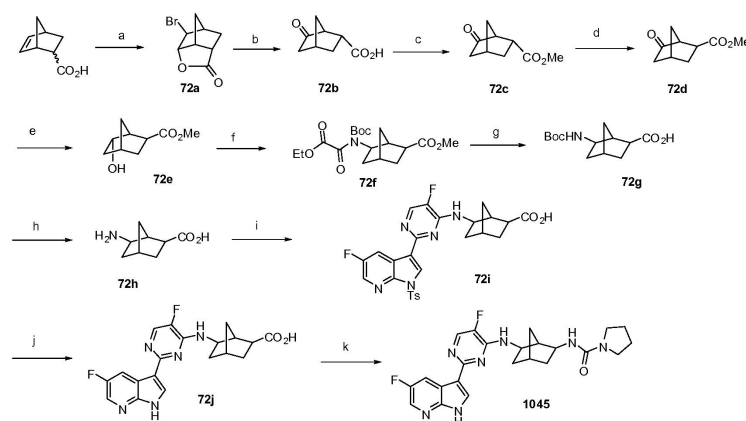
LCMS RT = 3.73 (M+1) 624.12.

2-((1R,3S)-3-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)사이클로헥실아미노)옥사졸-4-카복실산(1144)의 형성

THF(1ml) 중의 메틸 2-[[[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]-아미노]옥사졸-4-카복실레이트(71a)(0.028g, 0.045mmol)의 용액에 LiOH(1M 용액 1ml, 1.000mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 통해 130°C로 승온시켰다. 20분간 가열 및 교반시킨 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 모든 휘발 물질들을 질소 스트림 및 가열하에 제거하였다. 조 잔류물을 MeOH에 현탁시키고, 트리플루오로아세트산 수적을 첨가하여 분자를 양자화하였다(용액이 발생함). 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC(5-95% CH₃CN/H₂O)에 의해 정제하여 목적 생성물 5mg을 TFA 염으로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 - 8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (m, 5H), 1.34 (d, *J* = 29.6 Hz, 3H); LCMS RT = 1.78 (M+1) 456.07.

반응식 72



(a) NaHCO₃, Br₂, H₂O (b) NaOH (c) TMSCl, MeOH (d) 메톡시화나트륨, MeOH, 150°C (e) 붕소소화나트륨, MeOH

(f) 에틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-옥소-아세테이트, DEAD, PPh₃, 85℃ (g) NaOH, MeOH (h) 트리플루오로아세트산, CH₂Cl₂, 1N HCl/에테르 (i) 5-플루오로-3-(5-플루오로-4-(메틸설피닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, ⁱPr₂NEt, THF (j) 수산화리튬, THF (k) DPPA, Et₃N, 피롤리딘

[3519] 6-브로모헥사하이드로-2H-3,5-메타노사이클로펜타[b]푸란-2-온(72a)의 형성

[3520] 물 중의 NaHCO₃(51.5g, 612.9mmol) 중의 바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-카복실산(25.0ml, 204.3mmol)의 용액에 0℃에서 브롬(32.7g, 204.3mmol)을 적가하였다. 용액을 1시간 동안 교반시키고, 에테르로 추출하고, 유기상을 1N Na₂S₂O₃ 용액 및 염수로 연속적으로 세척한 후, 유기상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축시켜 추가의 정제 없이 사용되는 조 생성물 30g을 수득하였다.

[3521] 6-옥소노르보르난-2-카복실산(72b)의 형성

[3522] 6-브로모헥사하이드로-2H-3,5-메타노사이클로펜타[b]푸란-2-온(72a)(28.0g, 129.0mmol)을 실온에서 2시간 동안 H₂O(350ml) 중의 NaOH(2M 용액 258.0ml, 516.0mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축 HCl로 산성화하고, Et₂O로 추출하였다. 유기상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% MeOH/CH₂Cl₂ 구매)에 의해 정제하여 6-옥소노르보르난-2-카복실산 16g을 제공하였다.

[3523] 엔도 메틸 6-옥소노르보르난-2-카복실레이트(72c)의 형성

[3524] 메탄올(350.0ml) 중의 6-옥소노르보르난-2-카복실산(72b)(16.0g, 103.8mmol)의 용액을 TMSCl(42.04g, 49.11ml, 387.0mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 엔도 메틸 6-옥소노르보르난-2-카복실레이트 12g을 제공하였다.

[3525] 엑소 메틸 6-옥소노르보르난-2-카복실레이트(72d)의 형성

[3526] 엔도 메틸 6-옥소노르보르난-2-카복실레이트(72c)(3.5g, 20.8mmol)를 밀폐된 튜브에서 17시간 동안 메톡시화나트륨(메탄올 중 2M 용액 2.1ml, 4.2mmol) 중에서 150℃로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-16% EtOAc/헥산 구매)에 의해 정제하여, 첫 번째 분획물(PMA 염색)로서 출발 엔도 메틸 6-옥소노르보르난-2-카복실레이트 3.3g을 수득하였고, 두 번째 스폿으로서 목적하는 엑소 생성물 4.0g을 수득하였다. 회수된 출발 물질을 다시 동일한 조건으로 처리하여 또 다른 1.0g의 목적하는 엑소-생성물을 생성하였다.

[3527] 메틸 6-하이드록시노르보르난-2-카복실레이트(72e)의 형성

[3528] MeOH(50ml) 중의 엑소 메틸 6-옥소노르보르난-2-카복실레이트(72d)(4.7g, 27.9mmol)의 용액에 0℃에서 붕수소화나트륨(1.6g, 41.9mmol)을 다섯 번으로 분할 첨가하였다. 2시간 후 TLC는 완전한 전환을 나타내었다. NH₄Cl 포화 수용액을 첨가하여 반응물을 퀵시켰다. MeOH를 감압하에 증발시킨 후, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산, 50% EtOAc/헥산 중 R_f = 0.5)에 의해 정제하여 목적 생성물 3.96g을 수득하였다.

[3529] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.03 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 1H), 1.34 (ddt, J = 10.3, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 1.20 (dd, J = 10.4, 0.7 Hz, 1H), 0.77 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H).

[3530] 메틸 6-(N-(3급-부톡시카보닐)-2-에톡시-2-옥소아세트아미도)바이사이클[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(72f)의 형성

[3531] THF(150ml) 중의 메틸 6-하이드록시노르보르난-2-카복실레이트(72e)(3.2g, 18.8mmol)의 냉각(0℃) 용액에 에틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-옥소-아세테이트(4.9g, 22.6mmol) 및 트리페닐포스핀(5.9g, 22.6mmol)을 첨가한 후, 디이소프로필 아조디카복실레이트(4.5g, 22.6mmol)를 적가하였다. 이후, 반응물을 85℃로 가열하고, 이 온도에서 2일간 유지시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산 구매)에 의해 정제하여 메틸 6-(N-(3급-부톡시카보닐)-2-에톡시-2-옥소아세트아미도)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 6g을 제공하였다.

LCMS 392.34 (M+Na⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.08 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.51 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.38 – 1.25 (m, 3H).

[3532]

[3533] 6-(3급-부톡시카보닐아미노)노르보르난-2-카복실산(72g)의 형성

[3534] 메탄올(20ml) 중의 메틸 6-[3급-부톡시카보닐-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)아미노]노르보르난-2-카복실레이트(72f)(0.80g, 2.17mmol)의 용액에 실온에서 NaOH(2N 용액 4.33ml, 8.66mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 얼음 중 0.5N HCl로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(Na₂SO₄), 여과 및 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 목적 생성물 600mg을 수득하였다.

[3535] 6-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산(72h)의 형성

[3536] 디클로로메탄(5ml) 중의 6-(3급-부톡시카보닐아미노)노르보르난-2-카복실산(72g)의 용액을 실온에서 1시간 동안 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 수득된 생성물을 THF 2ml에 용해시키고, 교반 중인 1N HCl/Et₂O 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반시킨 후, 수득된 침전물을 여과하고, 무수 Et₂O로 세척하여 6-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산을 수득하였다.

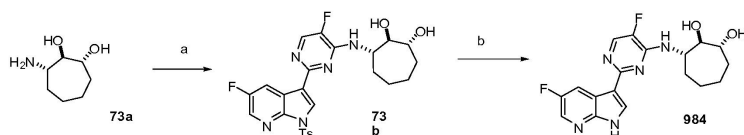
[3537] 6-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일아미노)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산(72j)의 형성

[3538] THF(3ml) 중의 5-플루오로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(0.187g, 0.417mmol) 및 6-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실산(72h)(0.080g, 0.417mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.291ml, 1.670mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 80℃로 가열하였다. 수성 LiOH(2M 용액 3ml, 6.000mmol)를 첨가하고, 혼합물을 다시 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 MeOH로 희석하고, 트리플루오로아세트산으로 중화시키고, 여과하고, 수득된 여액을 제조용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 50mg을 수득하였다.

[3539] N-[6-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]노르보르난-2-일]피롤리딘-1-카복사미드(1045)의 형성

[3540] THF(0.375ml) 중의 6-[[5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일]아미노]노르보르난-2-카복실산(72j)(0.030g, 0.078mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.032ml, 0.234mmol) 및 (아지도(페녹시)포스포릴)옥시벤젠(0.018ml, 0.085mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 95℃로 가열하고, 5℃로 냉각시키고, 피롤리딘(0.010ml, 0.117mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 3일간 교반시켰다. 반응 혼합물을 정제를 위해 제조용 HPLC 시스템에 직접 주입하여 생성물을 라세미 혼합물로서 제공하였다. SFC 키랄 정제를 사용하는 분리에 의해 단일 거울상이성질체들을 수득하여 목적 생성물 5.7mg 뿐만 아니라 거울상이성질체 1.4mg을 수득하였다.

[3541] 반응식 73



[3542]

[3543] (a) ⁱPr₂N⁺Et⁻, THF, 환류 (b) 1N LiOH, THF/H₂O, 130℃, 마이크로웨이브

[3544] (1R,2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헵탄-1,2-디올(73b)의 형성

[3545] 아미노디올(73a)은 문헌[참조: JOC 2009, 74, 6735]의 방법에 따라 합성하였다. THF 중의 아미노디올(0.040mg), 디이소프로필에틸아민(0.054ml, 0.310mmol) 및 5-플루오로-3-(5-플루오로-4-메틸설피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설폰닐)피롤로[2,3-b]피리딘(0.139g, 0.310mmol)을 밤새 환류시켰다. 용액을 진공 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 목적 생성물 43mg을 백색 고체로서 수득하였다.

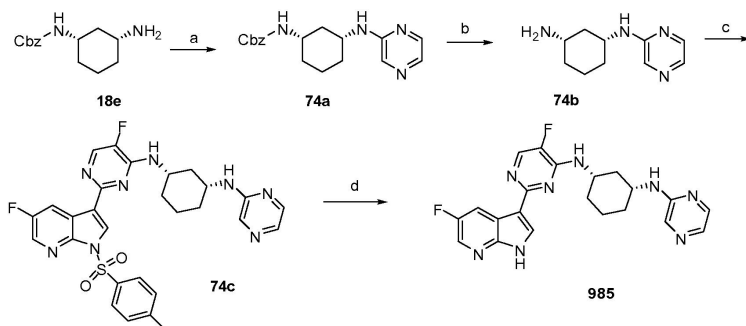
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 5.26 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.21 – 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.36 (m, 8H), 1.18 (s, 2H), 0.79 (dd, *J* = 15.0, 6.8 Hz, 2H). LCMS (+ H): *M/Z* = 530.29

(1R,2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥탄-1,2-디올(984)의 형성

LiOH(1N 용액 0.5ml, 0.5mmol)를 THF(3ml) 중의 (1R,2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥탄-1,2-디올(73a)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 40분간 130℃로 가열하였다. HCl(MeOH 중 1.25N 용액 0.5ml) 및 MeOH를 혼합물에 첨가하였다. 용액을 제조용 HPLC(MeCN/H₂O 10-70%)에 의해 정제하여 목적 생성물을 TFA 염으로서 수득하였다. 중화시키고, 염화수소(MeOH 중 1N)로 다시 산성화하여 목적 생성물(28mg)을 백색 고체(HCl 염)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 – 4.35 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.11 – 1.43 (m, 8H); ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -137.38 – -137.51 (m, 1H), -156.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H); LCMS (+ H): *M/Z* = 376.28.

반응식 74



(a) CuI, 2-(2-메틸프로파노일)사이클로헥산온, DMF (b) H₂, Pd/C, MeOH (c) 5-플루오로-3-(5-플루오로-4-메틸셀피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘 (d) 1N LiOH, THF/H₂O, 130℃ 마이크로웨이브

벤질 ((1S,3R)-3-(피라진-2-일아미노)사이클로헥실)카바메이트(74a)의 형성

DMF 중의 CuI(0.006g, 0.030mmol), 벤질 N-[(1S,3R)-3-아미노사이클로-헥실]카바메이트(18e)(0.075g, 0.302mmol) 및 탄산세슘(0.197g, 0.604mmol)의 현탁액을 배기시키고, 질소로 여러 번 재충전시켰다. 이후, 2-요오도피라진(0.036ml, 0.362mmol) 및 2-(2-메틸프로파노일)사이클로헥산온(0.020ml, 0.121mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 수성 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 목적 생성물 40mg을 황색 고체로서 수득하였다.

(1R,3S)-N1-(피라진-2-일)사이클로헥산-1,3-디아민(74b)의 형성

메탄올(10ml) 중의 벤질 N-[(1S,3R)-3-(피라진-2-일아미노)사이클로헥실]카바메이트(74a)(0.040g, 0.123mmol)의 용액에 10% Pd/C(0.043g, 0.040mmol)를 첨가하고, 수득된 현탁액을 LCMS가 반응의 완결을 나타낼 때까지 수소 분위기하에 3시간 동안 교반시켰다. 용액을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 황색 고체를 수득하였다.

(1S,3R)-N1-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-N3-(피라진-2-일)사이클로헥산-1,3-디아민(74c)의 형성

THF(3ml) 중의 (1R,3S)-N1-피라진-2-일사이클로헥산-1,3-디아민(74b), 디이소프로필에틸아민(0.30mmol) 및 5-클로로-3-(5-플루오로-4-메틸셀피닐-피리미딘-2-일)-1-(p-톨릴설포닐)-피롤로[2,3-b]피리딘(0.06g, 0.13mmol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 이후, 혼합물을 진공 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% MeOH/CH₂Cl₂ 구배)에 의해 정제하여 목적 생성물 39mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 – 8.72 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 3H), 7.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 3H), 5.91 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 – 2.09 (m, 2H), 1.99 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 26.6, 13.1 Hz, 1H), 1.48 – 1.08 (m, 4H).
LCMS (+ H): *M/Z* = 593.25

[3559]

[3560]

(1*S*,3*R*)-*N*1-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-*N*3-(피라진-2-일)사이클로헥산-1,3-디아민(985)의 형성

[3561]

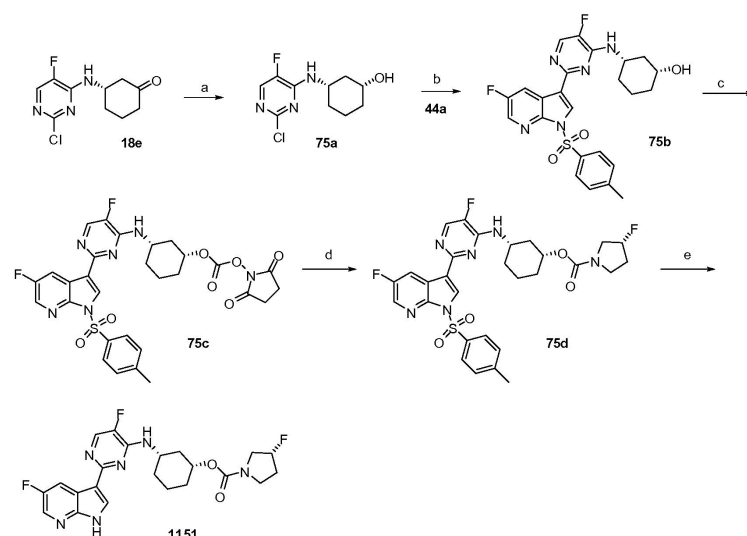
LiOH(1*N* 용액 0.3*mL*, 0.3*mmol*)를 THF(3*mL*) 중의 (1*S*,3*R*)-*N*1-(5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-*N*3-(피라진-2-일)사이클로헥산-1,3-디아민(74*c*)(35*mg*)의 용액에 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브에서 40분간 130℃로 가열하였다. HCl 용액(MeOH 중 1.25*N* 0.5*mL*)을 첨가하고, 수득된 용액을 길슨(Gilson) HPLC(MeCN/H₂O 10-70%, 8분내)에 의해 정제하여 순수한 TFA 염 생성물을 수득하였다. 중화시키고 염화수소(MeOH 중 1.25*N*)로 다시 산성화하여 목적 생성물의 HCl 염 23*mg*을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3562]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.51 (m, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.16 – 3.92 (m, 1H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 2.09 (m, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 11.8 Hz, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -155.25 (s, 1H); LCMS (+ H): *M/Z* = 439.24.

[3563]

반응식 75



[3564]

[3565]

(a) NaBH₄, MeOH (b) 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘, 2-Me-THF, 물, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, XPhos, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 환류 (c) 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)카보네이트, ⁱPr₂NEt, CH₃CN (d) (3*R*)-3-플루오로피롤리딘, ⁱPr₂NEt, CH₃CN (e) 2*N* LiOH, THF

[3566]

(1*R*,3*S*)-3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥산올(75a)의 형성

[3567]

MeOH(20*mL*) 및 디클로로메탄(10*mL*) 중에 (3*S*)-3-[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산올(18e)(1.05*g*, 4.31*mmol*)을 혼합하고, 외부 드라이아이스/아세톤 욕조를 사용하여 -78℃로 냉각시키고, 내부 온도계로 모니터링하였다. 30분 후, NaBH₄(0.16*g*, 4.31*mmol*)를 한번에 첨가하고, 계속 교반시켰다(약간 발열). 이후, -78℃로 다시 냉각시켰다. 반응물을 밤새 실온으로 승온시키면서, 출발 물질의 소모에 대해 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응물을 염수 및 EtOAc로 회석하였다. 유기 상을 건조하고(MgSO₄), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 발포상 고체 1.0*g*을 수득하였다.

[3568]

LCMS 방법 m201:10-90 CH₃CN/H₂O, 포름산 개질제, 5분, (C18); RT = 2.08분, MH⁺ = 246.21.

[3569]

(1*R*,3*S*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥산올(75b)의 형성

[3570]

물(6*mL*) 및 2-Me-THF(20*mL*) 중의 K₃PO₄(2.59*g*, 12.21*mmol*)를 30분간 질소 유동으로 퍼징하였다. (1*R*,3*S*)-3-

[(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥산올(75a)(1.00g, 4.07mmol) 및 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(44a)(2.03g, 4.88mmol)을 첨가한 후, 다시 15분간 질소로 퍼징하였다. 이후, 반응물을 70℃로 가열한 후, 질소하에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.07g, 0.08mmol) 및 X-Phos(0.14g, 0.28mmol)로 충전시켰다. (색이 자주색에서 황녹색으로 변하는 것에 주목한다). 반응물을 1시간 20분간 환류하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 밤새 서서히 냉각시켰다. 혼합물을 염수 100ml 및 에틸 아세테이트 100ml로 처리하고, 2개의 층을 분리시켰다. 수성 상을 EtOAc(50ml)로 다시 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 플루오라실의 플러그에 통과시키고, Na₂SO₄로 건조하고, 경사 분리하고, 회전 증발에 의해 용매를 제거하여 조 생성물을 수득한 후, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(25-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[3571] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일((1S,3R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)카보네이트(75c)

[3572] (1R,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥산올(75b)(0.50g, 1.00mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.40ml, 10.01mmol)의 용액에 CH₃CN(4ml) 중의 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)카보네이트(1.28g, 5.01mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 그대로 후속 반응에 사용하였다.

[3573] LCMS 방법 사용 m201:10-90 CH₃CN/H₂O, 포름산 개질제, 5분, (C18); RT = 3.73분, MH⁺ = 641.43 (강함).

[3574] (R)-(1S,3R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실 3-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(75d)의 형성

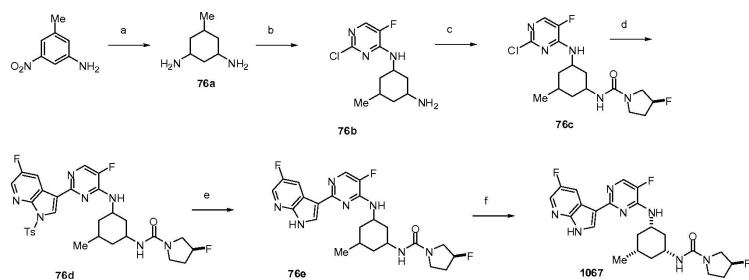
[3575] 아세토니트릴 중의 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일)[(1R,3S)-3-[[5-플루오로-2-[5-플루오로-1-(p-톨릴설포닐)피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]피리미딘-4-일]아미노]사이클로헥실]카보네이트(75c)(0.125g, 0.195mmol)에 (3R)-3-플루오로피롤리딘(0.445g, 4.991mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시키고, 출발 물질이 남아있지 않을 때까지 반응물을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였고, 추가의 정제 없이 후속 반응을 진행하였다.

[3576] (S)-(1S,3R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실 3-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(1151)의 형성

[3577] THF(2ml) 중의 조 (R)-(1S,3R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실 3-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(75d)(0.119g, 0.019mmol)의 용액에 2N LiOH(10mmol) 5ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 혼합물을 수성 포화 염화암모늄(2ml)으로 희석하고, EtOAc(2x10ml)로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 반-제조용 HPLC(10-70% CH₃CN/H₂O; 3회 수행)로 정제하고; 균일한 분획물들을 합하고, 용매를 질소 스트림하에 제거한 후, 잔류 용매를 회전 증발기에서 제거하여 목적 생성물 74mg을 수득하였다.

[3578] LCMS RT = 2.15분 (M+H) 461.51.

[3579] 반응식 76



[3580]

[3581] (a) Rh/Al₂O₃, H₂O, 100℃, 105atm H₂, 19시간 (b) 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘, IPA, MeCN, 실온 (c) CDI, ⁱPr₂NEt, (S)-3-플루오로피롤리딘, THF, RT, 2일 (d) 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, MeTHF, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂dba₃, H₂O, 마이크로웨이브, 120℃, 20분 (e)

25% NaOMe/MeOH, RT, 30분. (f) SFC 분리

[3582] 5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민(76a)의 형성

[3583] 3-메틸-5-니트로아닐린(10.0g, 65.7mmol)을 물(146ml)에 첨가하고, 6N HCl(22.5ml, 135.0mmol) 및 5% 알루미늄 나담지 로덤(1.9g, 0.9mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 수소 105atm으로 충전시키고, 19시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축 건조시켜 5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민 디하이드로클로라이드(12.9g, 64.5mmol)를 라세미 혼합물로서 수득하였다. 이 염(6.5g, 32.5mmol)을 이소프로필 알코올(100ml) 및 아세트니트릴(100ml)에 용해시키고, 탄산칼륨(25.2g, 182.0mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축시켜 5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민 2.2g을 갈색의 라세미 오일로서 수득하였다.

[3584] LCMS RT = 0.41 (M+1) 128.9.

[3585] N¹-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민(76b)의 형성

[3586] 이소프로필 알코올(40ml) 및 아세트니트릴(40ml) 중의 5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민(76a)(2.2g, 17.2mmol)의 용액에 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(1.4g, 8.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 농축 건조하고, 1-20% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 정제하여 라세미 N¹-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민 0.6g을 수득하였다.

¹H
NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.9, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.54 (qd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.82 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 15.0, 13.0 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 76.0, 21.9 Hz, 2H), 1.10 (dt, J = 17.9, 9.0 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 3H), 0.81 (ddd, J = 23.8, 12.0, 8.2 Hz, 1H); LCMS RT = 1.24 (M+1) 259.1.

[3587]

[3588] (3S)-N-(3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드(76c)의 형성

[3589] THF(2.5ml) 중의 N¹-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-5-메틸사이클로헥산-1,3-디아민(76b)(0.14g, 0.54mmol)의 용액에 카보닐디이미다졸(0.10g, 0.60mmol) 및 ⁱPr₂NEt(0.28ml, 1.62mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 숙성시키고, (S)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(0.07g, 0.54mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 2일간 교반시킨 후, 농축 건조시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 (3S)-N-(3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드 202mg을 수득하였다.

[3590] LCMS RT = 2.46 (M+1) 374.2, (M-1) 372.

[3591] (3S)-3-플루오로-N-(3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(76d)의 형성

[3592] 2-메틸테트라하이드로푸란(4ml) 중의 (3S)-N-(3-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드(XXc)(0.101g, 0.270mmol)의 용액에 물(1.2ml) 중의 인산칼륨(0.090g, 0.950mmol), x-phos(0.027g, 0.057mmol) 및 Pd₂dba₃(0.015g, 0.016mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 20분간 120℃로 가열하고, 유기 상을 플로리실의 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 상에서 정제하여 라세미 (3S)-3-플루오로-N-(3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드 127mg을 수득하였다.

[3593] LCMS RT = 3.58 (M+1) 628.3, (M-1) 626.

[3594] (S)-3-플루오로-N-((1R,3S,5R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(76e)의 형성

[3595] MeOH(2.5ml) 중의 (3S)-3-플루오로-N-(3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드(76d)(0.090g, 0.143mmol)의 용액에 메탄올

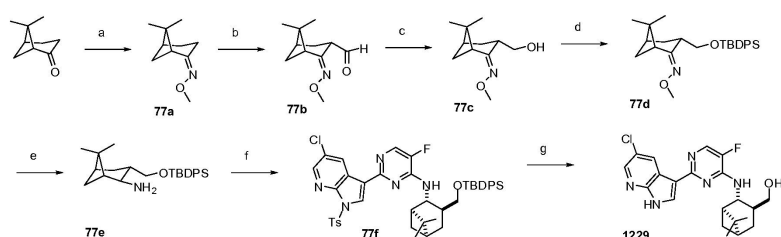
중 25% 메톡시화나트륨(2ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반시키고, 수성 포화 NH_4Cl 로 켄칭시켰다. 메탄올을 진공 중에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조하고, 농축 건조시켰다. 수득된 조 라세미체를 키랄 컬럼 상에서 SFC 분리에 의해 정제하였다. 두 번째 피크를 진공 농축시켜 거울상이성질체적으로 순수한 (S)-3-플루오로-N-((1R,3S,5R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메틸사이클로헥실)피롤리딘-1-카복사미드 32mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[3596] LCMS RT = 1.89 (M+1) 474.2, (M-1) 472.4; SFC RT = 3.2분, 15% MeOH, 5ml/분, ODH(4.6*100), 100bar, 35C, 220nm;

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.32 – 8.18 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.00 (m, 1H), 3.81 – 3.09 (m, 12H), 2.24 – 1.77 (m, J = 41.2, 26.1, 10.6 Hz, 4H), 1.74 – 1.51 (m, 1H), 1.51 – 1.22 (m, 1H), 1.14 – 0.70 (m, 4H).

[3597]

[3598] 반응식 77



[3599]

[3600] (a) (R)-노피논, 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드, 피리딘, EtOH (b) nBuLi, THF, -78°C, 에틸포르메이트 (c) NaBH_4 , MeOH (d) TBDPSCl, 이미다졸, DMF (e) BH_3 -THF, THF, 75°C (f) 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설피닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 75°C (g) HCl, 디옥산

[3601] (1R,5S)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-온 0-메틸 옥심(77a)의 형성

[3602] 에탄올(70ml) 중의 (1S,5R)-6,6-디메틸노르피난-2-온(3.09g, 22.35mmol)의 용액에 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.05g, 24.59mmol) 및 피리딘(1.29ml, 15.92mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 80°C로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 1N HCl로 희석하고, 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 수성 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 무색 오일(옥심 이성질체들의 혼합물) 3.36g을 수득하였다.

[3603] (1R,3S,5R)-2-(메톡시이미노)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카르보알데하이드(77b)의 형성

[3604] THF(33ml) 중의 (1R,5S)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-온 0-메틸 옥심(77a)(1.27g, 7.59mmol)의 냉각(-78°C) 용액에 n-부틸리튬의 용액(헥산 중 2.5M 용액 3.34ml, 8.35mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 20분간 교반시킨 후, 에틸포르메이트(0.61ml, 7.59mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반시킨 후, NaHCO_3 포화 수용액에 부어 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 황색 오일 810mg을 수득하였다.

[3605] LCMS RT = 3.54 (M+H) 196.28.

[3606] (1R,3S,5R)-3-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-온 0-메틸 옥심(77c)의 형성

[3607] 메탄올(15ml) 중의 (1R,3S,5R)-2-(메톡시이미노)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카르보알데하이드(77b)(0.70g, 3.58mmol)의 용액에 붕소소화나트륨(0.16g, 4.30mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반시킨 후, 반응물을 NaHCO_3 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 목적하는 알코올 330mg을 옥심 이성질체들의 혼합물로서 수득하였다.

[3608] (1R,3S,5R)-3-(((3급-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-6,6-디메틸-바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-온 0-메틸 옥심(77d)

의 형성

- [3609] DMF(6mℓ) 중의 (1R,3S,5R)-3-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-온 0-메틸 옥심(77c)(0.32g, 1.60mmol)의 용액에 3급-부틸클로로디페닐실란(0.55g, 2.00mmol) 및 이미다졸(0.22g, 3.20mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-15% EtOAc/헥산 구배)를 통해 정제하여 하나의 옥심 이성질체 200mg 및 두 번째 옥심 이성질체 197mg을 수득하였다.
- [3610] (1R,3S,5R)-3-(((3급-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-6,6-디메틸-바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-아민(77e)의 형성
- [3611] THF(3mℓ) 중의 (1R,3S,5R)-3-(((3급-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-6,6-디메틸-바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-온 0-메틸 옥심(77d)(0.20g, 0.46mmol)의 용액에 보란-THF(1M 용액 1.38mℓ, 1.38mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 75℃로 가열하였다. 혼합물을 1N NaOH(50mℓ)로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켜, 추가의 정제 없이 사용되는 무색 오일 178mg을 수득하였다.
- [3612] LCMS RT = 2.53 (M+H) 408.54.
- [3613] N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((3급-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(77f)의 형성
- [3614] DMF(1.5mℓ) 중의 (1R,3S,5R)-3-(((3급-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-6,6-디메틸-바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-아민(77e)(0.20g, 0.46mmol) 및 5-클로로-3-(5-플루오로-4-(메틸설퍼닐)피리미딘-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.14g, 0.30mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.11mℓ, 0.61mmol)을 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 75℃로 가열하였다. 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상들을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-5% MeOH/ CH_2Cl_2 구배)를 통해 정제하여 목적 생성물 78mg을 수득하였다.
- [3615] ((1R,2S,3S,5R)-2-((2-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메탄올(1229)의 형성
- [3616] 아세트니트릴(1.1mℓ) 중의 N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((3급-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-일)-2-(5-클로로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-아민(77f)(0.037g, 0.046mmol)의 용액에 HCl(디옥산 중 4M 용액 0.221mℓ, 0.883mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 70℃로 가열하였고, 이 동안 침전물이 형성되었다. 반응물을 진공 농축시키고, CH_3CN 으로 3회 연화시켜 목적 생성물 4mg을 백색 고체로서 수득하였다.
- [3617] ^1H
NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 7H) and 1.19 (s, 3H) ppm; LCMS RT = 3.13 (M+H) 416.42.
- [3618] 인플루엔자 항바이러스 검정
- [3619] 항바이러스 검정은 두 가지의 세포-기반 방법을 사용하여 수행하였다:
- [3620] 표준 세포병변 효과(CPE) 검정법의 384-웰 마이크로티터 플레이트 개질을 문헌[참조: Noah, et al., Antiviral Res. 73:50-60, 2006]의 것과 유사하게 진행시켰다. 간략하게는, MDCK 세포를 시험 화합물들 및 인플루엔자 A 바이러스(A/PR/8/34)와 함께, 낮은 감염 다중도(대략적 MOI=0.005)로 37℃에서 72시간 동안 배양하고, 세포 생존율을 ATP 검출(CellTiter Glo, Promega Inc.)을 사용하여 측정하였다. 세포 및 바이러스를 함유하는 대조 웰들은 세포사를 나타낸 반면, 세포, 바이러스 및 활성 항바이러스 화합물을 함유하는 웰들은 세포 생존을 나타내었다(세포 보호). 상이한 농도의 시험 화합물들을, 예를 들면 대략 20 μM 내지 1nM의 범위에 걸쳐 4회씩 평가하였다. 표준 4-파라미터 곡선 일치법을 사용하여 용량-반응 곡선을 제작하고, 50% 세포 보호, 또는 감염되지 않은 웰의 50%와 동등한 세포 생존을 유도한 시험 화합물의 농도를 IC_{50} 으로서 보고하였다.
- [3621] 감염된 세포에서의 바이러스-특이적 RNA 분자의 증식에 의존하는 두 번째 세포-기반 항바이러스 검정을 진행시켰고, 분지체 DNA(bDNA) 혼성화 방법[참조: Wagaman et al, J. Virol Meth, 105:105-114, 2002]을 사용하여

RNA 수준을 직접 측정하였다. 이 검정에서는, 세포를 먼저 96-웰 마이크로티터 플레이트의 웰에서 감염시키고, 감염된 세포 내에서 바이러스가 복제되고 주변의 추가의 세포에 확산되도록 한 후, 세포를 용해시키고, 바이러스 RNA 함량을 측정한다. 이 검정은, 보통 18 내지 36시간 후에 CPE 검정에 비해 일찍 중지되지만, 모든 표적 세포들은 여전히 생존가능하다. 바이러스 RNA는, 키트 제조사의 지시에 따라(Quantigene 1.0, Panomics, Inc.), 웰 용해물들을 검정용 플레이트의 웰들에 고정된 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브들에 혼성화한 후, 리포터 효소에 링크된 추가의 프로브들과의 혼성화에 의해 신호를 증폭시킴으로써 정량화된다. 콘센서스 A형 적혈구응집 유전자에 대해 설계된 프로브들을 사용하여 마이너스-스트랜드 바이러스 RNA를 측정한다. 세포와 바이러스를 함유한 대조 웰들은 100% 바이러스 복제 수준을 정의하는 데 사용되었고, 항바이러스 시험 화합물들에 대한 용량-반응 곡선들을 4-파라미터 곡선 일치법을 사용하여 분석하였다. 대조 웰들의 50%의 것과 동등한 바이러스 RNA 수준을 유도하는 시험 화합물의 농도를 EC₅₀으로서 보고하였다.

[3622] 바이러스 및 세포 배양법: 마딘-다비 개 신장 세포(CCL-34 American Type Culture Collection)를 2mM L-글루타민, 1,000U/ml 페니실린, 1,000μg/ml 스트렙토마이신, 10mM HEPES 및 10% 소 태아 배지로 보강된 돌베코 변형 이글 배지(DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium) 중에서 유지시켰다. CPE 검정을 위해, 검정 전날, 세포를 트립신 처리에 의해 현탁시키고, 웰당 10,000개의 세포를 50μl 중에서 384 웰 플레이트의 웰들에 분배했다. 검정일에, 부착성 세포를 소 태아 혈청 없이 1μg/ml TPCK-처리된 트립신을 함유한 DMEM으로 3회 세척하였다. 1μg/ml TPCK-처리된 트립신을 함유한 배지에서 30 TCID₅₀의 바이러스 및 시험 화합물을 50μl의 최종 용적으로 첨가함으로써 검정을 개시하였다. 플레이트를 습윤된 5% CO₂ 분위기하에 37℃에서 72시간 동안 배양하였다. 달리, 세포를 DMEM + 소 태아 혈청 중에서 상기된 바와 같이 성장시켰지만, 검정일에 이들을 트립신 처리하고, 2회 세척하고, 혈청-무함유 EX-세포 MDCK 세포 배지(SAFC Biosciences, Lenexa, KS)에 현탁시키고, 웰당 20,000개의 세포로 웰에 플레이트하였다. 이후, 이들 웰들을 5시간 동안 배양한 후, 세척할 필요 없이 검정에 사용하였다.

[3623] 인플루엔자 바이러스, 군주 A/PR/8/34(조직 배양물에 적응됨)는 ATCC(VR-1469)로부터 획득하였다. 로우-패시지(Low-passage) 바이러스 스톱을 MDCK 세포 중에서 표준 방법(WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002)을 사용하여 제조하였고, 상기 384-웰 CPE 검정 형식에서 MDCK 세포 상의 연속 희석으로 시험하고 카버 방법(Karber method)을 사용하여 결과를 산출함으로써 TCID₅₀ 측정을 수행하였다.

[3624] 몇몇 특정 화합물들에 대한 평균 IC₅₀ 값들(전체 평균)이 표 1 내지 5에 요약되어 있다:

[3625] A: IC₅₀ (전체 평균) < 5 μM;

[3626] B: 5 μM ≤ IC₅₀ (전체 평균) ≤ 20 μM;

[3627] C: IC₅₀ (전체 평균) > 10 μM;

[3628] D: IC₅₀ (전체 평균) > 20 μM;

[3629] E: IC₅₀ (전체 평균) > 3.3 μM.

[3630] 몇몇 화합물들에 대한 평균 EC₅₀ 값들(전체 평균)도 표 1 내지 5에 요약되어 있다:

[3631] A: EC₅₀ (전체 평균) < 5 μM;

[3632] B: 5 μM ≤ EC₅₀ (전체 평균) ≤ 10 μM;

[3633] C: EC₅₀ (전체 평균) > 3.3 μM;

[3634] D: EC₅₀ (전체 평균) > 10 μM.

[3635] 표 1 내지 5에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 다수의 화합물들은 A/PR/8/34 감염 세포의 생존에 대한 긍정적인 효과와 A/PR/8/34 인플루엔자 바이러스의 복제에 대한 억제 효과를 나타냈다. 예시적 IC₅₀ 및 EC₅₀ 의미는 다음과 같다: 화합물 428은 0.03 μM의 IC₅₀; 화합물 895는 0.0008 μM의 IC₅₀ 및 0.001 μM의 EC₅₀; 화합물 833은 5.6 μM의 IC₅₀ 및 3.5 μM의 EC₅₀을 가졌다.

표 1

도 3aa 내지 도 3cd의 화합물들의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터

화합물 번호	IC ₅₀	EC ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1		A	411.38	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 4.4 Hz, 0.25H), 6.15 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 5.96 (t, J = 4.3 Hz, 0.25H), 4.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 15.5, 4.2, 4.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H) 및 1.49 - 1.36 (m, 1H) ppm
2			475	3.58	¹ H NMR (CD ₃ OD): 1.1-1.3 (3H, m), 1.40-1.50 (3H, m), 1.55-2.10 (4H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.75-4.10 (4H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 8.05-8.20 (3H, m), 8.70-8.80 (1H, m)
3			446.14	2.96	¹ H NMR (DMSO): 1.39 (4H, m), 1.542 (1H, m), 1.74 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.84 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.60 (2H, m), 8.23 (3H, m), 8.63 (1H, d), 12.33 (1H, s)
4	D		327	1.2	500MHz, MeOD-d ₄ : 8.83(dd,1H), 8.45(s,1H), 8.42(dd,1H), 8.32(d,1H), 7.65(d,2H), 7.42(dd,1H), 7.18(d,2H), 4.55(m,1H), 3.4(m,1H), 2.3(s,3H), 2.2(m,2H), 1.95(m,2H), 1.5(m,4H)
5			385.3	1.74	
6			401.3	1.68	
7	D		371.1	1.63	
8			421.1	1.82	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.98 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.43 (m, 4H), 2.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 0.00 (TMS)
9			403.1	1.69	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 13.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 3.86 - 3.16 (m, 4H), 1.65 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.00 (TMS)
10			403.1	1.74	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 3.87 - 3.15 (m, 4H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.00 (TMS)
11	A	A	362.2	1.8	
12	D		376.2	1.9	
13	A		362.2	1.8	
14	B	A			(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12.80 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.46 (br. d, J=6.4 Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.27 (오중선, J=6.4 Hz, 1H), 4.14 (오중선, J=5.6 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H).
15	B	A	461.3	2.68	H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.89 - 2.49 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)
16	D	A	461.3	2.63	H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5

[3636]

					Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 - 8.15 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 3.53 - 3.35 (m, 3 H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.90 (s, 2 H), 1.68 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 1.41 (s, 2 H), 1.28 (s, 9 H),
17	B	A	445.3	3.1	
18	B	A	443.3	2.9	
19	D		503.4	2.8	
20	B		460.4	3	
21	A	A	451.3	2.9	
22	A	A	486.3	2.9	
23	A	A	419.3	2.8	
24	D		463.2	2.8	
25	A	A	490.3	2.6	
26	A	A	476.3	2.5	
27	A	A	446.4	2.7	
28	D	A	461.4	3.3	
29	B		418.3	2.4	
30	B	A	457.3	3.1	
31	A	A	411.2	2.22	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.73 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, J= 5.6Hz, 1H), 8.37 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 4H, d 로 변화된 D2O 의 첨가, J = 7.6Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.77-1.23 (m, 6H).
32	A	A	417.4	2.6	
33	A	A	433.3	3	
34	A		431.4	2.8	
35	D		447.4	3.2	
36	A	A	439.3	2.7	
37	A	A	403.3	2.4	
38	A	A	457.4	3.1	
39	A	A	444.4	2.6	
40	D		481.3	2.5	
41	A	A	429.3	2.7	
42	D		459.3	3.1	
43	D		460.3	2.4	
44	A	A	471.3	2.8	
45	A	A	433.3	2.4	
46	D		446.3	2.5	
47	A	A	480.3	2.4	
48	D		471.3	2.4	
49	A	A	429.3	2.7	
50	D		469.3	2.3	
51	A	A	472.9	1.7	
52	A	A	441.3	1.9	
53	B		475.3	1.8	
54	B		477.3	1.7	
55	A	A	501.3	2.5	
56	A	A	479.3	2.9	
57	A	A	443.3	2.8	
58	A		483.3	2.9	
59	A	A	429.3	2.7	
60	A	A	527	3.2	
61	A	A	465.3	2.8	
62	A	A	531.3	3.1	

[3637]

63	D		539.3	3.2	
64	B	A	519.3	3.1	
65	A	A	519.2	3.1	
66	A	A	515.3	3.2	
67	A	A	579.2	3.3	
68	B	A	481.4	3.2	
69	A	A	511.3	3.2	
70	A	A	515.3	3.3	
71	B		495.3	3.4	
72	B		549.3	3.5	
73	B		499.3	3.3	
74	A	A	445.2	3.1	
75	A	A	498.3	3	
76	A	A	510.3	2.9	
77	B		522.3	2.8	
78	A	A	494.3	3	
79	B		548.3	3.3	
80	A	A	503.3	1.9	
81	A	A	529.3	2	
82	D		511.3	1.6	
83	D		473.4	1.6	
84	A	A	499.4	2	
85	B	A	501.3	2.1	
86	A	A	501.3	2.1	
87	A	A	501.3	2.1	
88	A	A	561.3	2	
89	A	A	507.2	2.1	
90	A	A	519.2	2.1	
91	A	A	505.3	1.8	
92	A	A	437.2	2.7	
93	A	A	451.2	2.9	
94	A	A	495.3	2.9	
95	A	A	471.3	3.2	
96	B		535.2	2.9	
97	A	A	471.2	2.9	
98	A	A	497.3	2.9	
99	A	A	457.3	3.1	
100	A	A	471.3	3.1	
101	A	A	467.2	2.5	
102	A	A	455.3	2.7	
103	A		509.3	2.8	
104	A	A	485.3	2.8	
105	A	A	445.3	3	
106	A	A	509.3	3	
107	A	A	521.3	3.2	
108	A	A	501.3	2.8	
109	A	A	525.3	2.7	
110	A	A	461.3	2.5	
111	A	A	403.2	2.4	
112	A	A	494.3	3	
113	A	A	495.3	2.8	
114	D		442.5	1.6	
115	D		377.2	1.286	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.99 (m, D2O 로 교환함, 1H), 9.01 (m, D2O 로 교환함, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s,

[3638]

					1H), 8.32 (겹쳐진 s, 1H), 8.29 (겹쳐진 br.s, D2O 로 교환함, 1H), 7.50-7.20 (m, D2O 로 교환함, 1H), 4.47 -4.40 (m, 1H), 3.53 -3.45 (m, 1H), 2.19 (br. d, J=10.0 Hz, 1H), 2.08 (br. d, J=10.4 Hz, 1H), 1.84 (br. d, J=10.4 Hz, 2H), 1.60-1.29 (m, 4H).
					(400 MHz, DMSO-d6) : 12.70 (br. 험프(hump), D2O 로 교환함, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20-8.06 (겹쳐진 험프, D2O 로 교환함, 1H, + a s 불순물을 위해), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35-7.0(겹쳐진 m, D2O 로 교환함, 2H), 7.10 (겹쳐진 d, J=8.0 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-1.35 (m, 8H).
116	D		357.2	3.267	
117	A	A	486.3	2.8	
118	B		504.2	2.6	
119	A	A	445.4	3.1	
120	A	A	552.4	3.2	
121	D		446.4	2.2	
122	A	A	443.3	2.9	
123	B	A	461.5	3.4	
124	A	A	439.3	3.1	
125	A	A	490.4	2.6	
126	A	A	451.3	2.9	
127	A	A	457.3	3.1	
128	A	A	460.4	3	
129	A	A	486.4	2.9	
130	A		500.6	2	
131	A	A	462.7	1.6	
132	D		449.7	2.2	
133	D		405.3	2.3	
134	B		457.3	3.1	
135	D		433.4	2.5	
136	D		469.3	3.2	
137	D		465.4	3.1	
138	D		459.3	2.8	
139	D		465.3	3.2	
140	D		459.3	2.9	
141	D		433.5	1.4	
142	A	A	541.5	2.8	
143	A	A	479.4	2.9	
144	D	A	533.3	3	
145	A	A	507.3	2.9	
146	A	A	533.3	3	
147	A	A	533.3	3.2	
148	A	A	509.3	3	
149	A	A	509.4	3	
150	B		557.3	3.2	
151	A	A	501.4	2.9	
152	A	A	501.2	2.9	
153	A	A	495.3	2.8	
154	B	A	525.4	2.8	
155	A	A	479.4	2.9	
156	A	A	499.4	3	
157	A	A	493.1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418.3	2.3	

[3639]

160	D	A	451.4	2.1	
161	D	A	463.4	2.8	
162	D	A	480.3	2.8	
163	B	A	467.4	3.1	
164	D	A	443.5	3	
165	D		472.5	2.8	
166	B	A	419.5	2.9	
167	D	B	444.4	2.7	
168	B	A	432.3	2.6	
169	D	B	490.5	2.7	
170	D	A	446.4	2.7	
171	D	B	433.3	3	
172	D		495.5	3.2	
173	A	A	403.3	2.5	
174	D		495.6	2.8	
175	A	A	418.5	2.4	
176	D	A	467.3	2.3	
177	A	A	444.4	2.7	
178	A	A	446.4	2.8	
179	A	A	403.4	2.5	
180	A	A	451.3	2.9	
181	B	A	443.4	3	
182	A	A	432.3	2.6	
183	B	A	433.3	3	
184	D		495.5	2.7	
185	A	A	463.4	2.8	
186	A	A	472.4	2.8	
187	A	A	480.3	2.8	NMR 1H (CDCl3): 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 1.3-3.7 (m, 15H).
188	A	A	419.4	2.9	
189	A	A	490.5	2.7	
190	B		495.4	3.1	
191	A	A	446.3	2.7	
192	A	A	460.4	2.9	
193	B	A	474.4	3.1	
194	A	A	431.2	2.9	
195	B		513.2	2.5	
196	A	A	432.1	2.6	
197	A	A	446.2	2.7	
198	A	A	453.1	2.9	
199	A	A	439.1	2.8	
200	A	A	453.1	2.9	
201	D	A	481.1	2.6	
202	A	A	478.2	2.7	
203	A	A	458.2	2.8	
204	A	A	462.2	2.5	
205	A	A	476.2	2.6	
206	A		327.2	1.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H) 및 1.92 - 1.49 (m, 8H) ppm
207	A	A	328.2	2.22	
208	A	A	417.2	1.9	
209	A	A	483.1	2	
210	D	B	533.1	2.2	

[3640]

211	B		369.3	2.27
212	A		383.3	2.42
213	D		417.3	2.45
214	D		447.3	2.35
215	D		384.3	2.27
216	D		355.3	2.08
217	B		355.3	1.93
218	A	A	369.4	2.08
219	D		383.3	2.23
220	A		384.3	2.12
221	B		417.3	2.34
222	D		447.3	2.25
223	B		369.3	2.12
224	B		383.3	2.27
225	B		397.4	2.38
226	A		431.3	2.49
227	B		461.3	2.49
228	B		398.3	2.31
229	D		370.3	2.05
230	D		384.3	2.23
231	D		398.3	2.35
232	B		432.3	2.6
233	B	A	370.3	1.9
234	B		384.3	2.04
235	B		398.3	2.2
236	B		432.4	2.38
237	B		384.3	2.05
238	B		398.3	2.19
239	D		369.3	2.27
240	D		383.3	2.43
241	B		417.3	2.48
242	D		447.3	2.45
243	D		384.4	2.26
244	D		355.3	1.97
245	B		369.3	2.08
246	D		383.3	2.19
247	D		384.3	2.15
248	D		370.3	2.05
249	D		384.3	2.23
250	D		396.5	2.36
251	B		432.3	2.64
252	D		370.4	1.89
253	D		382.4	1.99
254	D		398.3	2.12
255	B		432.4	2.37
256	B		369.3	2.2
257	B		383.3	2.31
258	B		397.3	2.46
259	B		431.3	2.42
260	D		461.3	2.36
261	B		398.3	2.35
262	D		412.4	2.27
263	B		446.3	2.6
264	B		384.3	2.12

[3641]

265	D		398.4	2.23	
266	B		412.3	2.38	
267	B		446.4	2.6	
268	B		369.3	2.08	
269	B		383.3	2.27	
270	B		397.3	2.42	
271	B		431.4	2.49	
272	D		461.3	2.46	
273	B		398.3	2.31	
274	B		384.3	2.05	
275	B		398.4	2.2	
276	D		412.4	2.31	
277	A	A	328.2	1.56	
278	D		465.1	2.4	
279	A	A	443.2	2.1	
280	A	A	471.2	2.1	
281	A	A	455.2	2.1	
282	A	A	486.1	2	
283	B		578.2	2.4	
284	A	A	458.2	2	
285	D		498.2	1.6	
286	D		516.2	1.7	
287	D		488.2	1.9	
288	B		488.2	1.9	
289	D		501.2	1.6	
290	B		529.2	1.8	
291	D		488.2	1.9	
292	D		481.2	1.6	
293	A	A	493.2	3.1	
294	D		485.2	3.3	
295	A	A	431.2	2.9	
296	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 8.85 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.19 (br. 험프, 1H), 5.16 (오중선, J = 7.6Hz, 1H), 3.78-3.50 (m의 시리즈, 4H), 2.16-1.91 (m의 시리즈, 4H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H)
297	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 8.95 (br. 험프, D ₂ O로 교환됨, 1H), 8.83 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4Hz, s로 변화된 D ₂ O의 첨가, 1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.40 (br. d, J = 5.6Hz, 1H), 5.16 (오중선, J = 6.8Hz, q로 변화된 D ₂ O의 첨가, J = 6.8Hz, 1H), 3.07-3.50 (m의 시리즈, 4H), 1.70-1.60 (m의 시리즈, 6H), 1.55 (d, J = 6.4Hz, 3H)
298	D				(400 MHz, CDCl ₃) : (400 MHz, CDCl ₃) : 9.15 (br. 험프, D ₂ O로 교환됨, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.29 (d, J 6.4Hz, D ₂ O로 교환됨, 1H), 5.30 (오중선, J = 6.8Hz, q로 변화된 D ₂ O의 첨가, J = 6.8Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
299	D				(400 MHz, CDCl ₃) : 9.15 (br. 험프, D ₂ O로 교환됨, 1H), 8.83 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 6.99 (br. s, D ₂ O로 교환됨, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.57 (수분과 함께 d 겹쳐짐, J = 7.2 Hz, 3H).

[3642]

300	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 9.10 (br. 험프, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.83 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.09 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.24 (br. d, J = 5.2Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.30 (오중선, J = 7.2Hz, q 로 변화된 D ₂ O 의 첨가, J = 6.8Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 8H), 1.54 (겹쳐진 d, J= 7.2 Hz, 3H).
301	B		460.4	1.712	(400 MHz, DMSO-d ₆ , 7) : 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.16 (br.s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 3.82-3.25 (m, 8H), 1.93 (br. s, 3H), 1.80-170 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H).
302	B				(400 MHz, DMSO-d ₆) : 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.17 (dq, J=7.6, 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 3H).
303	D				(400 MHz, DMSO-d ₆) :9.375 (br. 험프, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.84 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.36 (br. d, J = 6.8Hz, 1H), 5.33 (q, J= 6.8 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H).
304	D				(400 MHz, DMSO-d ₆) : 9.09 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.12 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 6.8Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.31 (dq J=7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.2 Hz, 3H).
305	A	A	460.3	2.58	
306	A	A	453.2	2.5	
307	D		462.3	2.418	(400MHz, CDCl ₃): 8.90 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90-3.40 (m 의 시리즈, 8H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H)
308	D				(400MHz, CDCl ₃): 9.11 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 6.17 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.90-3.40 (m 의 시리즈, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.59 (겹쳐진 d, J = 6.4Hz, 3H)
309	B				(400MHz, DMSO-d ₆): 12.07 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6Hz, 1H), 8.17 (겹쳐진 br. s, 1H), 7.16 (br. s, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 3.90-3.40 (m 의 시리즈, 8H), 2.56 (DMSO-d ₆ 신호로 겹쳐진 s, 3H), 1.43(br. s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H)
310	D				(400MHz, CDCl ₃): 9.28 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.22 (br. d, J = 6.4Hz, 1H), 5.32 (오중선, 6.4Hz, q 로 변화된 D ₂ O 의 첨가, J = 6.4Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68- 3.49 (m 의 시리즈, 8H), 1.57 (d, J = 6.4Hz, 3H)
311	D				(400MHz, CDCl ₃): 9.04 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (br. d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.23 (br. d, J = 6.8Hz, 1H), 5.31 (오중선, J = 6.8Hz, q 로 변화된 D ₂ O 의 첨가, J = 6.8Hz, 1H), 3.68- 3.49 (m 의 시리즈, 8H), 1.57 (d, J = 6.8Hz, 3H)
312	A	A			(400MHz, CDCl ₃):9.72 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.6Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.95 (오중선, J = 7.2Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H).

[3643]

					2.40-2.30 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.2Hz, 3H).
313	B	A			(400MHz, DMSO-d ₆ , 80°C): 12.07 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.71 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.14 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.54 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
314	B	B			(400MHz, CDCl ₃): 9.80 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.4Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.95 (오중선, J = 7.2Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.2Hz, 3H).
315	B	D			(400MHz, DMSO-d ₆ , 80°C): 12.08 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.14 (br. d, J = 7.2Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.46 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
316	B	A	453.3	2.48	
317	B	A	415.1	2.7	
318	D	A	431.1	2.9	
319	D	A	429.1	2.8	
320	B	B	433.1	2.5	
321	B	A	439.1	2.7	
322	D	A	453.1	2.9	
323	D	A	446.2	2.7	
324	B	A	432.2	2.6	
325	B	A	429.2	2.7	
326	B	A	445.2	3	
327	A	A	447.2	1.8	
328	D		467.1	2.2	
329	D		481.2	2.3	
330	A	A	501.1	2.2	
331	A	A	465.1	2.2	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.2, 13.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 6H) 및 1.00 - 0.92 (m, 4H) ppm
332	A	A	431.2	2	
333	B		417.4	2.7	
334	B		431.4	2.85	
335	D		457.3	3.14	
336	D		465.4	3.03	
337	B	A	439.3	2.66	
338	D		467.3	2.93	
339	B		446.3	2.85	
340	A	A	403.3	2.6	
341	D		383.4	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.23 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 6H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H) 및 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
342	D		397.4	2.48	
343	D		423.4	2.71	
344	D		431.4	2.67	
345	D		405.3	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H),

[3644]

					7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) 및 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm
346	D		433.3	2.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 6H), 1.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.24 (m, 2H) 및 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
347	D		412.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H) 및 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm
348	D		369.4	2.19	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) 및 1.43 - 1.14 (m, 4H) ppm
349	D		417.3	2.74	
350	B		417.3	2.74	
351	D		457.3	3.11	
352	D		465.3	3.03	
353	D		439.4	2.74	
354	D		467.3	3.04	
355	D		446.3	2.81	
356	D		383.4	2.33	
357	D				(400 MHz, CDCl ₃ , 75°C) : 12.07 (br. s D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.69 (s, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, J=4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, J=4.0 Hz, 1H), 8.15 (br. s, 1H), 7.15 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 5.20-5.10 (q, 1H), 3.62-3.55 (m, 8H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (d, J=2.4 Hz, 2H), 1.43-1.41 (d, J=8.0Hz, 3H).
358	D		397.4	2.45	
359	D		423.4	2.67	
360	D		431.4	2.63	
361	D		405.3	2.37	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H) 및 1.64 - 1.15 (m, 4H) ppm
362	D		433.3	2.63	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.43 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.61 - 1.33 (m, 6H) 및 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
363	D		431.3	2.88	
364	D		457.3	3.11	
365	D		465.3	3.03	
366	A	A	439.2	2.74	
367	B		467.3	2.99	
368	D		446.3	2.81	
369	D		431.3	2.85	
370	D		412.4	2.41	
371	D		412.2	1.78	
372	B	B	424.2	1.87	
373	B	D	398.2	1.69	

[3645]

374	D		384.2	1.61	
375	B	B	412.2	1.8	
376	B		327.14	1.46	
377	D		313.33	1.38	
378	D				(300 MHz, DMSO-d ₆) : 12.35 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.72 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 7.10 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 3H).
379	B	A	361.3	2.3	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 4.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 1H) 및 2.37 - 2.23 (m, 1H) ppm
380	B		347.3	2.27	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H) 및 2.48 - 2.31 (m, 1H) ppm
381	A	A	439.3	2.72	
382	A	A	453.3	2.86	
383	A	A	507.3	3.01	
384	A		439.3	2.72	
385	A		453.3	2.82	
386	A		465.3	2.9	
387	B		507.2	2.49	
388	D		453.4	1.84	
389	A	A	425.3	1.8	
390	A	A	467.3	2.1	
391	A	A	451.3	1.9	
392	A	A	493.5	2.3	
393	A	A	439.3	1.8	
394	A	A	453.3	1.9	
395	A	A	429.3	1.9	
396	A	A	433.3	1.7	
397	A	A	375.36	2.21	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18 - 2.15 (m, 1H) 및 1.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
398	A	A	411	1.7	
399	A		425	1.8	
400	B		439	1.9	
401	B		437	1.9	
402	B		453	2.1	
403	B		465	2.1	
404	D		439	2	
405	B		411	1.7	
406	D		453	2.1	
407	D		425	1.8	
408	D		439	1.9	
409	B		437	1.9	
410	B		439	2	
411	A	A	361.4	1.94	
412	A	A	376.4	3.53	
413	D		361.3	2.41	
414	A	A	361.3	2.46	

[3646]

415	D		387	1.5	
416	A	A	361.3	1.56	
417	A	A	375.3	1.68	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.13 - 1.85 (m, 4H), 1.66 - 1.52 (m, 1H) 및 1.40 - 1.20 (m, 1H) ppm
418	A		421.37	1.79	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 13.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 13.05 (s, H), 9.30 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 6.83 (s, H), 6.72 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76(m, 1H) 3.46 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 및 -0.00 (TMS) ppm
419	A	A	449.39	2.08	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 13.08 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.91 (s, H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76(m, 1H) 3.46 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (dd, 4H), 1.47 (m, 2H), 0.86 (t, 3 H), 및 -0.00 (TMS)
420	D		461	2.83	
421	B		447	1.8	
422	D		433	1.8	
423	D		425	2	
424	D		447	1.8	
425	A	A	419.21	2.13	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H) 및 1.47 - 1.34 (m, 4H) ppm
426	A	A	419.5	2.53	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 및 1.56 - 1.23 (m, 4H) ppm
427	D		432.4	2.69	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H) 및 1.60 - 1.32 (m, 4H) ppm
428	A	A	439.4	2.71	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (brs, 2H) 및 1.49 - 1.39 (m, 4H) ppm
429	B		403.4	2.57	
430	A		418.5	2.57	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 4H), 6.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H) 및 1.74 - 1.53 (m, 7H) ppm
431	A		432.4	2.77	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 4H) 및 1.55 - 1.45 (m, 2H) ppm
432	D		419.4	2.85	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 4H) 및 1.43

[3647]

					(d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
					¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H) 및 1.52 - 1.36 (m, 4H) ppm
433	A	A	403.4	2.41	
434	A	A	389.4	1.6	
435	A	A	403.4	1.8	
436	A		417.4	1.9	
437	D		431.4	2	
438	A	A	418.4	1.7	
439	A	A	432.4	1.8	
440	A	A	405.4	1.8	
441	B		419.4	1.9	
442	B		433.4	2.1	
443	A	A	461.3	1.8	
444	A	A	445.4	1.7	
445	A		429.4	1.9	
446	D		448.4	1.7	
447	D		449.3	2	
448	D		469.3	1.9	
449	B		419.4	1.7	
450	B		431.4	1.7	
451	B		415.4	1.8	
452	A	A	403.14	1.2619 75	
453	A	A	419	1.1784 28	
454	A	A	439.11	1.5486 67	
455	A	A	418.16	1.6900 93	
456	A	A	432.17	1.5181 83	
457	A	A	403.22	1.57	
458	A	A	418.16	0.76	
459	A	A	432.17	1.46	
460	A	A	389.14	2.01	
461	A	A	389.14	2.05	
462	B	A	403.15	2.24	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.17 (m, 5H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H) 및 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
463	D	A	475.2	2.26	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.27 - 1.45 (m, 12H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), -0.00 (s, H) ppm
464	A	A	435.14	2.03	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.2-2.1(m, 1H), 1.85-2.0(m, 1H), 1.72-1.57(m, 4H), 0.95(t, 3H)
465	B		435.14	2	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.25(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.17(m, 1H),

[3648]

					2.14(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.66-1.60(m, 1H), 1.21(d, 6H).
					DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.4(m, 1H), 3.75(d, 1H), 3.4(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.9(s, H), 2.10-1.9(m, 2H), 1.8-1.65(m, 2H).
466	B		407.12	1.85	
467	D		431.4	1.6	
468	B		391.3	1.6	
469	D		465.3	2.3	
470	D		479.3	2.3	
471	A		375.3	1.6	
472	B		405.3	1.6	
473	B		431.3	1.6	
474	D		446.3	1.4	
475	D		461.3	2.6	
476	B		391.3	2.6	
477	D		419.4	2	
478	B		431.3	1.6	
479	D		479.3	2.3	
480	A		375.3	1.6	
481	B		405.3	2.2	
482	A		431.3	1.6	
483	D		446.3	1.4	
484	B		461.3	2.6	
485	B		371.46	1.89	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.09 (s, H), 9.3 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.5(d, 1H), 4.43-4.05 (m, 1H), 4.29 (s, H), 3.88 (d, 2H), 3.34 - 3.08 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.91 1.56 (m, 3H), 0.00 (TMS)
486	B		401.48	1.87	
487	B		443.9	1.97	
488	D		415.5	1.9	
489	A		413.51	2.12	
490	A	A	385.43	1.7	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.29 (d, 1 H), 4.04 (d, 1H), 3.80 - 3.32 (m, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.55 - 1.24 (m, 2H) 및 -0.00 (TMS) ppm
491	A		415.43	1.7	
492	B		457.49	1.79	
493	A	A	429.46	1.74	
494	B		427.52	1.92	
495	B		401.48	1.83	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.44 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.9(dd, 1H) 3.76 (dd, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 3.47 -(s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 및 -0.00 (TMS) ppm
496	B		439.3	1.8	
497	A	A	403.3	1.7	
498	A		419.3	1.9	
499	A	A	432.5	1.8	
500	A	A	357.62	1.62	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.66 (d, 1 H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (d, H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.28 (s, H), 1.06 (t, J

[3649]

					= 7.0 Hz, H) 및 0.00 (TMS) ppm
501	B		341.38	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.96 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.03 - 1.86 (m, 4H), 1.64 (t, 1H), 1.36 (t, 1H) 및 -0.00 (TMS) ppm
502	A	A	409.3	2.6	
503	A		361.2	2.17	
504	B	A	403.3	2.85	
505	B		497.72	3.05	
506	A	A	418.5	2.09	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 4.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qn, J = 6.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16 Hz, 3H) 및 2.12 - 1.67 (m, 6H) ppm
507	A	A	390.42	1.69	
508	D		397.37	1.59	
509	A	A	404.45	1.67	
510	D		343.39	0.65	
511	D		343.42	1.29	
512	D	B	361.3	2.36	
513	B	A	377.46	1.89	
514	A	A	418.78	1.26	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 2H) 및 -0.00 (TMS) ppm
515	D		463.5	2.47	1H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.26 (s, CDCl ₃), 6.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, J = 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H) 및 1.40 - 1.22 (m, 9H) ppm
516	B		419.4	1.91	
517	B		448.54	2.26	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 2H) 및 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
518	D		445.6	3.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 및 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
519	B		417.49	2.95	
520	D		445.58	2.26	
521	B		417.53	2.34	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H) 및 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
522	D		375.46	1.68	
523	D		389.54	1.72	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H)

					및 1.75 - 1.48 (m, 4H) ppm
524	A	A	362.48	1.95	
					1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) 및 1.45 (m, 1H) ppm
525	A	A	421.52	1.48	
526	B	A	421	2.36	
527	D	D	435.1	2.49	
528	B	D	447.1	2.64	
529	B	D	433.1	2.45	
530	D	B	447.1	1.93	
531	B	A	445.1	2.56	
532	B	A	441	2.4	
533	B	A	467	2.4	
534	B	A	406	1.96	
535	B	D	434.1	2.17	
536	B	D	448.1	2.34	
					1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H) 및 1.23 - 1.15 (m, 1H) ppm
537	A	A	435.54	1.56	
					1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 2.80 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 2H) 및 0.96 - 0.85 (m, 3H) ppm
538	A	A	419.55	1.61	
539	B	A	403.44	2.13	
540	A	A	361.5	1.43	
541	A	A	390.46	2.43	
542	B	B	361.37	1.42	
543	A	A	417.44	2.52	
544	D	A	389.42	1.94	
					1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.35 (m, 8H), 1.17 (s, 3H) 및 0.00 (TMS) ppm
545		A	376.46	375.13	
					1H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 9.60 (s, H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, H), 8.09 (d, J = 3.3 Hz, H), 8.04 (s, H), 7.28 (s, H), 5.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.45 - 4.42 (m, H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, H), 2.98 (s, H), 2.90 (d, J = 0.5 Hz, H), 2.72 (d, J = 12.9 Hz, H), 2.62 (d, J = 6.3 Hz, H), 2.40 (s, H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.86 - 1.72 (m, H), 1.62 (s, H), 1.27 (s, H) 및 1.22 (s, H) ppm
546		A	419.49	418.17	
					1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 - 1.06 (m, 3H) ppm LCMS
547		A	403.22	3.99	
548		A	419.46	2.82	
549		A	432.5	2.6	

550		A	449.48	448.18	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 및 -0.00 (TMS) ppm
551		A	463.51	462.19	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43 - 2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (M, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 6H) 및 0.00 (TMS) ppm
552		A	376.23	2.22	CD3OD: 8.7(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.25(d, 1H), 4.37(t, 1H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.4(s, 3H), 2.55(dd, 1H), 2.23-2.1(m, 2H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.7-1.4(m, 3H), 1.35-1.25(m, 1H), 0.00(TMS)
553	A	A	390.35	2.05	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 4H) 및 1.37 (m, 오염 물질) ppm
554	C	B	390.41	2.3	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H) 및 1.74 - 1.36 (m, 4H) ppm
555	C	A	375	1.93	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H) 및 1.48 - 1.39 (m, 4H) ppm
556	C	A	446.8	2.8	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 5H) 및 1.43 - 1.35 (m, 4H) ppm
557		A	452.6	2.8	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H) 및 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm
558	A	A	376.2	2.49	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H) 및 1.86 - 1.76 (m, 1H) ppm
559	A	A	389.8	2.27	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H) 및 1.68 - 1.54 (m, 3H) ppm
560	C	D	418.46	3.21	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.35 (m, 7H) 및 1.04 - 0.99 (m, 3H) ppm
561	B	A	418.41	2.73	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.32 (m, 7H) 및 1.00 (m, 3H) ppm
562 (거울상이성질체 1)	C	A	376.43	8.62	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 1.90 - 1.33 (m, 8H) 및 1.15 (s, 3H) ppm

[3652]

563 (거울상이성질 체 2)	A	A	376.43	11.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.25 (m, 8H) 및 1.16 (s, 3H) ppm
564	C	A	445.7	1.91	
565	B	A	376.39	2.43	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, J = 8.3 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H) 및 1.82 - 1.70 (m, 1H) ppm
566	A	A	376.4	2.34	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H) 및 1.81 - 1.70 (m, 1H) ppm
567	A	A	404.42	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H) 및 1.53 - 1.42 (m, 1H) ppm
568	C	D	432.46	3.08	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (qn, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H) 및 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
569	C	D	432.48	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 4H), 4.75 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 1H) 및 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
570	A	A	419.42	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H) 및 1.43 - 1.15 (m, 3H) ppm
571 (부분입체이성 질체 1)	A	A	376.41	1.97	CD3OD: 8.69(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.33(d, 1H), 4.62(m, 1H), 2.0-1.6(m, 8H), 1.35(s, 3H)
572 (부분입체이성 질체 2)	A	A	376.42	2.39	CD3OD: 8.78(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(d, 1H), 4.8(m, 1H), 2.25-1.95(m 2H), 1.80-1.60(m, 4H), 1.45-1.3(m, 2H), 1.3(s, 3H)
573		A	419.42	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 10.28 - 10.00 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H) 및 1.52 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm
574		A	448.41	2.99	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 3H) 및 1.27 (m, 1H) ppm
575		A	404.38	3.12	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz,

[3653]

					1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 3H) 및 1.31 - 1.23 (m, 1H) ppm
576		A	403.4	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 - 1.06 (m, 3H).
577		A	405.4	1.95	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H) 및 1.69 - 1.60 (m, 1H) ppm
578	A	A	390.41	2.82	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H) 및 1.51 (m, 3H) ppm
579		A	390.36	2.92	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.52 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 3H) 및 1.51 (m, 3H) ppm
580		A	376.44	2.28	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.88 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J=1H), 8.26 (d, H), 4.53 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 7H), 1.69 (m, 1H), 0.0(TMS).
581		A	390.42	3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.80 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 2.17 - 1.75 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.00(TMS)
582		A	404.43	3.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 2.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H) 및 1.24 (s, 3H) ppm
583		A	418.45	1.65	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3(m, 2H), 4.1(m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.75-3.50(dd, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.35-2.15(m, 2H), 1.95-1.85(m 1H), (1.65(dd, 3H), 0.00(TMS) ppm
584		A	483.44	2.52	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.45 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H) 및 2.08 (s, 2H) ppm
585		A	418.41	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.80 ? 8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3, 1H), 8.27 ? 8.23 (m, 1H), 4.49 ? 4.42 (m, 1H), 2.43 ? 2.34 (m, 1H), 2.09 (d, J = 6.2, 1H), 1.98 ? 1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, J = 11.3, 3.8, 3H).
586	A	A	418.38	2.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.93 ? 8.85 (m, 2H), 8.93 ? 8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.30 (d, J = 2.3, 1H), 8.19 (d, J = 5.0, 1H), 5.26 ? 5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.3, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, J = 6.6, 3.3, 1.6, 118H), 2.11 (dd, J = 8.0, 5.8, 2H), 1.80 (tdd, J = 21.2, 18.9, 11.6, 8H), 1.63 ? 1.54 (m, 3H), 0.86 (q, J = 7.4, 4H)
587	A	A	421.4	1.56	
588	A	A	421.4	1.56	
589		A	427.42	1.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 11.99 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77

[3654]

					(m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 1H) 및 1.49 - 1.37 (m, 1H) ppm
590		C	433.37	2.09	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.56(m, 3 H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.25(d, 6H), 0.00 (s, H) ppm
591	A	A	433.41	2.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H) 및 1.54 - 1.28 (m, 3H) ppm
592		A	463.42	2.52	¹ H NMR (300 MHz, 메탄올-d ₄) Shift 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.41 Hz, 1H), 1.84 - 2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12 - 1.47 (m, 3H)
593		A	418.21	1.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H) 및 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm
594	A	A	427.37	1.61	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 11.86 - 11.77 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H) 및 1.51 - 1.35 (m, 1H) ppm
595	A	A	405.37	1.65	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H) 및 1.48 - 1.35 (m, 1H) ppm
596	A	A	402.34	2.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 3H) 및 1.51 - 1.36 (m, 2H) ppm
597	C	A			H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H) 및 1.70 - 1.58 (m, 5H) ppm
598	A	A	432.41	1.83	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.00 (TMS) ppm
599	A	A	446.46	2.28	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.03 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.46 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 및 -0.00 (TMS) ppm
600	A	A	460.46	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.14 (s, H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.61 (s, H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s,

[3655]

					3H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, H), 2.15 (dd, J = 3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 및 -0.00 (TMS) ppm
601	A	A	490.47	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) 8.88 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.02 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.38 (m, H), 3.32 - 3.23 (m, 4H), 3.24(s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 및 -0.00 (s, H) ppm
602	A	A	472.42	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.41(m, 1H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 0.44 - 0.40 (m, 2H) 및 0.00 (s, H) ppm
603	A	A	434.2	1.54	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.71 (s, 2H) 및 1.48 (s, 1H) ppm
604	A	A	461.2	1.79	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 1H) 및 1.14 (s, 3H) ppm
605	C	C	391.07	1.425	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.72 - 8.57 (m, 3H), 8.35 - 8.32 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 2.29 (s, 1H) 및 2.12 - 2.06 (m, 2H) ppm
606	A	A	432.15	1.62	
607	C	C	433.18	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 3H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.76 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H) 및 2.15 - 1.83 (m, 6H) ppm. 2.05 및 2.03 (아세틸 로타머, 2 개의 숨겨진 s, 3H)
608	A	A	433.36	2.88	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.91 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.23 (m, 5H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 및 0.00 (TMS), ppm
609	A	A	433.32	2.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68(s, 1H), 8.64 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), , 4.71 - 4.63 (m, 1H), 3.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 및 0.00 (TMS) ppm
610	A	C	449.42	1.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H) 및 1.42 - 1.17 (m, 3H) ppm
611	A	A	447.4	1.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 17.1

[3656]

					Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.67 (q, J = 13.4 Hz, 1H) 및 1.45 - 1.22 (m, 3H) ppm
612	A	A	418.37	4.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.92 - 1.35 (m, 8H) 및 0.93 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm
613	A	A	388.13	1.82	
614	A	A	459.35	3.06	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (s, 2H) 및 1.48 (s, 1H) ppm
615	A	A	378.3	3.59	
616	C	C	378.3	3.74	
617 (부분입체이성질체 1)	A	A	386.35	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.15 (s, H), 9.58 (s, 1H), 9.49 (d, J = 6.4 Hz, 11H), 9.23 (s, H), 8.59 (s, H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.5-1.2 (m, 2H), 및 -0.00 (s, H) ppm
618 (부분입체이성질체 2)	A	A	386.34	3.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.16 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.06 (s, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 4H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 및 0.00 (s, H) ppm
619	A	A	446.23	2.23	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.2, 17.9 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.70 (d, J = 11.3 Hz, 2H) 및 1.43 - 1.35 (m, 1H) ppm
620	B	A	400.41	1.92	
621	A	A	445.45	2.39	
622	A	A	431.42	2.46	
623	A	A	435.4	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.60 (m, 3H), 4.37 - 4.20 (m, 3H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.17 - 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 1H) 및 1.85 - 1.60 (m, 3H) ppm
624	A	B	378.15	2.49	MeOH d4 8.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.6 (dt, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (bd, 1H); 2.05 (bd, 1H); 1.8 (dr, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.4 (m, 2H).
625	A	A	378.34	2.42	MeOH d4 8.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.6 (dt, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (bd, 1H); 2.05 (bd, 1H); 1.8 (dr, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.4 (m, 2H).
626	A	A	390.39	4.05	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28(CDCl3), 6.8 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 4H), 1.8 - 1.50 (m, 7H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm
627 (부분입체이성질체 1)	A	A	388.36	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28(s, CDCl3), 6.75 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (qn, J = 4.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1pp
628 (부분입체이성질체 2)	A	A	388.37	3.65	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.62 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.34 (3, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.28(s, CDCl3), 6.03 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 2.29 -

					2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.21 (m, 3H), ppm
629	A	A	446.23	4.45	
630	A	A	390.36	3.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 2.66 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 3H) 및 1.57 - 1.44 (m, 4H) ppm
631	A	A	378.15	3.1	
632	A	A	378.15	2.97	
633	A	A	473.42	3.25	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.30 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H) 및 1.59 - 1.26 (m, 3H) ppm
634	A	A	433.21	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 2H) 및 1.76 - 1.29 (m, 4H) ppm
635	A	A	459.38	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.25 (m, 4H) 및 1.59 (s, 3H) ppm
636	A	A	473.4	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.9 Hz, 2H) 및 1.83 - 1.23 (m, 8H) ppm
637	A	A	474.43	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H) 및 1.59 - 1.44 (m, 2H) ppm
638	A	A	459.37	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 5H) 및 1.75 - 1.41 (m, 4H) ppm
639	C	C	472.46	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 6H) 및 1.74 - 1.30 (m, 4H) ppm
640 (부분입체이성질 체 1)	A	A	447.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H) 및 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
641 (부분입체이성질 체 2)	A	A	447.41	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H) 및 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
642	A	A	433.38	3.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H),

[3658]

					8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H) 및 1.77 - 1.36 (m, 7H) ppm
643	A	A	404.36	3.3	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 3H) 및 1.36 (s, 3H) ppm
644	C	C	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.59 (s, 3H) 및 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
645	A	A	418.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 6H), 1.58 (m, 3H) 및 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
646	A	A	392.35	3.35	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 4.4-4.3(s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, H), 2.50(qn, J = 1.7Hz DMSO), 1.99 (s, 1H), 1.91 (d, J = 3.6 Hz, H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
647	A	A	474.4	3.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 2.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 10.2 Hz, 2H) 및 1.70 - 1.32 (m, 4H) ppm
648	A	A	489.38	3.67	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.9, 5.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.06 - 3.54 (m, 7H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.19 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 3H) 및 1.69 - 1.24 (m, 5H) ppm
649	A	A	475.37	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 4.4, 6.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.21 - 3.50 (m, 5H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 5H) 및 1.72 - 1.27 (m, 4H) ppm
650	A	A	461.38	3.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.37 (m, 4H) 및 1.15 (s, 6H) ppm
651	A	A	473.41	4.1	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 4.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 4H) 및 1.73 - 1.37 (m, 8H) ppm
652	A	A	459.41	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H) 및 1.79 - 1.35 (m, 4H) ppm
653	A	A	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 7H) 및 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
654	B	B	411.37	2.87	
655 (부분입체이성질체 1)	A	A	376.39	3.93	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 10.63 (s, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 12.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H),

[3659]

					8.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (dq, J = 3.9, 15.7 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 5H) 및 1.22 (td, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H) ppm
656 (부분입체이성질체 2)	A	A	376.38	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 9.54 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 4.5, 14.9 Hz, 2H) 및 1.68 - 1.57 (m, 5H) ppm
657	C	C	394.41	2.97	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H) 및 1.21 (s, 1H) ppm
658	A	A	459.29	3.5	
659	A	A	445.21	3.41	
660	A	A	445.21	3.35	
661	A	A	395.17	2.13	
662	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 4.8, 12.7, 12.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H) 및 1.66 - 1.41 (m, 2H) ppm
663	A	A	445.34	2.64	
664	A	A	431.26	2.48	
665	A	A	431.26	2.53	
666	D		428.3	2.6	
667	D		414.5	1.4	
668		A	429.3	3.51	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H) 및 1.50 - 1.38 (m, 1H) ppm
669	A	A	386.08	2.26	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 2H) 및 1.49 - 1.40 (m, 1H) ppm
670	C	C	559.42	3.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 및 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
671	C	C	531.4	3.14	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 및 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

[3660]

표 2

도 4a 내지 도 4w, 및 도 5a 내지 도 5c의 화합물들의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터

화합물 번호	IC ₅₀	EC ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
672	A	A	432.28	3.83	
673	A	A	448.28	3.81	
674	A	A	405.15	3.16	
675	C	C	428.32	2.2	
676	A	A	445.34	2.45	
677	A	A	404.38	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H) 및 1.26 (s, 3H) ppm
678	A	A	388.44	3.13	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (dd, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 2H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 3H) 및 1.35 (s, 3H) ppm
679	A	A	471.06	3.28	
680	A	A	471.19	3.31	
681	A	A	447.5	3.65	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.39 (m, 4H) 및 1.34 (d, J = 8.3 Hz, 6H) ppm
682	A	A	473.49	3.96	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.41 (m, 4H) 및 1.36 (d, J = 8.6 Hz, 3H) ppm
683	A	A	417.49	3.85	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.02 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 1H) 및 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
684	A	A	429.49	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.72 - 1.27 (m, 5H) 및 0.88 - 0.70 (m, 4H) ppm
685	A	A	431.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 2.3, 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.27 (m, 3H) 및 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
686	A	A	443.49	3.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 2H) 및 0.63 - 0.55 (m, 2H) ppm
687	A	C	450.2	3.43	

[3661]

688	A	A	475.41	4.65	
689	A	A	445.47	3.7	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.35 (m, 4H), 1.18 - 1.14 (m, 2H) 및 0.99 - 0.86 (m, 2H) ppm
690	A	A	469.47	3.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H) 및 1.47 - 1.35 (m, 1H) ppm
691	A	A			
692	A	A	420.3	3.13	
693	A	A	448.32	3.51	
694	A	A	420.3	2.94	
695	A	A	448.32	3.3	
696	A	A	390.42	3.29	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 2.26 - 2.02 (m, J = 10.7 Hz, 3H), 2.00 - 1.69 (m, J = 32.8, 20.4 Hz, 4H), 1.68 - 1.21 (m, 5H).
697	A	A	447.49	3.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 1H) 및 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
698	A	A	447.48	3.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.35 - 1.22 (m, 2H) 및 0.93 (s, 3H) ppm
699	A	A	461.51	4.18	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.28 (m, 4H) 및 0.91 (d, J = 4.5 Hz, 6H) ppm
700	A	A	433.49	4	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H) 및 1.36 - 1.19 (m, 4H) ppm
701	A	A	457.48	4.03	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 2.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 3H) 및 1.70 - 1.22 (m, 4H) ppm
702	A	A	443.46	3.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.41 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 2.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 13.2 Hz, 2H) 및 1.70 - 1.27 (m, 4H) ppm

[3662]

703	A	A	417.52	3.66	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H) 및 1.73 - 1.36 (m, 4H) ppm
704	A	A	457.56	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 4H) 및 1.67 - 1.33 (m, 8H) ppm
705	A	A	403.49	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 2.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 2H) 및 1.65 - 1.25 (m, 4H) ppm
706	A	A	458.53	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 4H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H) 및 1.66 - 1.29 (m, 4H) ppm
707					
708	A	A	432.5	3.49	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.72 (m, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.40 - 1.13 (m, 2H) 및 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
709 (거울상이성질 체 1, 710 참조)	A	A	390.46	4.11	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 2.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.84 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H) 및 0.92 - 0.85 (m, 3H) ppm
710 (거울상이성질 체 2, 709 참조)	A	A	390.47	4.02	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 10.15 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 3H) 및 1.01 - 0.90 (m, 3H) ppm
711	C	C	503.52	2.91	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 - 8.31 (m, 2H), 5.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.84 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 14.1 Hz, 3H), 3.26 - 3.03 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.40 - 2.13 (m, 3H), 2.02 (d, J = 32.7 Hz, 4H), 1.82 - 1.46 (m, 3H).
712	A	A	402.47	3.98	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.98 - 5.84 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 12.3 Hz, 1H) 및 1.28 - 1.16 (m, 2H) ppm

[3663]

713	A	A	402.49	4.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.86 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 3H) 및 1.65 - 1.35 (m, 5H) ppm
714	A	A	435.34	3.3	
715	A	A	491.39	3.68	
716	A	A	477.37	3.75	
717	A	A	436.48	3.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.72 - 1.41 (m, 5H) 및 1.31 - 1.19 (m, 2H) ppm
718	A	A	436.49	3.6	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.71 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H) 및 1.59 - 1.45 (m, 4H) ppm
719	A	A	443.5	4.07	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 4H), 7.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 1.22 (m, 8H), 0.91 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.31 (m, 2H) 및 0.20 - 0.10 (m, 2H) ppm
720	A	A	459.5	3.99	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 2H), 4.42 - 4.08 (m, 3H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 3H) 및 2.12 - 1.19 (m, 9H) ppm
721	A	A	417.5	3.93	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.20 (m, 8H) 및 0.98 (t, 3H) ppm
722	A	A	447.52	4.11	H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 9.50 - 9.45 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.81 (qn, J = 6.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 및 -0.00 (s, 1H) ppm
723	A	A	445.5	4.03	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.26 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)
724	A	A	428.45	3.69	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 4.02 - 3.84 (m, J = 11.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.23 (m, 4H).

[3664]

725	A	A	446.48	2.47	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 2.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.24 (m, 4H).
726	A	A	443.53	3.92	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.41 - 1.01 (m, 14H).
727	A	A	457.51	4.04	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 2.39 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.24 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 6H), 1.04 - 0.94 (m, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.75 - 0.62 (m, 1H).
728	A	A	459.56	4.17	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, J = 11.6, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.83 (m, J = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.82 - 1.15 (m, 4H), 1.01 (s, 9H).
729	A	A	486.54	2.78	
730	A	A	488.52	3.82	
731	C	C			(400MHz, DMSO-d ₆): 12.33 (br s, D ₂ O 로 교환함, 2H), 8.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.27(d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.47(d, J=7.2Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.63-1.39 (m, 4 H).
732	A	A			(400MHz, CDCl ₃):12.33(s, 1H), 8.75(d, J=2.4Hz,1H), 8.28(d,J=2.4Hz,1H), 8.18(s,1H), 8.12(d, J=4Hz,1H), 7.49(d,J=8Hz,1H),4.3(t,J=5.2Hz,1H),4.04-3.97(m,1H), 3.48-3.43(m,1H),3.38-3.34(m,2H), 2.09-2.0(m,1H),1.95-1.93(m,1H),1.81-1.25(m,7H) .
733	A	A			(400MHz, DMSO-d ₆): 12.33(br s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.27(d, J=2Hz, 1 H), 8.19(s,1H), 8.11(d, J=3.6Hz,1H), 7.39(d, J=6.4Hz, D ₂ O 로 교환함,1H), 4.05(br s, 1H), 2.39(s,1H), 2.14-2.12(m,2H), 1.77-1.61(m,6H).
734	A	A	443.4	3.39	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77 - 3.50 (m, 2H), 2.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.38 (tdd, J = 16.2, 11.9, 4.6 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.61 - 0.49 (m, 1H).
735	A	A	529.46	4.62	
736	A	A	489.4	4.56	
737	A	A	485.44	4.57	
738	A	A	439.37	3.31	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.60 (d, J = 37.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.17 (m, 5H), 0.95 - 0.83 (m, 1H).

[3665]

739	A	C	486.52	2.16	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.65 (d, J = 45.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.28 - 1.25 (m, 16H).
740	A		447.53	3.98	¹ H NMR (300 MHz, MeCD) δ 8.73(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.37(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25(d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.8 (m, 1H), 3.02 - 2.95(m, 2H), 2.86(d, J = 0.5 Hz, 1H), 2.65(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.46(d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.98(m, 1H), 1.9 - 1.8(m, 1H), 1.78 - 1.68(m, 1H), 1.5 - 1.3(m, 2H), 0.95(t, J = 7.3 Hz, 3H) 및 0.0(s, TMS)
741	A		470.46	3.82	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 6H).
742	A		470.49	3.7	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 1H).
743	A	A	419.34	2.86	
744	A	A	419.34	2.61	
745	A	A	447.5	3.8	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98 - 1.39 (m, J = 62.5 Hz, 5H).
746 (사이클로헥실 환의 1-OH 에 대한 부분 입체이성질체 1 의 라세미 혼합물, 755 참조)	A	A	422.48	3.6	
747	A	A	448.48	3.42	
748	A		448.5	3.51	
749	A	A	422.47	3.6	
750	A	A	447.36	3.07	
751	A	A	433.35	2.88	
752	A	A	447.36	2.78	
753	A	A	454.4	3.32	
754	A	C	406.35	3.16	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H).
755 (사이클로헥실 환의 1-OH 에 대한 부분 입체이성질체	A	C	406.35	3.03	

[3666]

2의 라세미 혼합물, 746 참조)					
756	A	A	472.45	2.24	
757	A	A	399.52	3.29	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.28 (m, 4H).
758	A	A	427.4	3.26	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.71 (dd, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.18 (m, 8H).
759	A	A	460.48	2.15	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 7H), 2.47 (s, 1H), 2.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.19 (m, 9H).
760	A	A			(400MHz, DMSO-d ₆): 12.35 (br s, 1H), 8.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29(d,J=2Hz, 1 H), 8.2-8.17(m,2H), 6.97(d,J=6.8Hz, 1H), 4.6-4.54(m,1H),4.5(br s, 1H),3.58-3.48(m,2H),2.57(s,1H),2.33-2.227(m,2H),1.76-1.69(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.43-1.32(m,2H)
761	A	A			(400MHz, DMSO-d ₆): 12.35 (br s, 1H), 8.75(d,J=2.4Hz,1H), 8.29(d,J=2Hz,1H) , 8.2-8.17(m,2H), 6.97(d,J=6.8Hz, 1H), 4.6-4.55(m,1H),4.5(br s, 1H),3.58-3.5(m,2 H),2.56(s,1H),2.33-2.227(m,2H),1.76-1.69(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.43-1.32(m,2H)
762	A	A	406.35	3.23	
763	A	A	406.35	3.06	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 3.38 - 3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H).
764	A	A	420.36	3.2	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 27H), 3.77 (s, 3H), 3.38 - 3.26 (m, 39H), 2.45 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.82 - 1.23 (m, 5H).
765	A	A	453.38	3.34	
766	A	A	449.41	3.4	
767	A	A	487.42	3.56	
768	A	A	486.46	2.24	
769	A	C	415.5	2.75	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.40 (s, J = 20.9 Hz, 1H), 2.26 - 1.85 (m, J = 27.0 Hz, 3H), 1.79 - 1.20 (m, 4H).
770	A	A	469.44	3.22	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 9.0 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.3-2.6 (m, 10H).
771	A	A	472.45	2.21	
772	A	A	455.43	2.97	

[3667]

773	A	A	451.4	3.31	NMR 1H (MeOH-d4): 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.7 (s, 1H), 4.15-4.5 (m, 4H), 3.7 (t, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (t, 2H), 1.2-1.8 (m, 4H).
774	A	C	472.45	2.21	NMR 1H (MeOH-d4): 8.7 (d, 2H), 8.3 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.6-4.0 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (m, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 1.2-1.8 (m, 4H).
775	A	A	435.34	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37 - 0.18 (m, 1H).
776	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37 - 0.18 (m, 1H).
777	C	C	410.32	2.37	
778	A	A	507.53	3.54	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.26 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.70 - 2.56 (m, J = 22.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.41 (m, 4H), 1.33 - 1.11 (m, 2H).
779	A	A	433.42	3.22	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.34 (dd, J = 23.7, 3.9 Hz, 3H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 32H), 3.44 - 2.95 (m, 44H), 2.29 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 4H).
780	A	A	487.36	3.57	
781	A	A	394.32	2.81	
782	A	A	424.5	3.96	
783	A	A	456.39	2.9	
784	A	A	473.41	3.29	
785	A	A	461.44	3.59	
786	A	A	419.34	3.01	
787	A	A	382.399	2.47	(400MHz, DMSO-d6): 12.36 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.71 (d, J=2.4Hz, 1 H), 8.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.25 (s,1H), 8.18 (d,J=4Hz,1H),7.58 (d,J=7.2Hz, D2O 로 교환함,1H), 4.27 (br s,1H), 2.15-2.06 (m,6H), 1.75-1.69 (m,2H).
788	A	A	362.399	2.68	(400MHz, DMSO-d6): 12.34 (s,D2O 로 교환함,1H), 8.72 (d,J=2.4Hz,1H),. 8.28 (d,J=2.4Hz,1H), 8.20 (d,J=2.4Hz,1H), 8.13 (d,J=4.4Hz,1H), 7.5 (d,J=6Hz, exc hanged with D2O,1H), 4.42 (br s, D2O 로 교환함,1H), 4.04 (t,J=3.6Hz,1H), 3. 88 (s,1H), 1.89-1.6 (
789	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.90 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 7H) 및 2.09 - 1.26 (m, 9H) ppm
790	A	A	406.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 14.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.04-1.70 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 및 0.00 (s,

[3668]

					H) ppm
791	A	A	434.38	3.26	
792	A	A	434.38	2.9	
793	A	A	406.5	3.69	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 9.47 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 3H) 및 0.99 (s, 1H) ppm
794	B	A	449.48	3.9	
795	A	A	432.39	3.86	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) d 8.80 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 5.2 (1 H, m), 4.25 (2 H, q), 1.95-1.45 (8 H, m), 1.25 (3 H, s), 1.15 (3 H, t) ppm.
796	A	A	446.45	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H) 및 1.89 - 1.78 (m, 3H) ppm
797	A	A	450.5	3.86	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.73 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 40.1, 10.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 7H), 1.59 - 1.44 (m, 3H), 1.19 (d, J = 10.6 Hz, 3H).
798	A	A	446.34	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H) 및 1.50 (m, 1H) ppm
799	A	A	433.43	3.01	
800	A	A	433.42	2.66	
801 (부분입체이성 질체 1 의 라세미 혼합물, 802 참조)	A	A	461.44	3.35	
802 (부분입체이성 질체 2 의 라세미 혼합물, 801 참조)	A	A	461.44	2.81	
803	A	A	461.44	2.94	
804	A	A	404.3	3.45	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.84 (s, H), 8.61 (s, H), 8.36 (s, H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, H), 5.57 (s, H), 3.5 (1 H, M), 1.97 - 1.3 (m, 8 H), 0.93 (s, 3H), , ppm
805	A	A	403.34	2.98	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.16 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, J = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, H), 1.74 (s, H), 1.44 (s, H).
806	A	A	417.36	3.1	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 9.01 (s, H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.06 - 7.96 (m, H), 3.44 (s, H), 3.42 (d, J = 4.0 Hz, H), 3.41 (t, J = 4.0 Hz, H), 2.19 - 1.66 (m, H), 1.97 (s, H) 및 1.56 (s, H) ppm
807	A	A	431.37	3.24	

[3669]

808	C	A	392.34	2.9	
					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.93 - 8.67 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 0H), 4.78 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.02 - 1.63 (m, 3H), 1.46 (dd, J = 41.3, 11.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H).
809	A	A	392.34	2.9	
					¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 2H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.84 - 5.70 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H), 4.27 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.32 - 2.07 (m, 2H) 및 1.82 - 1.08 (m, 5H) ppm
811	A	A	447.36	3.18	
812	A	A	447.36	2.7	
813	A	A	447.36	2.79	
					¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 9.02 - 8.88 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.29 (s, br 1H), 4.00 - 3.35 (m, 8H) 및 2.17 - 1.27 (m, 10H) ppm
814	A	A			
815	A	A	433.35	2.92	
816	A	A	406.29	3.24	
817	A	A	439.3	1.48	
818	A	A	465.34	1.73	
819	A	A	505.3	1.47	
820	A	A	493.3	2	
					(400MHz, DMSO-d ₆): 12.34 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.76(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J=4Hz, 1H), 7.54 (d, J=6.8Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.59(d, J=3.2Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.27 (br s, 1H), 2.23-2.20(m, 1H), 1.98-1.57(m, 10H)
821	A	A			
					(400MHz, DMSO-d ₆): 12.34 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.73 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.28 d, J=2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15(d, J=3.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.2Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.75(d, J=3.6Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 2.34-1.50 (m, 8H)
822	A	A			
823	A	A	448.39	3.67	
824	A	A	448.39	3.05	
825	A	A	404.3	3.38	
					¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, H), 8.17 - 8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95 - 1.90 (m, H), 1.82 (d, J = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44 - 1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, H) 및 -0.00 (d, J = 1.0 Hz, H) ppm
826	A	A	404.3	3.38	
827	A	A	404.37	2.72	
828	A	A	377.37	1.9	
829	A	A	470.4	2.95	
					MeOD d ₄ : 8.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.3 (d, 1H); 4.5 (dd, 1H); 3.6 (dd, 1H); 3.3 (dd, 1H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (app t, 2H); 1.3 (m, 1H).
830	A	B	392.34	2.98	
					MeOD d ₄ : 8.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.3 (d, 1H); 4.5 (dd, 1H); 3.6 (dd, 1H); 3.3 (dd, 1H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (app t, 2H); 1.3 (m, 1H).
831	A	A	392.34	2.98	

[3670]

832	A	A	376.34	2.94	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 4H); 1.2 (d, 3H).
833	B	A	376.34	2.94	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 4H); 1.2 (d, 3H).
834	A	A	442.37	3.25	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.50 (m, H) 및 -0.00 (TMS) ppm
835	A	A	442.37	2.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, H), 5.22 - 5.17 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 3.80 (td, J = 15.9, 7.4 Hz, H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (s, H), 2.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.70 (t, J = 12.3 Hz, H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 9.9, 12.9 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 11.5, 22.0 Hz, 1H) 및 -0.00 (s, H) ppm
836	A	A	483.39	3.37	
837	A	A	483.39	2.93	
838	A	C	388.37	4.02	
839	A		433.4	3.69	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 0H), 2.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.49 (d, J = 41.9 Hz, 3H).
840	A		438.32	3.68	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.52 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.58 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.19 - 1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.32 (m, 1H) 및 1.31 - 1.12 (m, 2H) ppm
841	A	A	390.5	2.97	(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12.8 (br.s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.68 (br.s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H).
842	A		454.37	3.47	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.8 Hz, 1H) 및 2.08 - 1.35 (m, 8H) ppm
843	A	A	525.43	3.58	
844	A	A	525.43	3.09	
845	A		449.41	3.36	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.14 - 3.79 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.79 - 1.29 (m, J = 62.8 Hz, 4H).
846		A	390.399	2.91	(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12.61 (br.s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.82 (br.s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H).
847		A	389.35	3.79	
848		A	376.399	2.79	(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12.6 (br.s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 3H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 4H), 1.86-1.72

[3671]

					(m, 2H).
849		A	390.399	2.89	(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12.90 (br.s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 9.20 (br.s, ex changed with D ₂ O, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2Hz, 1H) , 3.56-3.49 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 1H).
850		A			(400MHz, DMSO-d ₆): 12.32 (br s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.6 (d, J=6.4Hz, D ₂ O 로 교환함, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.27 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.19-1.67 (m, 5H), 1.36-1.29(m,1H).
851	A	A	483.39	3.6	
852	A	A	483.39	3.05	
853		A	438.36	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 5.05 - 4.30 (m, 2H), 3.08 - 2.74 (M, 1H) 및 2.26 - 0.92 (m, 12H) ppm
854	A	A	454.27	2.64	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.79 (m, 4H), 1.71 - 1.41 (m, 3H) 및 1.36 - 1.05 (m, 2H) ppm
855	A	A	414.35	3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.04 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54 - 3.06 (m, 3H), 2.67 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 1.33 (m, 6H)
856	A	A	424.34	3.63	H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) d 8.85 (q, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (dd, J = 2.3, 21.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (s, H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 4.0, 8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 2.45 - 1.90 (m, 4H), 1.51 - 1.25 (m, 3H) 및 0.00 (s, H) ppm
857	A	A	433.37	3.47	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 27.5, 10.6 Hz, 2H).
858	A	A	490.36	2.78	
859	A	A	424.41	3.8	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 2.21 - 1.60 (m, 8H) 및 0.00 (s, H) ppm
860	A	A	392.34	2.82	MeOD4: 8.75 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.5 (ddd, 1H); 3.65 (d, 1H); 2.35 (s, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.6 (m, 3H); 1.35 (s, 3H).
861	A	A	362.33	2.43	MeOD4 8.55 (dd, 1H); 8.2 (d, 2H); 8.0 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.2 (ddd, 1H); 3.6, (ddd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.4 (s, 2H); 2.2 (m, 1H); 2.1 (m, 2H); 1.8 (m, 1H); 1.4 (m, 3H).
862	A	A	442.44	3.77	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.22 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H, OH), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.14 (m, 2H).
863	A	A	503.42	3.36	
864	A	A	503.42	3.46	

[3672]

865	A	A	517.43	3.57	
866	A	A	416.33	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.53 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, J = 6.8, 4.1 Hz, 3H), 1.67 - 1.33 (m, 4H).
867	A	A	503.35	2.79	
868	A	A	503.35	2.93	
869	A	A	376.28	2.6	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.89 (dd, J = 28.7, 12.9 Hz, 3H), 1.74 - 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 3H).
870	A	A	457	2.84	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.38 - 3.15 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 25.4, 9.8 Hz, 2H), 1.89 - 0.99 (m, 10H).
871	A	A	438.34	2.89	
872	A	A	376.28	2.57	
873	A	A	486.46	2.98	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 3H), 2.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.25 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
874	A	A	486.46	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.95 - 3.76 (m, J = 11.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.53 (ddd, J = 44.1, 27.8, 15.6 Hz, 4H), 1.32 - 1.10 (m, 6H).
875	A	A	401.3	3.01	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H) 및 0.00 (s, H) ppm
876	A	A	489.34	2.99	
877	A	A	489.34	2.75	
878	A	A	374.21	1.64	
879	A	A	483.45	2.35	
880	A	A	427.4	2.97	
881	C	C	389.27	2.03	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H).
882	A	A	401.3	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.26 - 1.98 (m, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H) 및 0.00 (TMS) ppm
883	A	A	457.38	3.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.63 - 8.02 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 62.6, 7.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 60.4 Hz, 4H), 2.47 - 0.73 (m, 15H).

[3673]

884	E	A	471.39	3.74	
885	A	A	420.24	3.09	
886	A	A	454.26	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.69 (m, 4H) 및 1.52 (d, J = 8.7 Hz, 3H) ppm
887	A	C	420.24	3.09	
888 (부분입체이성 질체 1, 889 참조)	A	A	420.36	3.93	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 4H) 및 -0.00 (s, H) ppm
889 (부분입체이성 질체 2, 888 참조)	A	A	420.37	3.94	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 3.7, 13.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H) 및 -0.00 (TMS) ppm
890	A	A	472.42	3.6	
891	A	A	456.4	3.82	
892	A	A	472.41	3.69	
893	A	A	486.42	3.6	
894	A	A	486.44	3.6	
895	A	A	442.42	3.7	
896	A	A	500.42	3.77	
897	A	A	458.42	3.48	
898	A	A	472.42	3.51	
899	A	A	401	3.6	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.22 - 1.91 (m, 4H), 1.82 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.29 (ddd, J = 54.3, 34.3, 10.3 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
900	A	A	413	3.56	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.22 - 1.73 (m, 4H), 1.62 - 1.04 (m, 5H), 0.75 - 0.53 (m, 4H).
901	A	A	442.37	2.97	
902	A	A	472.43	3.41	
903	A	A	472.48	3.65	
904	A	A	472.38	2.72	
905	A	A	472.38	2.61	
906	A	A	472.38	2.67	
907	A	A	486.4	2.88	
908	A	A	457.35	2.53	
909	A	A	499.38	2.62	
910	A	A	486.4	3.02	
911	A	A	506.29	2.57	
912	A	A	460.35	2.79	
913	A	A	456.39	2.98	
914	A	A	486.4	2.79	
915	A	A	456.39	2.98	
916	A	A	500.41	3.1	

[3674]

917		A	454.34	2.54	
918		A	508.34	3.38	
919		A	470.4	1.59	
920		A	384.34	1.74	
921		A	488.38	1.92	
922		A	481.4	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.44 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 1.6, 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 10.2, 4.7 Hz, 2H), 3.54 (qn, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 4H) 및 1.79 - 1.23 (m, 7H) ppm
923		A	499.38	1.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.53 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 2.5, 25.7 Hz, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.29 (m, 3H) 및 1.22 (d, J = 4.8 Hz, 4H) ppm
924		A	403.34	1.77	
925		C	398.35	1.75	
926		A	472.38	2.08	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.44 - 8.38 (m, H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.87 (d, J = 5.1 Hz, H), 4.64 - 4.56 (m, H), 3.38 - 3.19 (m, H), 2.65 (s, H), 2.46 (s, H), 2.42 (s, H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, J = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, J = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H) 및 1.61 (d, J = 12.8 Hz, H) ppm
927		C	420.36	1.8	
928		A	420.36	1.79	
929			431.19	1.82	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, H), 7.64 (s, H), 5.49 (s, H), 5.01 (s, H), 4.95 (s, H), 4.88 (s, H), 4.56 - 4.47 (m, H), 3.53 (d, J = 1.7 Hz, H), 3.35 - 3.17 (m, H), 3.07 (s, H), 2.66 (s, H), 2.36 (s, H), 2.13 (d, J = 9.6 Hz, H), 2.02 - 1.98 (m, H), 1.89 (s, H), 1.83 - 1.77 (m, H), 1.73 - 1.68 (m, H), 1.63 (s, H), 1.49 - 1.42 (m, H), 1.36 (s, H), 1.28 (s, H), 1.20 - 1.07 (m, H) 및 0.01 (d, J = 3.3 Hz, H) ppm
930			417.19	1.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.26 - 8.22 (m, H), 8.15 (s, H), 8.03 - 7.98 (m, H), 7.67 (s, H), 7.62 (s, H), 5.47 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.09 (d, J = 6.6 Hz, H), 5.01 (s, H), 4.88 (s, H), 4.61 (s, H), 4.52 (dd, J = 7.1, 15.2 Hz, H), 4.52 (s, H), 3.72 (s, H), 3.66 (s, H), 3.60 (d, J = 7.1 Hz, H), 3.54 - 3.43 (m, H), 3.34 (s, H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 3.08 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.76 - 2.71 (m, H), 2.13 (d, J = 12.7 Hz, H), 2.01 (d, J = 8.5 Hz, H), 1.83 - 1.76 (m, H), 1.72 - 1.67 (m, H), 1.63 (s, H), 1.42 (s, H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, H), 1.29 - 1.15 (m, H), 0.98 (s, H), 0.83 (s, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.00 (TMS) 및 -0.20 (s, H) ppm
931			494.39	2.04	
932	A	A	416.44	2.93	
933	A	A	453.4	1.5	
934	A	A	476.09	1.92	
935	A	A	478.08	1.89	
936	A	A	460.1	1.76	
937	A	A	474.6	2.02	

[3675]

938	A	A	388.11	1.87	
939	A	A	392.41	2.42	
940			490.1	2.04	
941			472.13	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, J = 2.2 Hz, H), 8.51 - 8.43 (m, H), 8.33 (s, H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.77 (s, H), 4.63 - 4.53 (m, H), 4.15 (d, J = 4.5 Hz, H), 3.98 - 3.90 (m, H), 3.84 (t, J = 5.0 Hz, H), 3.63 - 3.53 (m, H), 3.48 - 3.41 (m, H), 3.21 (s, H), 3.16 (s, H), 3.11 (s, H), 2.82 (s, H), 2.65 (s, H), 2.49 (d, J = 9.8 Hz, H), 2.13 - 1.90 (m, H), 1.86 - 1.72 (m, H), 1.67 (s, H), 1.62 - 1.51 (m, H), 1.33 (dd, J = 6.5, 17.5 Hz, H) 및 -0.00 (TMS) ppm
942			466.2	1.66	
943			456.13	1.92	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 12.44 (s, H), 8.49 - 8.46 (m, H), 8.33 (s, H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, H), 7.31 - 7.25 (m, H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, H), 7.12 (s, H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, H), 4.90 (d, J = 12.9 Hz, H), 4.81 (d, J = 6.3 Hz, H), 4.75 (s, H), 4.69 (s, H), 4.60 (t, J = 11.1 Hz, H), 4.58 (s, H), 4.23 (s, H), 4.06 (d, J = 8.5 Hz, H), 3.72 (s, H), 3.54 (s, H), 3.44 - 3.39 (m, H), 3.32 - 3.25 (m, H), 3.18 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.15 (s, H), 3.08 - 3.07 (m, H), 2.98 (s, H), 2.65 (s, H), 2.47 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.05 (q, J = 11.9 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.91 - 1.83 (m, H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, H), 1.64 (s, H), 1.56 (d, J = 12.6 Hz, H), 1.45 (s, H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.01 - -0.02 (m, H), -0.20 (s, H), -2.49 (s, H) 및 -2.71 (s, H) ppm
944			482.1	1.93	
945	A	A	402.399	2.23	(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, D2O 로 교환함, 1H), 9.18 (br s, D2O 로 교환함, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.01 (d, J=10Hz, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.68 (d, J=9.2Hz, 1H), 1.56-1.22 (m, 5H)
946	A	A	402.399	1.88	(400MHz, DMSO-d6): 12.15 (br s, D2O 로 교환함, 3H), 8.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J=4Hz, 1H), 7.78 (d, J=6Hz, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 2.7-2.65 (m, 2H), 1.72 (d, J=9.6Hz, 1H), 1.58-1.32 (m, 5H)
947	A	A	402.32	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.49 (복합적 m, 2H) 및 1.51 (삼입된 d, J = 10.4 Hz, 2H) ppm
948	A	A	417.36	3.11	
949	A	A	417.29	2.99	
950		A	430.41	3	
951	A	A	431.37	2.98	NMR 1H (MeOH-d6): 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.3-2.1 (m, 6H).
952	A	A	430.83	2.83	
953	A	A	430.43	3.17	
954	A	A	444.36	3.33	
955	A	A	458.37	3.58	
956	A	A	429.53	3.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.13 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (m,

[3676]

					1H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.59 (m, 4H) 및 1.53 - 1.43 (m, 1H) ppm
957	A	A	544.4	3.62	
958	A	A	444.4	3.21	NMR 1H (MeOH-d4): 구조로 결정됨.
959	A	A	431.37	3.21	
960	A	A	431.37	3.24	
961	A	A	431.37	3.05	
962	A	A	431.37	3.09	
963	A	A	445.38	3.39	
964	A	A	445.38	3.16	
965	A	A	415.37	2.9	
966	A	A	415.37	2.9	
967	A	A	415.37	2.64	
968	A	A	415.37	2.72	
969	A	A	415.31	2.94	
970	A	A	431.3	3.16	
971	A	A	431.3	3.01	
972	A	A	415.31	2.94	
973	A	A	415.31	2.95	
974	A	A	416.33	1.79	
975	A	A	415.37	1.82	
976	A	A	415.37	1.72	
977	A	A	399.53	2.17	

[3677]

표 3

도 6a 내지 도 6v의 화합물들의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터

화합물 번호	Cell Flu, MDCK 보호, ATP (모두: IC ₅₀ : uM)(평균 (모두))	Cell 인플루엔자 HA(-) 30 hr A/PR/8 bDNA:BDN A EC ₅₀ uM(평균 (모두))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
979	A	A	385.48	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H) 및 0.00 (TMS) ppm
980	A	A	432.26	2.46	DMSO d6: 12.5 (bs, 1H); 8.75 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.3 (m, 4H); 7.7 (m, 2H); 7.2 (bs, 1H); 4.5 (bs, 1H); 2.7 (s, 3H); 2.3 9dd, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.8-1.2 (m, 8H); 0.8 (t, 3H).
981	A	A	399.25	1.65	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.46 - 8.23 (m, 3H), 4.51 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 5H).

[3678]

982	A	A	399.25	1.64	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.50 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 5H), 2.25 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.02 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.35 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 8H).
983	A	A	486.2	1.83	
984	A	A	376.28	1.58	
985	A	A	439.24	1.94	
986	A	A	458.24	1.66	
987	A	A	401.83	2.12	
988	A	A	401.9	1.99	
989	B	A	474.3	1.45	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H).
990	A	A	429.26	1.92	
991	C	C	429.26	1.96	
992	A	A	526.3	1.99	in MeOH-d ₄
993	A	A	438.21	1.83	
994	A	A	512.3	1.83	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 4.3 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (t, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.3-1.75 (m, 4H).
995	A	A	470.5	2.04	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 0.68 (m, 8H)
996	A	A	470.49	2.23	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.41 (m, 1H), 2.17 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 2H), 1.65 - 0.69 (m, 8H).
997	A	A	526.3	2	
998	C	C	526.3	2	
999	A	A	508.28	2.09	
1000	A	A	476.22	1.86	
1001	A	A	467.27	1.94	
1002	A	A	481.28	2.2	
1003	A	A	526.39	2.29	
1004	A	A	543.41	1.45	
1005	A	A	541.49	1.57	
1006	A	A	526.39	2.25	
1007	A	A	526.39	2.25	

[3679]

1008	A	A	429.45	2.64	CDCI3: 9.6 (m, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (d, 1H); 4.8 (appt, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 5H)
1009	A	A	443.7	2.81	CDCI3: 9.4 (m, 1H); 8.6 (dd, 1H); 8.25 (bs, 2H); 8.0 (d, 1H); 4.8 (appt, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 6H)
1010	A	A	487.29	1.93	CDCI3: 9.6 (m, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (bs, 2H); 8.0 (d, 1H); 4.75 (app t, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 2.7 (m, 1H); 2.26 (app t, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 7H)
1011	A	A	473.28	1.79	
1012	A	C	504.06	2.09	
1013	A	A	486.47	2.52	¹ H NMR (d6-DMSO) 12.10 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 3H), 6.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 1H), 3.41-3.11 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.60-1.37 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 1H)
1014	A	A	441.45	2.07	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.53 - 8.01 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 - 3.68 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.23 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.08 (m, 3H).
1015	A	A	527.47	1.38	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 9.6, 8.6, 2.9 Hz, 4H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 30.8 Hz, 4H), 3.72 - 2.96 (m, 11H), 2.37 - 1.68 (m, 6H), 1.52 - 1.10 (m, 4H).
1016	A	A	468.42	1.68	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.67 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.91 - 2.61 (m, 2H), 2.51 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 4H), 2.23 - 1.81 (m, 4H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 3H).
1017	A	A	429.26	1.84	
1018	A	A	429.26	1.83	
1019	A	A	500.41	1.78	
1020	A	A	514.42	1.91	
1021	A	A	514.42	1.85	
1022	A	A	460.48	1.76	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.23 (ddd, J = 18.1, 10.3, 5.4 Hz, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.20 (m, 4H).

[3680]

1023	A	A	499.45	2.15	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.51 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 (s, H), 4.31 - 4.19 (m, H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 3.6, 11.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.90 (m, 6H), 1.62 (s, H), 1.52 - 1.24 (m, 4H) 및 -0.00 (TMS) ppm
1024	A	A	427.27	2.07	
1025	A	A	427.27	2.04	
1026	A	A	413.26	1.94	
1027	B	A	413.26	1.9	
1028	A	A	414.34	2.36	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.56 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.74 (복합적 m, 9H).
1029	A	A	443.27	1.97	CDCl ₃ : 9.75 (bs, 1H); 8.6 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.5 (m, 3H); 3.1 (m, 1H); 2.75 (bd, 1H); 2.25 (bd, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.4 (d, 3H); 1.25 (t, 3H).
1030	A	A	443.27	1.99	CDCl ₃ : 9.75 (bs, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 2.5 (bd, 1H); 2.1 (bd, 1H); 1.7 (m, 3H); 1.4 (ddd, 1H); 1.2 (m, 6H).
1031	A	A	416.46	1.69	
1032	A	A	510.52	2.1	
1033	A	A	479.39	2.08	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 6.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 3.97 (m, 1H), 3.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 0.88 (m, 4H).
1034	A	A	400.37	2.15	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.58 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.99 - 1.49 (m, 7H).
1035	A	A	444.42	1.81	
1036	A	A	472.5	1.67	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.4 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.15-1.46 (6H).
1037	C	C	470.4	1.72	
1038	A	A	470.4	1.73	

[3681]

1039	A	A	458.43	1.61	¹ H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, H), 7.28 (s, H), 7.11 (s, H), 5.31 (s, H), 4.17 - 4.02 (m, H), 3.78 (s, H), 3.73 (q, J = 7.0 Hz, H), 3.49 (s, H), 2.97 (s, H), 2.90 (s, H), 2.65 (s, H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, H), 1.87 (s, H), 1.29 - 1.21 (m, H) 및 0.93 (d, J = 6.7 Hz, H) ppm
1040	A	A	428.43	1.67	¹ H NMR (300.0 MHz, CDCl ₃) δ 10.54 (s, H), 8.53 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, H), 8.50 (s, H), 8.25 - 8.06 (m, H), 7.30 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.96 (s, H), 5.32 (s, H), 4.95 (d, J = 8.0 Hz, H), 4.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 4.27 - 4.11 (m, H), 4.02 - 3.92 (m, H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, H), 3.51 (s, H), 2.92 (s, H), 2.73 - 2.67 (m, H), 2.45 - 2.37 (m, H), 2.26 (d, J = 10.3 Hz, H), 2.18 (d, J = 3.9 Hz, H), 2.12 (s, H), 2.06 - 1.95 (m, H), 1.89 (s, H), 1.87 (q, J = 3.4 Hz, H), 1.73 (d, J = 8.6 Hz, H), 1.67 (s, H), 1.63 - 1.58 (m, H), 1.33 - 1.26 (m, H), 1.17 (t, J = 11.6 Hz, H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, H), 0.85 - 0.68 (m, H), 0.61 (t, J = 7.0 Hz, H), 0.62 (s, H) 및 0.53 (d, J = 7.2 Hz, H) ppm
1041	A	A	486.46	1.95	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.42 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.75 (ddd, J = 15.3, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.75 (m, 7H), 1.68 - 1.19 (m, 6H).
1042	A	C	457.5	1.31	
1043	A	A			
1044	A	A	454.53	1.91	
1045	A	A	454.4	1.9	
1046	C	C	479.41	2.08	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.35 (m, J = 8.5, 4.9, 1.7 Hz, 3H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 6.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 - 3.98 (m, J = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.44 (m, J = 7.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.70 (m, J = 25.5, 11.7 Hz, 2H), 1.53 - 0.93 (m, J = 33.7, 28.1, 12.8 Hz, 4H).
1047	A	A	501.5	1.65	
1048	A	A	396.41	2.17	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.52 (m, 9H).

[3682]

1049	A	A	440.62	2	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 0H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 2.42 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (buried m, 3H), 1.67 - 1.26 (m, 5H).
1050	A	A	456.57	2.71	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.3, 14.1, 2.7 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 1.72 (m, 5H), 1.48 - 1.10 (m, 5H), 0.98 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 3H).
1051	A	A	456.44	2.6	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.6, 14.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1H), 2.20 - 1.73 (m, 5H), 1.54 - 1.11 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
1052	A	A	456.67	2.75	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 30.6, 15.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.17 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21 - 1.66 (m, 5H), 1.38 (dd, J = 41.1, 29.2 Hz, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1053	A	A	456.27	2.65	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 27.2, 13.6, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.15 - 1.64 (m, 5H), 1.44 (s, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1054	A	A	472.42	2.34	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.75 (s, 1H), 1.54 - 1.21 (m, 5H).
1055	A	A	472.41	2.34	
1056	A	A	486.33	1.89	
1057	A	C	486.4	1.89	

[3683]

1058	A	A	472.43	2.67	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.46 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.17 - 7.91 (m, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.20 (m, 4H).
1059	A	A	495	2.03	
1060	A	A	508	1.42	
1061	A	A	474	1.89	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.5 (s, 1H), 8.15-8.34 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.2-1.5 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).
1062	A	A	458	1.68	
1063	A	A	444	1.91	
1064	A	A	504.5	1.91	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.44 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, H), 8.14 (t, J = 4.5 Hz, H), 8.13 (s, H), 7.98 - 7.94 (m, H), 7.70 (s, H), 7.06 (s, H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, H), 5.49 (s, H), 4.83 (s, H), 4.52 (s, H), 4.22 - 4.09 (m, H), 3.75 (dd, J = 3.8, 11.4 Hz, H), 3.69 (s, H), 3.57 - 3.30 (m, H), 3.26 (s, H), 3.10 (s, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 8.6 Hz, H), 2.36 - 2.33 (m, H), 2.19 (d, J = 12.2 Hz, H), 2.03 (d, J = 10.6 Hz, H), 1.95 - 1.89 (m, H), 1.65 (s, H), 1.61 - 1.52 (m, H), 1.43 - 1.13 (m, H) 및 -0.00 (s, H) ppm
1065	A	A	486	1.96	
1066	A	A	474	1.82	
1067	A	A	474	1.89	MeOH-4 중에서
1068	A	A	474	1.86	MeOH-d ₄ 중에서
1069	A	A	484	1.99	
1070	A	A	400.39	2.15	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.18 - 1.41 (m, 10H).
1071	A	A	400.56	2.15	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.15 - 1.42 (m, 10H).
1072	A	A	537	2.09	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 8.40 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 - 1.80 (m, 6H), 1.56 - 1.22 (m, 4H).
1073	A	A	490	1.99	
1074	A	A	490	2.01	
1075	A	A	458	2.04	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.44 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.2 (q, 2H), 2.2-2.34 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.1 (m, 8H).

[3684]

1076	A	A	473	1.33	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.4 (dd, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 4.4-4.45 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.95 (m, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.25-1.55 (m, 5H).
1077	A	A	474.43	1.68	H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.47 - 8.25 (m, H), 7.98 (s, H), 4.95 (s, H), 4.89 (s, H), 4.82 (s, H), 4.49 - 4.40 (m, H), 4.21 - 4.10 (m, H), 4.01 (s, H), 3.92 (s, H), 3.54 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.44 - 3.30 (m, H), 3.07 (t, J = 1.6 Hz, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 2.65 (s, H), 2.51 (q, J = 12.1 Hz, H), 2.36 - 2.31 (m, H), 2.24 - 2.04 (m, H), 1.99 (s, H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.71 - 1.66 (m, H), 1.61 - 1.45 (m, H), 1.40 - 1.37 (m, H), 1.18 - 1.08 (m, H), 0.19 (s, H), - 0.00 (TMS) 및 -0.20 (s, H) ppm
1078	A	A	481	1.91	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.17-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.2-1.7 (m, 4H), 0.9 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).
1079	A	A	472.37	2.11	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, J = 7.7 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.59 (m, 4H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 5H).
1080	A	A	500	2.01	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.2-1.6 (m, 5H), 1.1 (t, 3H).
1081	A	A	512	1.84	NMR 1H (MeOH-d4): 8.4 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 3H), 4.7 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 2.2-2.3 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.8 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).
1082	B	A	498.35	2.69	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 10.71 (s, 1H), 8.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 0.87 (m, 7H).
1083	A	A	456.2	2.74	1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.33 - 8.21 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.51(4 H), 3.72 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 6H), 1.57 - 1.30 (m, 4H).
1084	A	A	486.46	1.76	
1085	A	A	458.5	2.05	
1086	A	A	444.61	1.87	

[3685]

1087	A	A	458.56	2.04	
1088	C	C	482.46	2.87	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.84 - 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 6H), 1.61 - 1.00 (m, 9H).
1089	A	A	424.69	1.77	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.32 - 9.10 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 5H), 1.70 - 1.33 (m, 4H).
1090	A	A	382.61	1.96	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.47 (m, 7H).
1091	A	A	472.25	1.77	
1092	A	A	472.25	1.77	
1093	A	A	488.19	1.9	
1094	A	A	488.19	1.9	
1095	A	A	514.41	2.33	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, J = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.17 (m, 6H), 1.02 (d, J = 9.4 Hz, 8H).
1096	A	A	456.45	2.01	
1097	A	A	488	1.56	
1098	A	A	460.39	2.38	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.01 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 2.19 - 1.68 (m, 3H), 1.52 - 1.11 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1099	A	A	470.35	2.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.4, 15.2, 2.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.25 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 2.19 - 0.90 (m, 10H).
1100			474	1.55	
1101	A	A	502.5	1.76	

[3686]

1102	A	A	571.14	1.65	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, J = 11.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 23.4, 11.6 Hz, 2H), 1.35 - 1.15 (m, 3H), 0.81 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 6H).
1103	A	A	486	1.72	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 - 0.93 (m, 11H).
1104	A	A	490.43	1.59	¹ H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (s, 5H), 1.48 - 1.14 (m, 6H).
1105	A	A	474.4	1.5	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.5 (s, 1H), 8.25-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (dd, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H).
1106	A	A	502.43	2.35	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.05 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 8H), 1.93 (dd, J = 67.2, 22.0 Hz, 4H), 1.60 - 0.89 (m, 5H).
1107	A	A	502.02	2.38	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.01 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 - 3.44 (m, 1H), 3.28 (d, J = 9.4 Hz, 7H), 2.04 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 25.0, 12.2 Hz, 5H).
1108	A	A	516.71	2.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.65 - 7.90 (m, 4H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.72 - 2.94 (m, 11H), 2.04 (d, J = 30.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 44.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 56.3 Hz, 5H).
1109	A	A	516.41	2.39	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 48.0, 38.1 Hz, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 - 2.81 (m, 11H), 2.21 - 1.68 (m, 5H), 1.32 (d, J = 53.8 Hz, 6H).
1110	A	A	458.5	2.02	
1111	A	A	472.51	1.72	
1112	A	A	472.45	1.73	
1113	A	A	472.45	1.73	

1114	A	A	487.48	1.64	
1115	A	A	521.5	1.5	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.3-8.35 (m, 3H), 6.37-6.7 (tt, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 5H), 2.18-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H).
1116	B	C	445.45	1.64	
1117	A	A	501.56	2.16	
1118	A	A	486.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4): 8.27-8.32 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.4-2.64 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H).
1119	A	A	474.24	1.89	
1120	A	A	490.23	2.01	
1121	A	A	490.23	2.01	
1122	A	A	456.26	1.93	
1123	A	A	456.26	1.93	
1124	A	A	472.25	2.06	
1125	A	A	472.19	2.06	
1126	A	A	474.24	1.89	
1127	A	A	492.08	2.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.30 - 8.05 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (td, J = 6.1, 2.9 Hz, 5H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.21 - 1.66 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 7H).
1128	A	A	458.41	2.87	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.2, 15.1, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 27.0, 11.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.06 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
1129	A	A	444.41	2.59	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.0, 15.0, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35 - 3.94 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 26.7, 11.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.37 (ddd, J = 41.6, 24.7, 8.1 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1130	A	A	444.1	2.6	
1131	A	A	430.07	2.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.8, 15.3, 2.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 28.7, 11.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.55 - 1.09 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[3688]

1132	A	A	486.1	2.46	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 32.6, 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 - 3.92 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.08 (m, 9H), 2.21 - 1.68 (m, 5H), 1.53 - 0.89 (m, 6H).
1133	A	A	488.19	1.88	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.36 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.28 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.20 (m, 4H).
1134	A	A	442	2.3	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 1.5-2.3 (m, 12H).
1135	A	A	484.42	2.32	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.06 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.72 (ddd, J = 33.2, 19.4, 9.2 Hz, 5H), 1.46 - 1.02 (m, 4H).
1136	A	A	417.48	1.99	
1137	A	A	459.52	2	
1138	A	A	345.16	0.55	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 8.56 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 4.37 (s, 6H), 3.21 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.63 - 1.14 (m, 2H).
1139	A	A	472.32	2.06	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.55 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.77 (m, 8H), 1.69 - 1.21 (m, 4H).
1140	A	A	443.53	2.29	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 3.42 (q, J = 11.8, 6.1 Hz, 4H), 2.44 (dt, J = 12.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.81 (m, 7H), 1.75 - 1.46 (m, 3H).
1141	A	A	467.52	1.78	
1142	A	A	403.15	1.7	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.70 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50 - 1.14 (m, 2H) 및 -0.00 (TMS) ppm
1143	A	A	387.06	1.45	
1144	A	A	456.07	1.78	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 - 8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 101.0, 49.9 Hz, 5H), 1.34 (d, J = 29.6 Hz, 3H).

1145	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.18 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.11 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.14 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1146	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.22 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 4H), 2.31 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.16 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1147	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (t, J = 22.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.14 (m, 9H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
1148	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.17 (m, 9H), 1.10 - 0.80 (m, 3H).
1149	A	A	445.51	2.37	
1150	A	A	457.47	2.47	
1151	A	A	461.51	2.15	
1152	A	A	493.5	2.39	
1153	A	A	443.21	1.99	
1154	A	A			1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63 - 8.40 (m, 1H), 8.31 - 8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.25 (m, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 40.0, 12.5 Hz, 2H), 2.13 - 1.16 (m, 8H), 1.00 (q, J = 7.0 Hz, 3H).
1155	A	A	457.28	2.16	
1156	A	A	457.28	2.13	
1157	A	A	443.21	2.11	
1158	A	A	443.41	2.09	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 8.04 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.19 - 1.46 (m, 9H), 1.01 - 0.73 (m, 3H).
1159	A	A	457.22	2.25	
1160	A	A	457.22	2.21	
1161	A	A	360.47	1.68	

[3690]

1162	A	A	430.14	2.5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.8, 3.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.30 (m, 11H).
1163	C	C	470.46	1.58	
1164	A	A	470.46	1.65	
1165	A	A	441.64	2.75	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.70 - 8.02 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 63.2, 7.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.23 - 0.92 (m, 18H).
1166	A	A	455.65	2.96	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.62 - 7.97 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 41.7, 7.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.21 - 0.92 (m, 20H).
1167	C	C	543.6	2.55	
1168	A	C	444.49	1.78	
1169	A	A	486.52	1.74	
1170	A	A	531.57	2.02	
1171	C	A	577.51	2.57	
1172	A	A	501.5	2.16	
1173	A	A	442.29	2.94	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 19.9, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.76 - 1.33 (m, J = 25.6, 14.7 Hz, 11H), 1.19 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H).
1174	C	C	583.52	1.77	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 0H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.1 Hz, 0H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.38 (dt, J = 42.8, 21.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 6H), 3.02 (s, 1H), 2.61 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 5H), 1.86 - 1.27 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
1175	A	A	456.35	2.98	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23 - 3.97 (m, J = 25.1, 15.2 Hz, 1H), 2.05 (bd s, J = 34.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.31 (m, 14H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
1176	A	A	401.17	1.72	
1177	A	A	417.16	1.95	¹ H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.13 - 3.93 (m, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.13 (m, 2H)

[3691]

1178	A	A	430.22	2.5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.35 (m, 10H).
1179	A	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.33 (m, 10H).
1180	A	A	467.46	1.8	
1181	A	A	459.09	2.26	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 3H), 3.49 - 3.30 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 21.2, 9.9 Hz, 3H).
1182	A	A	486.65	2.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.30 - 8.05 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, Hz, 4H), 1.56 - 1.10 (m, 3H).
1183	A	A	416.31	3.04	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.46 (m, 7H).
1184	A	A	416.13	2.26	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.92 (d, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.93 - 1.45 (m, 7H).
1185	A	A	360.15	1.71	
1186	A	A	570.68	1.56	
1187	A	A	444.01	2.61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.08 (ddd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.65 (복합적 m, J = 79.2 Hz, 8H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3692]

1188	A	A	396.24	1.97	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.49 (ddd, J = 27.3, 9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 23.6, 2.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 6.28 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.27 (m, 2H), 2.60 - 1.58 (m, 9H).
1189	C	A	461	4.64	(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12.01 (b s, D ₂ O 로 교환함; 1H), 8.73 (d, J=2 Hz; 1H), 8.23 (d, J=2Hz; 1H), 8.10 (dd, J=13.6, 4.4Hz; 2H), 7.29 (bs, D ₂ O 로 교환함; 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.19 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.70
1190			474.2	2.03	
1191			476.15	2.34	
1192			432.11	2.27	
1193	A	A	500.22	2.04	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.45 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.18 (m, 2H), 5.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.28 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1194	B	A	500.28	2.23	
1195			563.24	2.47	DMSO-d ₆ 중에서 및 D ₂ O 교환
1196	A	A	388.43	1.84	
1197	A	A	415.18	1.96	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.52 (m, 2H).
1198			486.27	1.99	
1199			486.43	2.14	
1200			485.1	2.34	
1201			458.98	2.18	
1202			406.43	1.79	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 7.9, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.41 - 7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 41.7, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 14.2, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.82 - 5.63 (m, 2H), 4.71 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.36 - 1.55 (m, 13H).
1203			490.23	1.99	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.32 - 4.78 (m, 4H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74 - 3.18 (m, 6H), 2.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.75 (m, 7H), 1.48 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 0.95 (m, 4H).

[3693]

1204			457.06	2.04	
1205			417.16	1.77	
1206			429.58	1.94	
1207			431.5	1.94	
1208			429.5	1.85	
1209			456.42	1.88	
1210			472.47	1.75	
1211			486.42	1.88	
1212			396.44	1.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.59 - 8.07 (m, 4H), 7.90 - 7.36 (m, 3H), 6.25 (dt, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.15 (m, 2H), 2.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19 - 1.55 (m, 6H), 1.50 - 1.10 (m, 1H).
1213			480.65	2.16	
1214			411.49	1.74	
1215			460.23	1.91	
1216			444.23	2.15	
1217			430.39	2.26	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.38 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 5.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1218			406.18	1.8	
1219			406.44	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.86 - 8.63 (m, 1H), 8.39 - 7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.27 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.15 (d, J = 48.2 Hz, 6H), 1.93 - 1.17 (m, 4H)
1220			424.44	2.1	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 3H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35 - 1.94 (m, 7H), 1.81 (d, J = 5.5 Hz, 5H).
1221			424.45	2.02	
1222			440.46	2.22	
1223			440.5	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 - 8.01 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35 - 1.56 (m, 13H).

[3694]

1224			461.19	2.46	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qd, J = 17.5, 5.8 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 28.9, 16.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 5H).
1225			517.24	2.99	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 1.32 - 0.95 (m, 5H), 0.84 (s, 9H).
1226			388.5	1.8	
1227			510.23	2.12	
1228			411.67	1.79	MeOD4; 8.5 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.25 (dd, 1H); 7.95 (d, 1H); 4.6 (app d, 1H), 4.25 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.3 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.5 (app d, 1H); 2.2 (m, 4H); 1.7 (m, 2H).
1229			416.42	2.29	¹ H NMR (300.0 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 7H) 및 1.19 (s, 3H) ppm
1230	A	A	443.04	2.48	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.9
1231	A	A	422.5	1.68	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.5 (dd, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.3 (d, 1H), 2.2 (d, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.2-1.6 (m, 4H).
1232	A	A	450.5	1.8	NMR ¹ H (MeOH-d ₄): 8.2 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.2 (m, 4H), 1.3-1.6 (m, 4H).

[3695]

표 4

도 7a 내지 도 7h의 화합물들의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터

화합물 번호	Cell Flu, MDCK 보호, ATP (모두: IC50: uM)(평균 (모두))	Cell 인플루엔자 HA(-) 30 hr A/PR/8 bDNA (모두: EC50: uM)(평균 (모두))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1300	D		334	1.8	
1301					(400 MHz, CDCl ₃): 9.97 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.16 (br. s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 3.45-3.35 (br. 헵프, 1H), 2.95-2.85 (br. 헵프, 1H), 2.6-2.4 (br. 헵프, 3H), 1.98-1.7 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.16 (d, J=5.6 Hz, 3H)
1302	B				(400 MHz, CDCl ₃): 9.95 (br. 헵프, D ₂ O 로 교환함, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.72 (s, D ₂ O 로 교환함, 1H), 3.6-3.4 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.1-2.05 (m, 2H), 1.52 (s, 6H)
1303	D		360	2.6	500MHz, CDCl ₃ : 10.8(br ex,1H), 9.12(d,1H), 8.75(s,1H), 8.45(d,1H), 8.35(d,1H), 7.5(dd,1H), 7.31(d,1H), 7.29(d,1H), 7.24(m,2H), 6.3(d,1H) 5.62(dt,1H), 2.9(m,2H), 2.23(dm,2H), 2.0(m,2H)
1304			360	2.6	500MHz, CDCl ₃ : 10.8(br ex,1H), 9.12(d,1H), 8.75(s,1H), 8.45(d,1H), 8.35(d,1H), 7.5(dd,1H), 7.31(d,1H), 7.29(d,1H), 7.24(m,2H), 6.3(d,1H) 5.62(dt,1H), 2.9(m,2H), 2.23(dm,2H), 2.0(m,2H)
1305			342	2.3	
1306			342	2.3	500MHz MeOD-d ₄ : 8.65(d,1H), 8.42(s,1H), 7.9(d,1H), 7.24(dd,2H), 7.13(m,4H), 6.5(d,1H), 5.65(m,1H), 2.8(m,3H), 2.2(m,1H), 2.08(m,1H)1.9(m,3H)
1307	A	A	380.2	3.52	DMSO d ₆ 12.2 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 7.0 (d, 1H); 5.4 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.4 (bs, 1H); 4.1 (bs, 1H); 1.9-1.6 (m, 6H)
1308			370	2.1	500MHz : MeOD-d ₄ : 8.9(d,1H), 8.4(s,2H), 8.3(d,1H), 7.4(m,1H), 2.1 (m,1H), 1.9(m,2H), 1.8(m,2H), 1.75(m,2H), 1.3(m,6H)
1309			326	2.1	

[3696]

1310			327	0.4	500MHz, MeOD-d4: 8.75(dd,1H), 8.42(s,1H), 8.39(dd,1H), 8.25(d,1H),7.69(d,2H), 7.35(dd,1H), 7.2(d,2H), 4.36(m,1H), 3.40(t,1H), 3.2(m,1H),2.3(m,5H), 2.00(qin,1H), 1.7(m,4H)
1311			328.3	2	
1312	A	A	328.3	2	
1313	D		330.1	2.25	(300 MHz, CDCl ₃) 10.68 (br s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.89-1.31 (m, 7 H)
1314	D		362	2.3	
1315	B		360.2	3.05	(CDCl ₃ , 300 MHz) 8.76 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.89-1.23 (m, 8H)
1316	D				(400 M Hz, CDCl ₃) : 9.16 (s, D ₂ O 로 교환, 1H), 9.07 (d , J = 2.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4 Hz, s 로 변화된 D ₂ O 의 첨가, 1H), 8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.28 (s, D ₂ O 로 교환, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.05-1.00 (q, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H).
1317	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 8.98 (s, D ₂ O 로 교환, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (br. s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.42 (d, J= 6.4 Hz, s 로 변화된 D ₂ O 의 첨가, 1H), 4.20 -4.15 (m, 1H), 2.25 (b r. d, J=11.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (br. d, J=12.4 Hz, 2H), 1.78-1.75 (m, J=13.2 Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H).
1318	A	A	312.1	1.96	H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 10.72 (s, 1 H), 8.85 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.23 - 4.13 (m, 1 H), , 2.22 - 2.18 (m, 2 H), 1.91-1.26 (m, 8 H)
1319	B		327.1	1.5	H NMR (300 MHz, d ₄ 메탄올) 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.15 (m, 2 H), 1.91-1.26 (m, 8 H)
1320	D		360.2	2.3	
1321	D		360.2	2.3	
1322	D		374.2	2.4	
1323	D		362.2	1.5	
1324	D		328.2	2.07	H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 10.84 (s, 1 H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.29 - 8.14 (m, 3 H), 6.13 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 2.15 -1.48 (m, 10 H)

[3697]

1325	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.35 (br. s, D2O 로 교환함, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, s 로 변화된 D2O 의 첨가, 1H), 8.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.84 (br. d, J=6.4 Hz, D2O 로 교환함, 1H), 4.64 (육중선, J=8.0 Hz, 오중선으로 변화된 D2O 의 첨가, J=8.0 Hz, 1H), 2.49-2.19 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).
1326	B				(400 MHz, DMSO - d6) : 12.31 (br. s, D2O 로 교환함, 1H), 8.75 (br. d, J=2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, D2O 로 교환함, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 2.06-2.0 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H).
1327	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.87 (d, J=2.4 Hz, D2O 로 교환함, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4 Hz, s 로 변화된 D2O 의 첨가, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (br. s, D2O 로 교환함, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H).
1328	A	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12.49 (s, D2O 로 교환함, 1H), 10.1 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.29 (br. s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.94 (br. s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.19-2.00 (m, 6H).
1329	D		361.2	1.4	
1330	D		361.2	1.4	
1331	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.30 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).
1332	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 13.11 (s, D2O 로 교환함, 1H), 9.22 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, D2O 로 교환함, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 4H).
1333	D		342	0.25	(d4-메탄올, 300 MHz) 8.88 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 3.89 (dd, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.02 (dd, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.02 (br dd, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)
1334	D		377.1	3.863	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8.64 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.10 (br. d, J=10 Hz, 4H), 1.66-1.42 (m, 4H).

[3698]

1335	D		406.1	3.217	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.39 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, D2O 로 교환함, 1H), 2.25 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.95 (br. t, J=11.6 Hz, 2H), 1.59-1.40 (m, 6H).
1336	D		396.1	5.16	(400 MHz, DMSO-d6) : 8.66 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.8 Hz, D2O 로 교환함, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.95 (br. s, 2H), 1.81 (br. s, 2H), 1.68 (br. d, J=11.2 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H).
1337	A	A	411.2	1.166	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.27-4.20 (br.s, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 8H).
1338	D		376.2	2.13	NMR 1H DMSO-d6: 12.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.4 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 4.8 (bs, 1H), 3.7 (s, 2H), 1.1-1.6 (m, 10H).
1339	D		386.25	2.85	NMR 1H DMSO-d6: 12.7 (s, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.4 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.0-2.3 (m, 14H).
1340	A	A	400.3	3.22	
1341	B		355.4	3.1	
1342	A	A	428.2	2.84	
1343	D		375.3	1.39	(d4-메탄올, 300 MHz) 8.83 (d, 1H), 8.44 및 8.29 (2s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.51 (m, 2 H), 2.84-2.64 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.44 (m, 1 H), 2.15-1.99 (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.36 (m, 1 H)
1344	A	A	413.3	2.9	
1345	A	A	361.2	1.5	
1346	D		361.2	0.7	
1347	B		358.1	2.1	
1348	D		313.2	2.15	
1349	D		313.2	2	
1350	D		313.2	2.08	
1351	B		327.2	2.15	
1352	D		327.2	2.15	
1353	A	A	327.2	2.19	
1354	B	B	342.2	1.6	
1355	D		313.6	1.04	
1356	B		375.15	1.61	
1357	A		347	1.3	
1358	A	A	363.3	1.3	
1359	B		347.3	1.3	
1360	D		367.3	1.4	
1361	A		369.5	1.53	
1362	C	C	361.3	2.1	

[3699]

1363	A	A	481.37	3.56	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 5H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 13.1, 30.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H) 및 2.09 (m, 1H) ppm
1364	A	C	348.11	3.46	
1365	A	A	362.33	3.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.13 (qn, J = 1.5 Hz, H), 1.37 - 1.33 (m, 2H) 및 1.17 - 1.11 (m, 2H) ppm
1366	A	A	362.15	3.6	메탄올 d4 8.7 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.65 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 2.0-1.6 (m, 6H)
1367	A	A			¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6): 12.30 (s, D2O 로 교환함, 1H), 9.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26(d, J=2.4Hz, 1H), 8.22(d, J=4Hz, 1H), 8.17 (s,1H), 7.32(s, D2O 로 교환함, 1H), 3.32 (s,1H), 1.77-1.61(m,8H), 1.30-1.28 (m,2H)
1368	A	A			¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, D2O 로 교환함, 1H), 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29(d, J=2.4Hz, 1H), 8.17(d, J=4Hz, 1H), 8.10(d, J=2Hz, 1H), 6.74(s,1H, 부분적으로 D2O 로 교환함), 4.60 (s, D2O 로 교환함, 1H), 2.25(br s,2H), 2.12(br s, 5H), 1.
1369	A	A			¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, D2O 로 교환함, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17(d, J=4.4Hz, 1 H), 6.99(s,1H), 4.3(s,1H), 2.20-1.75(m,13H), 1.55(d, J=12.8Hz,2H)
1370	A	A	360.42	3.78	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.50 (t, J = 1.8 Hz, H), 2.36 (dd, J = 12.2, 17.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H) 및 -0.00 (s, H) ppm
1371	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.32(s, 1H), 8.78(br s, 1H), 8.28(br s,1H), 8.17(br s, 1H), 8.13(d, J=3.6Hz,1H), 7.40(d, J=8Hz, D2O 로 교환함,1H), 4.85(br s, 1H) , 2.31-2.25(m,1H), 1.87-1.82(m,1H), 1.68(br s,2H),1.47(br s,1H), 1.29-1.16(m,5H) , 0.89-0.81(m,1H).
1372	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 1H), 8.77(d, J=2Hz,1H), 8.27(d, J=2.4Hz,1H),8.18(d, J=2Hz,1H), 8.13(d, J=4Hz,1H),7.65(d, J=8.4Hz, 1H),4.85-4.77(m,1H), 2.64-2.60(m,1H),2.36-2.34(m,1H), 2.22-2.19(m,1H),1.97(br s, 1H),1.85-

[3700]

					1.84(m,1H),1.72-0.83 (m, 13H)
1373	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.51 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.69 (s,1H), 8.32(d, J=2Hz,1H), 8.29(d, J=3.6Hz,1H), 8.23(s, 1H), 6.96(s, D2O 로 교환함, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.47 (d, J=12.8Hz,2H), 1.75-1.74(m,2H), 1.51(br s,5H), 1.35-1.33(m, 1H).
1374	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 1H), 8.77(d, J=2Hz, 1H), 8.27(d, J=2.4Hz, 1H), 8.18(d, J=3.2Hz,1H), 8.13(d, J=4Hz,1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 4.83-4.79(m,1H), 2.64-2.19(m,3H), 1.97(br s,1H), 1.85-1.83(m,1H), 1.72(dd,J1=11.6,6.4Hz,1H),1.28 (s,9H),1.1(d, J=7,3H)
1375	B	C	360.4	3.82	¹ H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 4H), 2.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 11.6 Hz, 2H) 및 -0.00 (s, H) ppm
1376	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12.32 (s, D2O 로 교환함, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29- 8.11 (m, 3H), 6.64 (s, D2O 로 교환함, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 9H), 1.80-1.70 (m, 6H).
1377	C	C			(400MHz, DMSO-d6):12.35 (br s, 1H), 8.71(d,J=2.4Hz,1H),8.29(d,J=2.4Hz,1H) , 8.19-8.17(m,2H), 6.79(d,J=9.6Hz, 부분적 으로 D2O 로 교환함,1H),5.01-4.99(m, 1H),1.82-1.79(m,3H), 1.66-1.27(m,6H), 0.88(s,9H).
1378	A	A			400MHz, DMSO-d6): 12.32(s, 1H),8.74(d,J=2Hz,1H),8.28(d,J=2Hz,1H), 8.18(d, J=2.8Hz, 1H), 8.11(d,J=3.6Hz,1H),7.46(d,J=8.8Hz, 1H),4.19-4.16(m,1H), 1.99-1.91 (m,2H), 1.78-1.48(m,5H), 1.15-1.07(m,2H), 0.91(d,J=6.8Hz,3H), 0.88(d,J=7.2Hz,3H) , 0.71(d,J=6.8Hz,3H).
1379	A	A	358.3	2.91	(400MHz, DMSO-d6): 12.33 (br s,1H), 8.76 (d, J=2Hz,1H), 8.28 (d,J=2Hz,1H) , 8.18 (d, J=2Hz,1H), 8.14 (d, J=3.6Hz,1H), 7.6 (d, J=5.6Hz,1H) 4.37-4.36 (br m, 1H), 3.16 (d, J=5.6Hz,1H), 2.69 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.99 (t, J=12,1H),1.6-1.2(m, 8H)

[3701]

1380	A	C	403.34	3.1	
1381	A	C	388.37	4.04	
1382	A	A	388.37	4.02	
1383		A	371.34	3.99	
1384		C	388.37	4.26	
1385	A	A	388.37	4.26	
1386	C	C	401.23	3.89	
1387			424.54	3.53	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.09 (m, J = 19.6, 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.59 (m, 2H), 4.57 - 4.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 - 2.77 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, J = 14.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.66 (m, J = 23.9, 12.0, 5.7 Hz, 1H).

[3702]

표 5

도 8a 및 도 8b의 화합물들의 IC₅₀, EC₅₀, NMR 및 LCMS 데이터

화합물 번호	Cell Flu, MDCK 보호, ATP (IC ₅₀ : uM)(평균 (모두))	Cell 인플루엔자 HA(-) 30 hr A/PR/8 bDNA:bDNA EC ₅₀ uM(평균 (모두))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1400	B		361.44	3.7	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.53 (3H, m), 1.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.84 (1H, s), 12.52 (1H, s)
1401	B		361.44	3.59	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.34 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.24 (3H, m), 3.54 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.30 (2H, d), 8.60 (1H, d), 8.70 (1H, s), 12.45 (1H, s)
1402	D		361.44	3.57	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.41 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.83 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.44 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.71 (1H, s), 12.43 (1H, s)
1403	B		347.4	3.67	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.94 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.14 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.83 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.30 (4H, m), 8.69 (1H, s), 8.91 (1H, s), 12.58 (1H, s)

[3703]

1404			347.4	3.54	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.77 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.60 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (2H, m), 8.71 (3H, m), 12.53 (1H, s)
1405	D		394.45	5.28	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 2.04 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.33 (1H, s), 5.61 (1H, m), 7.18 (3H, m), 7.27 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.34 (1H, s)
1406			333	3.54	¹ H NMR (CD ₃ OD): 2.40-2.50 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s)
1407			347	3.5	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.80-1.90 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.30-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, s), 8.75-8.80 (1H, m), 12.0 (1H, s)
1408	A		347.47	3.68	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.66 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.57 (1H, d), 8.31 (3H, m), 8.66 (3H, m), 12.47 (1H, s)
1409	D		348.44	4.42	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.67 (2H, m), 1.96 (2H, d), 3.49 (2H, t), 3.96 (2H, d), 4.30 (1H, m), 7.62 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.36 (1H, s)
1410	A		360.46	5.39	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.17 (5H, m), 1.70 (6H, m), 2.67 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.42 (2H, s), 8.72 (1H, s), 12.57 (1H, s)
1411			374.5	5.47	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 1.15 (8H, m), 1.28 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 4.23 (1H, m), 7.43 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.32 (1H, s)
1412	A		346.43	5.25	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 0.85 (1H, m), 1.48 (4H, m), 1.68 (1H, d), 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 4.03 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.21 (1H, s)
1413			362	4.5	(d ₆ -DMSO, 400MHz) 1.23 - 1.33 (2H, m), 1.72 (2H, d), 1.99 - 2.04 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.85 - 3.89 (2H, m), 7.80 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.35 (1H, brs)
1414			375	3.95	(d ₆ -DMSO, 400MHz) 1.14 - 1.24 (2H, m), 1.75 - 1.80 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, d), 3.40 (2H, t), 7.80 (1H, t), 8.13 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.73 (1H, d), 12.35 (1H, s)

[3704]

1415	D		348	3.27	(d6-DMSO, 400MHz) 1.66 - 1.74 (1H, m), 1.99 - 2.08 (1H, m), 2.67 - 2.74 (1H, m), 3.49 - 3.51 (2H, m), 3.58 - 3.67 (2H, m), 3.73 (1H, t), 3.79 - 3.84 (1H, m), 7.88 (1H, t), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.36 (1H, brs)
1416	B		347.47	3.54	¹ H NMR (CDCl ₃ / MeOD): 0.83 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.87 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.68 (1H, s)
1417	D		333.51	5	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 2.15 (1H, m), 2.30 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.58 (1H, m), 4.77 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.29 (3H, m), 8.81 (1H, s), 8.94 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1418	D		333.4	5	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 2.17 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.34 (3H, m), 3.58 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.27 (3H, m), 8.68 (1H, s), 8.81 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1419	B		403.48	3.18	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 0.82 (2H, m), 1.11 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.85 (2H, t), 1.98 (3H, s), 2.07 (1H, br s), 3.00 (1H, t), 3.51 (1H, s), 3.83 (1H, m), 4.40 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, br s), 12.91 (1H, s)

[3705]

[3706]

생체내 검증

[3707]

효능 연구를 위해, Balb/c 마우스(4 내지 5주령)를 일반 마취(케타민/크실라진)하에 5×10^3 TCID₅₀으로 비강내 점적(25 μ l/비공)에 의해 총 용적 50 μ l로 접종시켰다. 감염되지 않은 대조물은 조직 배양 배지(DMEM, 총 용적 50 μ l)로 접종시켰다. 예방 연구(도 1)를 위해, 화합물 514(100mg/kg) 또는 비히클 단독(0.5% 메틸셀룰로오스/0.5% 트윈 80)의 초기 용량을 감염 2시간 전에 경구 위관 영양(10ml/kg)에 의해 투여하고, 5일간 1일 2회 계속하였다. 치료 연구(도 2)를 위해, 화합물 588(200mg/kg) 또는 비히클 단독(0.5% 메틸셀룰로오스/0.5% 트윈 80)을 감염 24시간 후 경구 위관 영양에 의해 투여하고, 10일간 1일 2회 계속하였다. 동물을 21일간 생존에 대해 모니터링하고 카플란 마이어(Kaplan Meier) 플롯을 작성하였다. 도 1 및 2에 나타난 바와 같이, 화합물 514 및 화합물 588은 비히클 처리된 대조물로부터 통계적으로 유의한 완전한 생존을 제공하였다(P<0.0001).

표 6

인플루엔자 치료 마우스 모델(감염 48시간 후 30mg/kg BID로 10일간 투여)

화합물	생존율	체중 감소율 (8일)
895	100	12.8
936	100	20.9
933	100	28.0
706	75	27.0
967	75	30.9
866	62.5	29.5
968	37.5	32.7

[3708]

[3709]

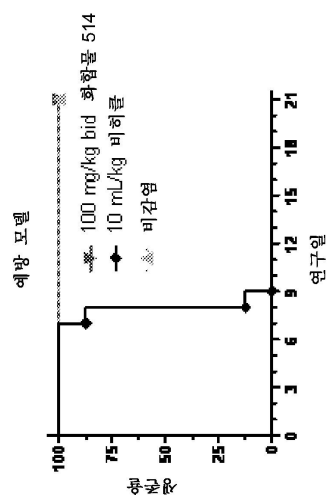
본원 명세서에 제공된 모든 문헌은 이의 전문이 본원 명세서에 참조로 인용된다. 본원 명세서에서 사용된 모든 약어, 기호 및 규정은 현대의 과학 문헌[참조: Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997]에서 사용된 것들과 일치한다.

[3710]

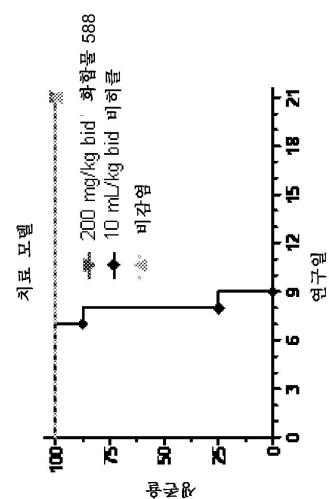
본 발명을 이의 상세한 설명과 함께 기술하였지만, 상기 설명은 예시를 목적으로 할 뿐, 본 발명의 범위를 제한하지 않고, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구 범위에 정의되어 있는 것으로 이해해야 한다. 기타의 측면, 이점 및 변형들은 하기 특허청구범위 내에 포함된다.

도면

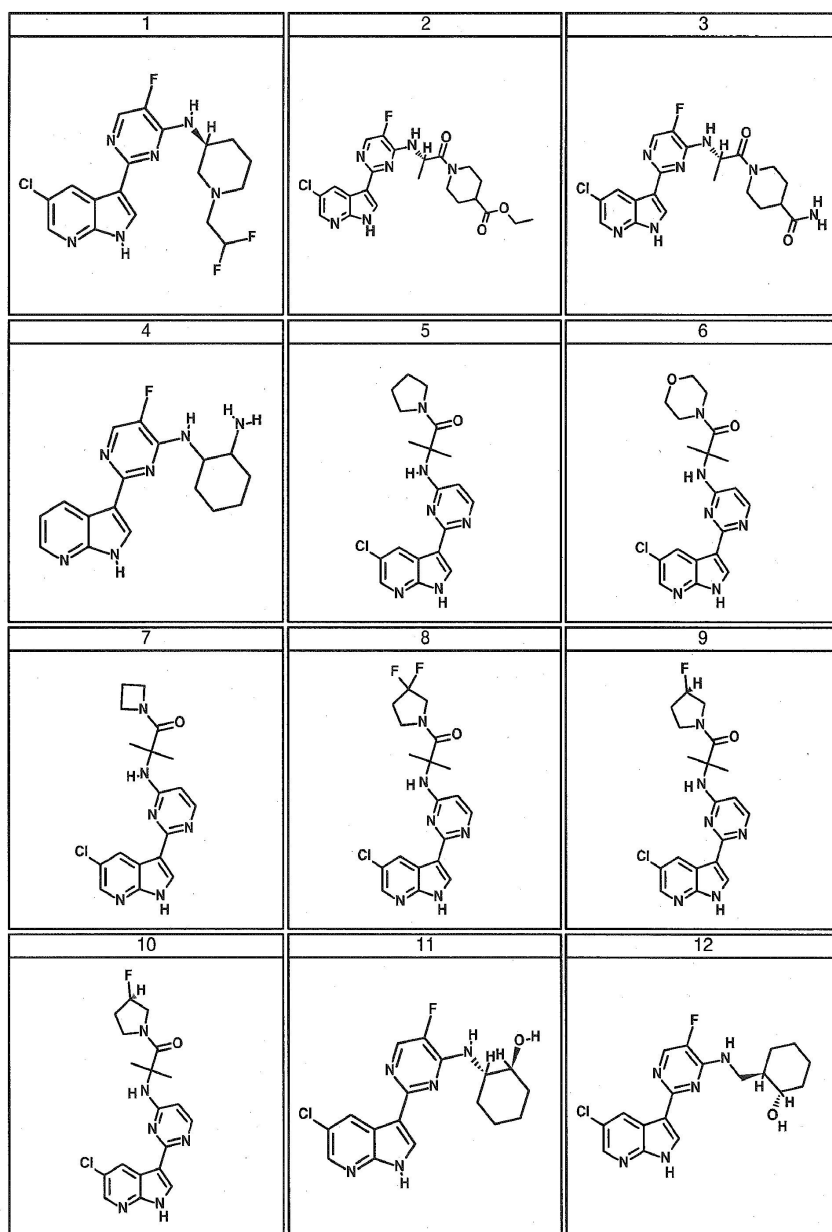
도면1



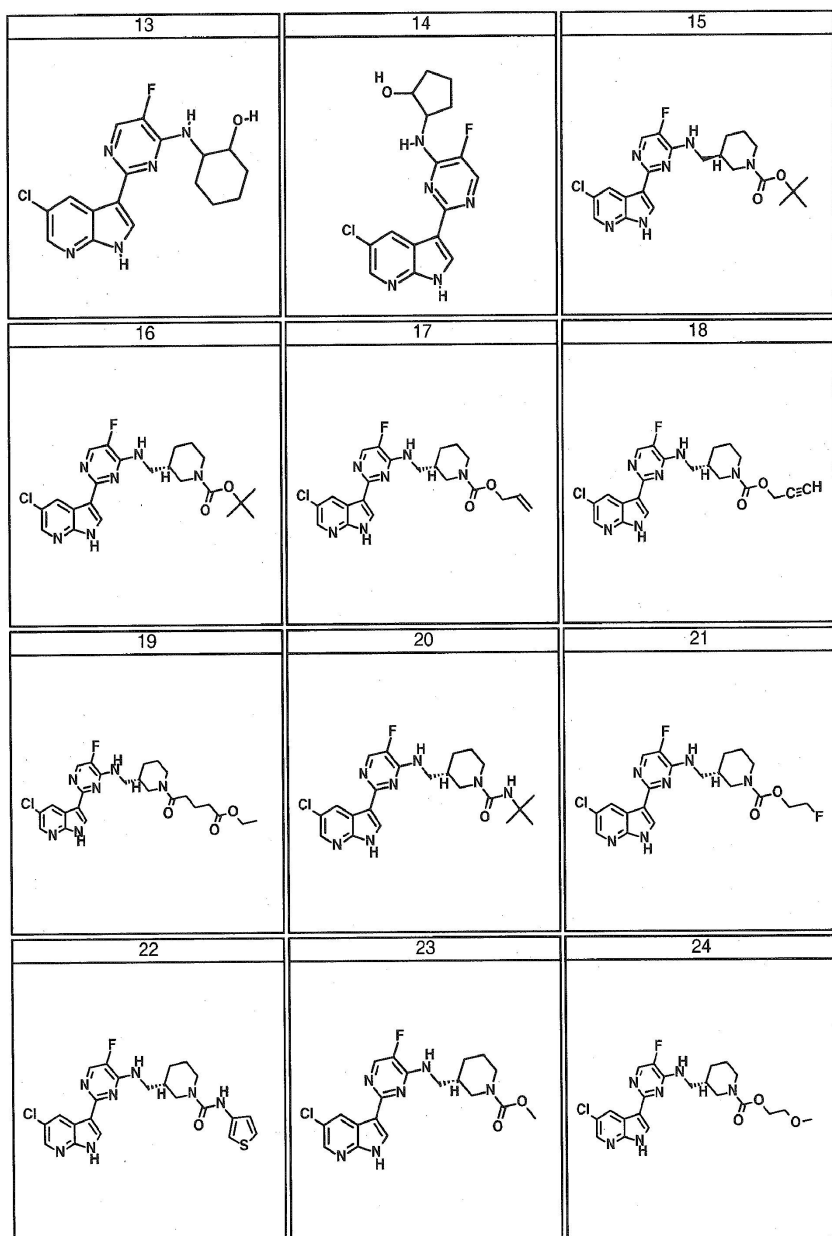
도면2



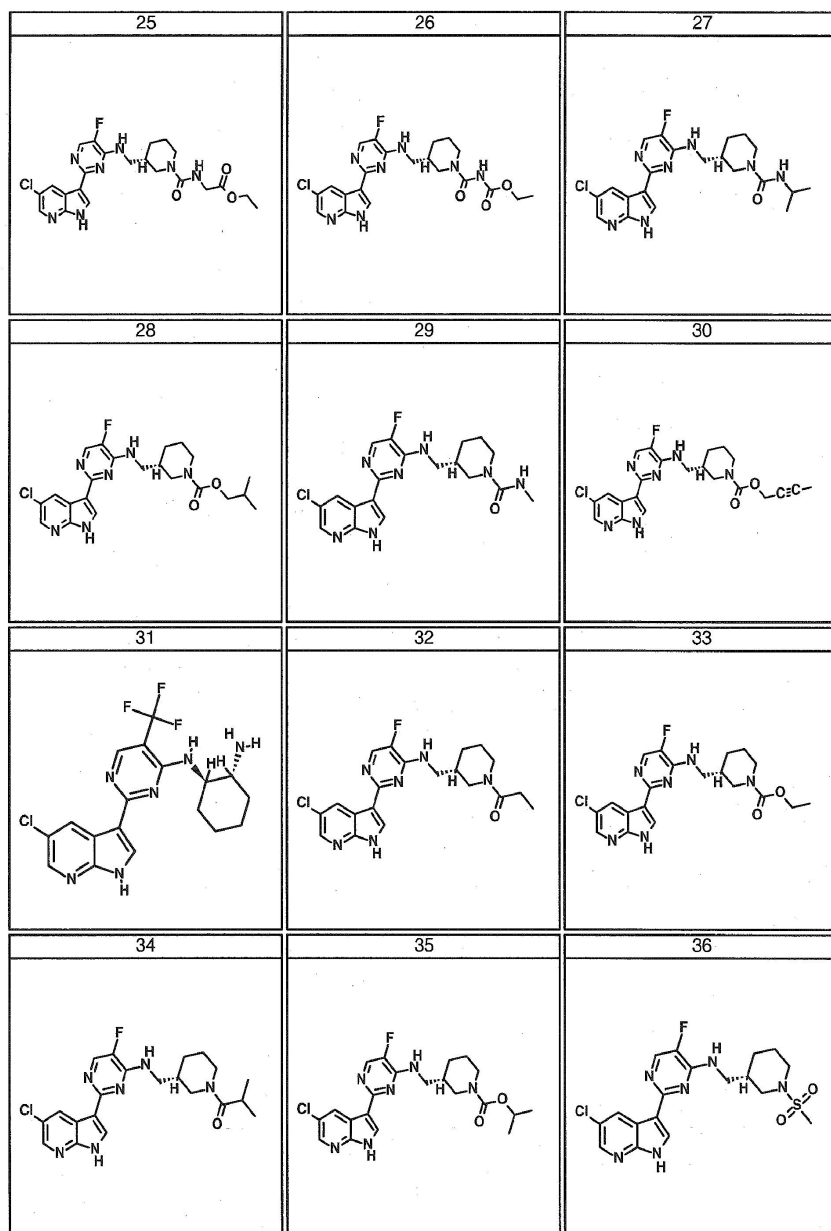
도면3aa



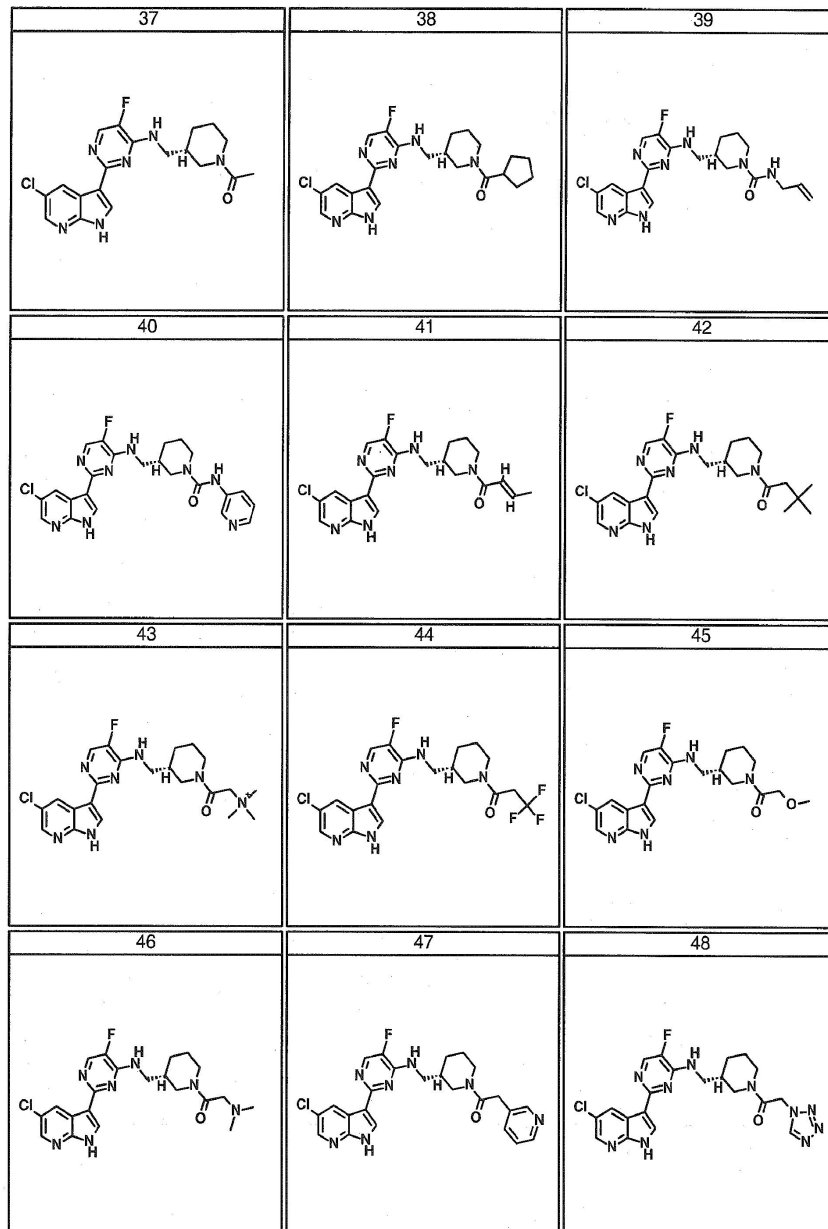
도면3ab



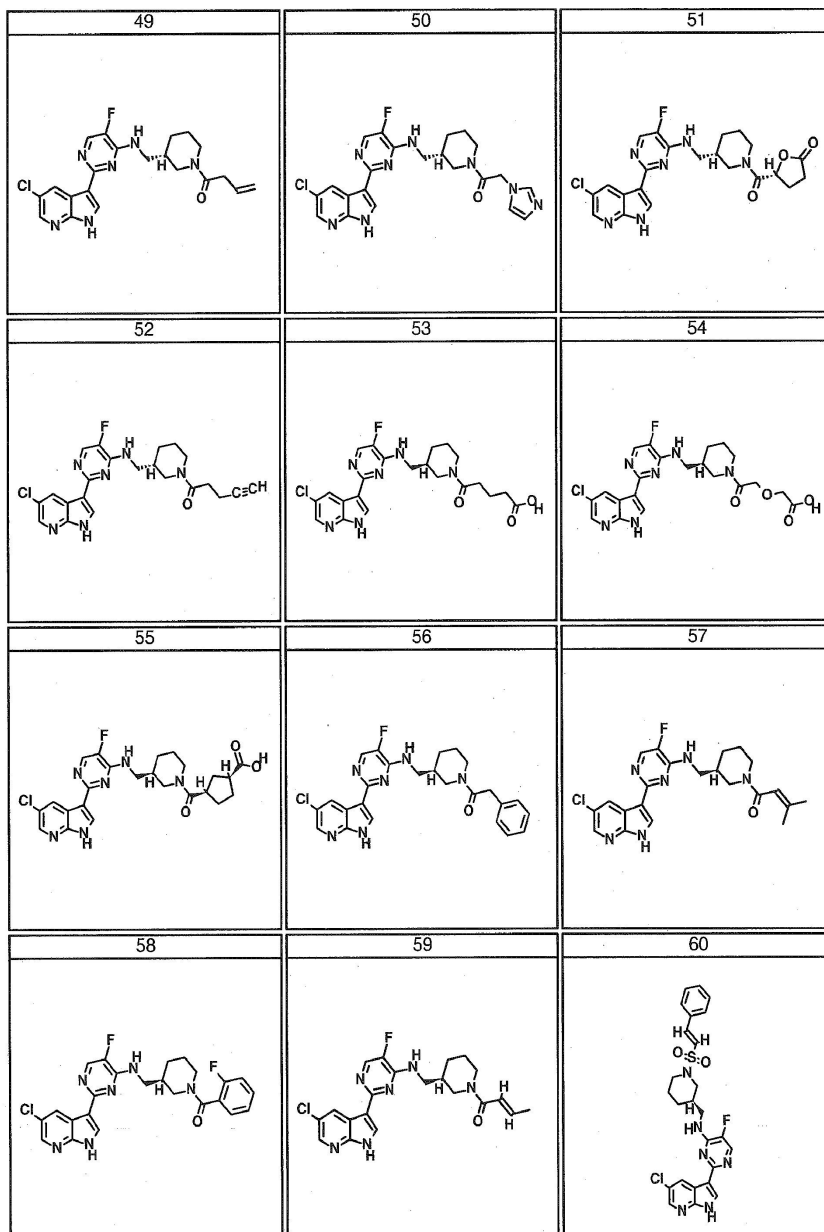
도면3ac



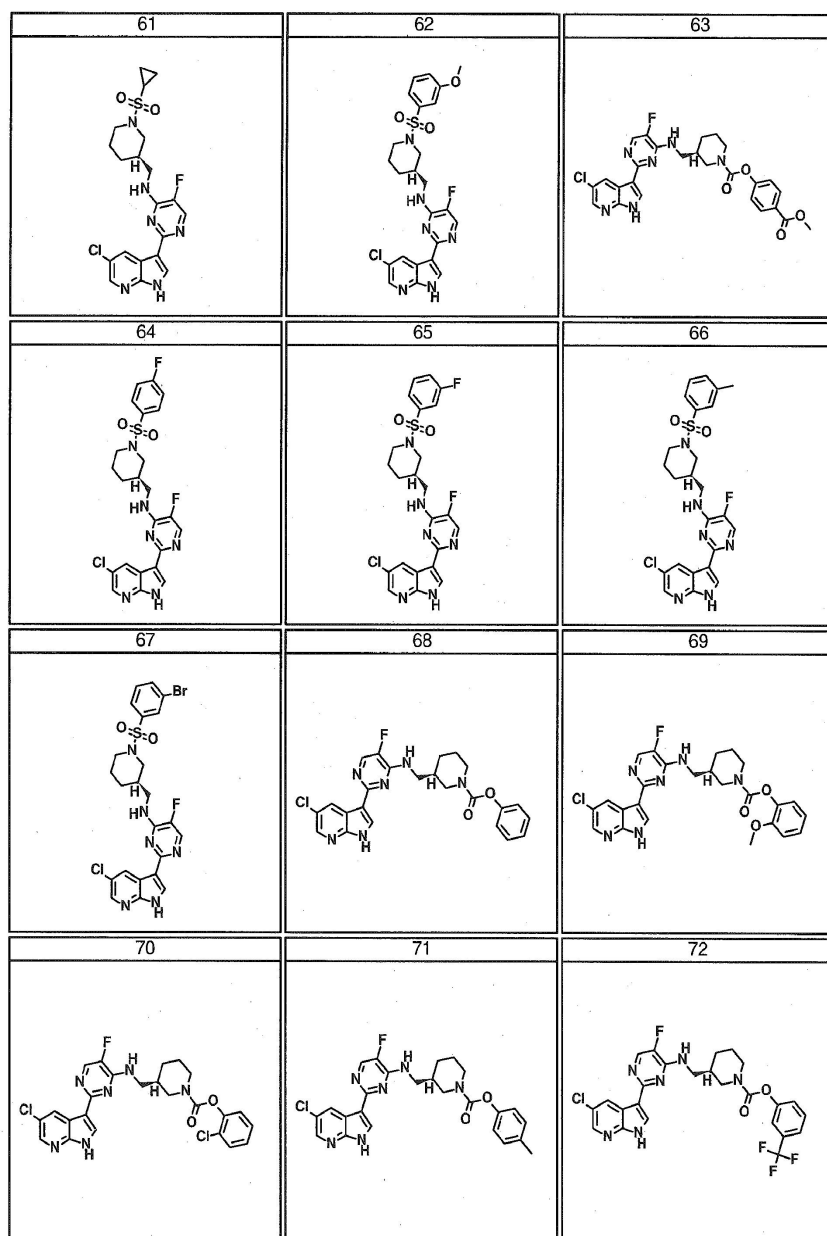
도면3ad



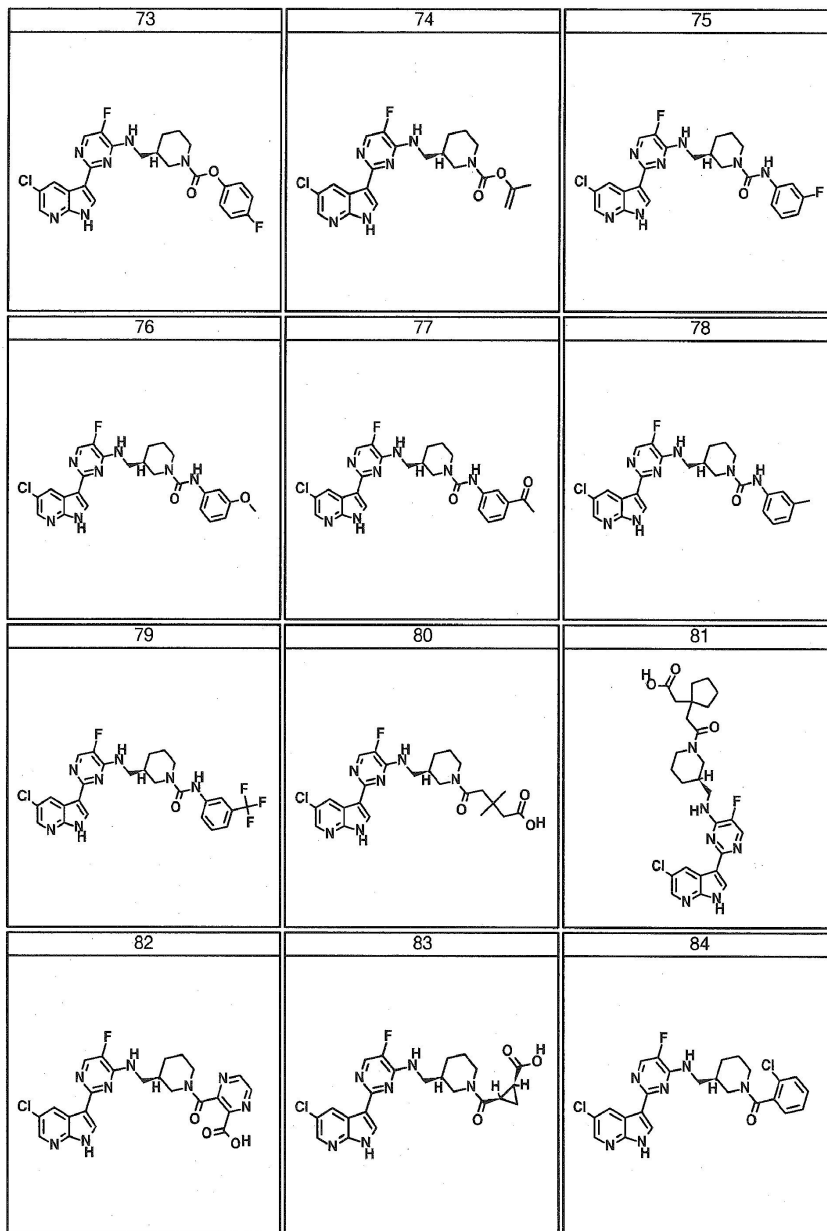
도면3ae



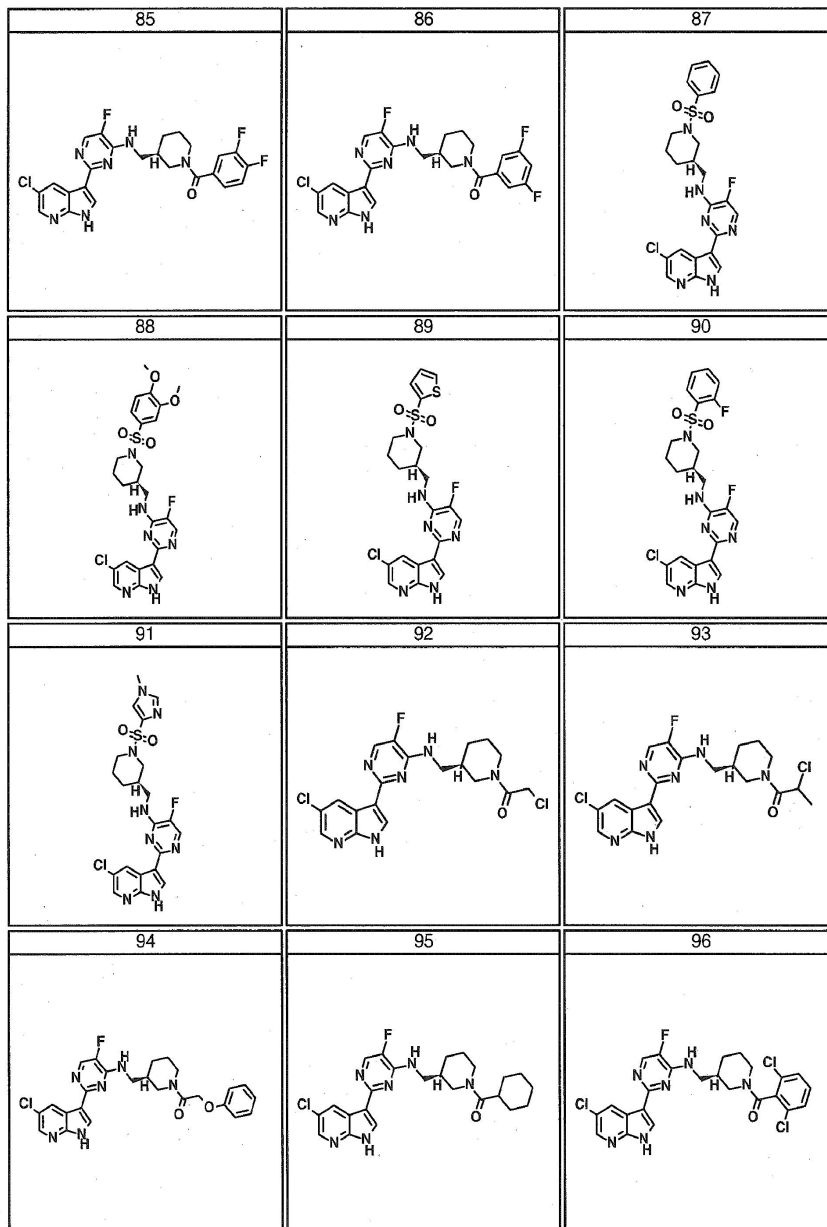
도면3af



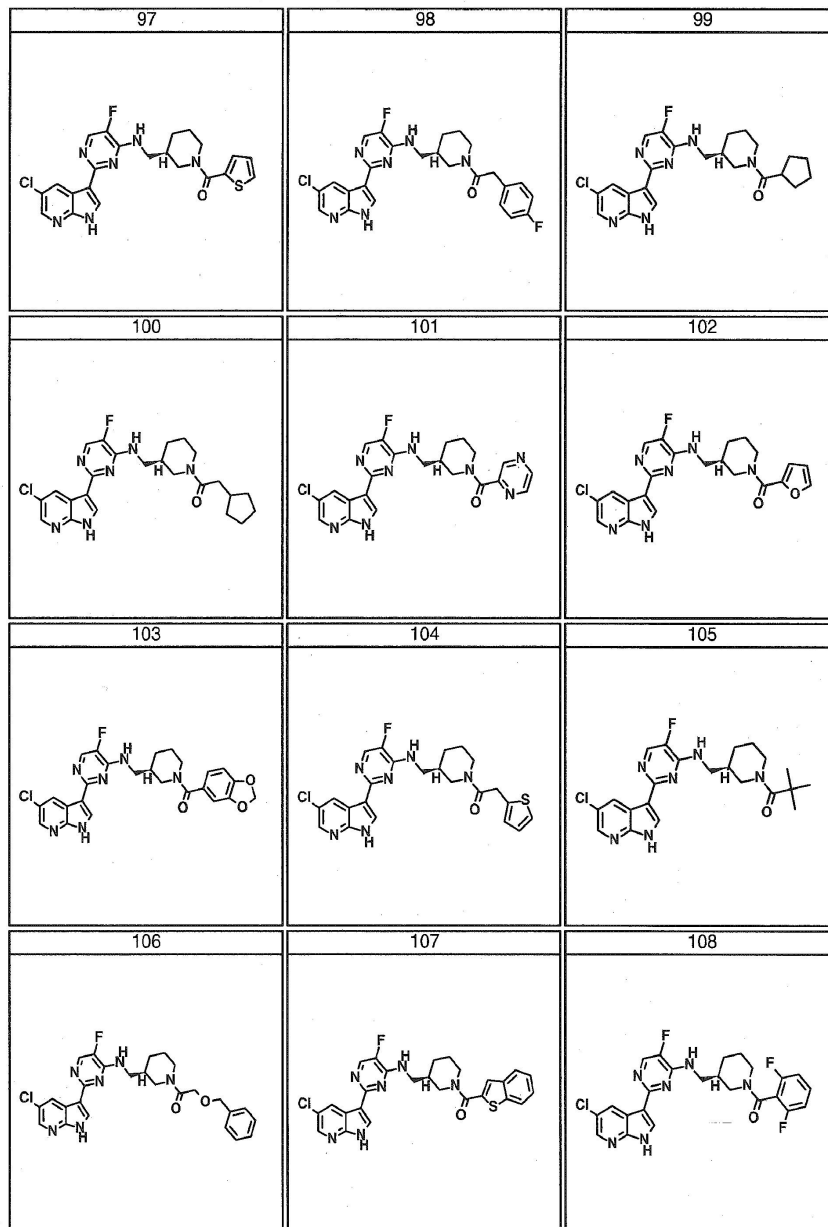
도면3ag



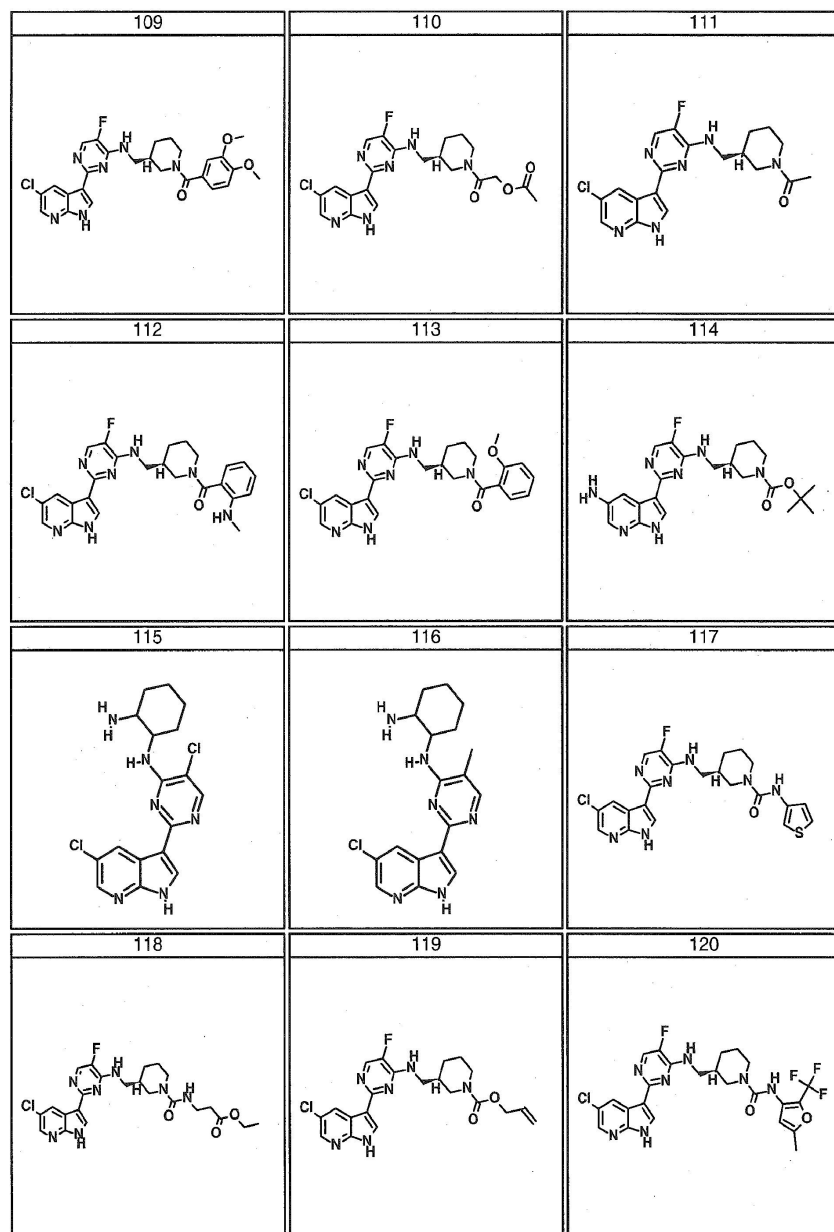
도면3ah



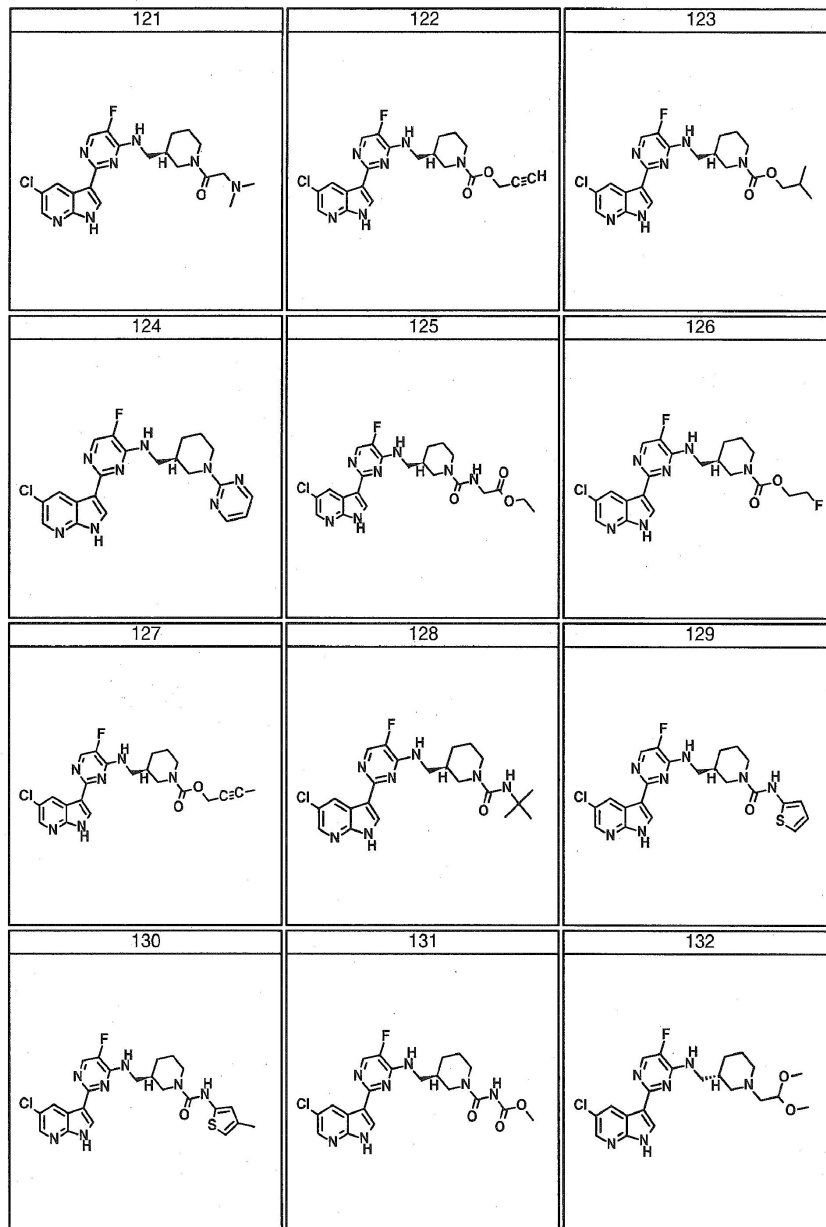
도면3ai



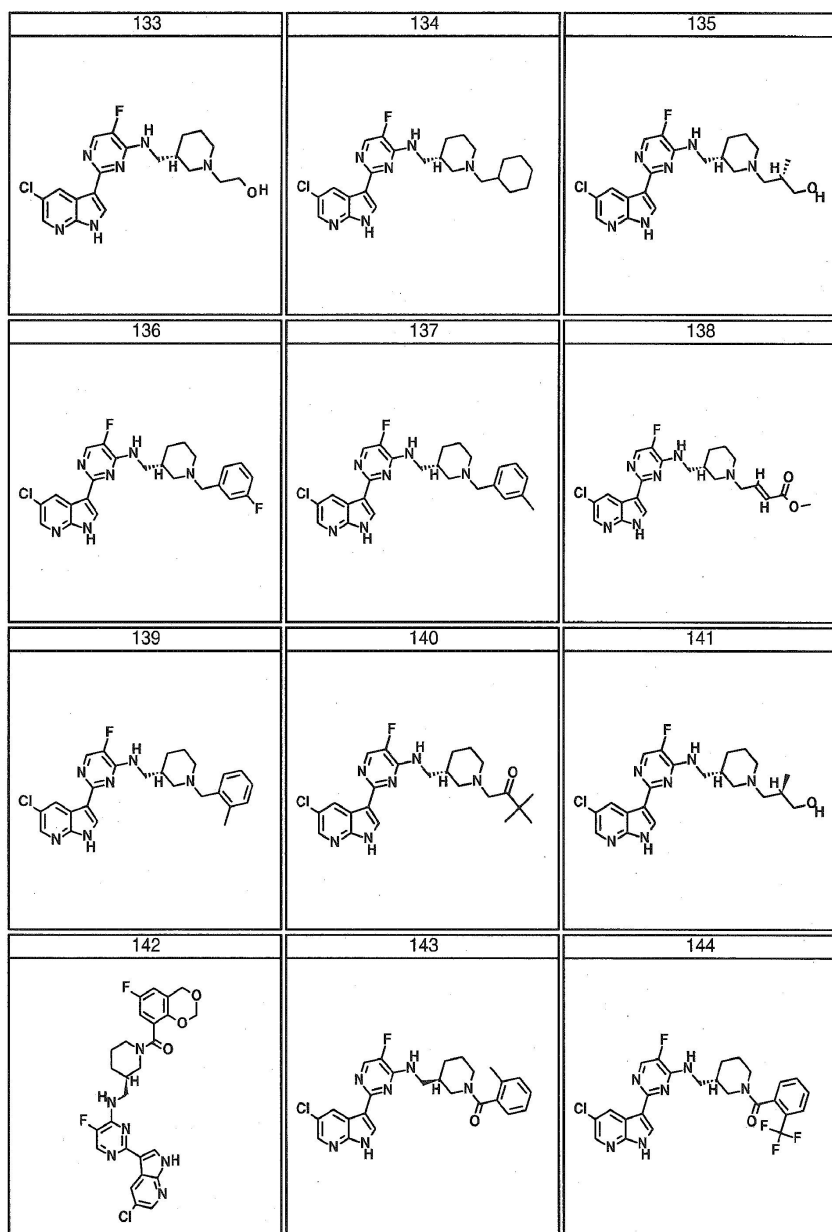
도면3aj



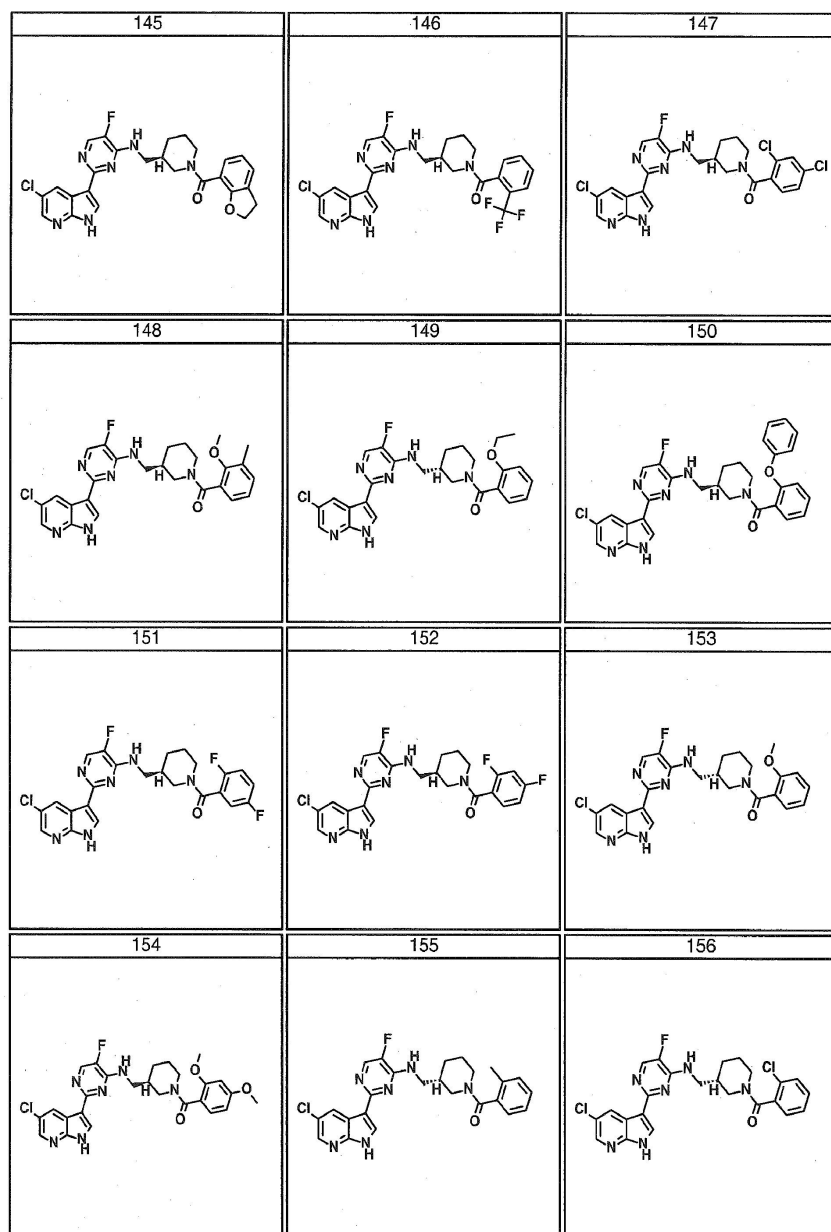
도면3ak



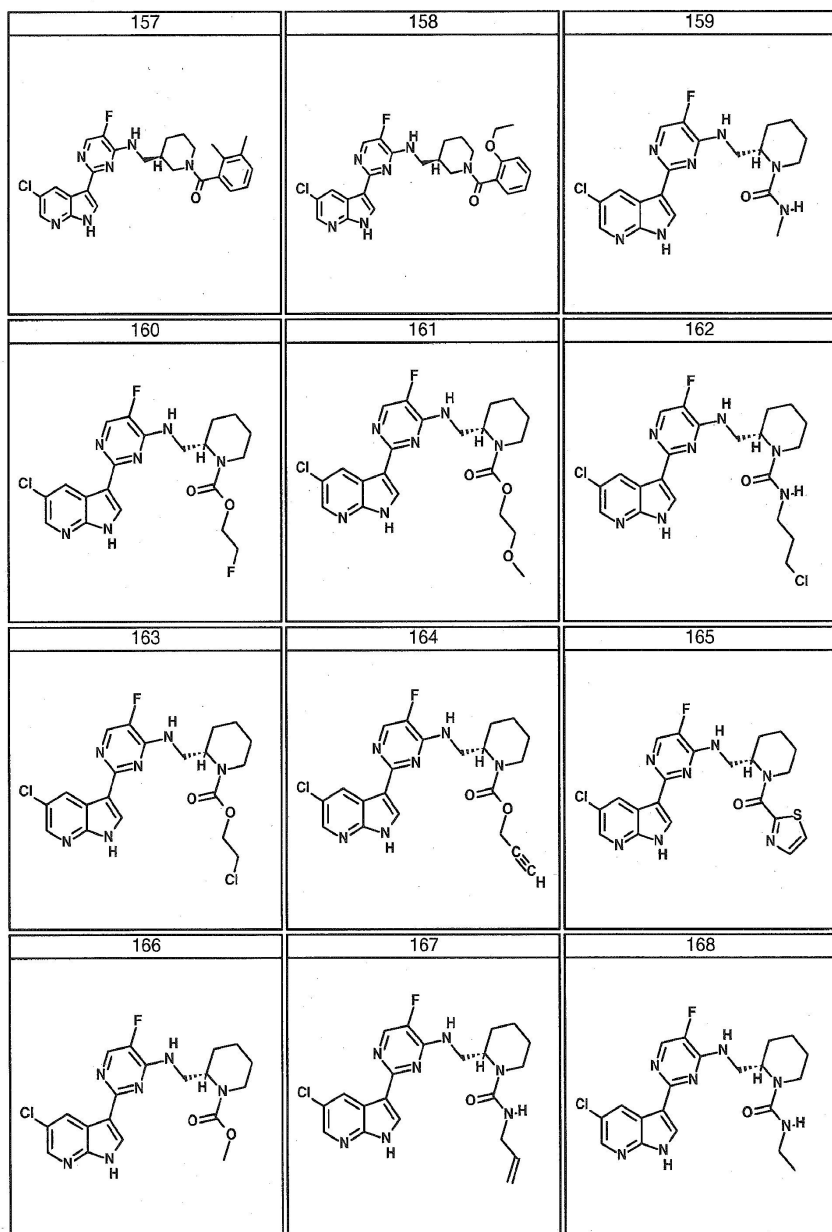
도면3a1



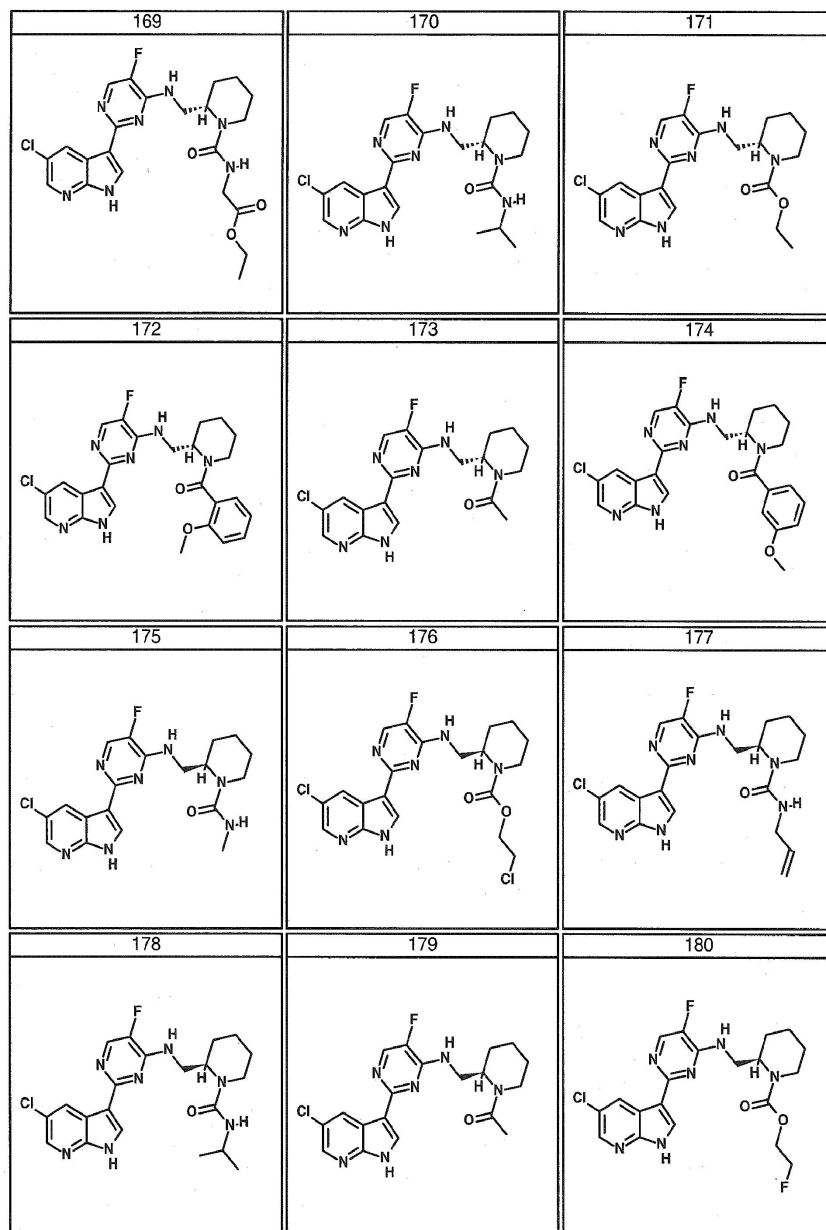
도면3am



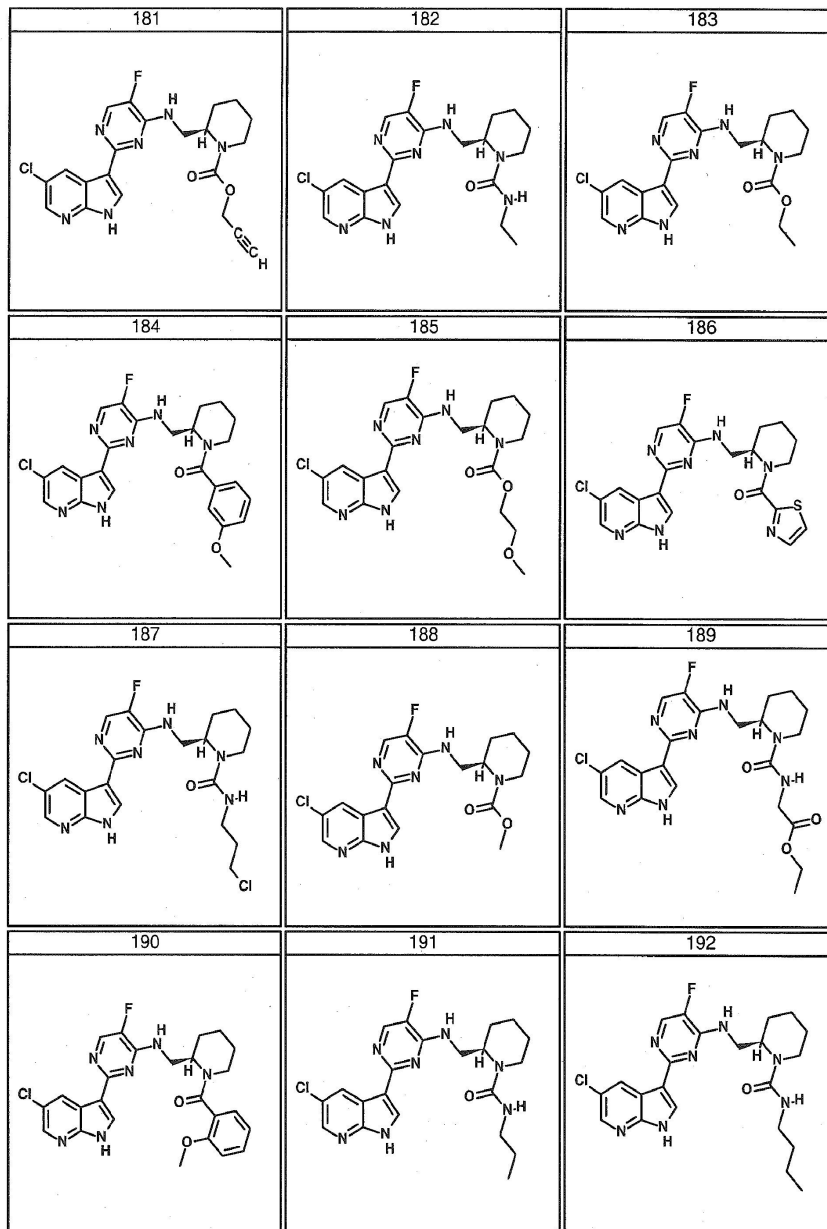
도면3an



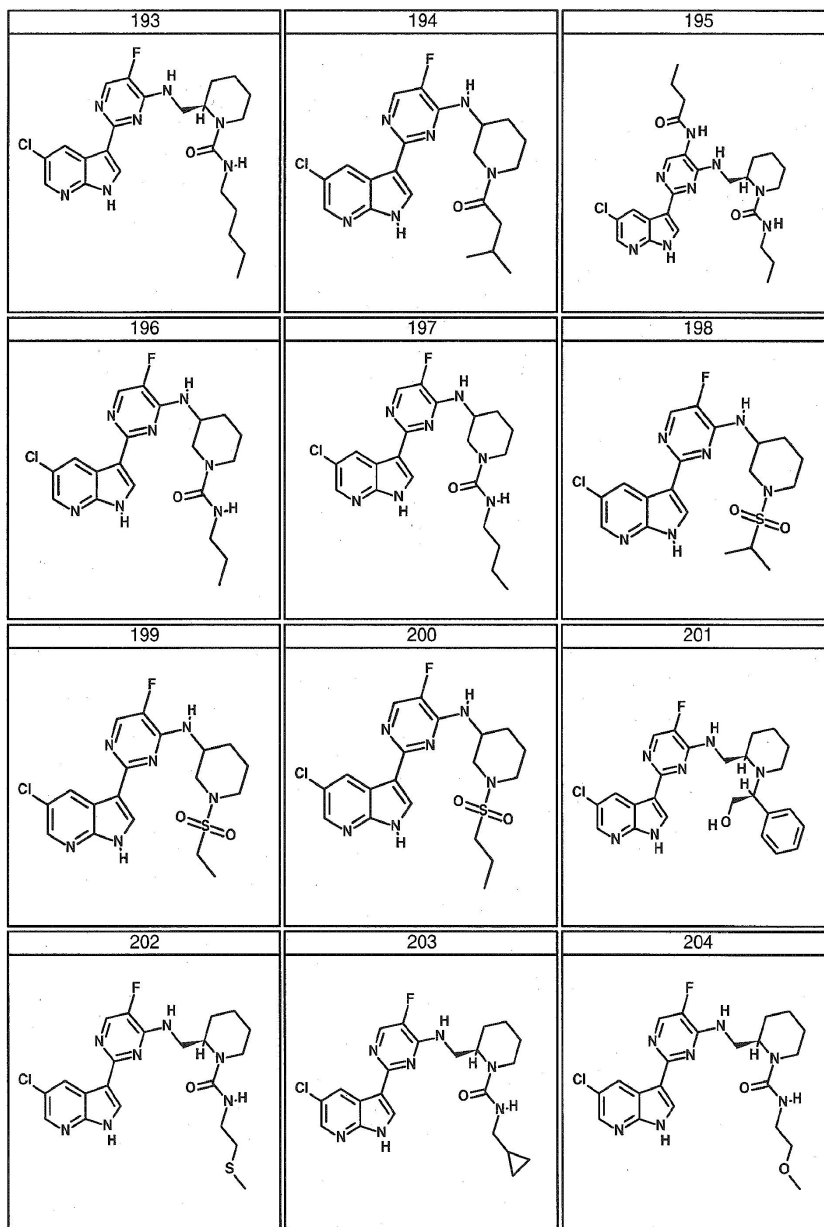
도면3a0



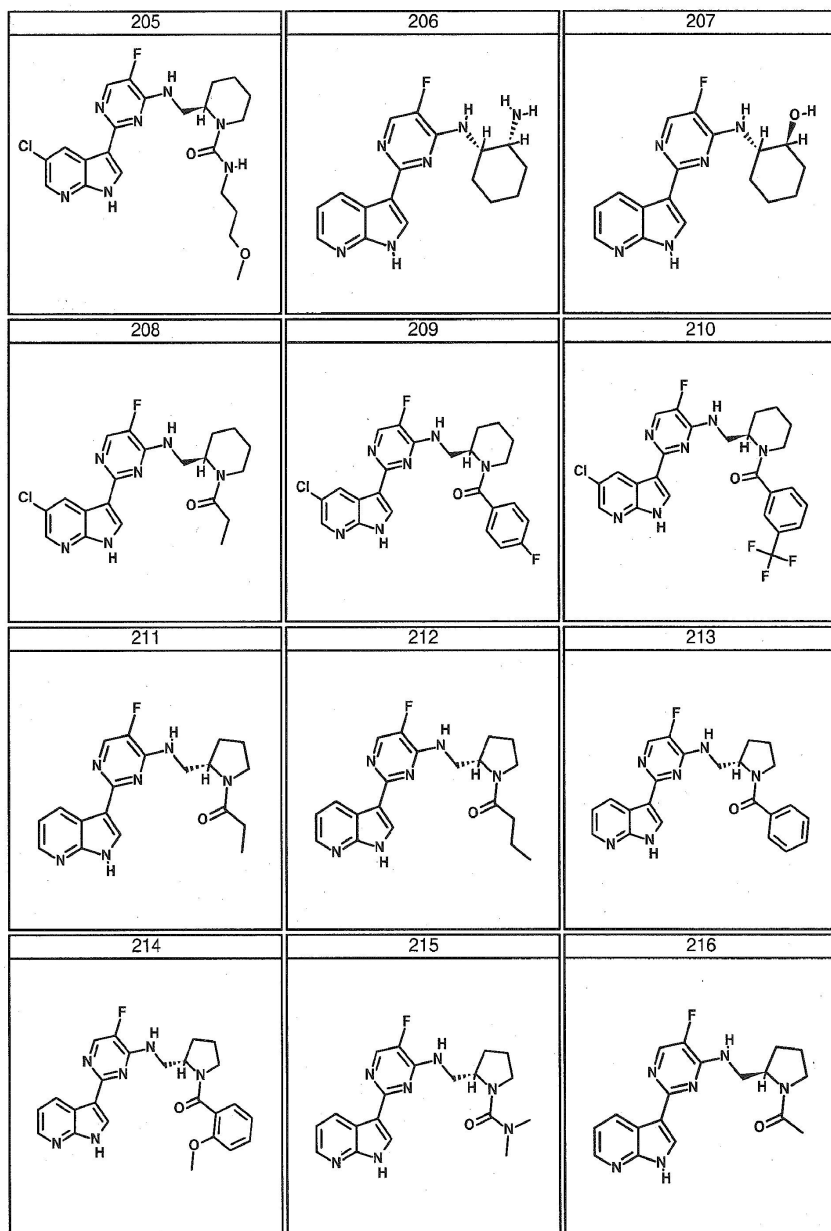
도면3ap



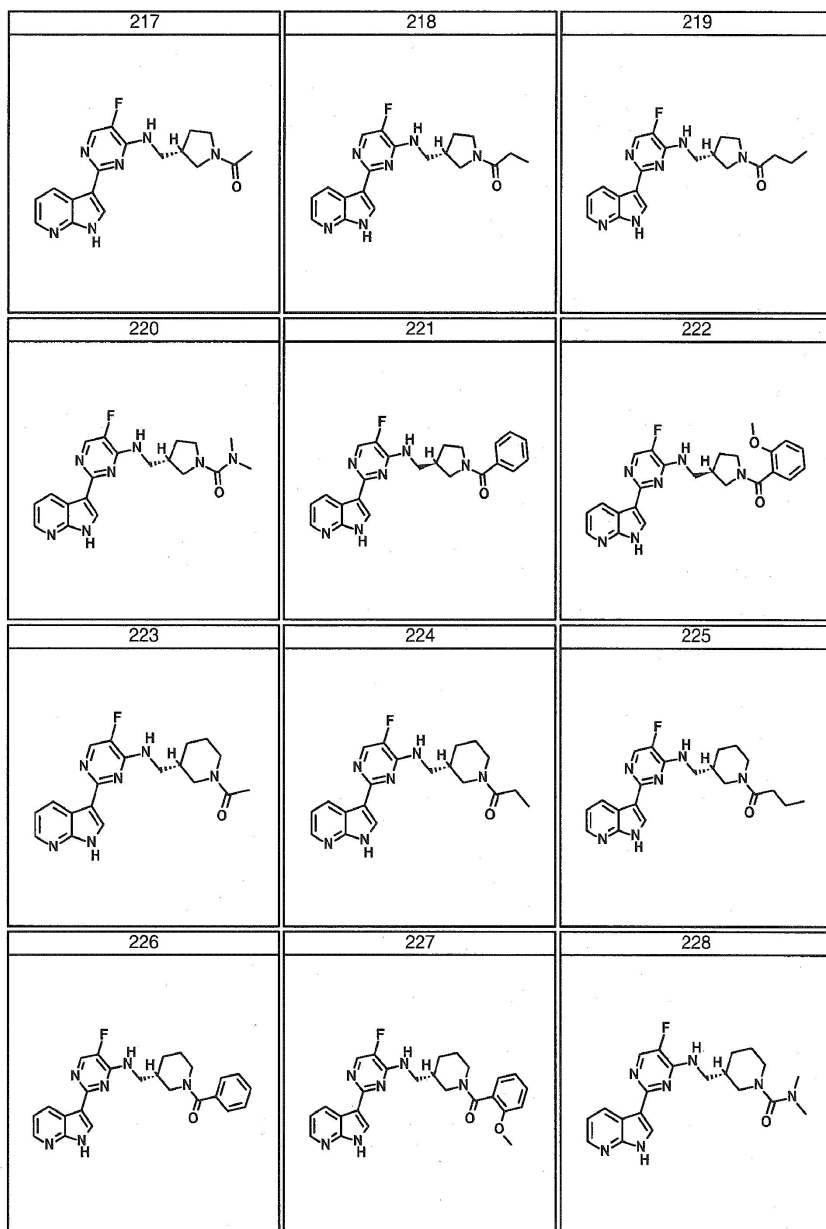
도면3aq



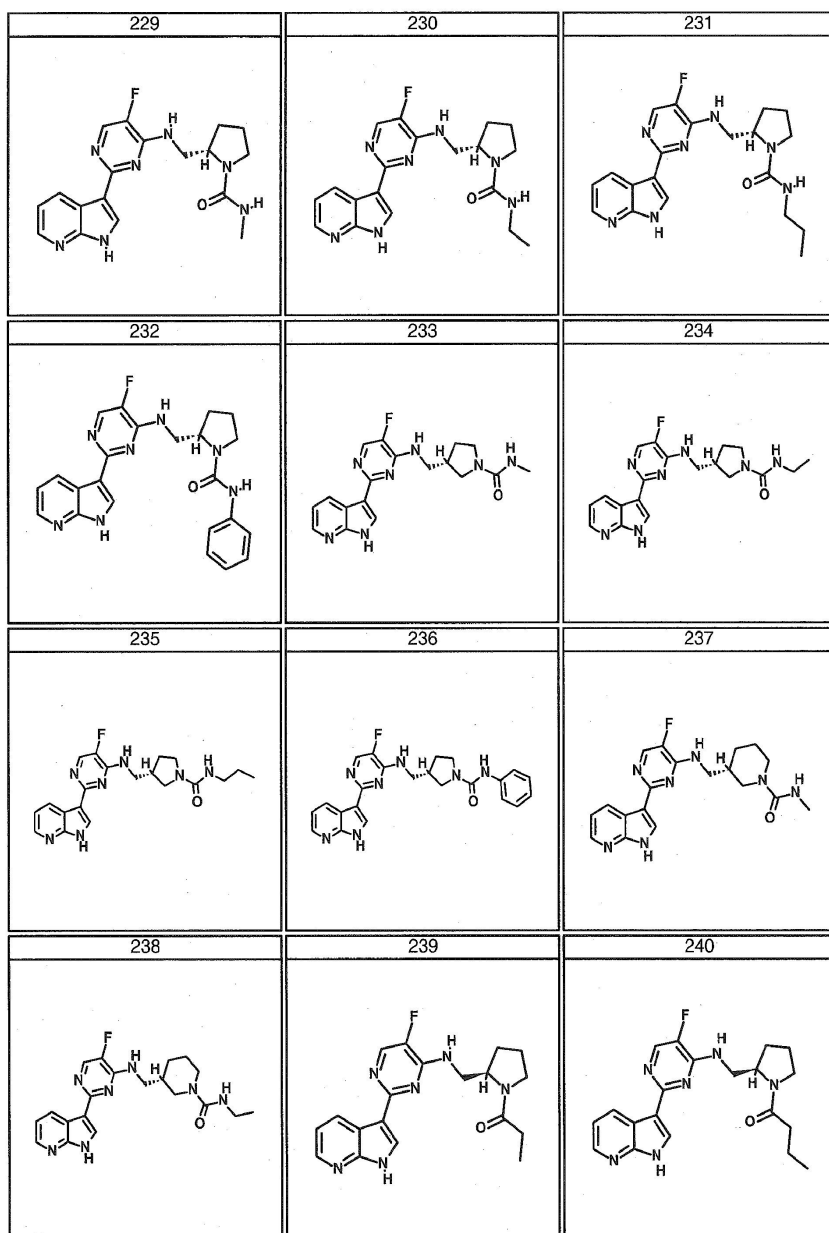
도면3ar



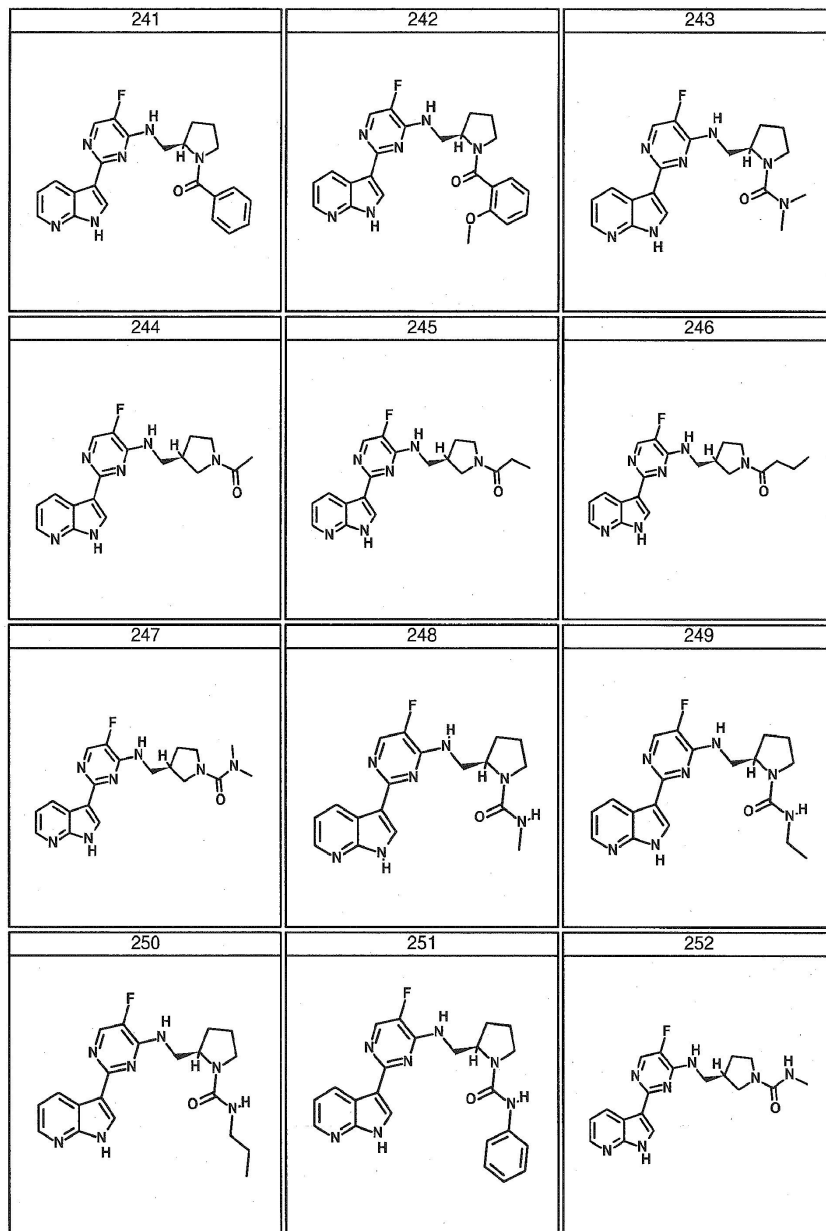
도면3as



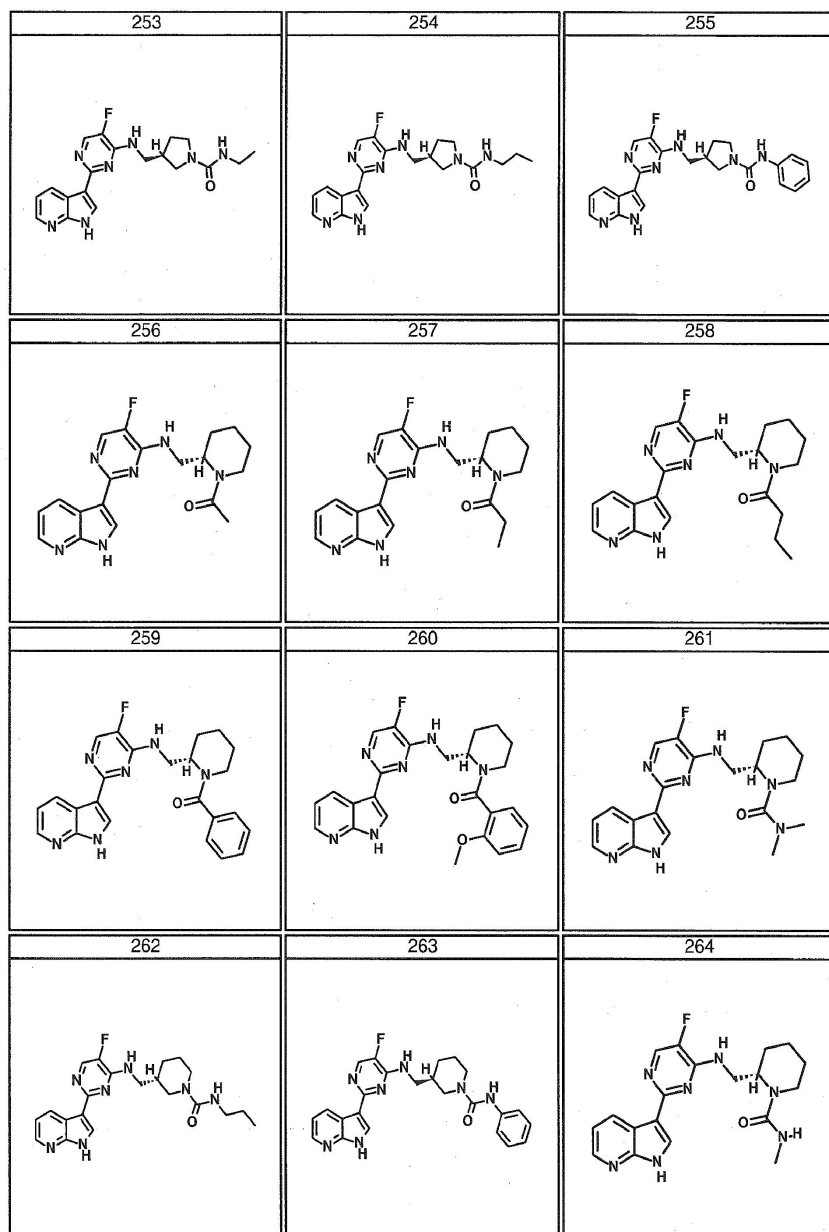
도면3at



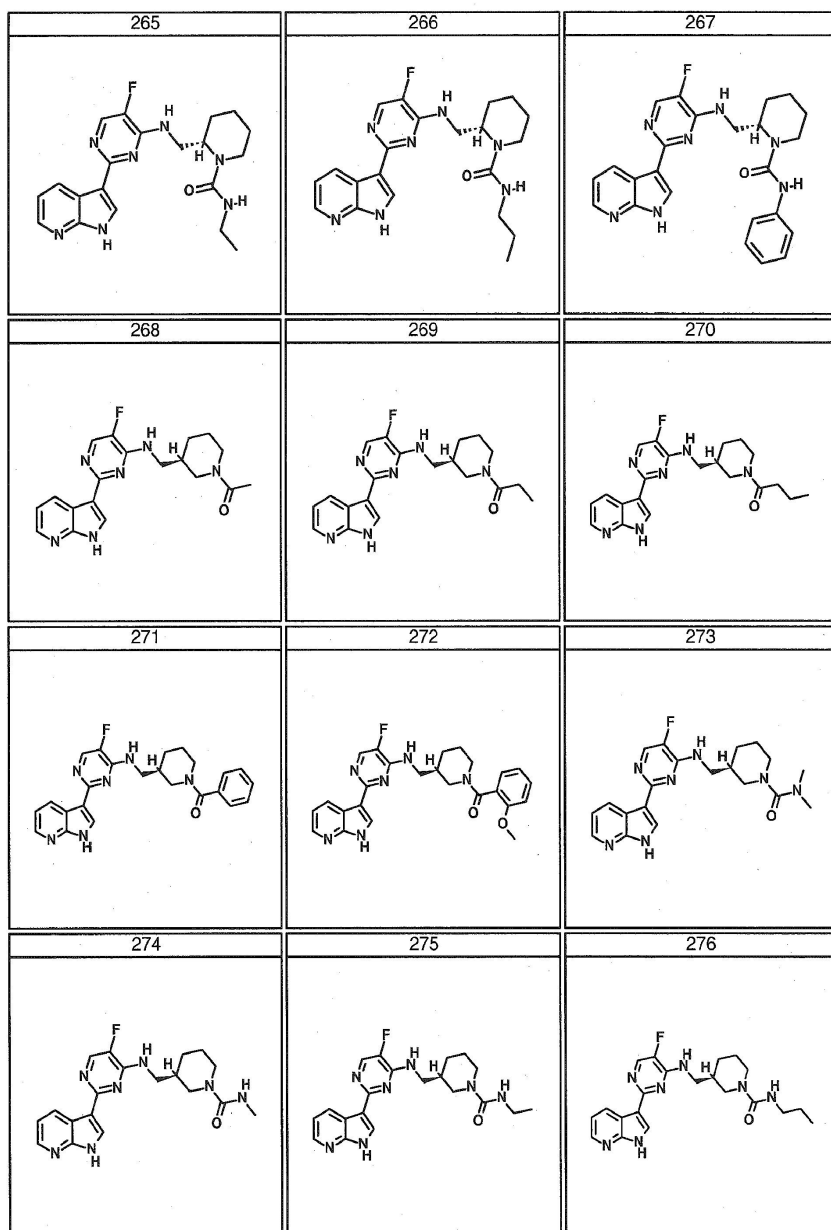
도면3au



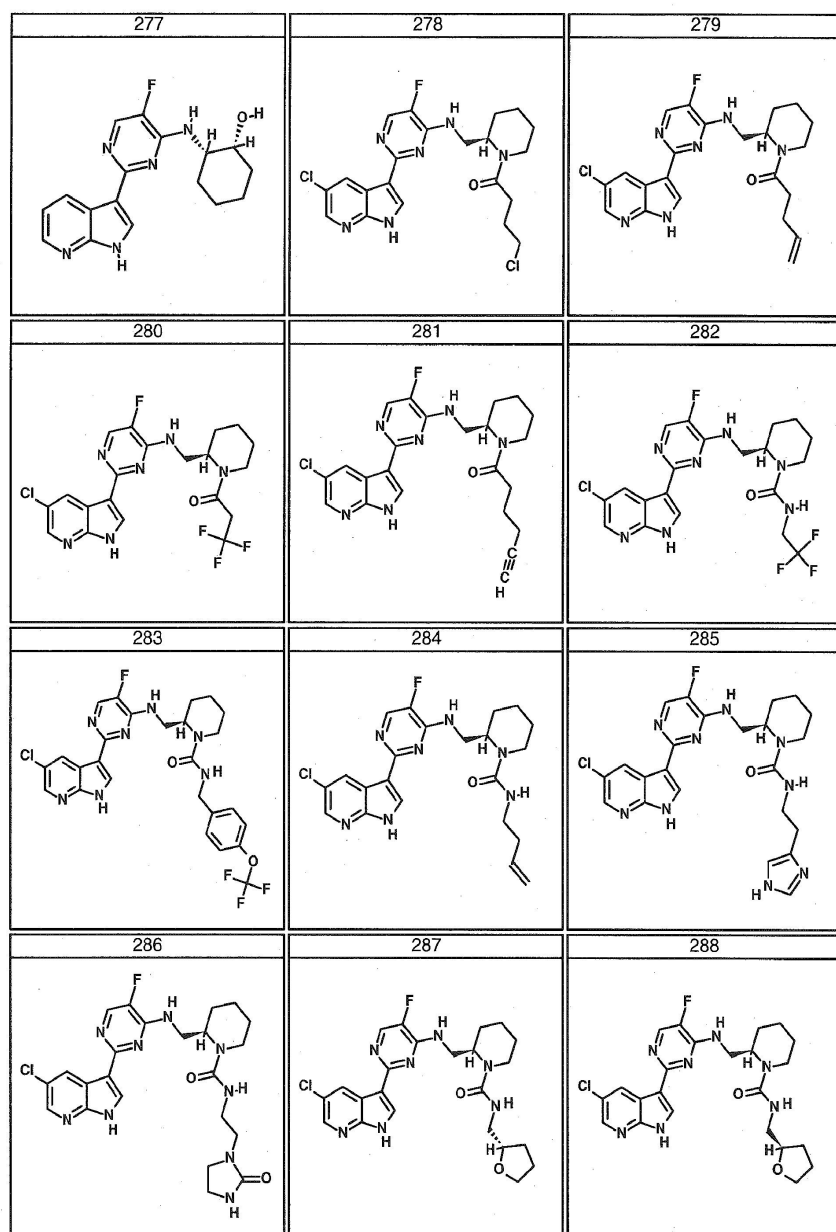
도면3av



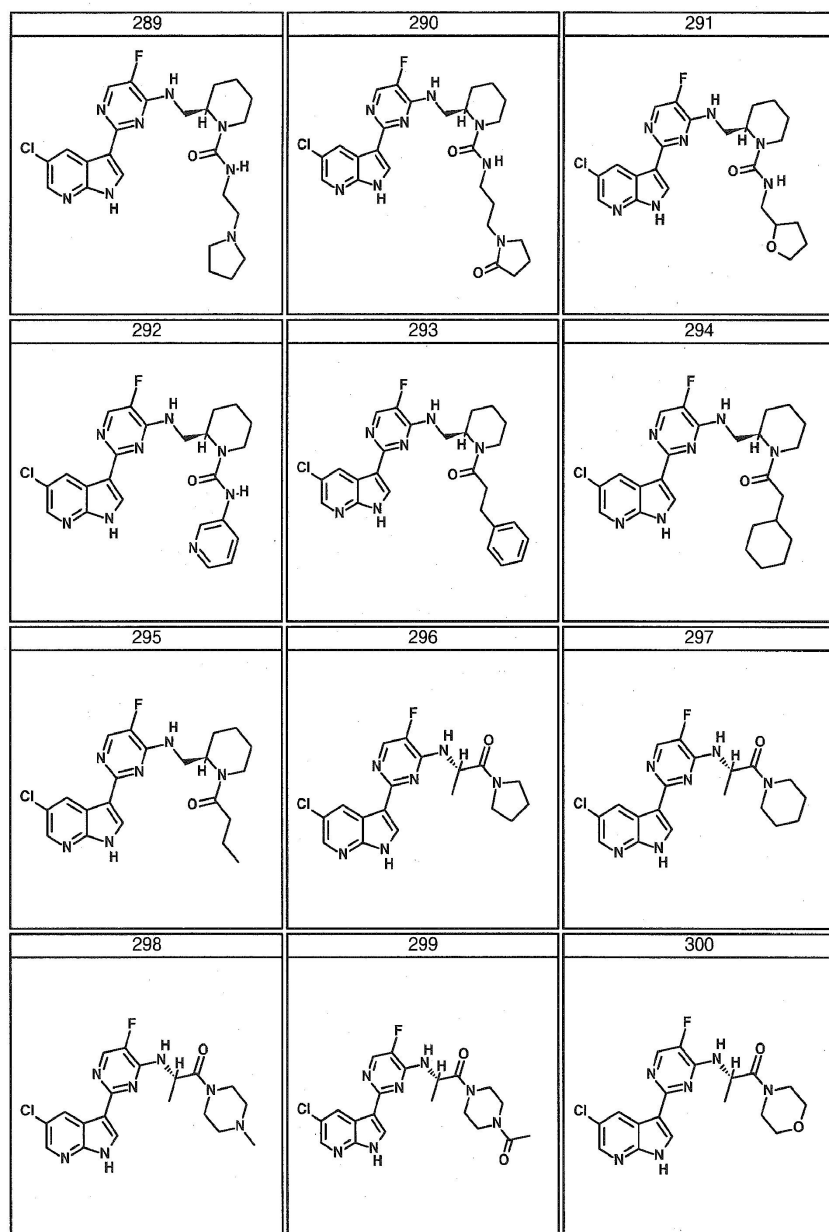
도면3aw



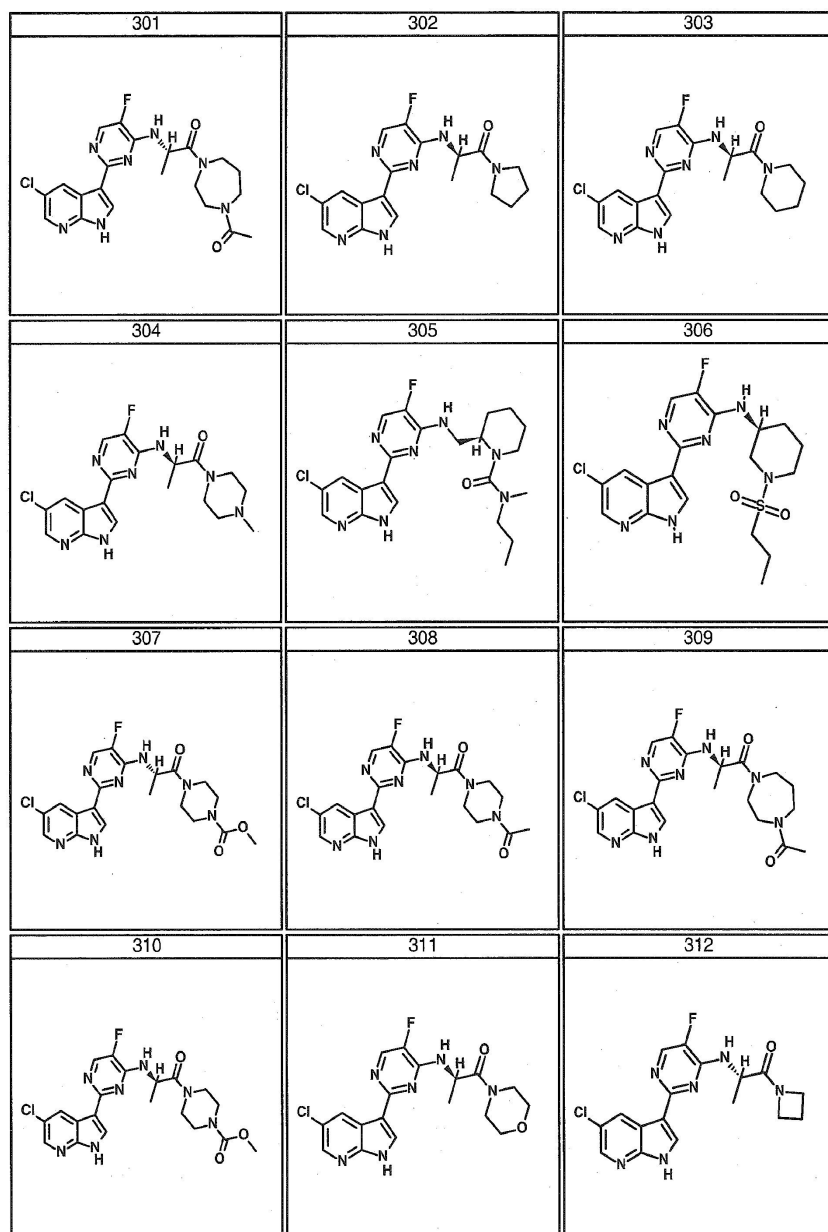
도면3ax



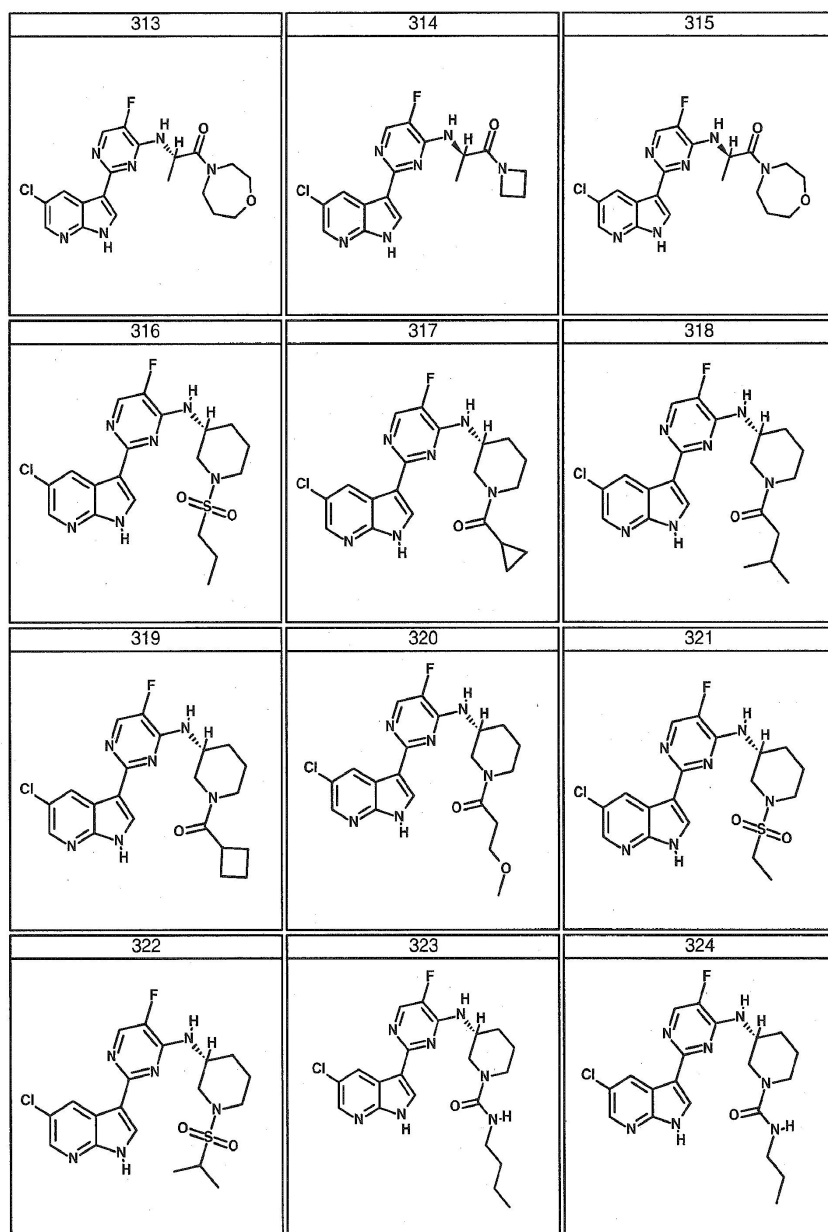
도면3ay



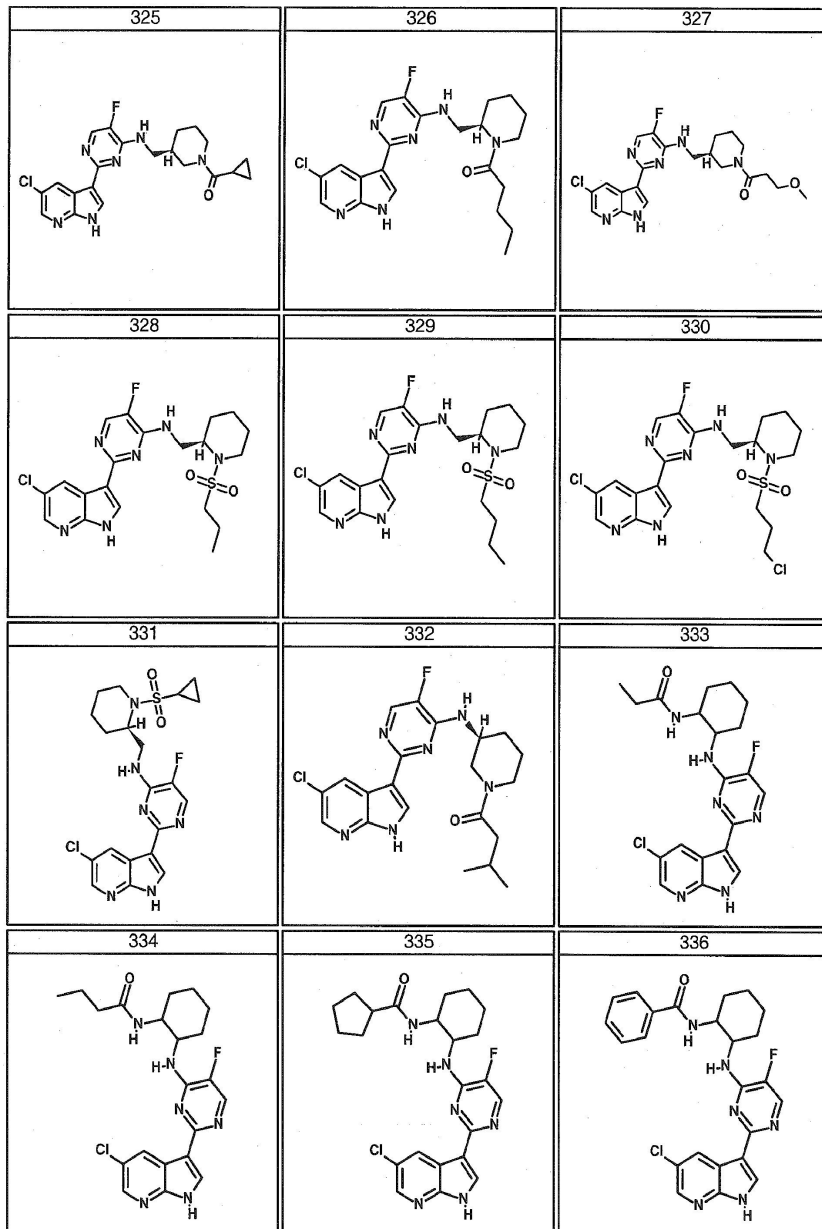
도면3az



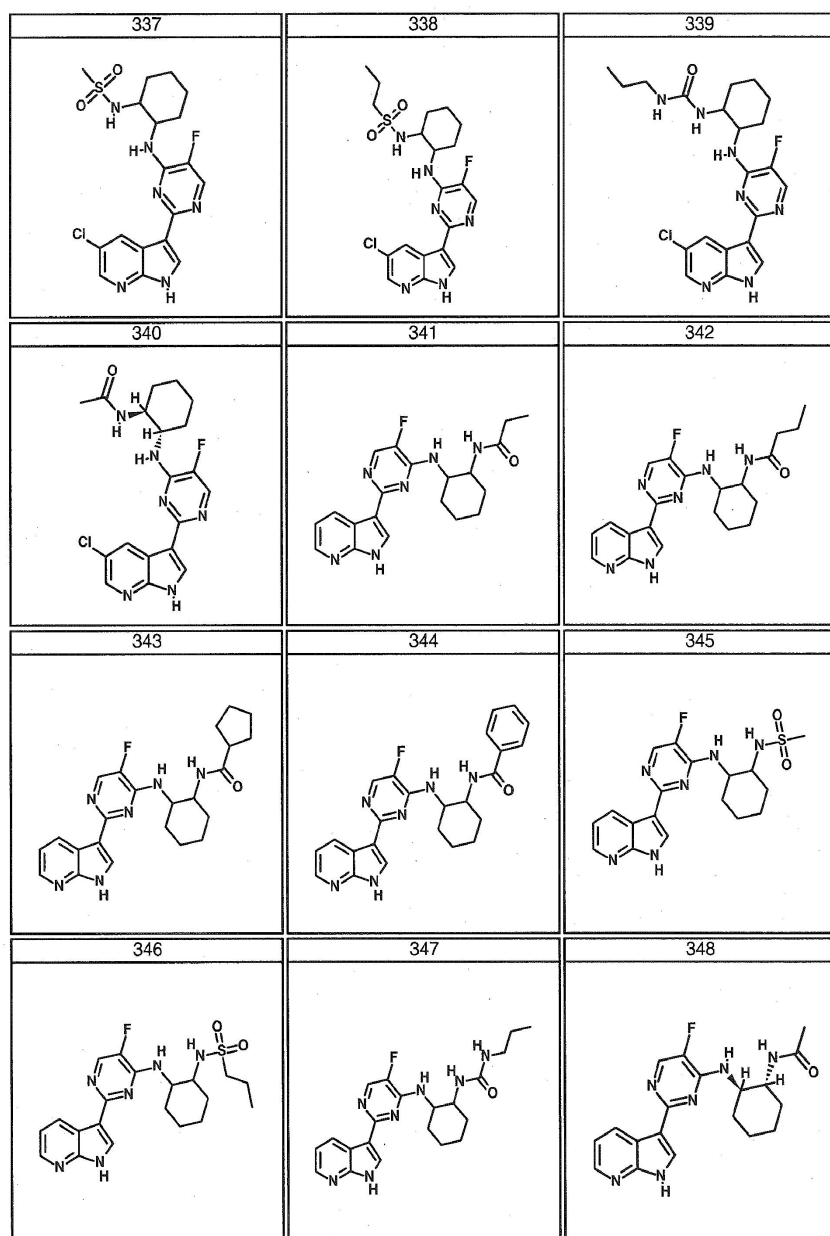
도면3ba



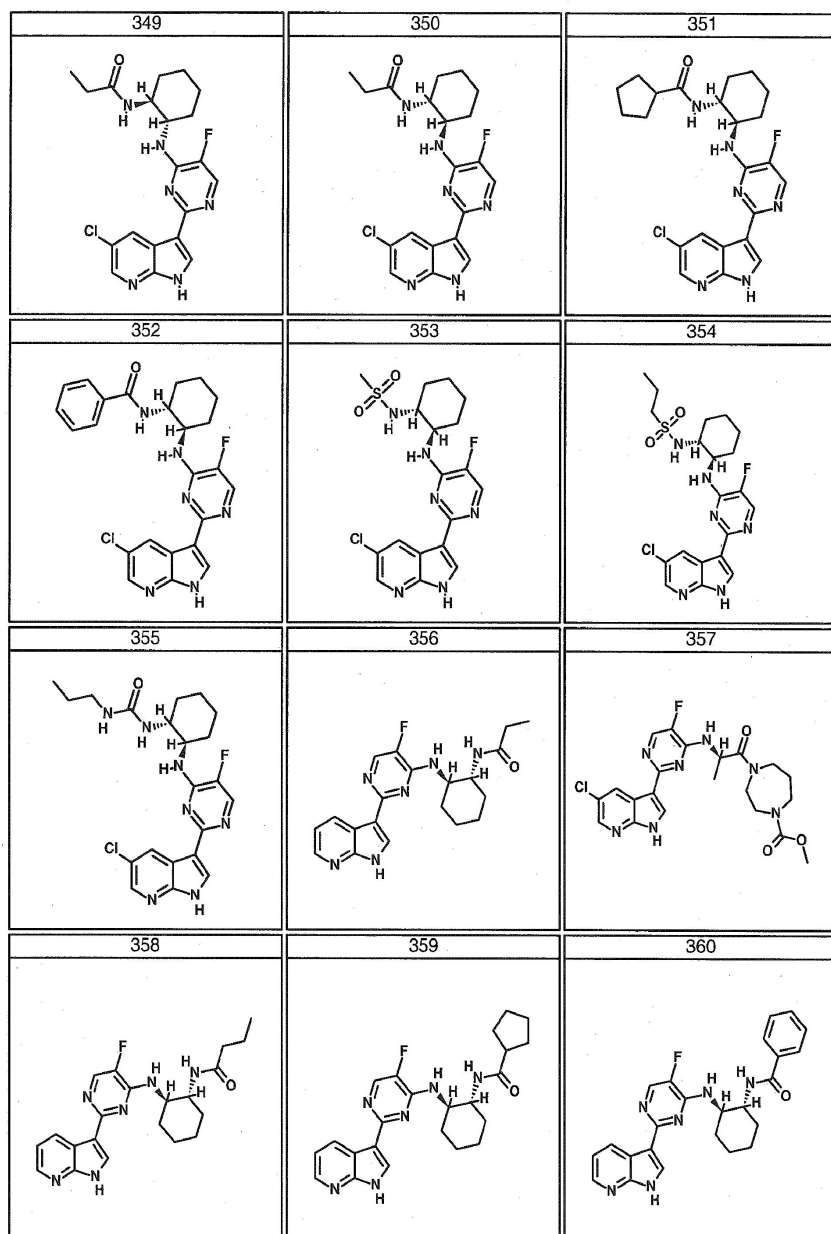
도면3bb



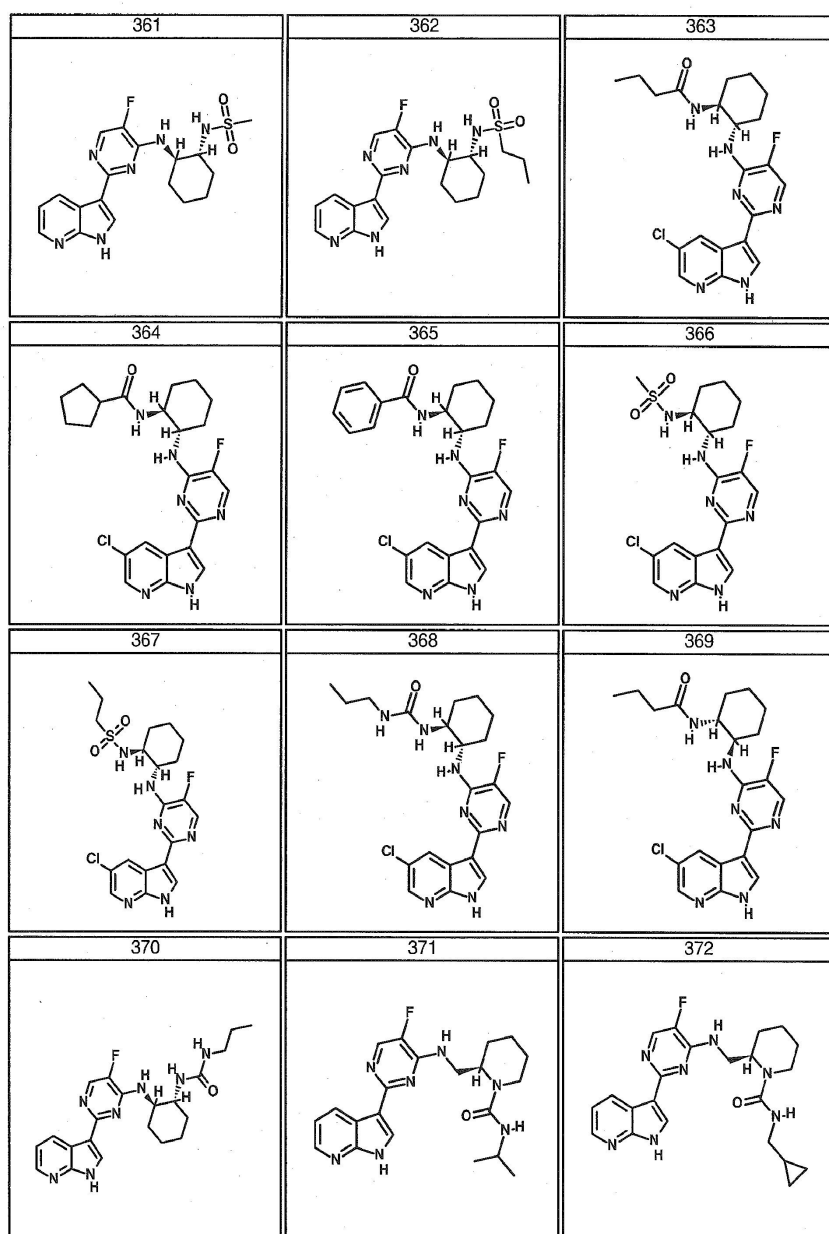
도면3bc



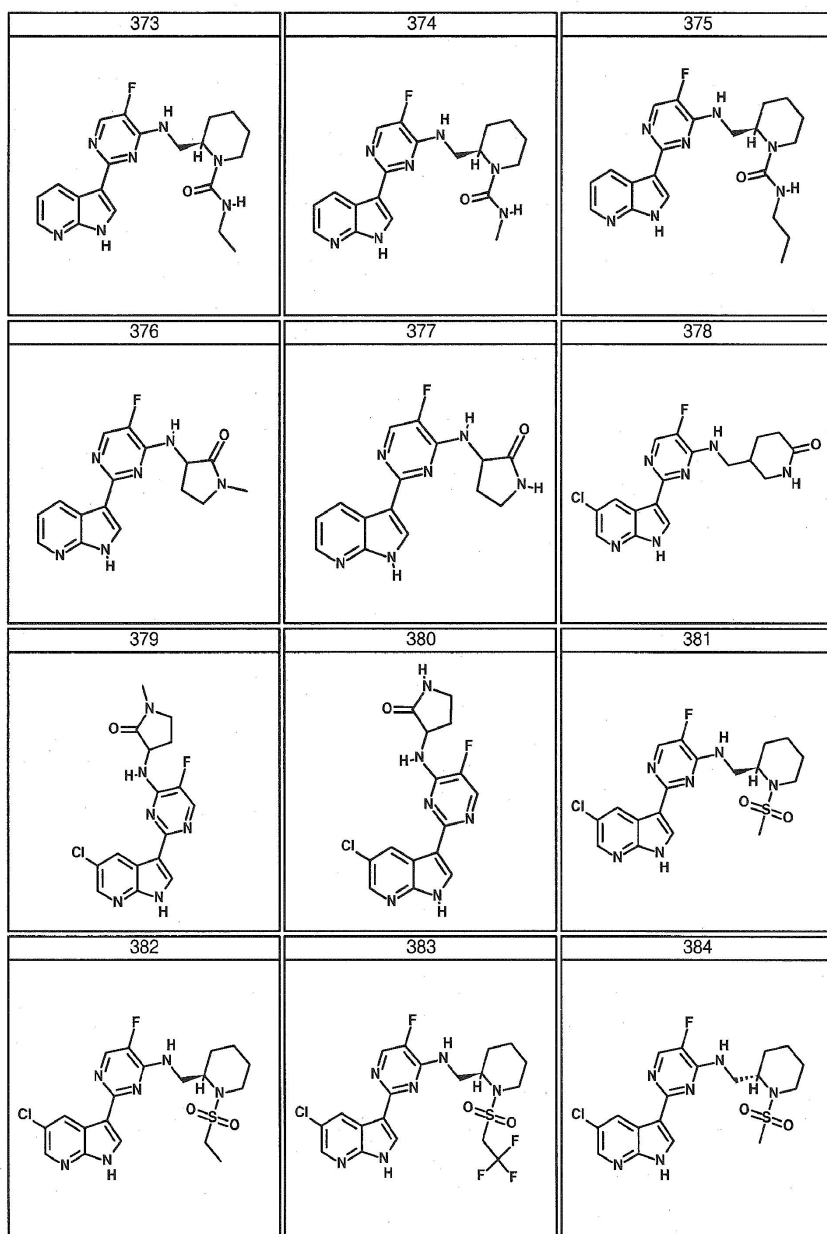
도면3bd



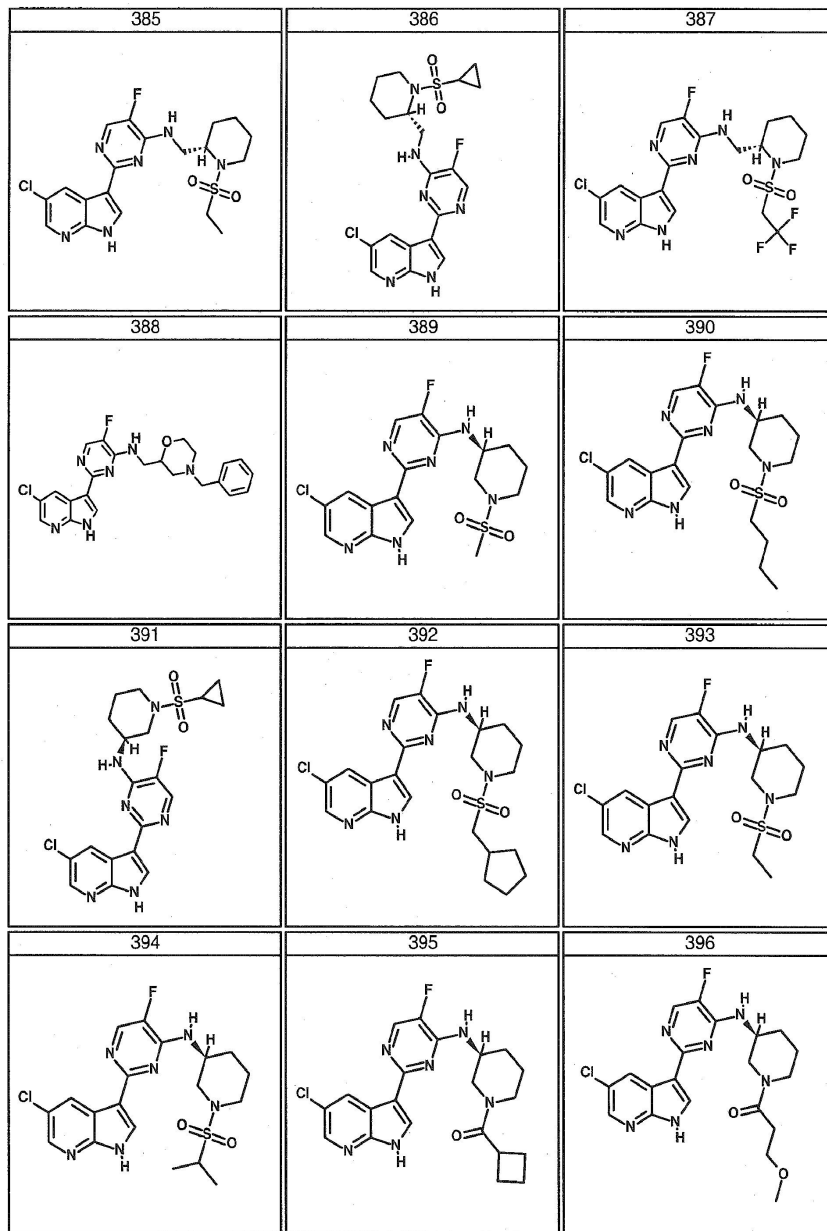
도면3be



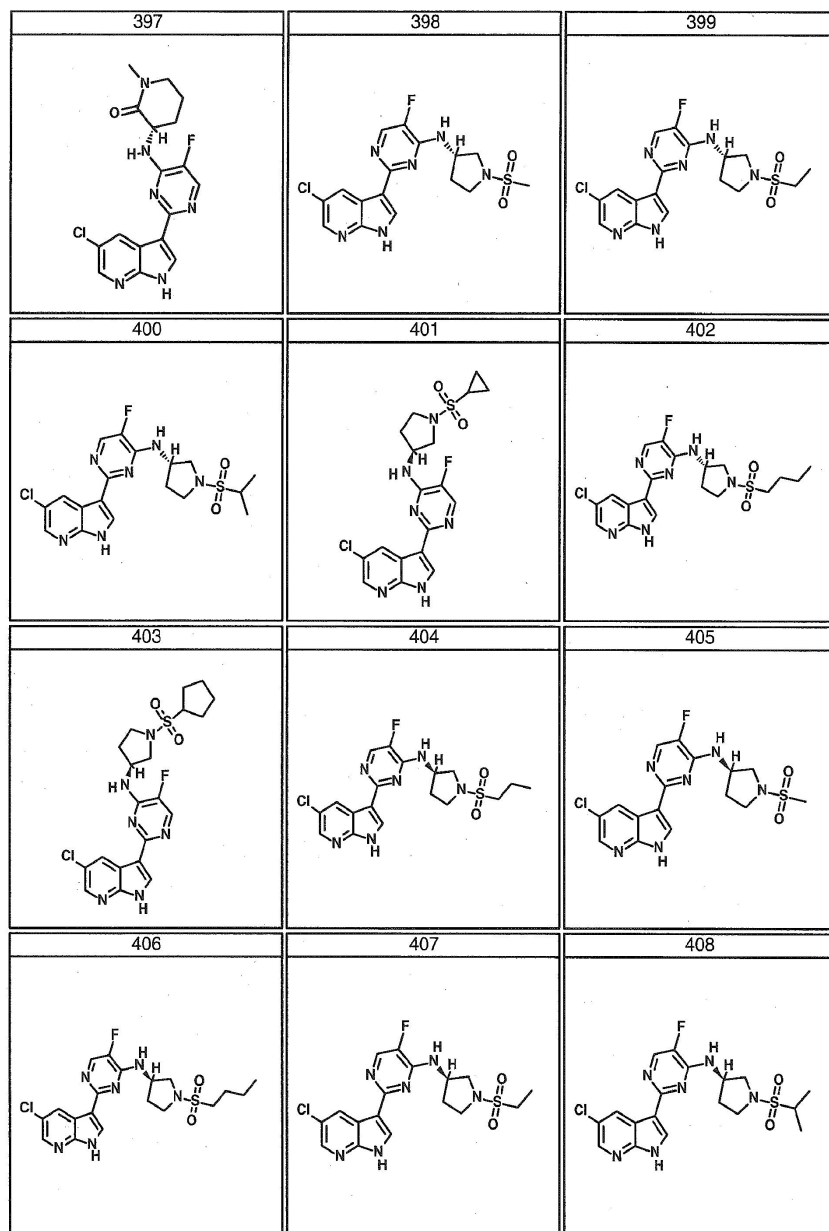
도면3bf



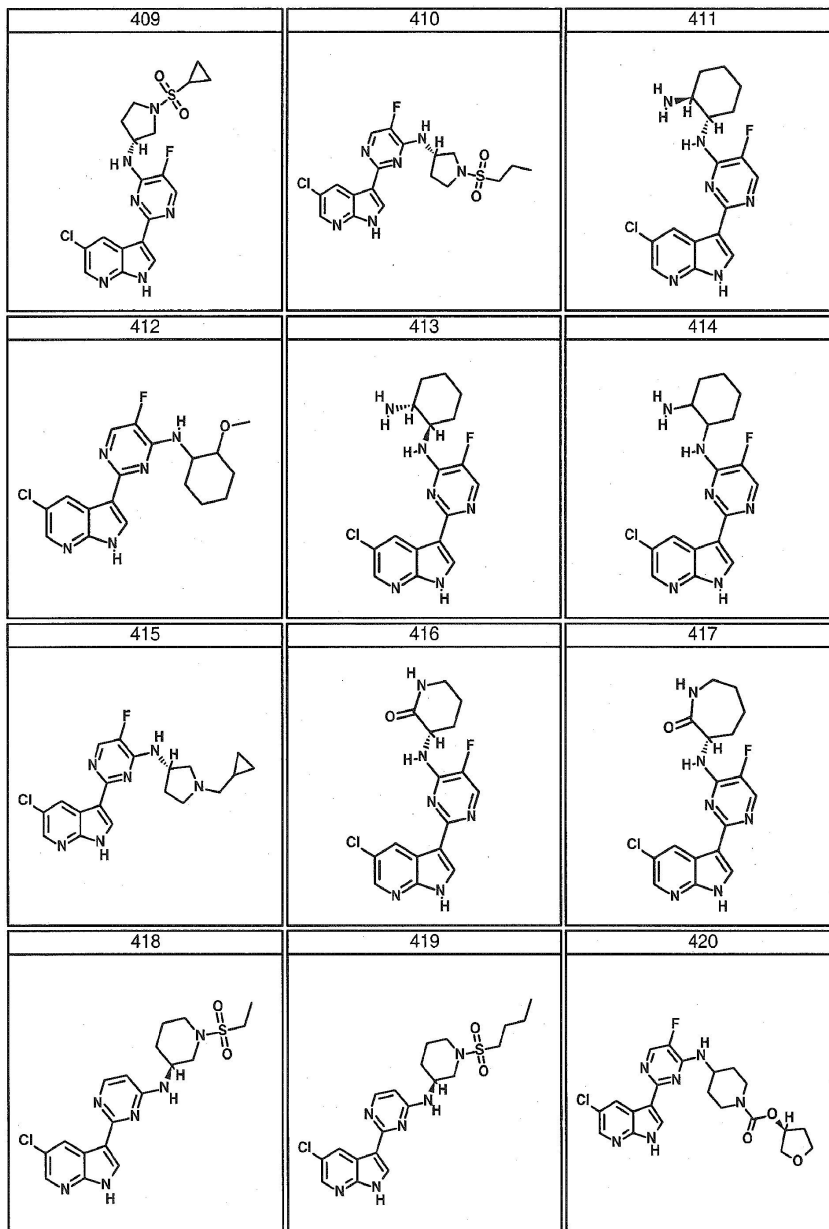
도면3bg



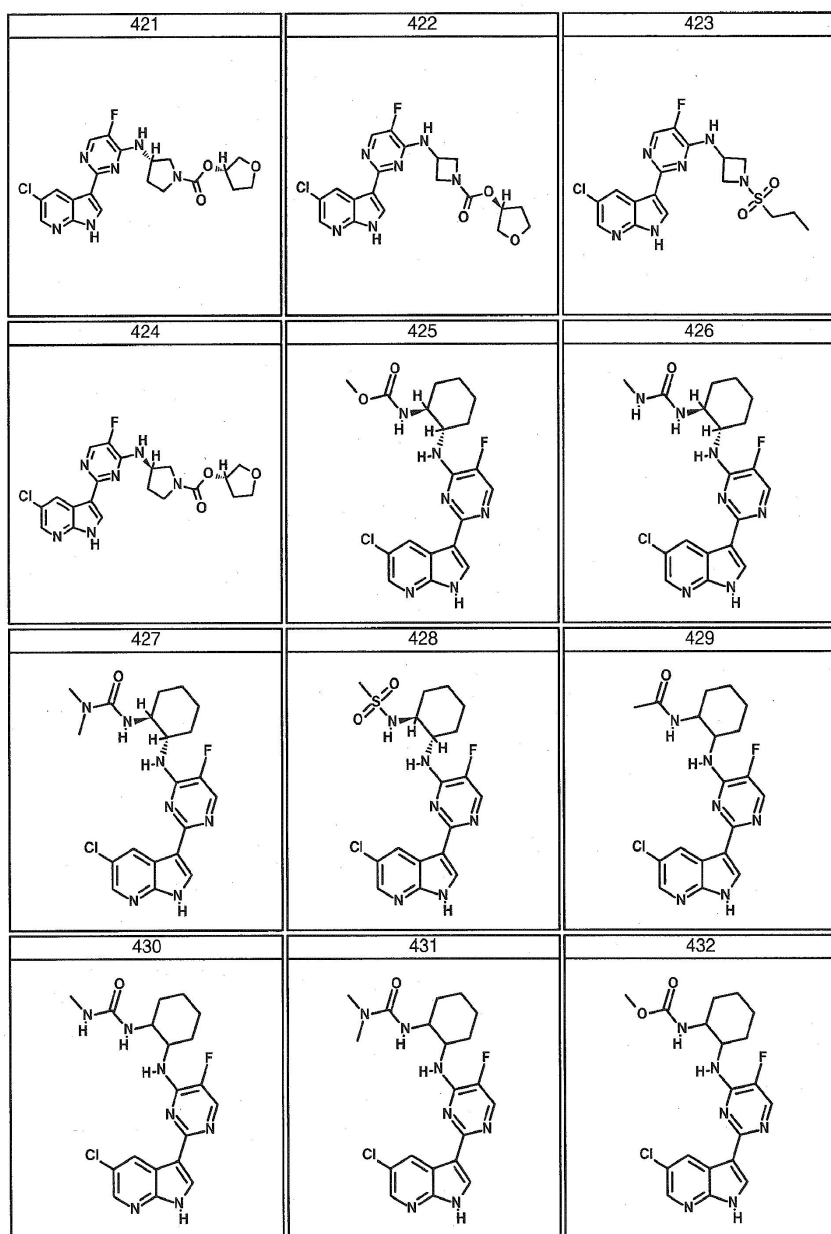
도면3bh



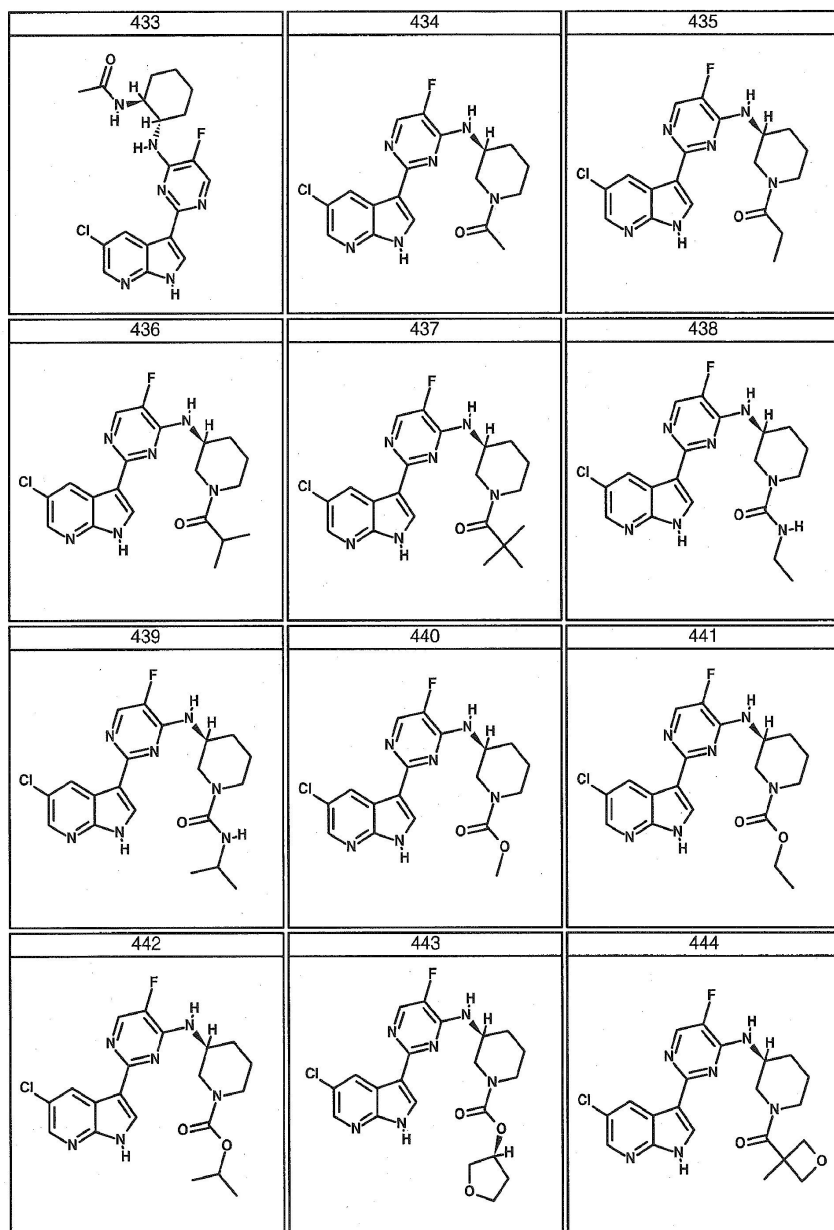
도면3b1



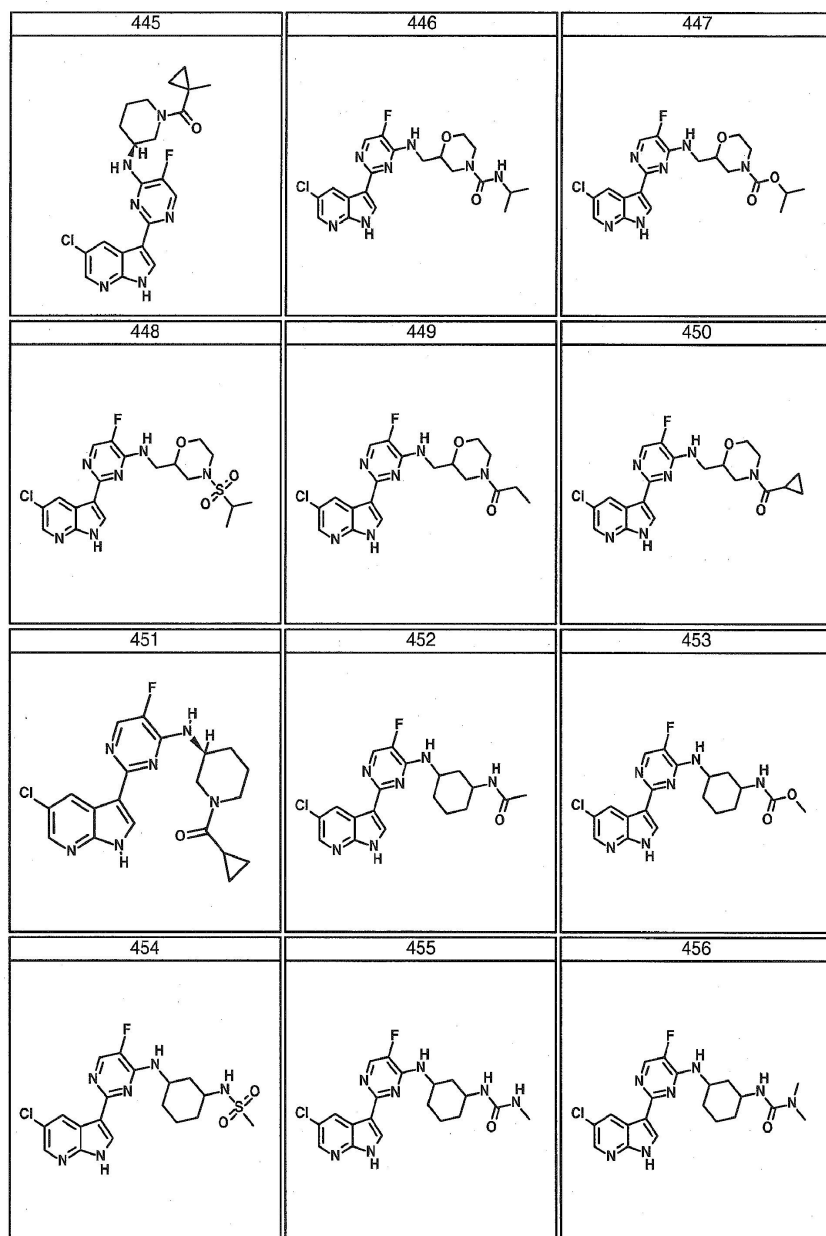
도면3bj



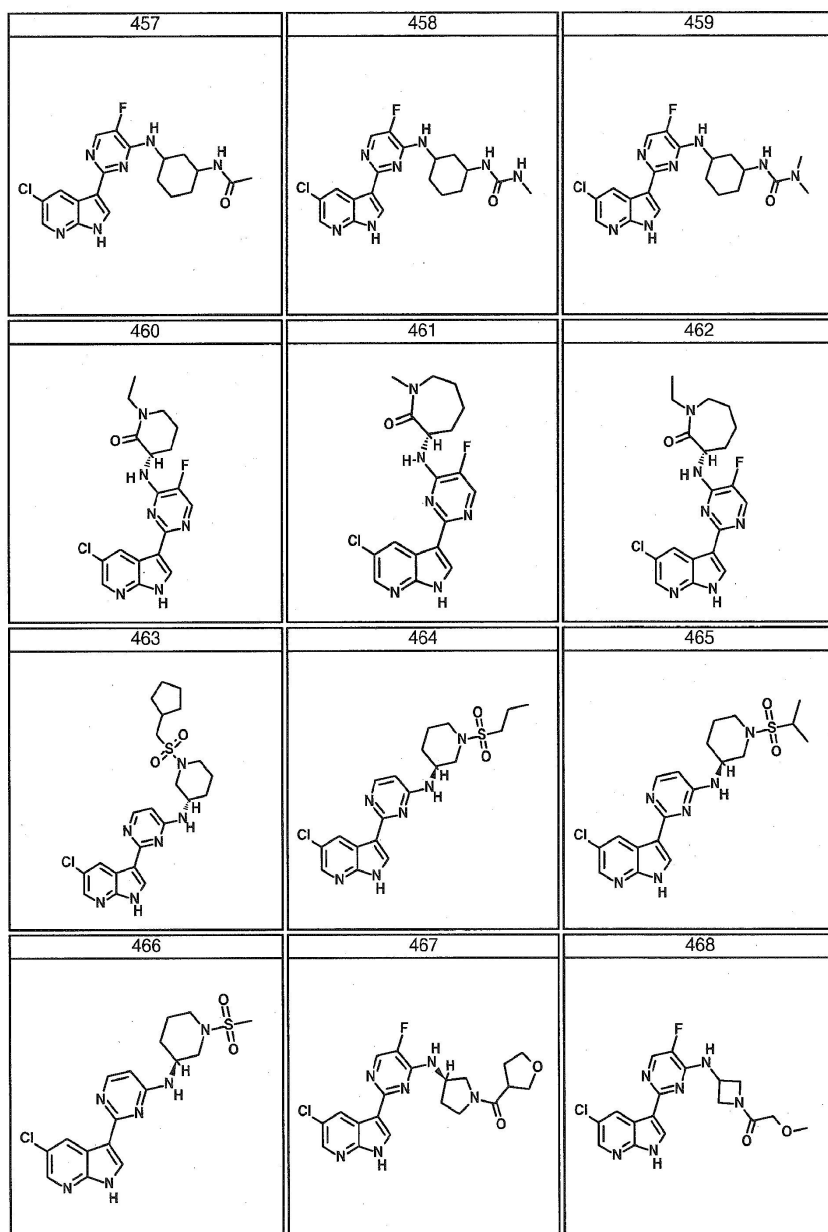
도면3bk



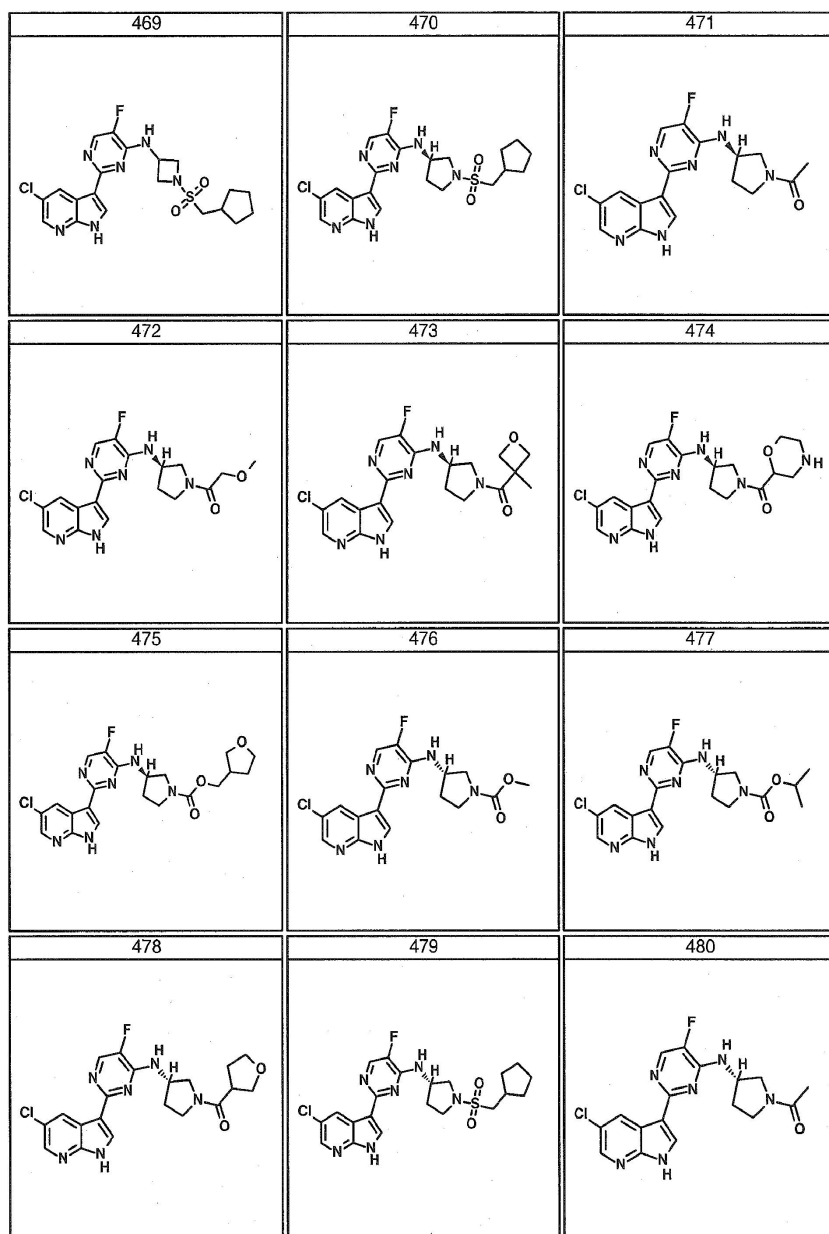
도면3b1



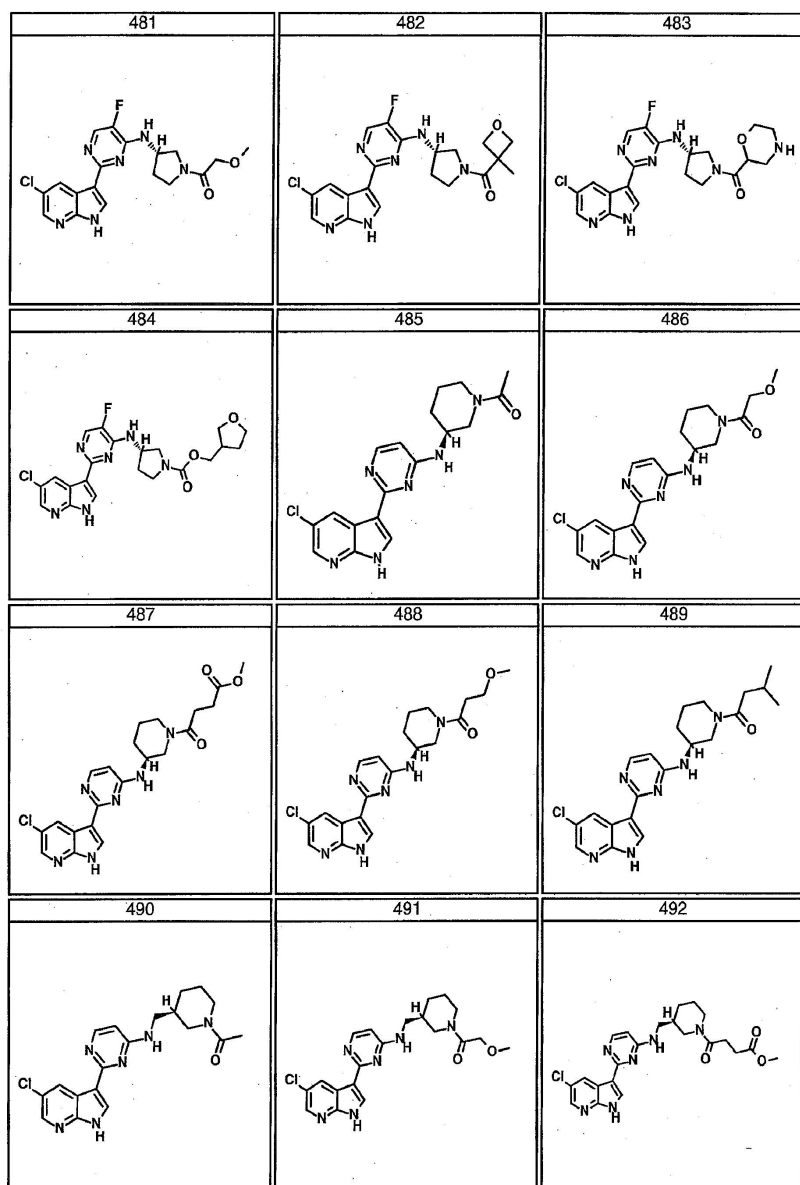
도면3bm



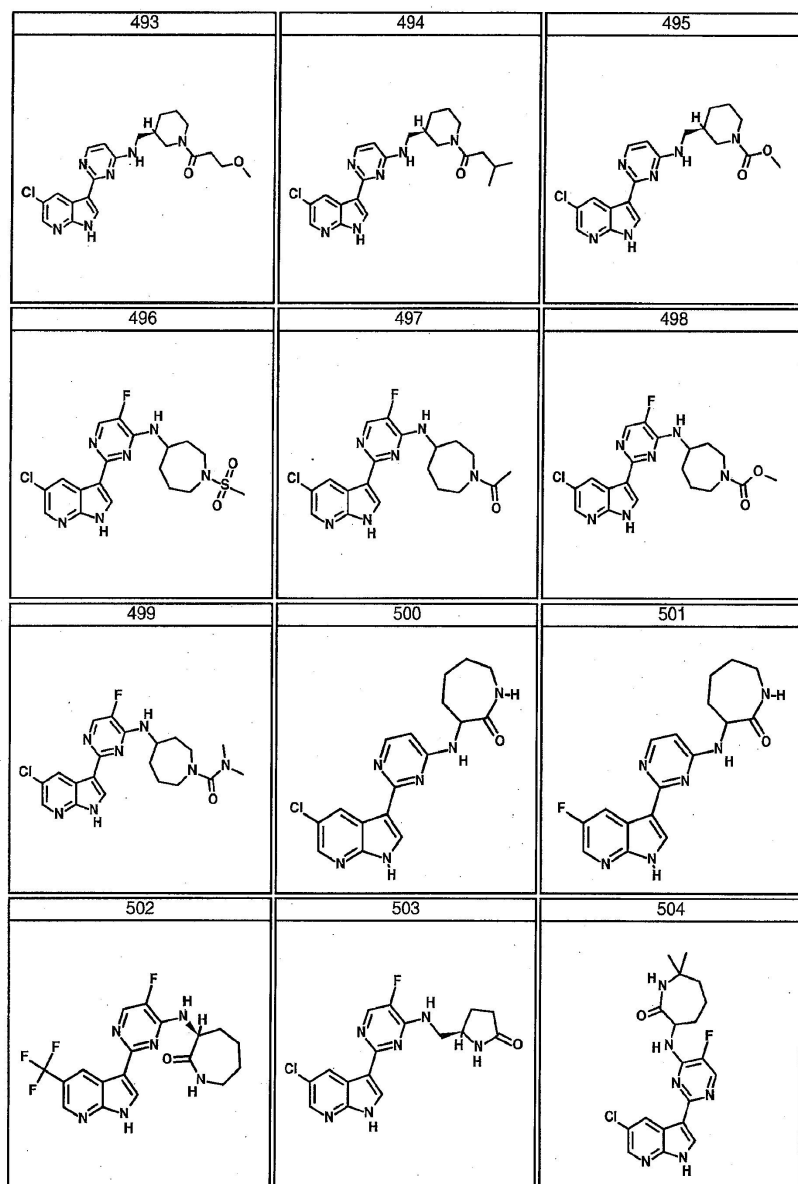
도면3bn



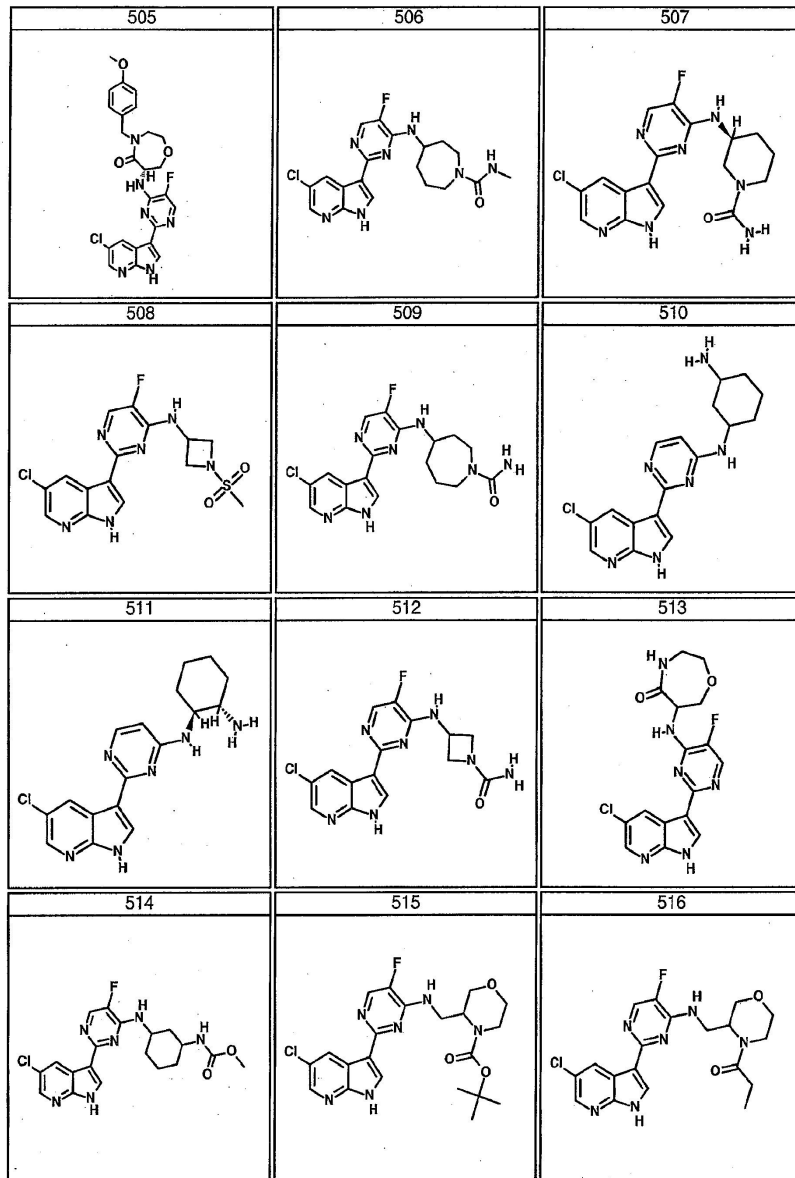
도면3bo



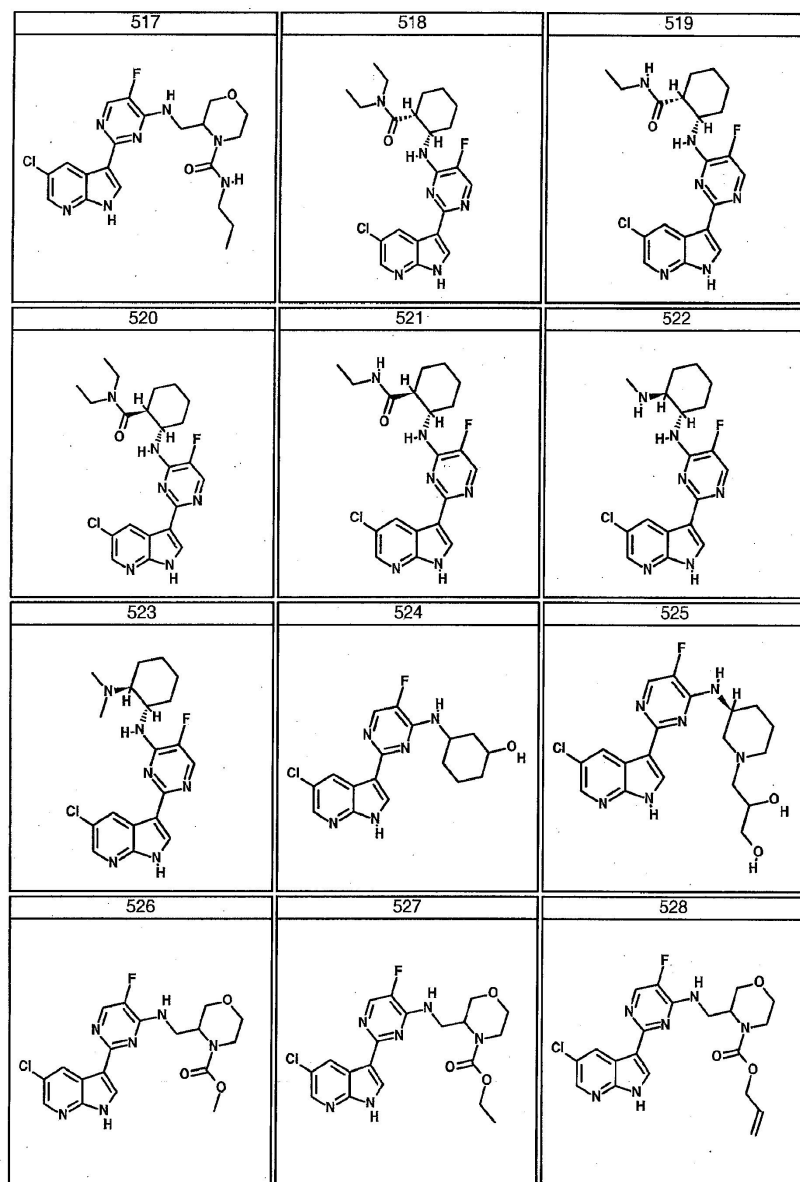
도면3bp



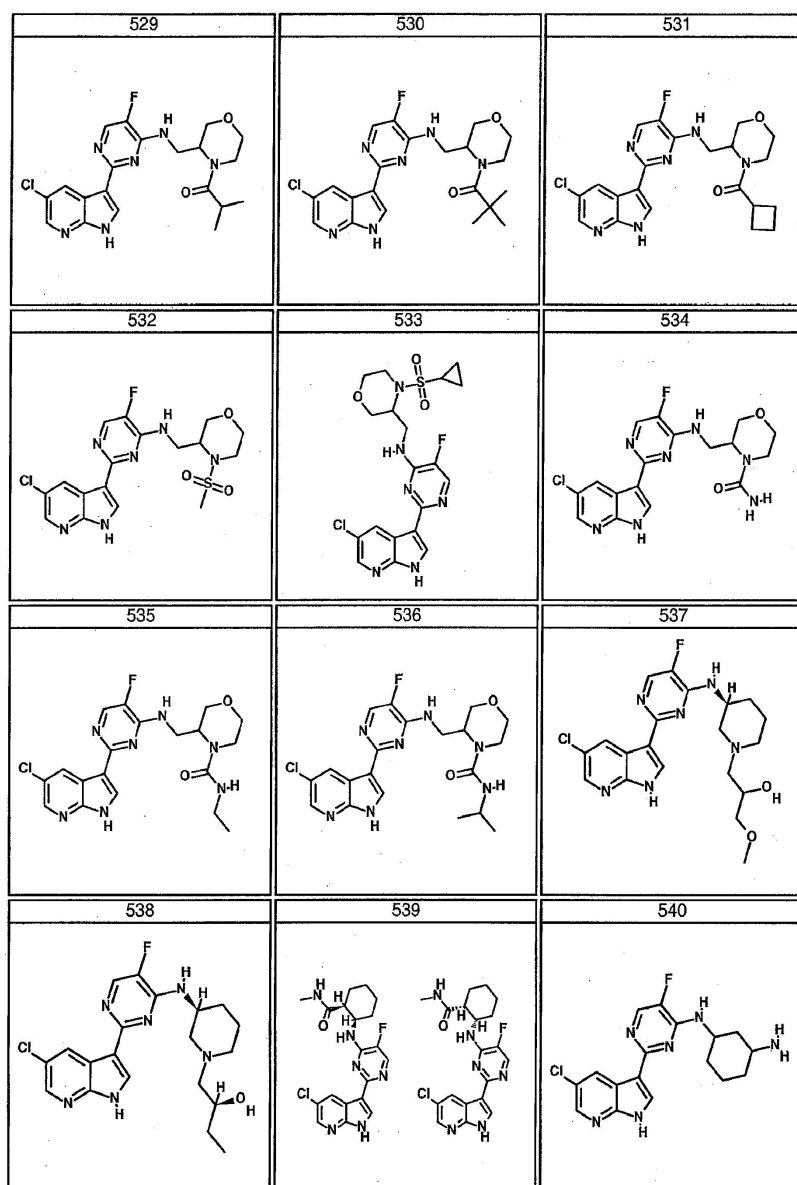
도면3bq



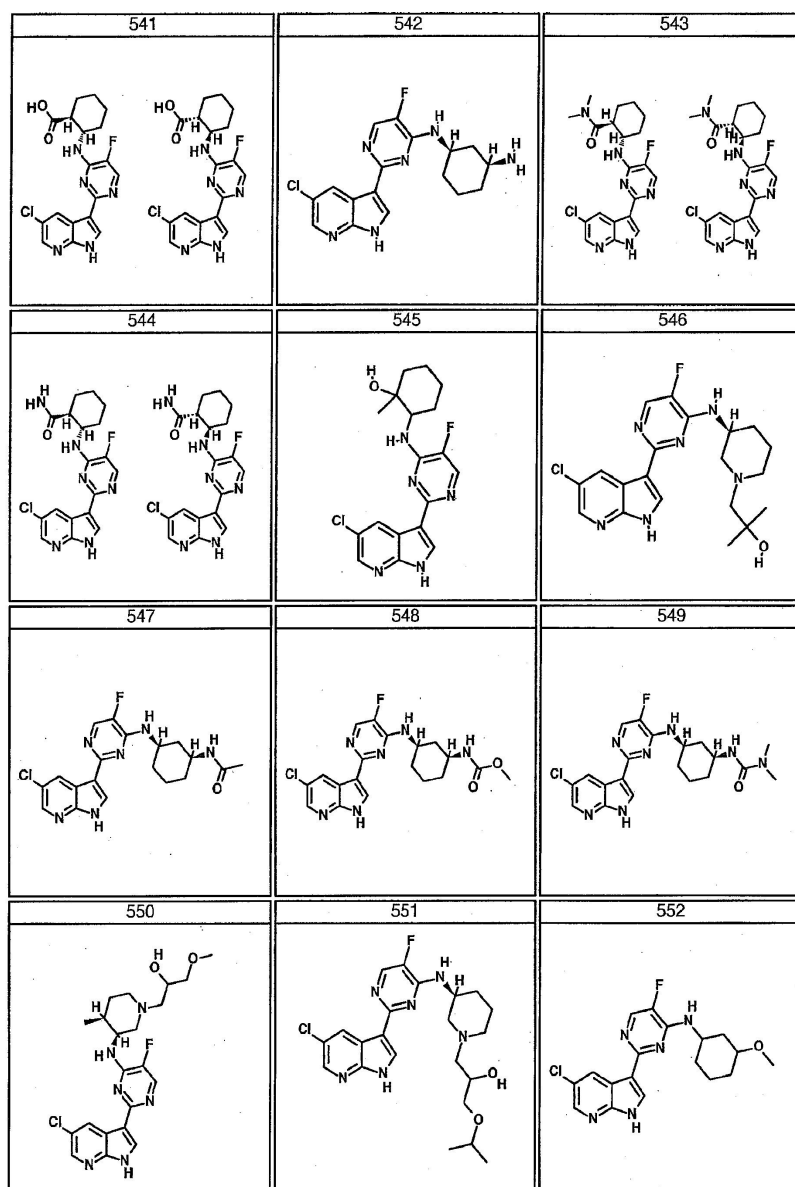
도면3br



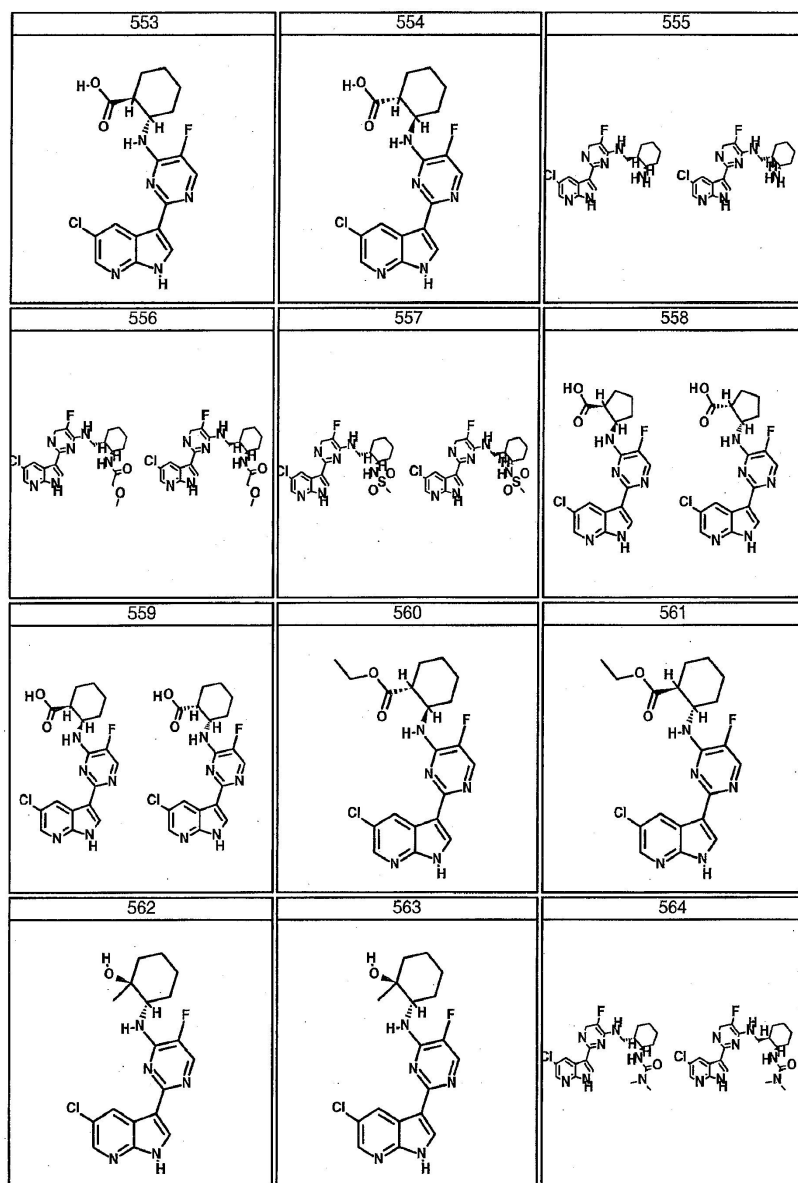
도면3bs



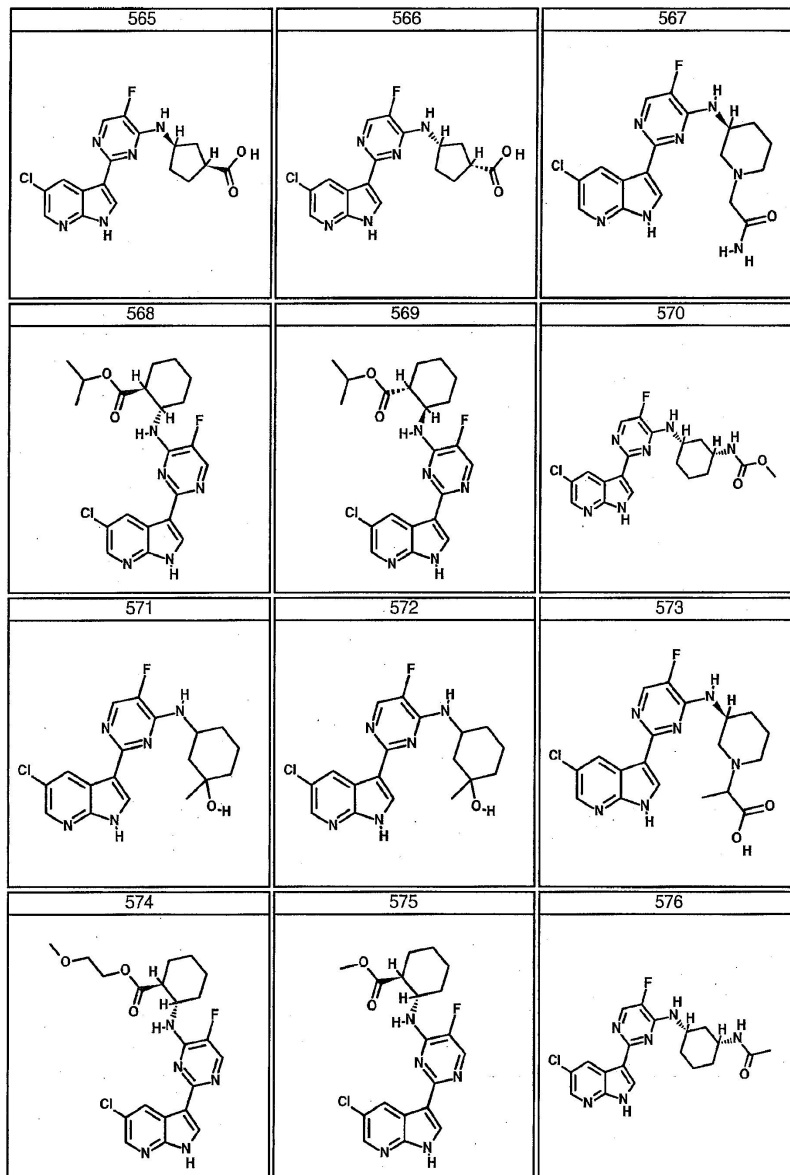
도면3bt



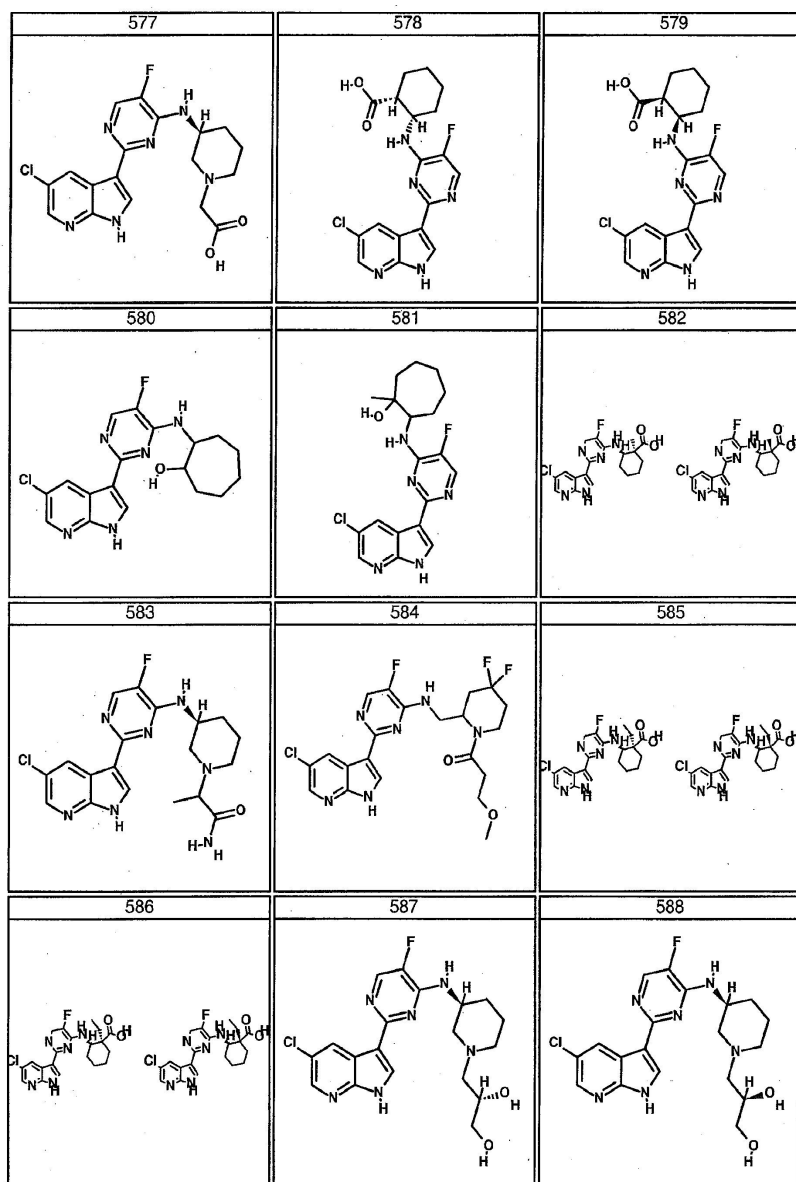
도면3bu



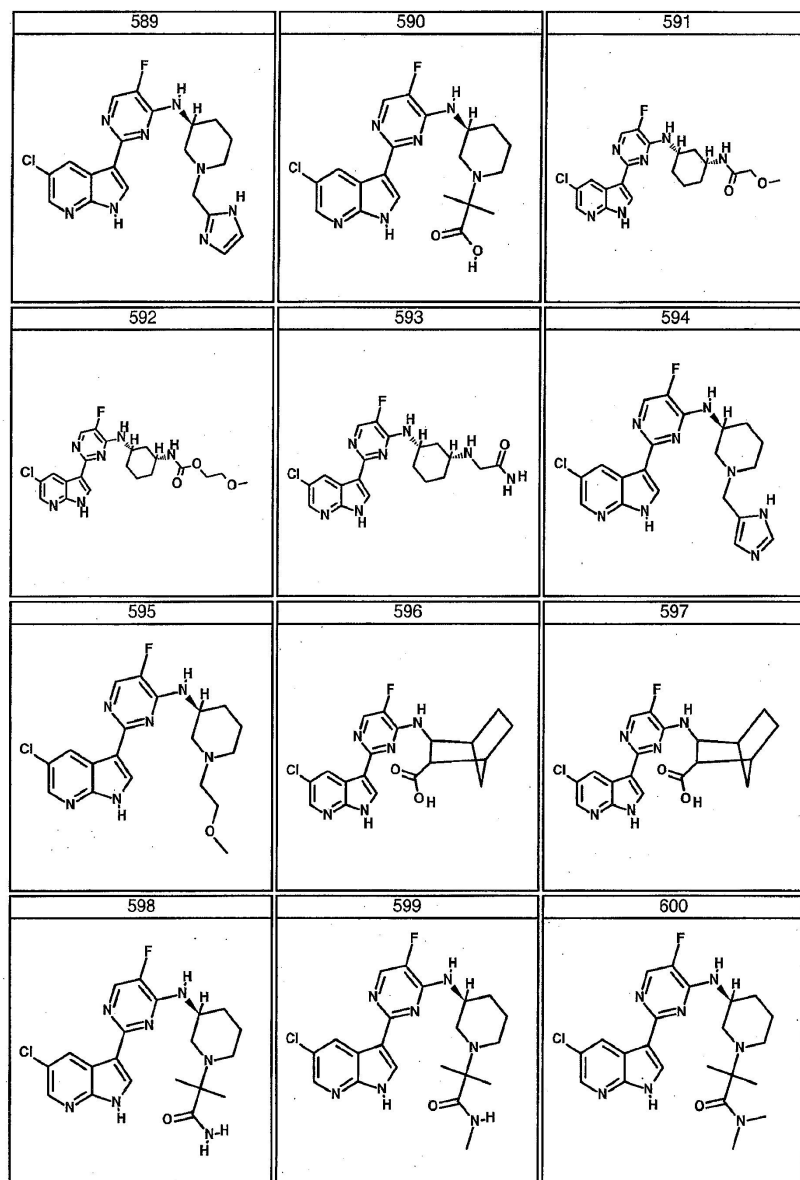
도면3bv



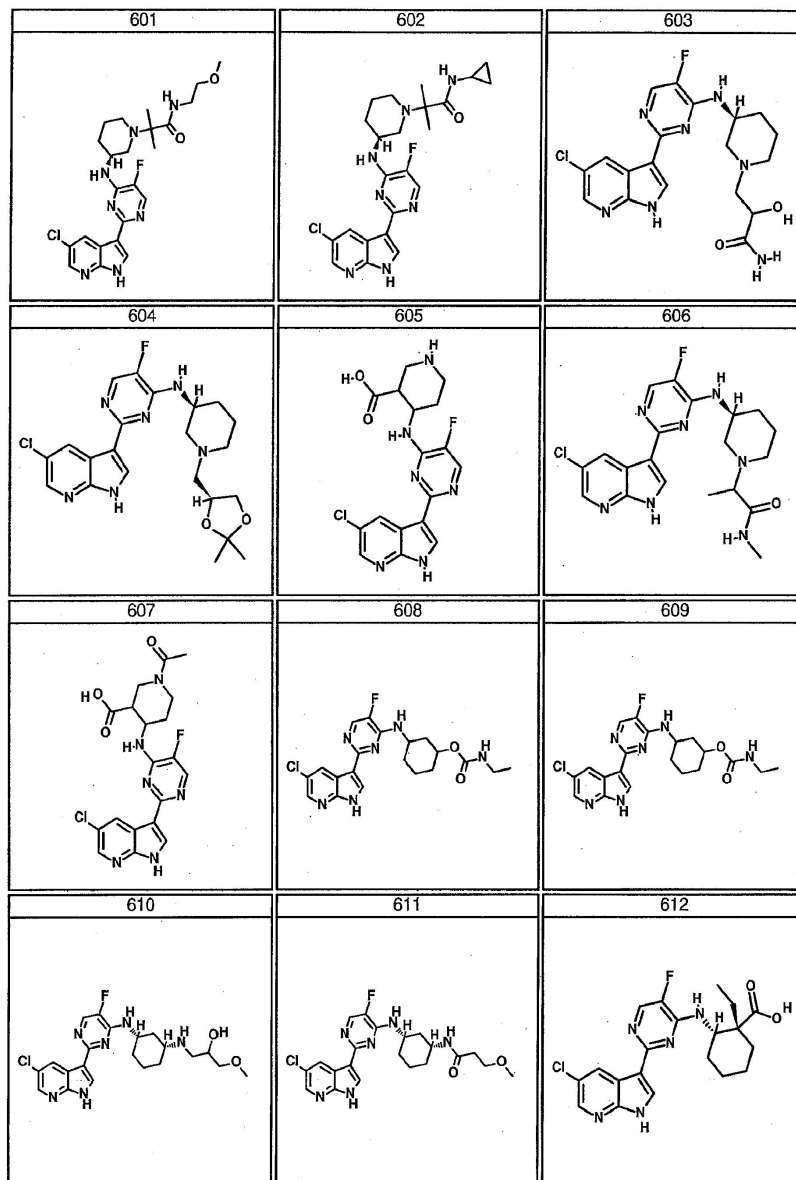
도면3bw



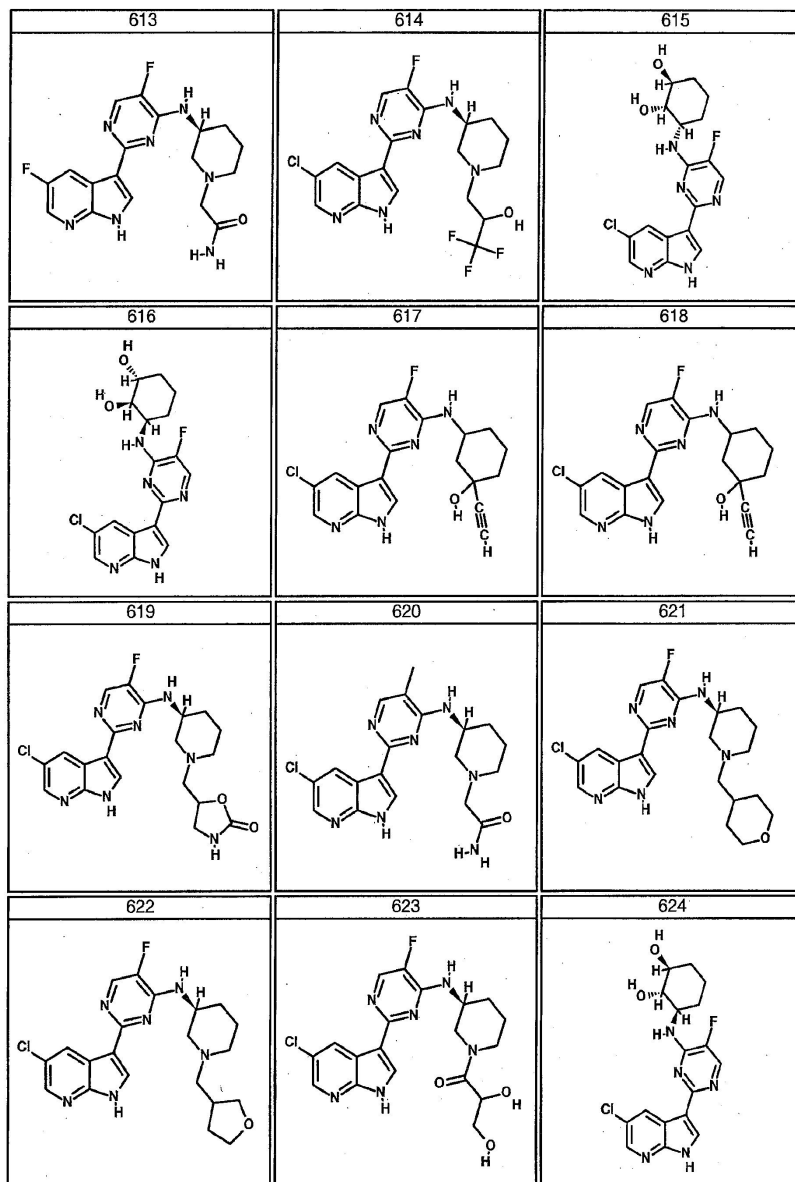
도면3bx



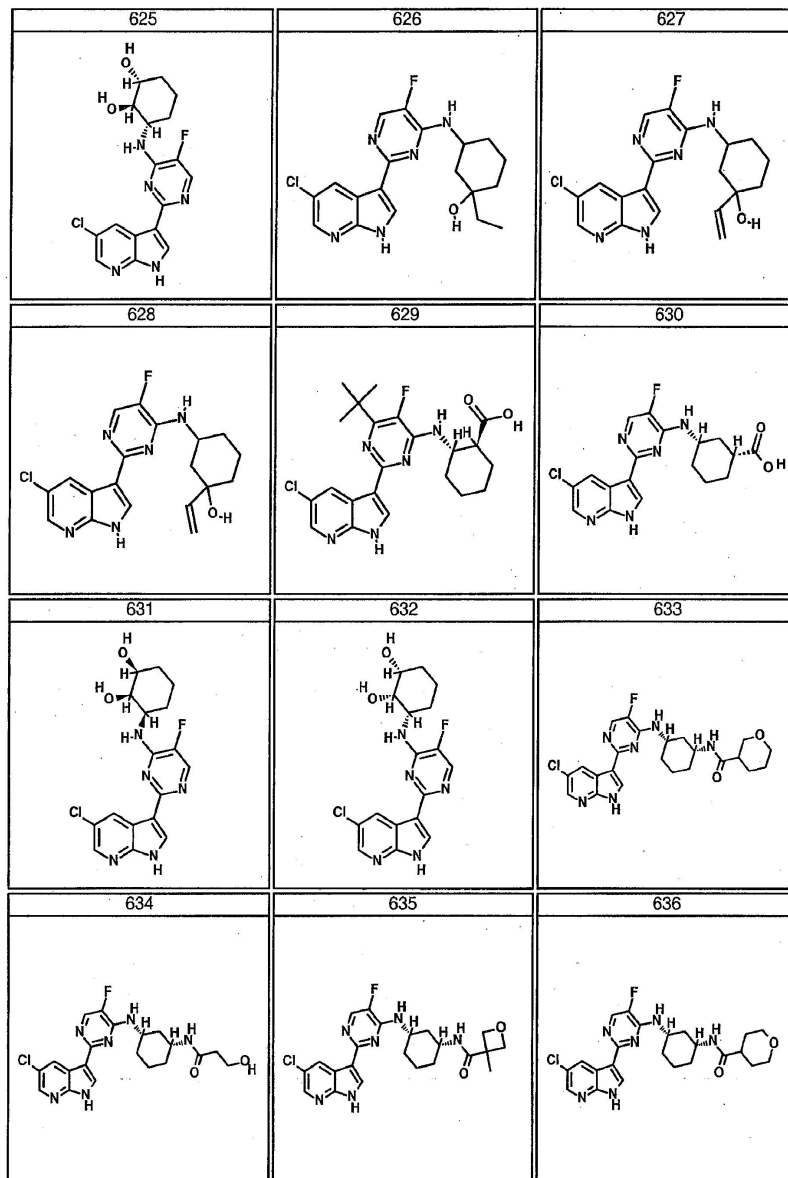
도면3by



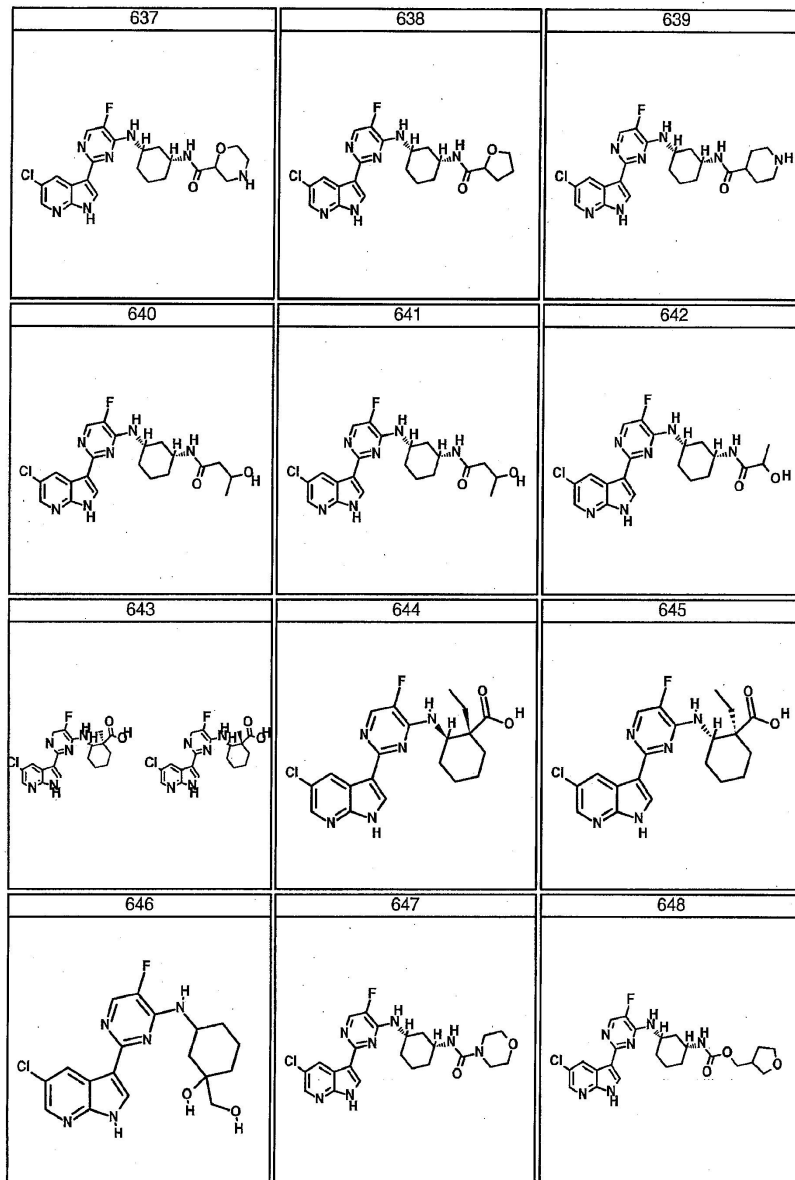
도면3bz



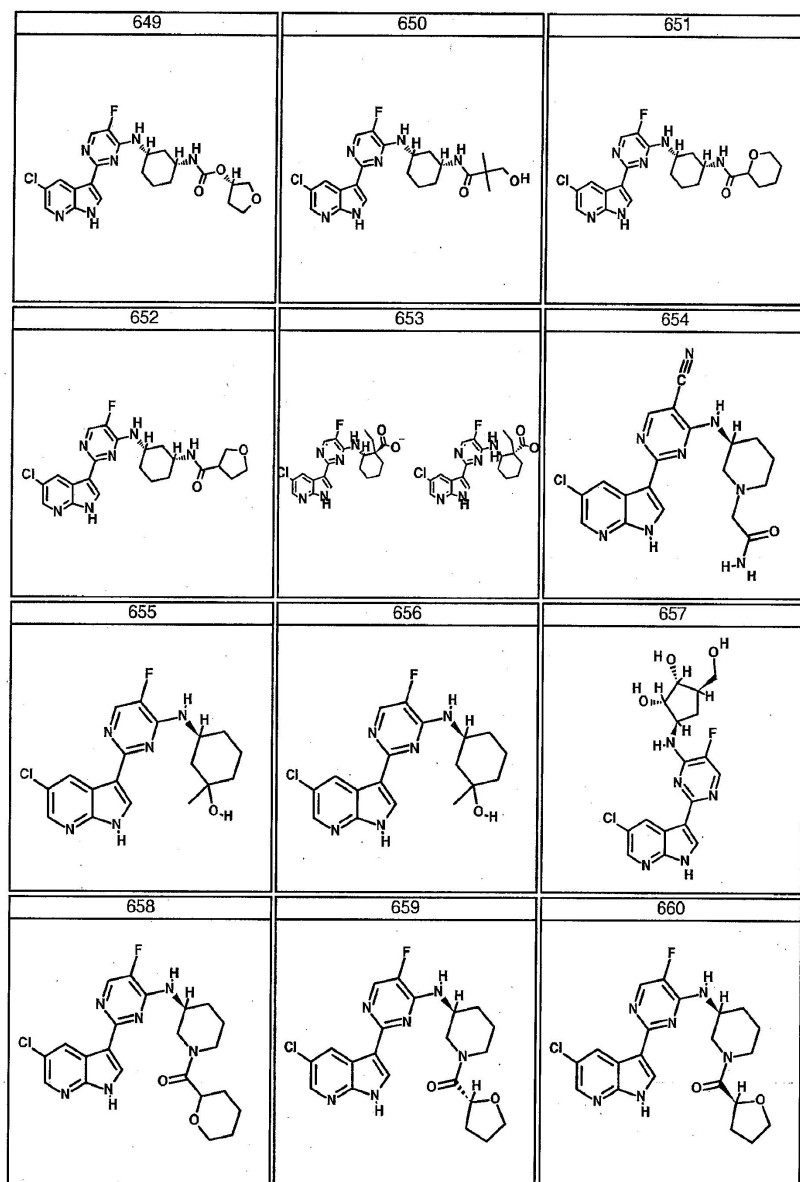
도면3ca



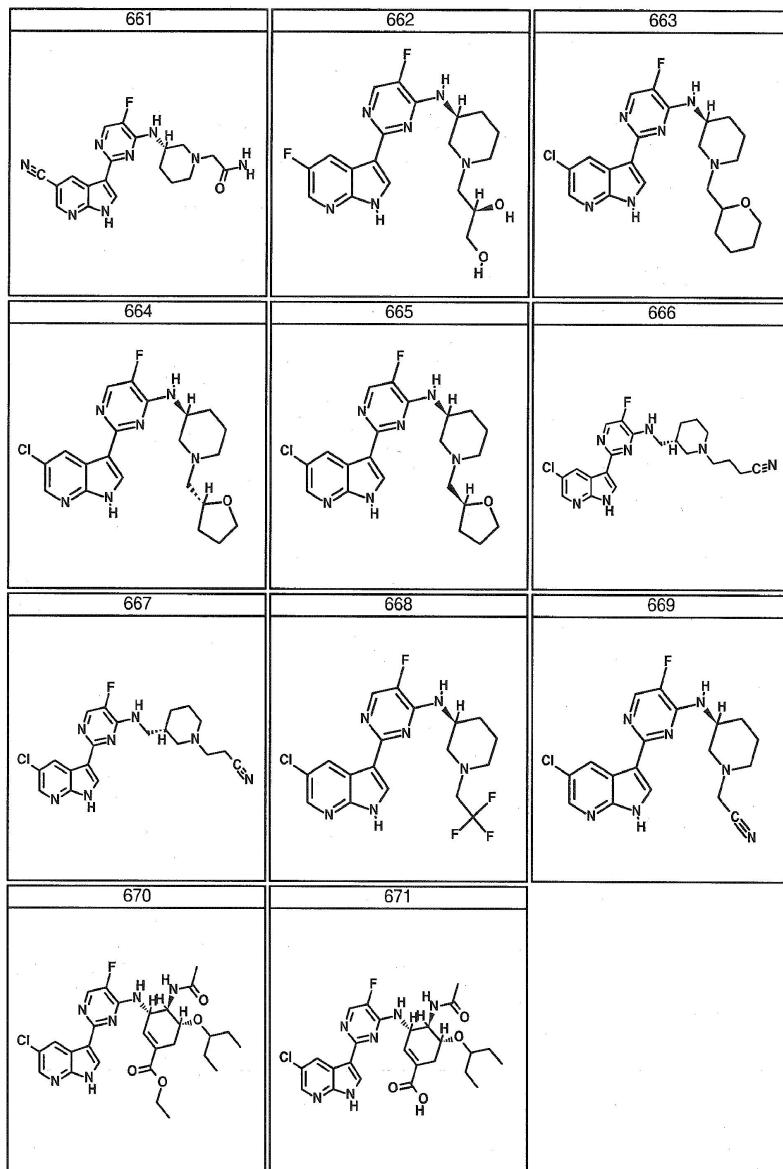
도면3cb



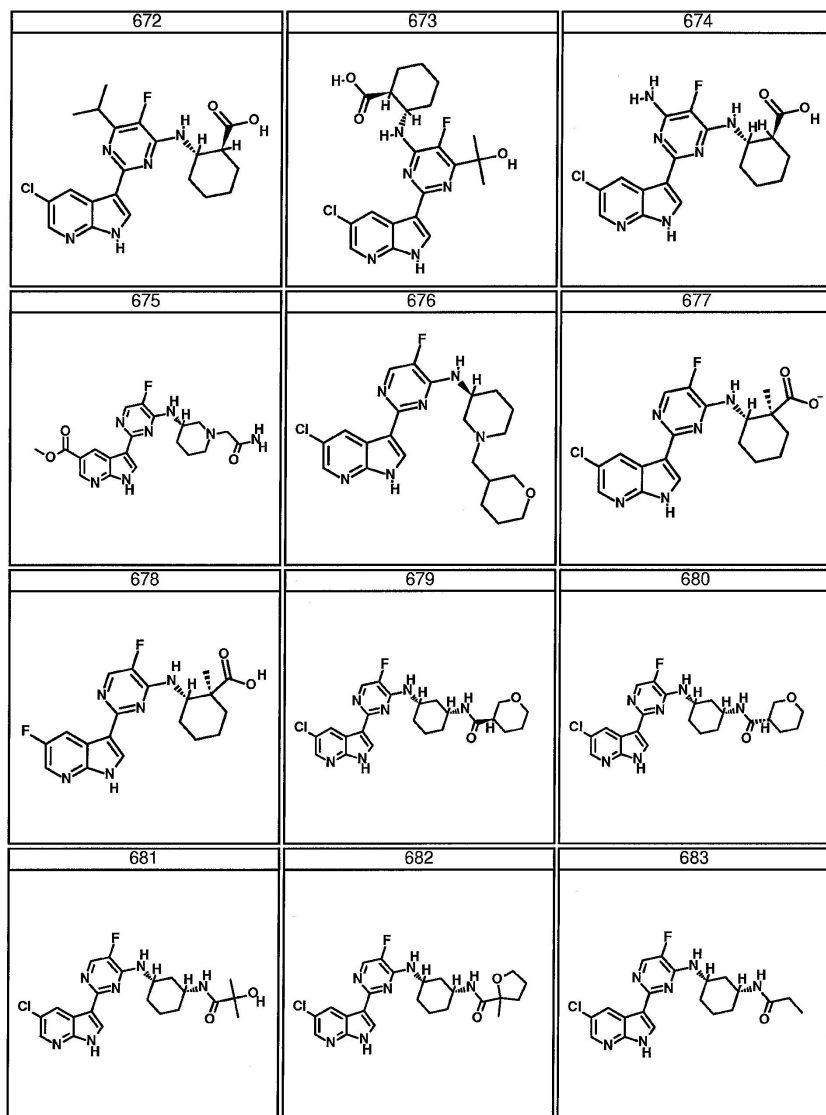
도면3cc



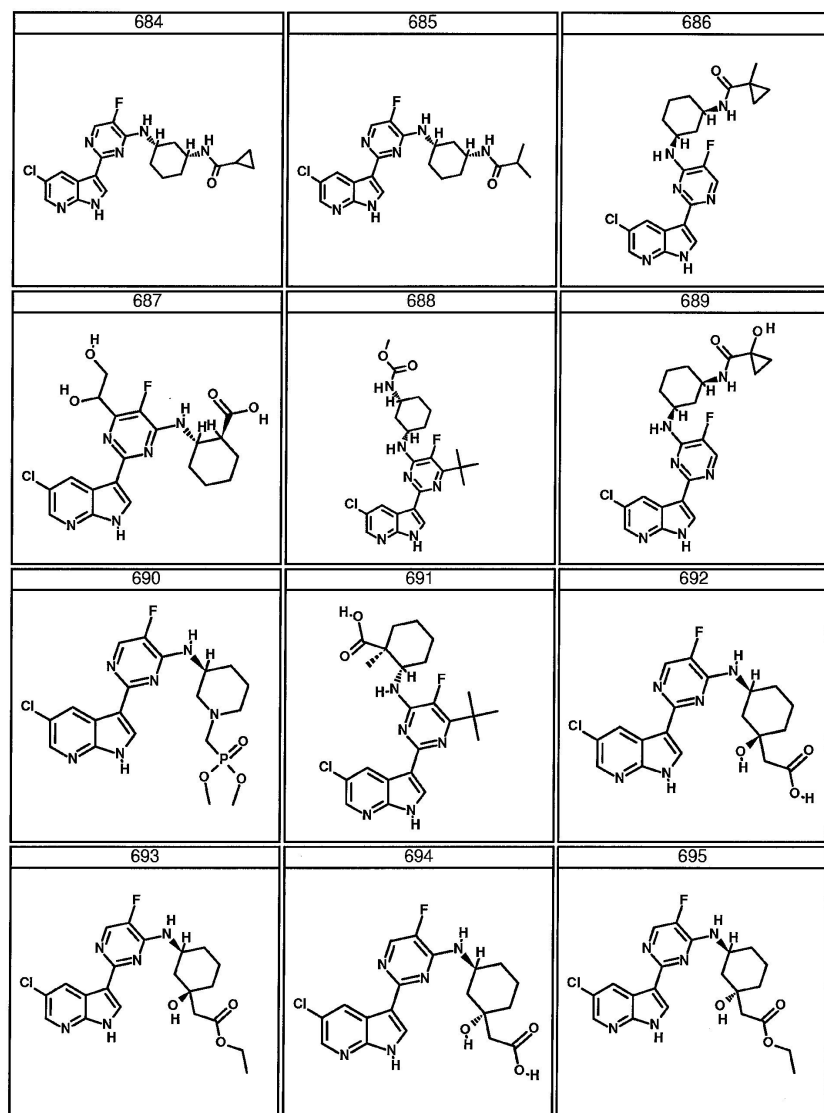
도면3cd



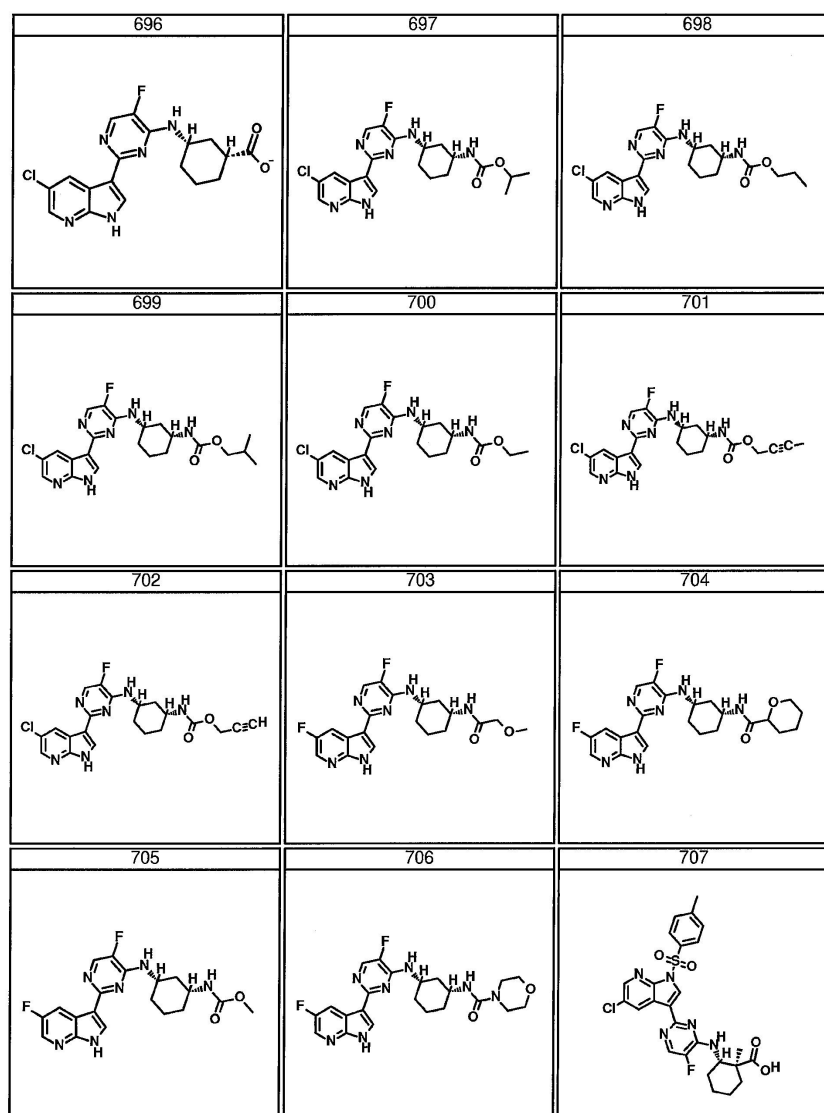
도면4a



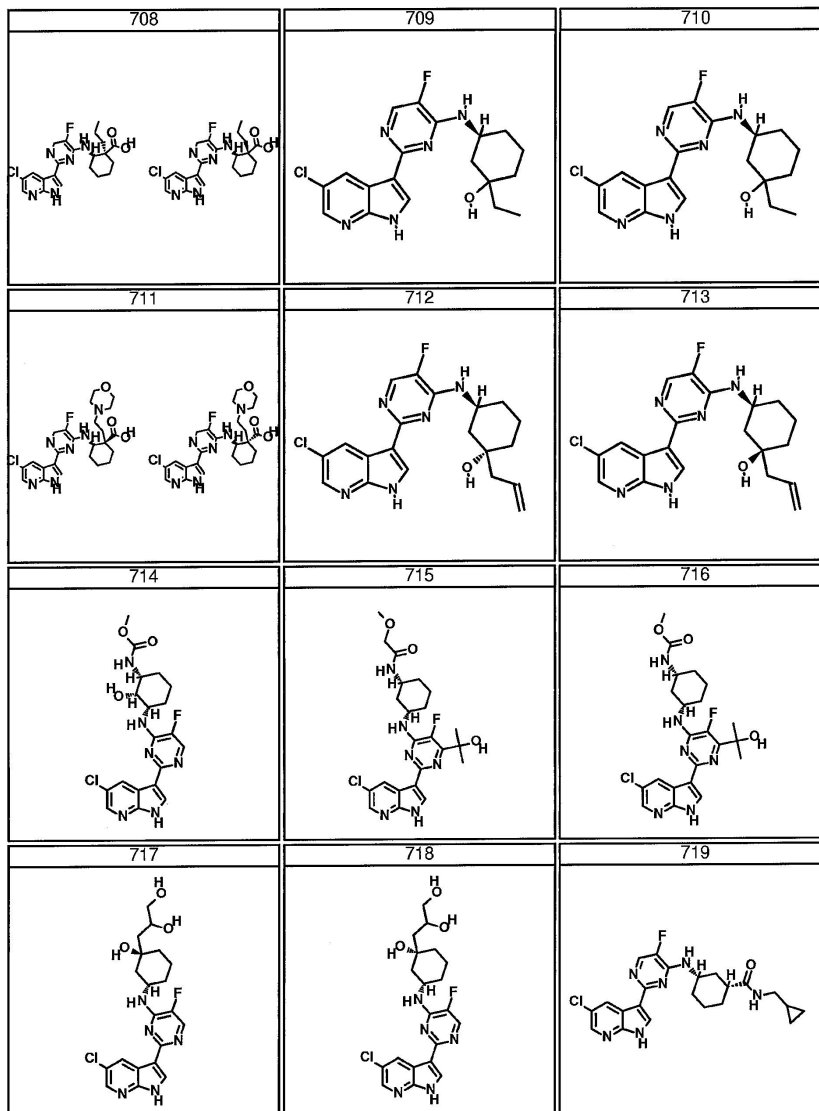
도면4b



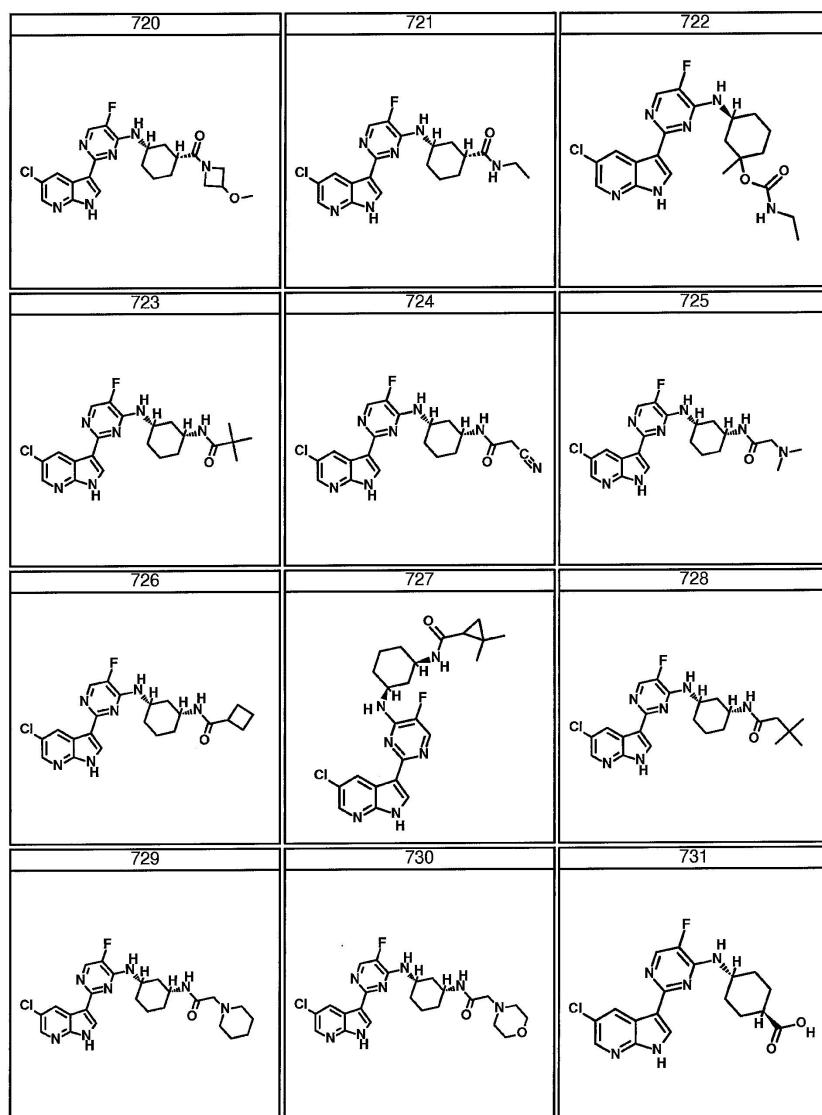
도면4c



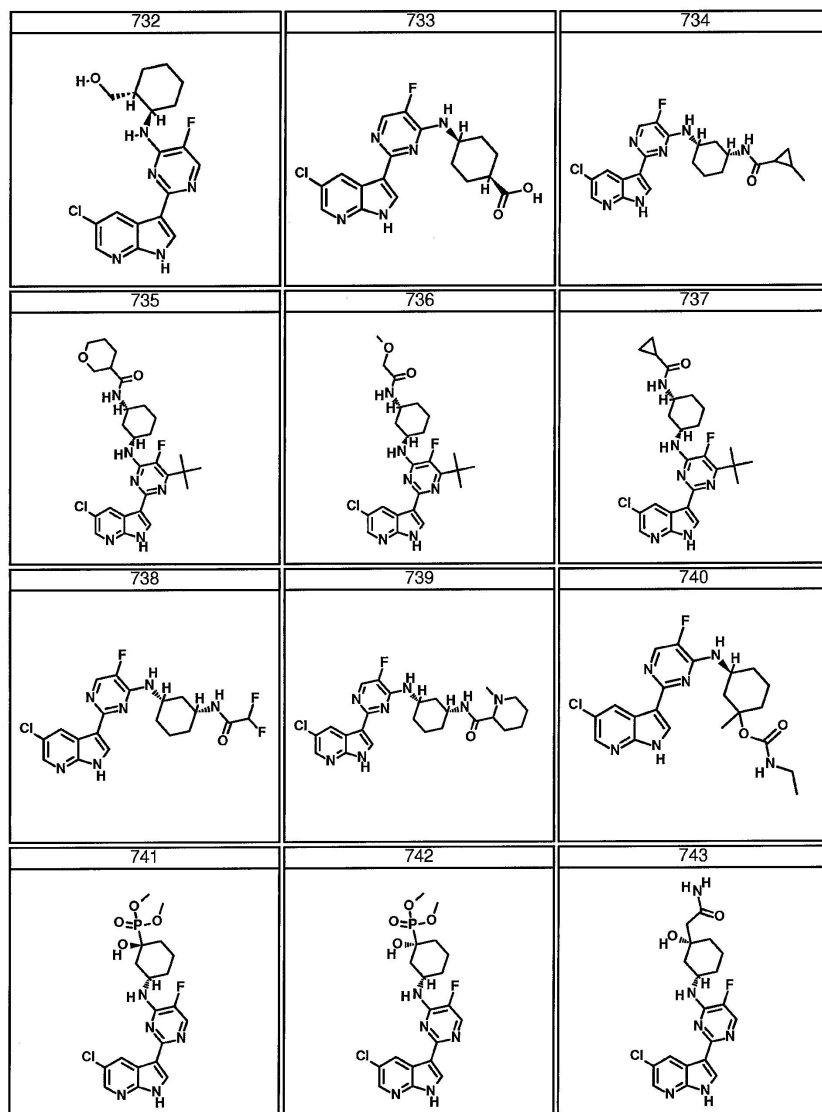
도면4d



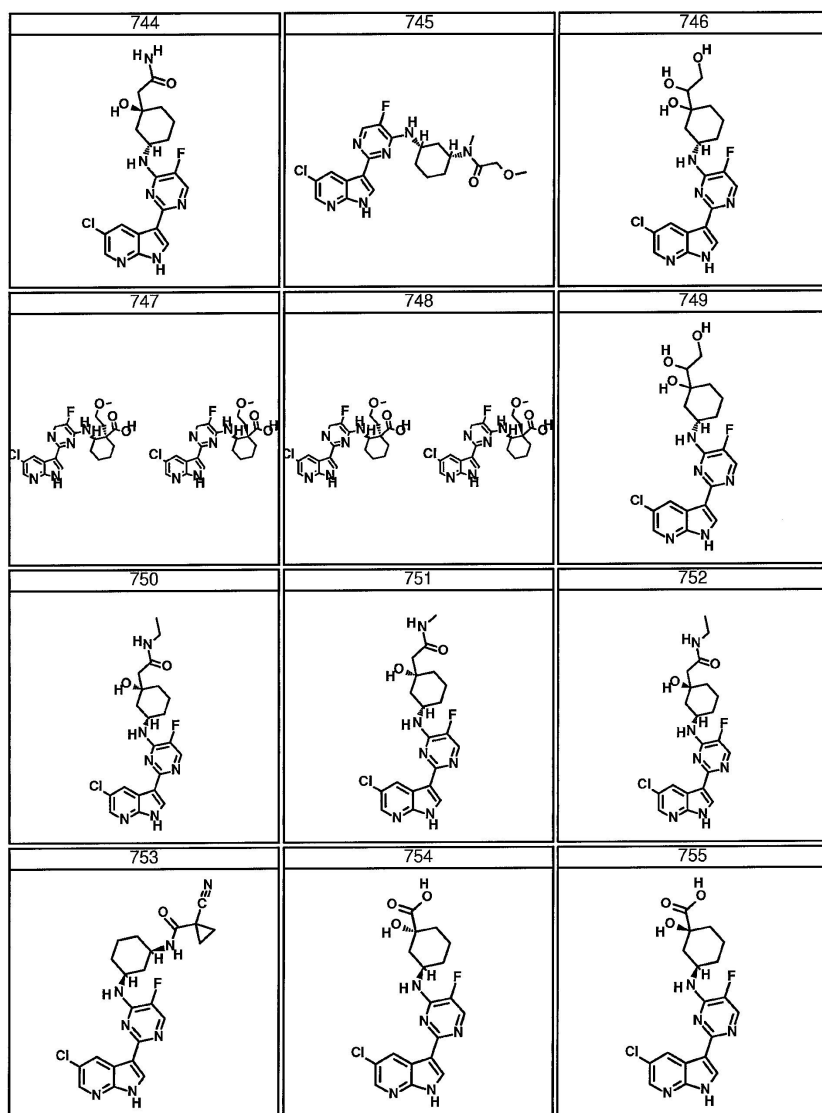
도면4e



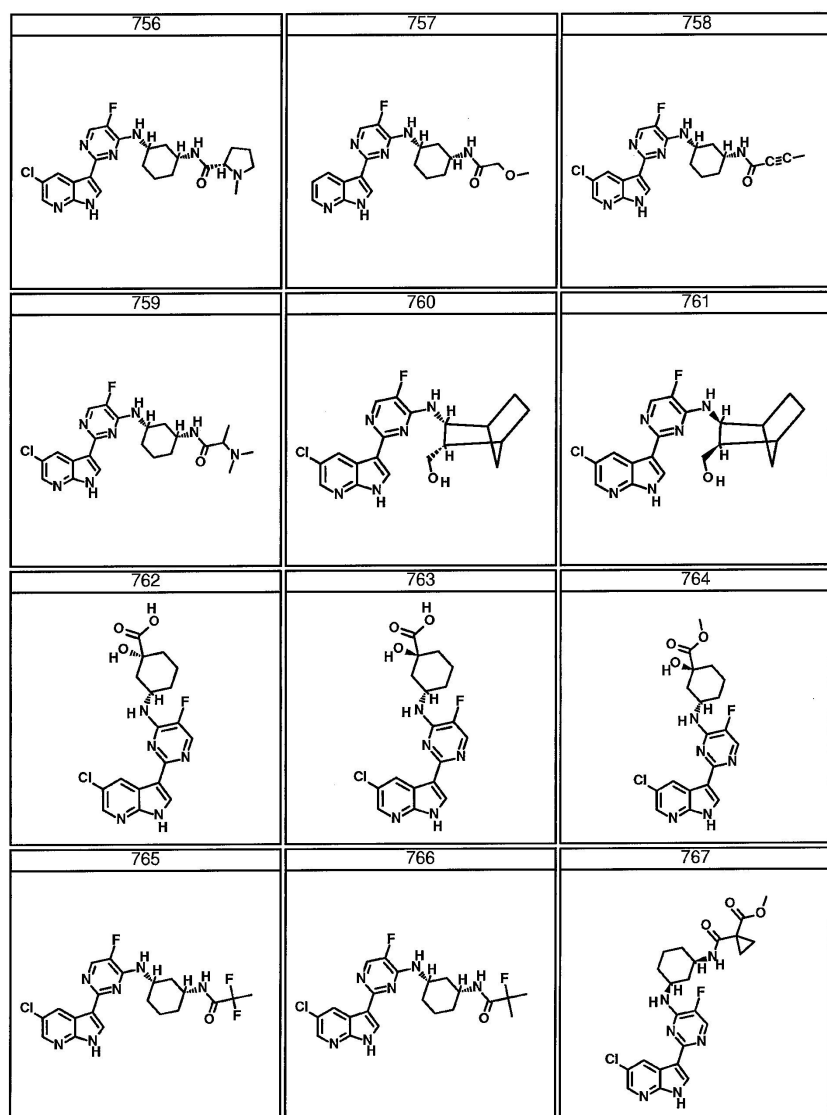
도면4f



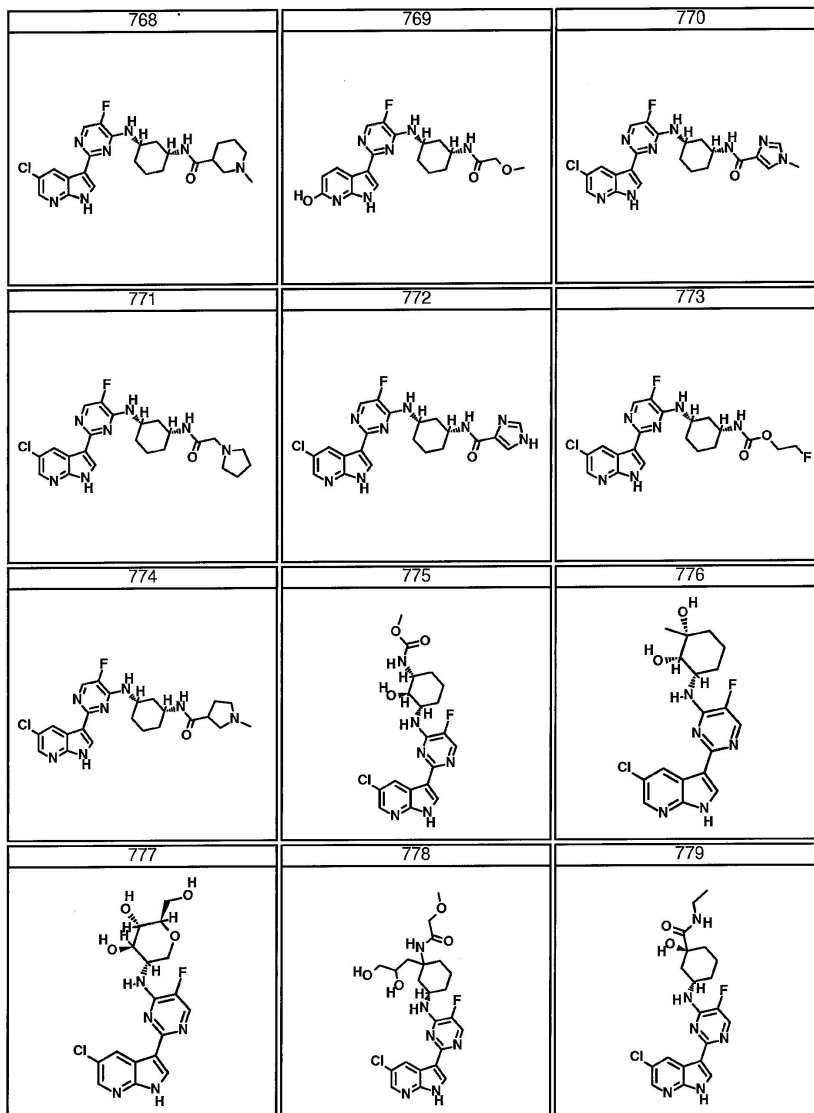
도면4g



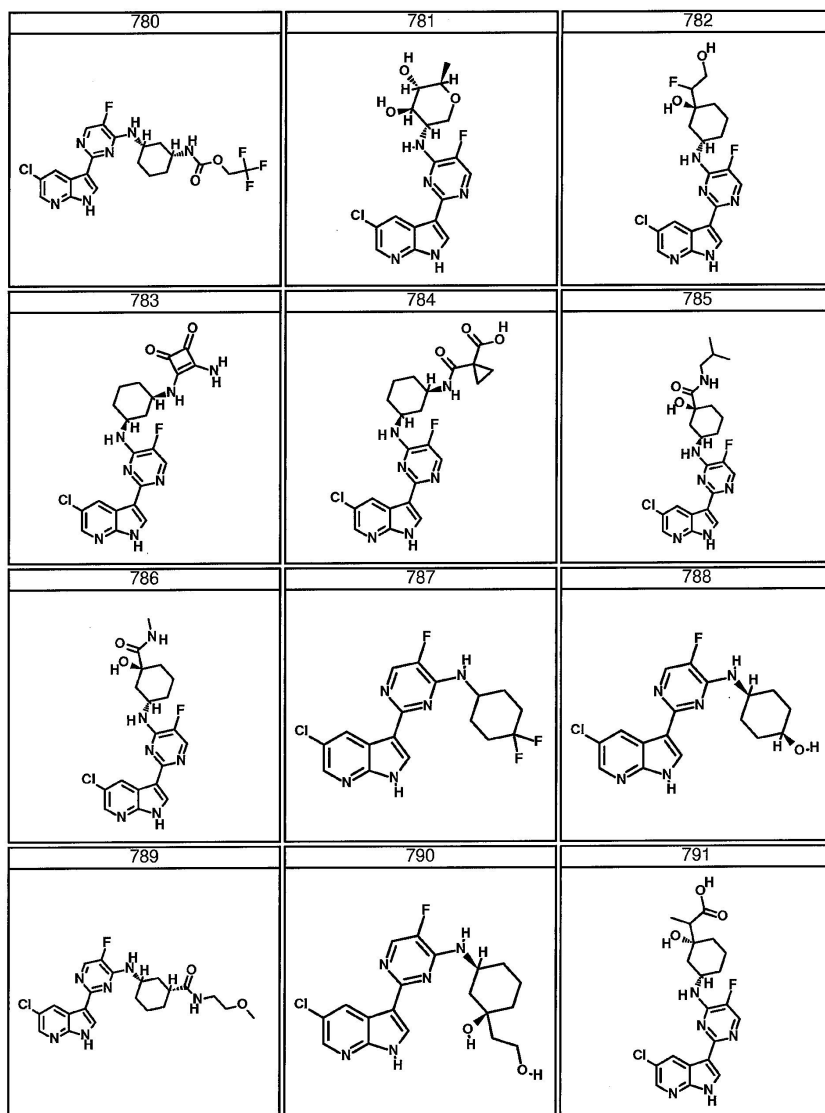
도면4h



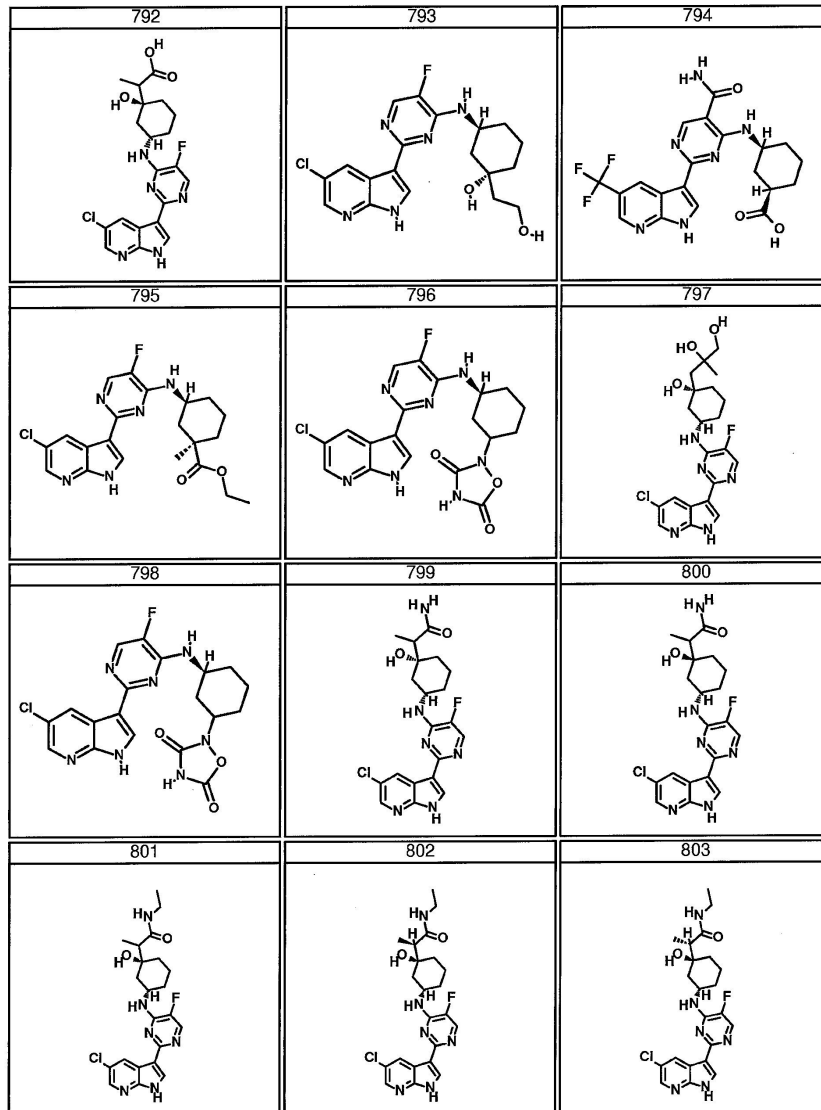
도면4i



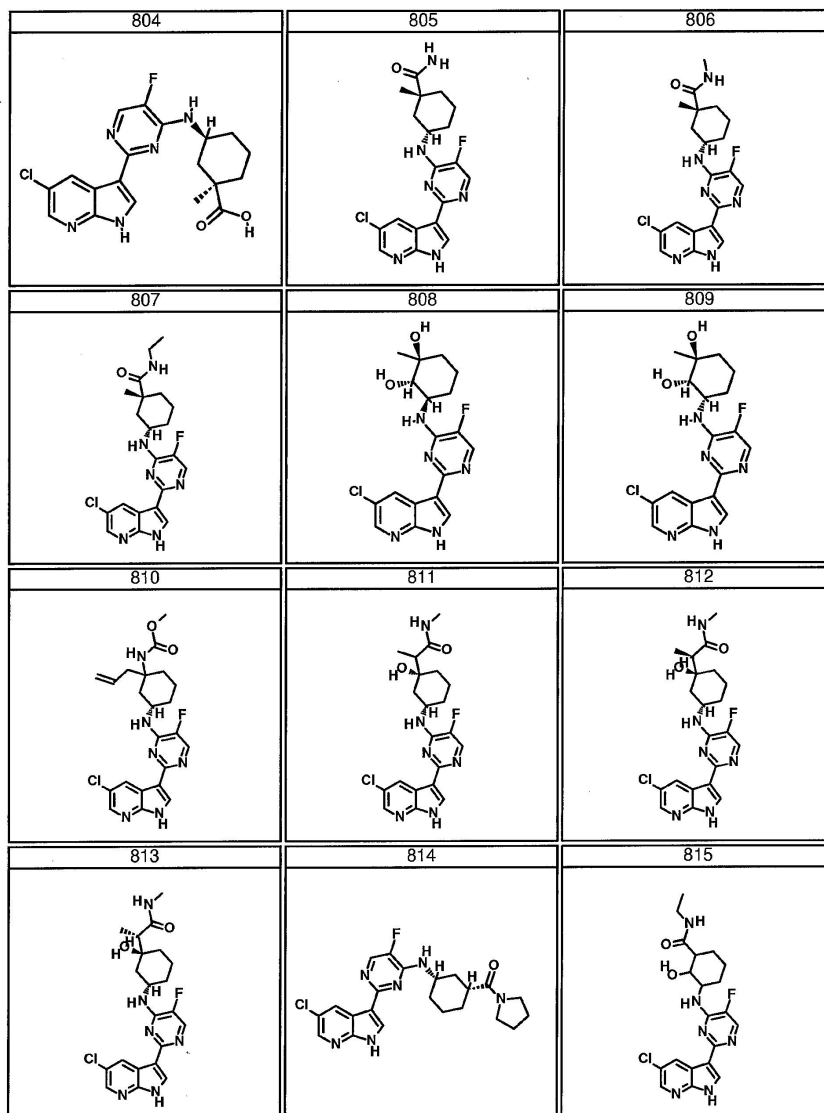
도면4j



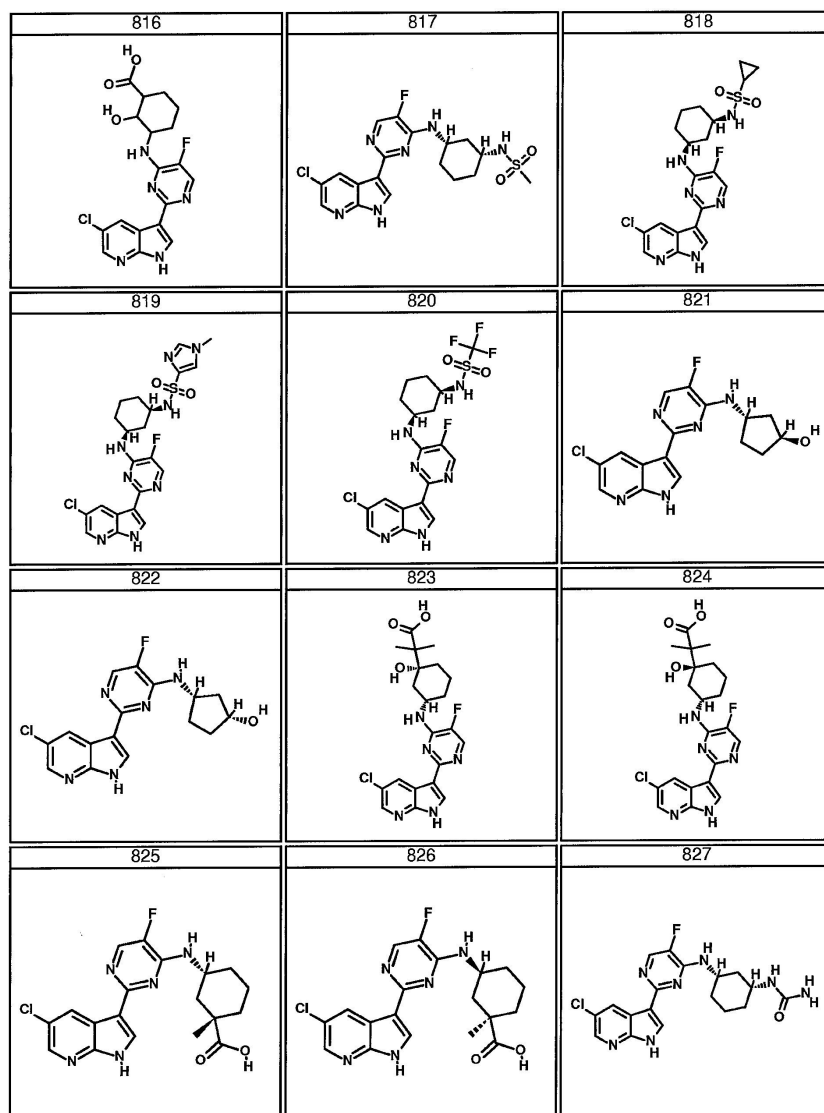
도면4k



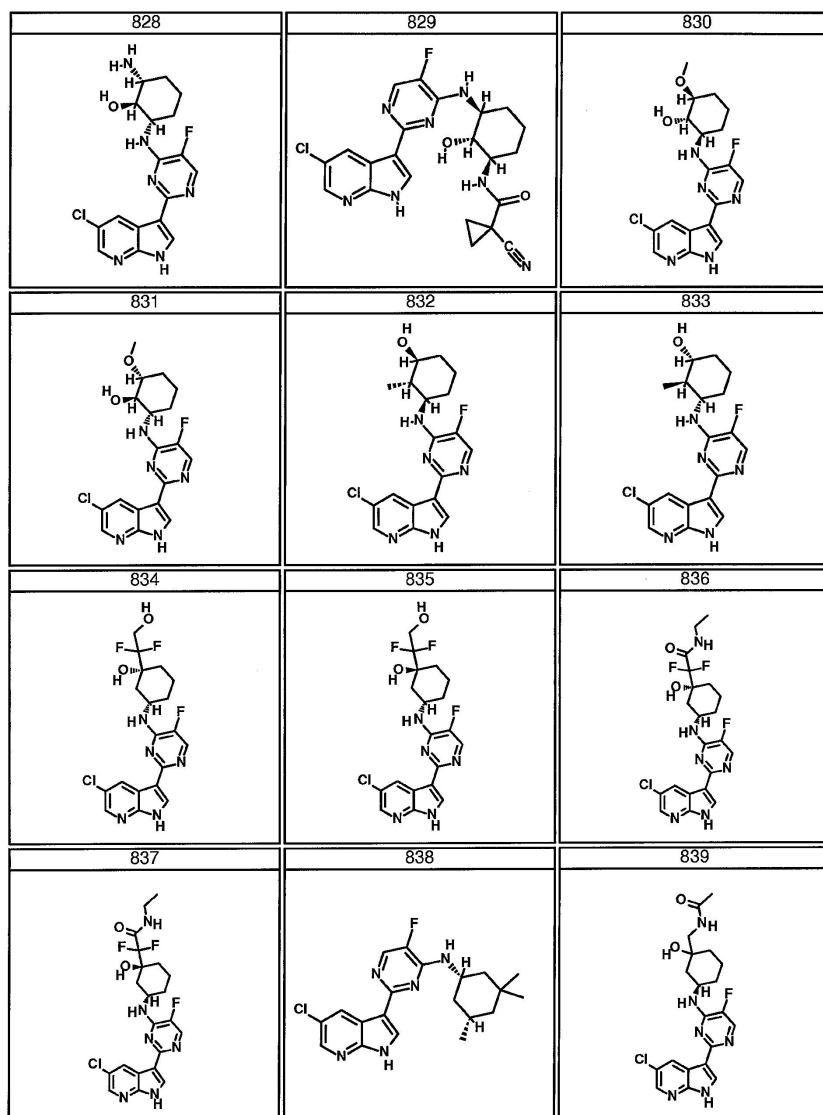
도면41



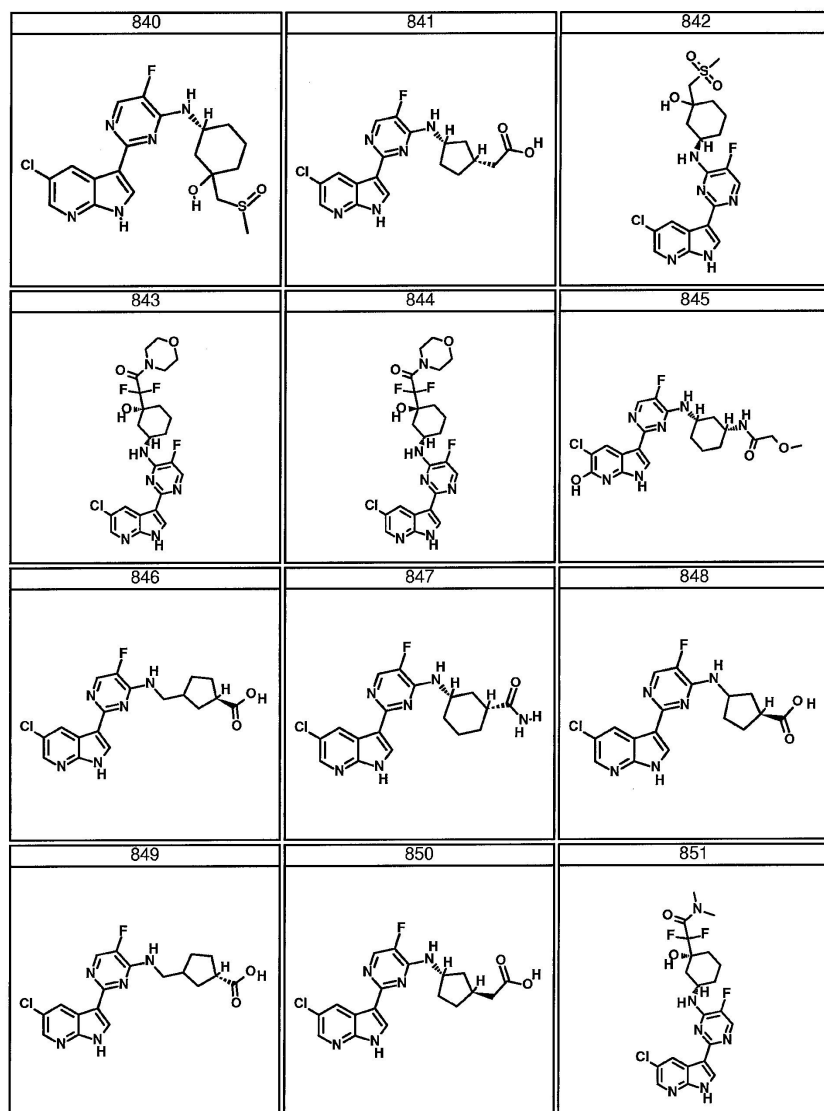
도면4m



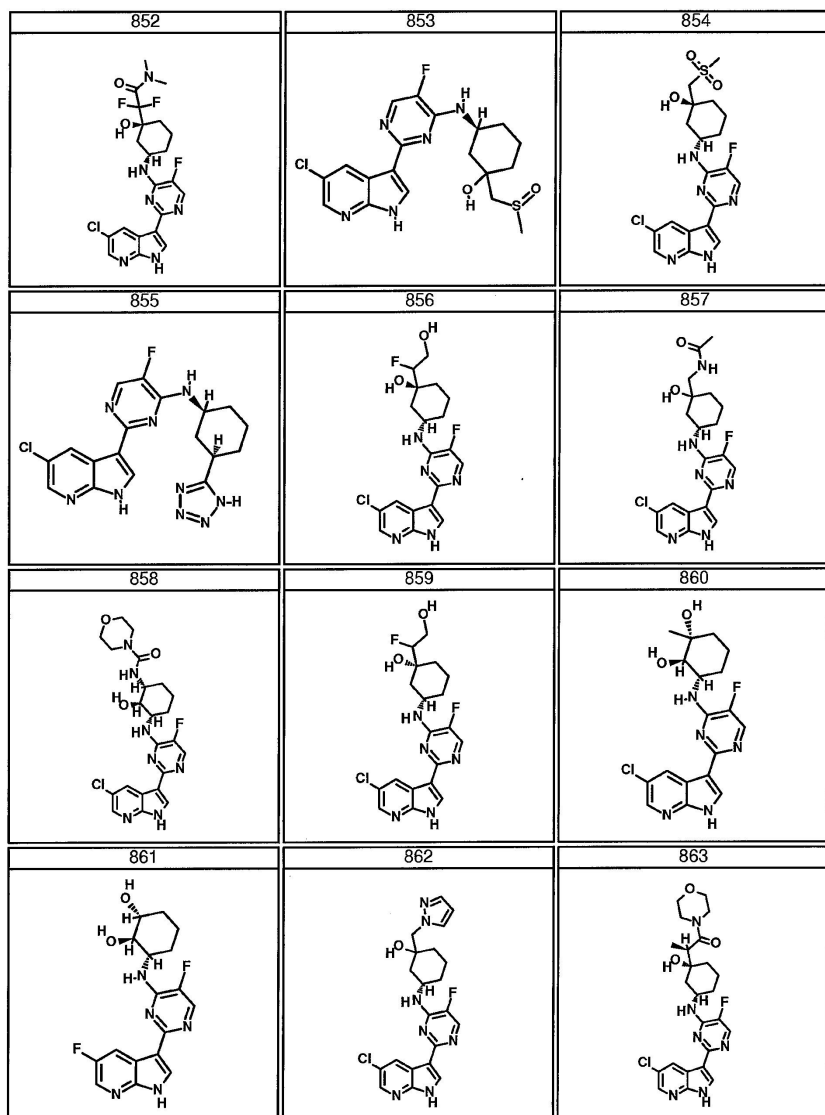
도면4n



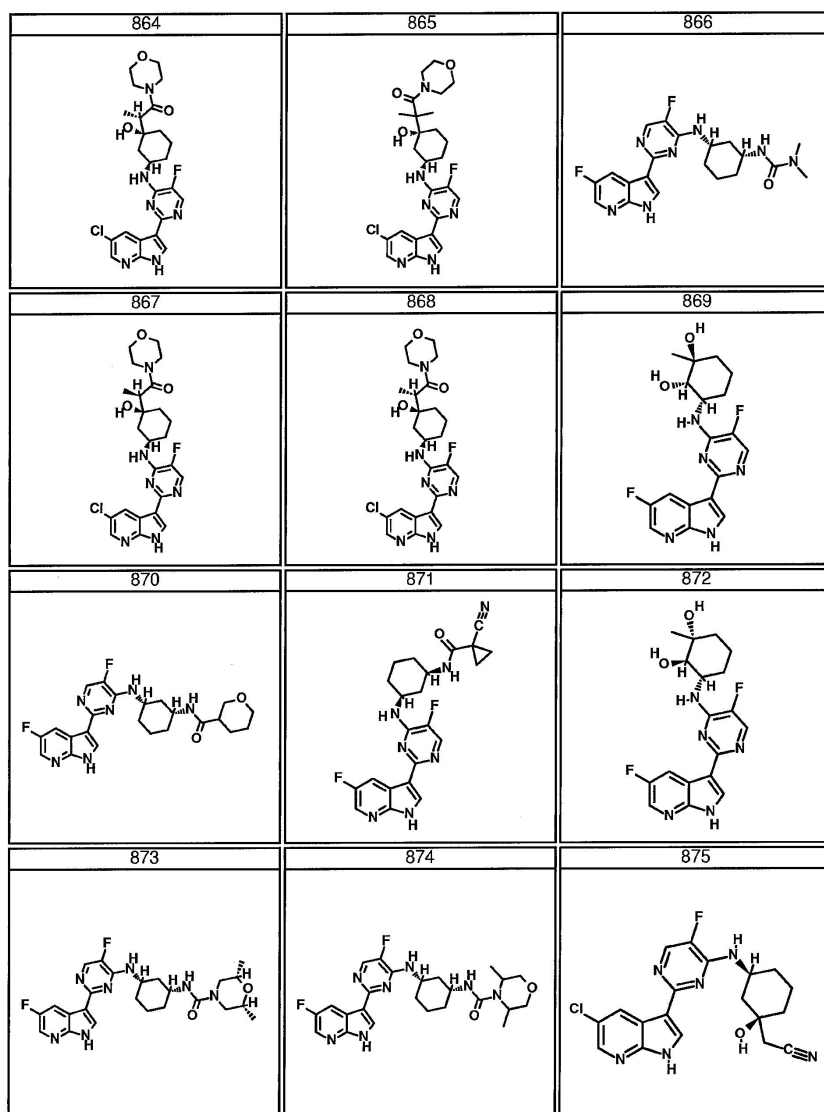
도면40



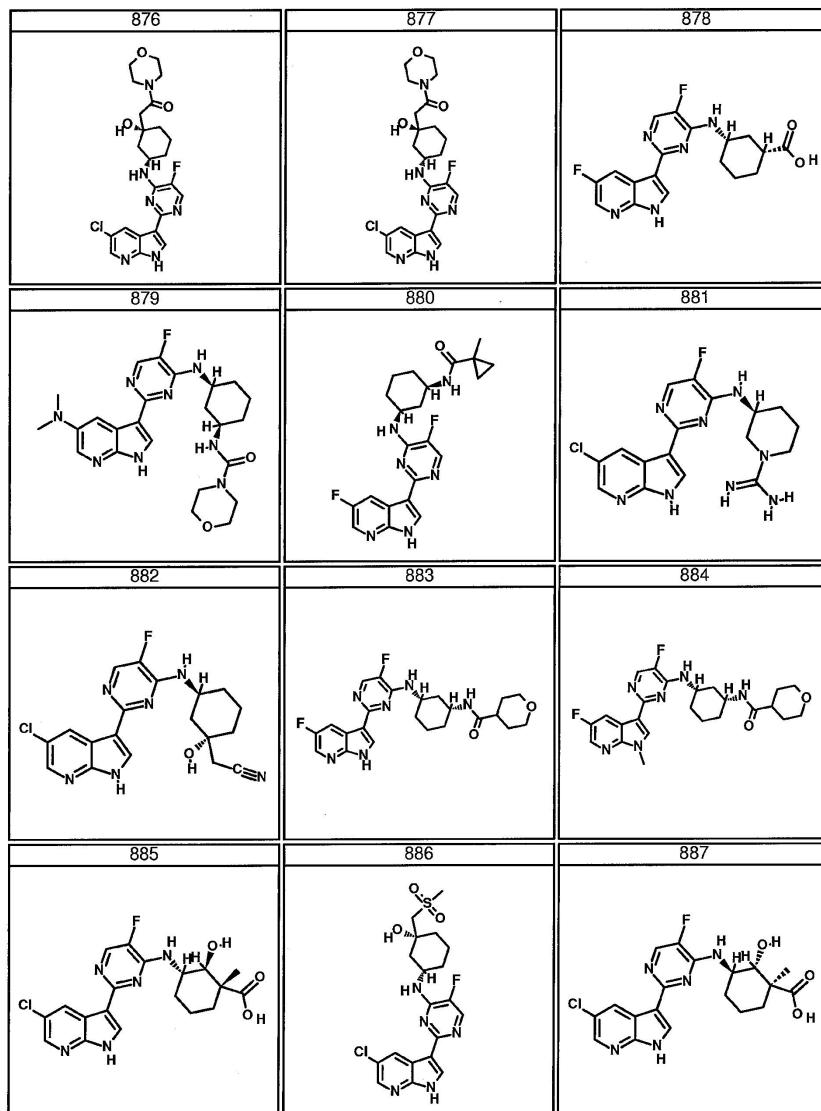
도면4p



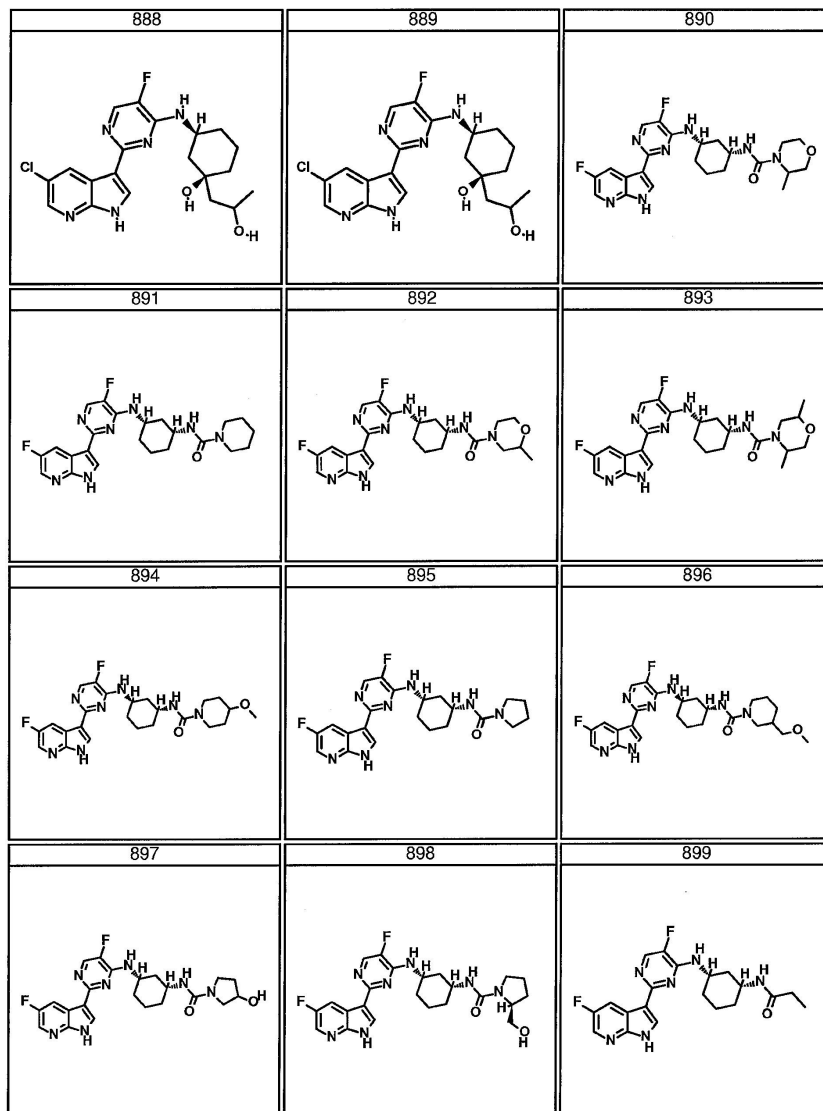
도면4q



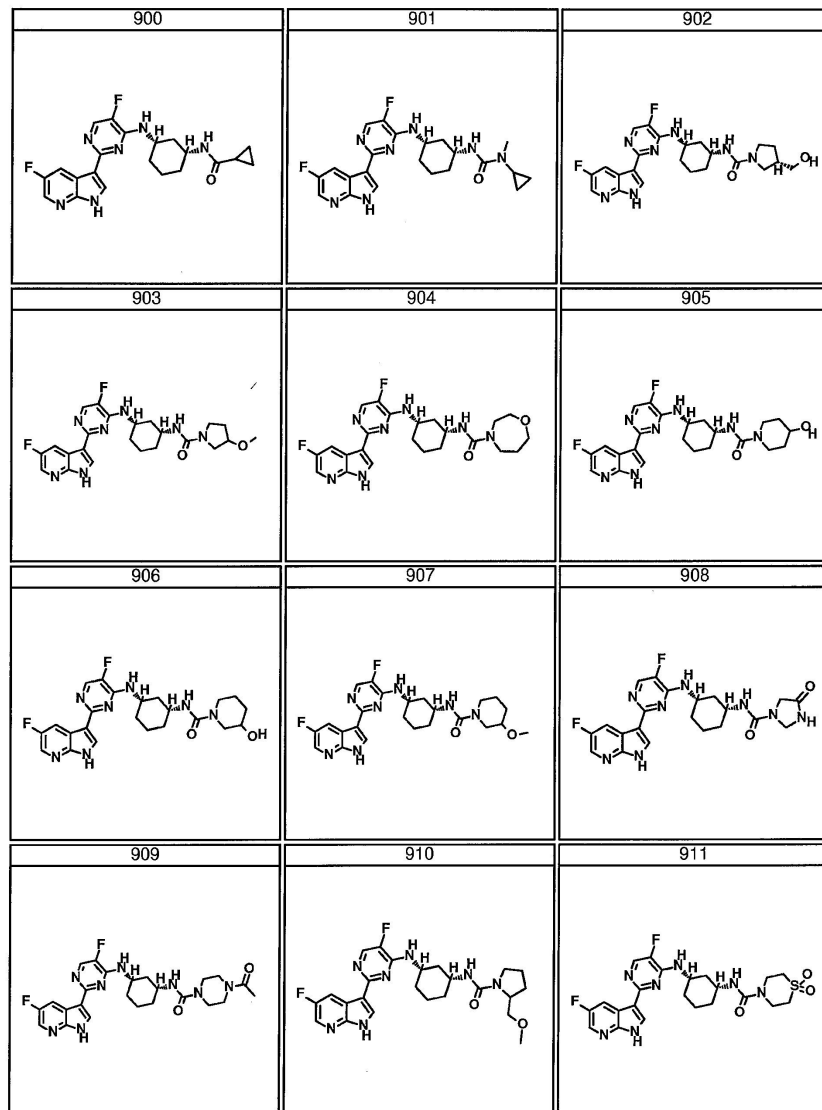
도면4r



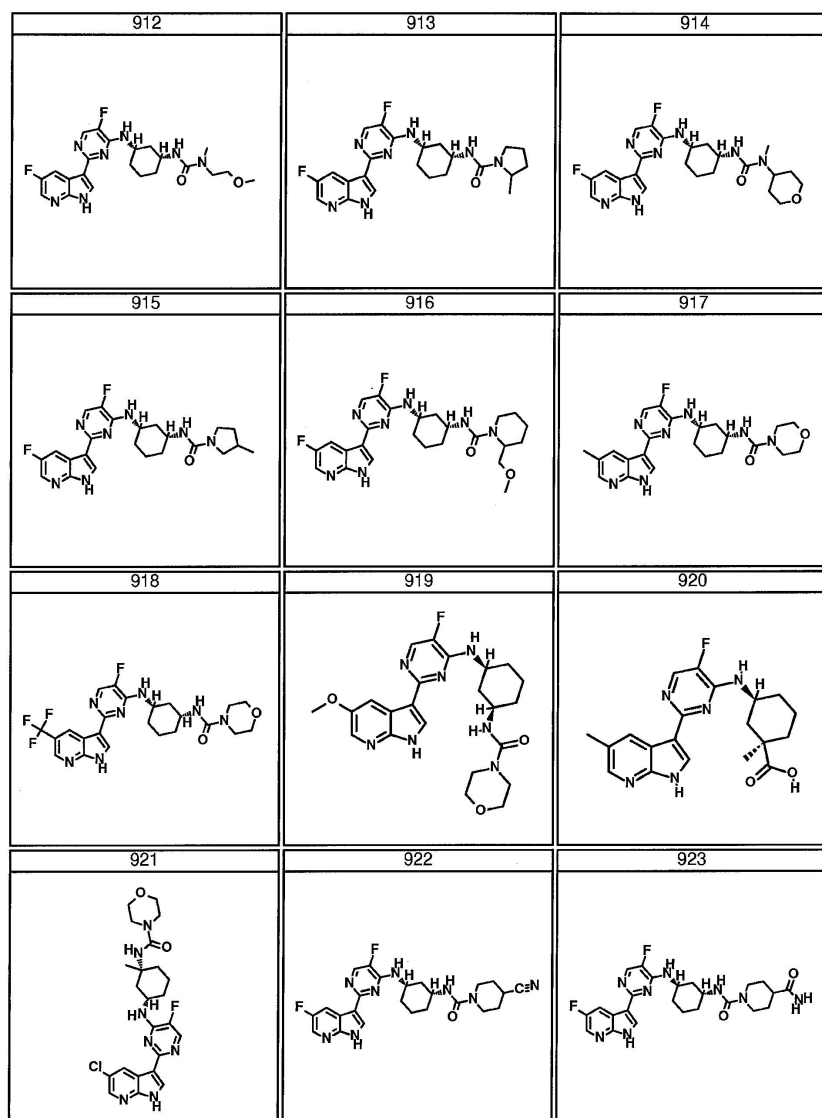
도면4s



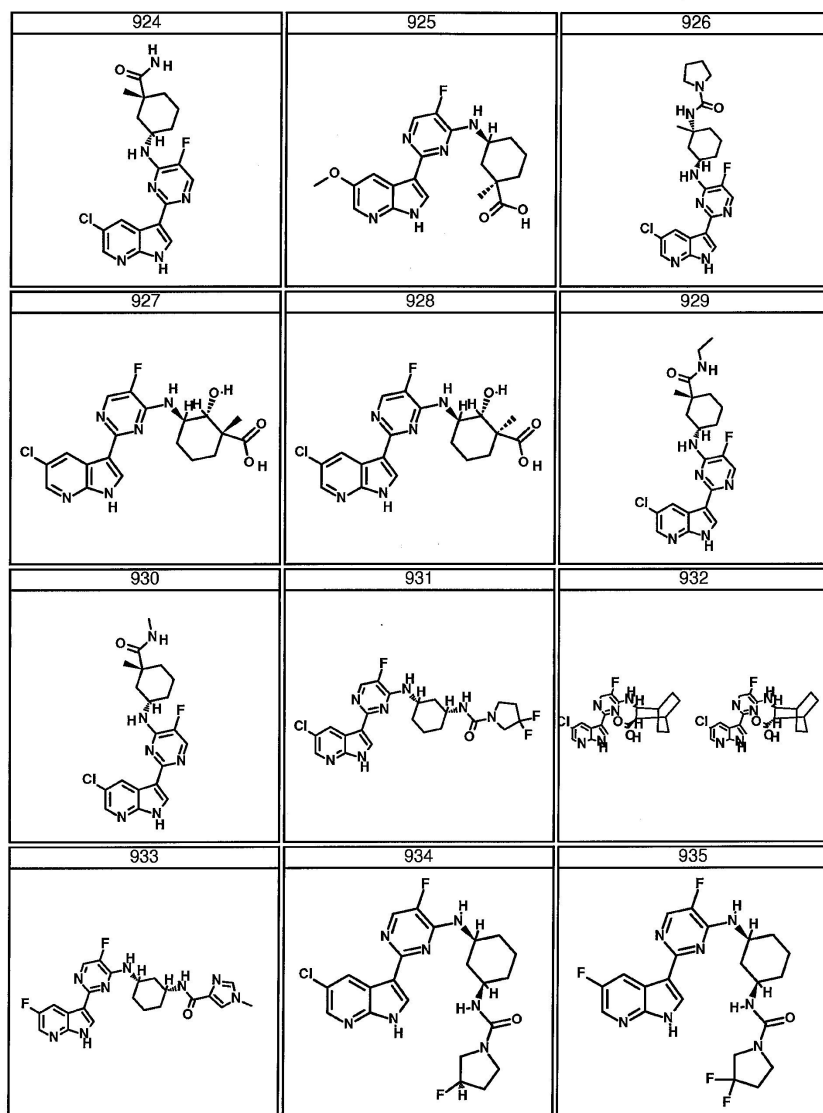
도면4t



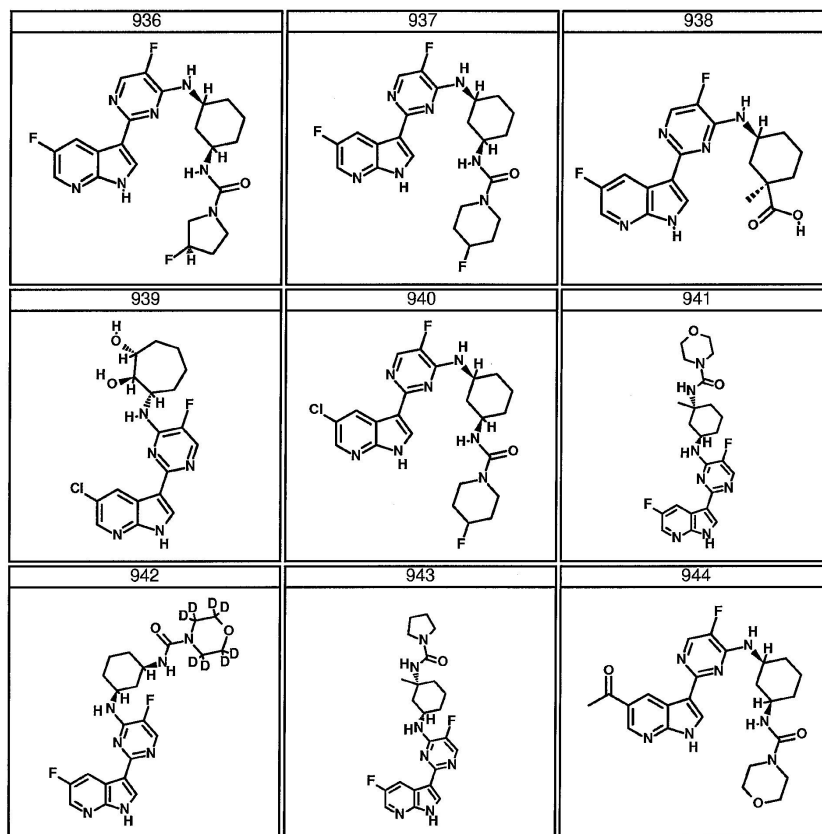
도면4u



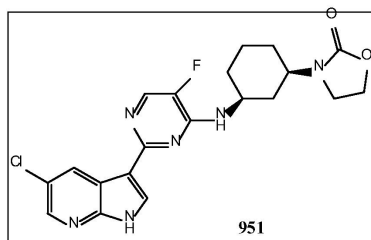
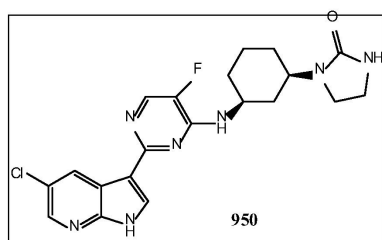
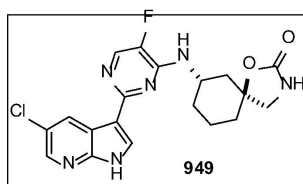
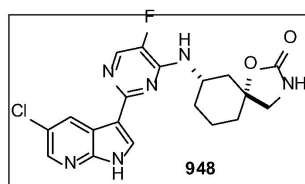
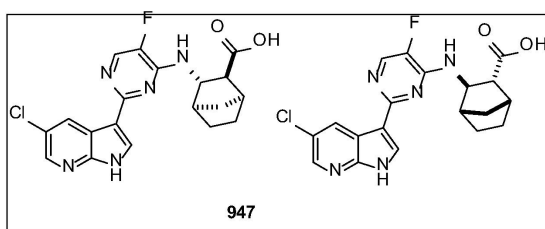
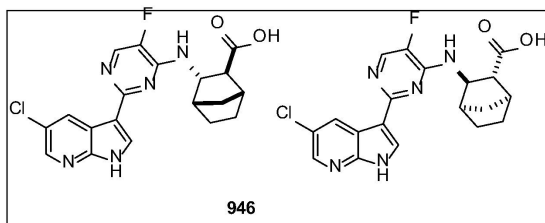
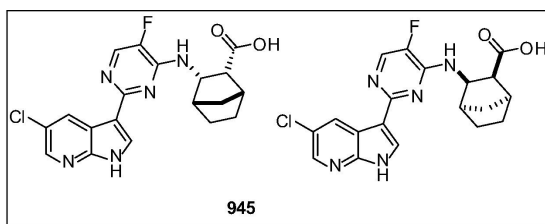
도면4v



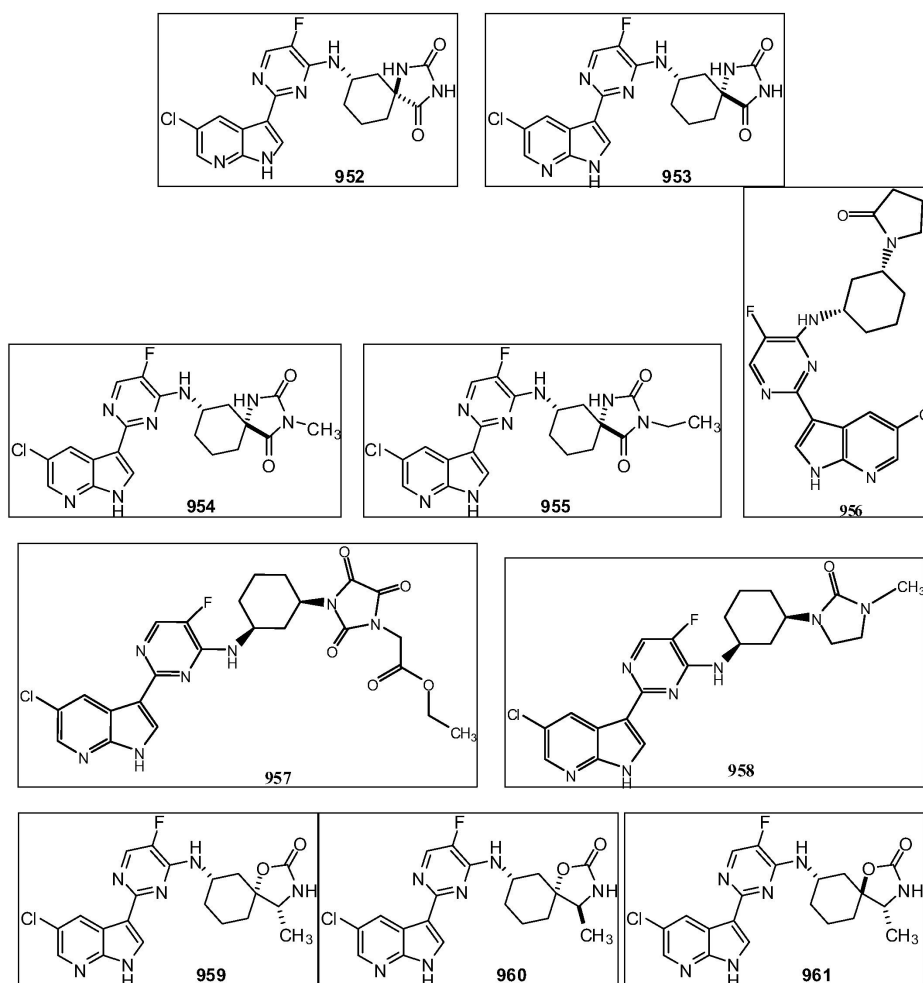
도면4w



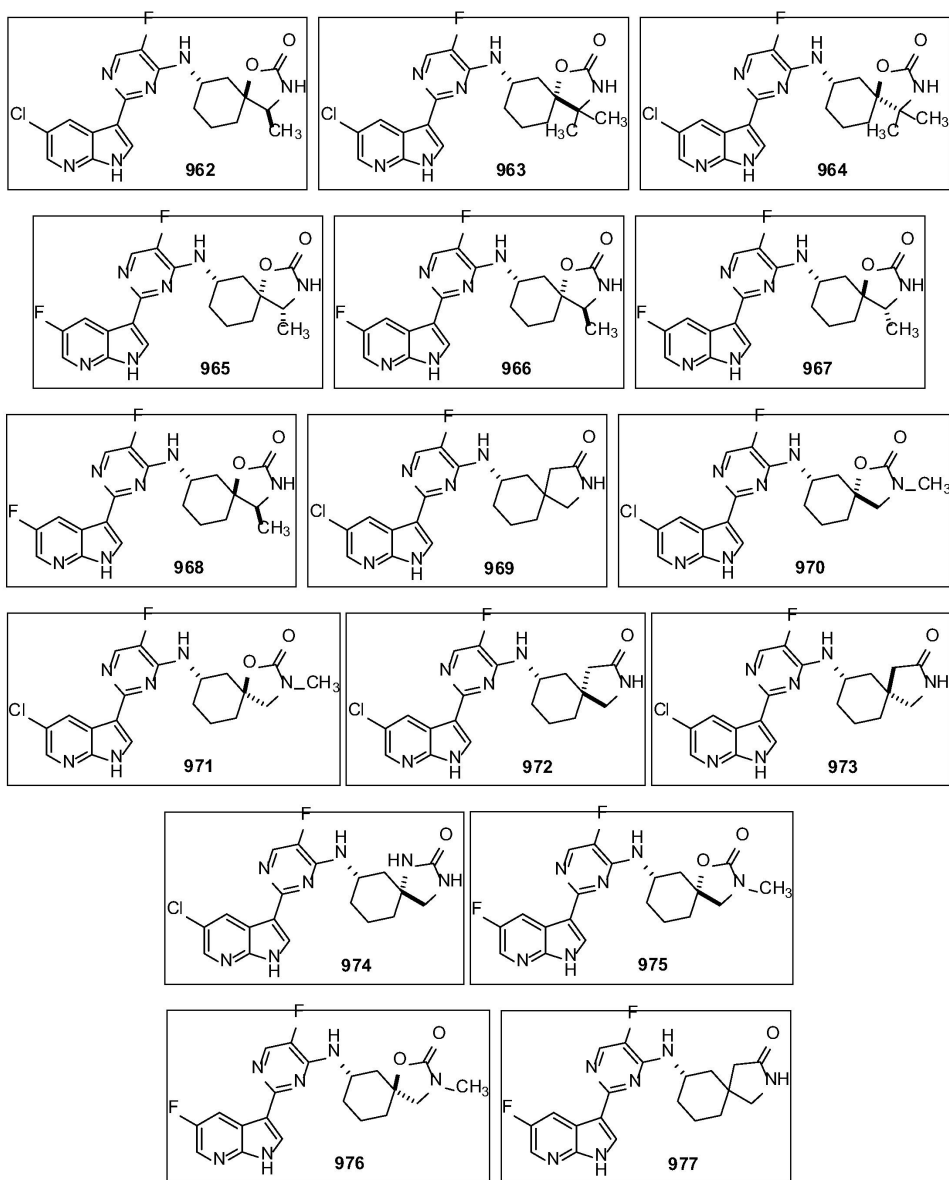
도면5a



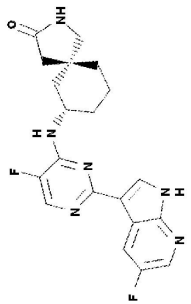
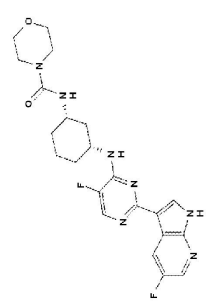
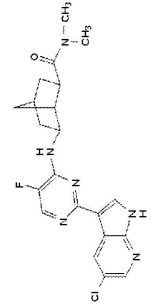
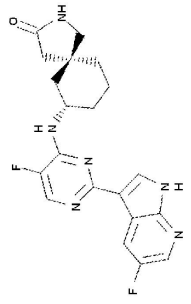
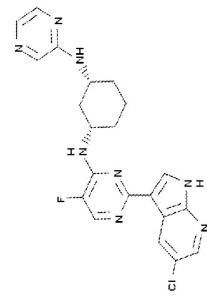
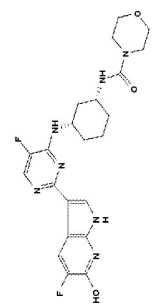
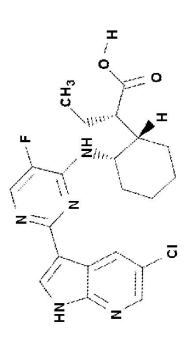
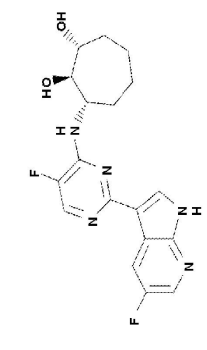
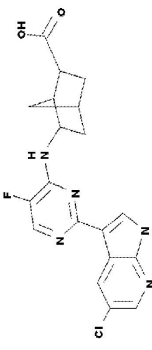
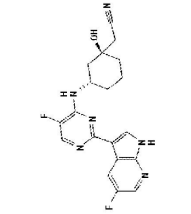
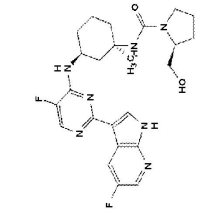
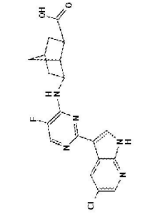
도면5b



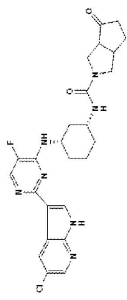
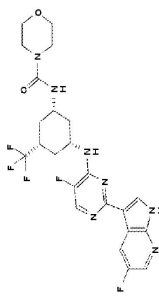
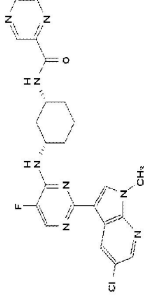
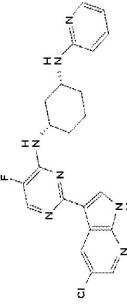
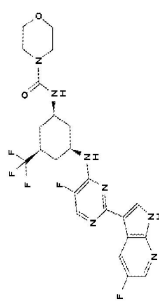
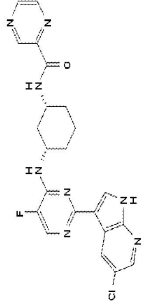
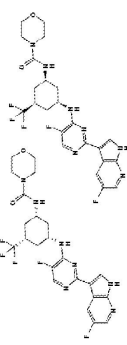
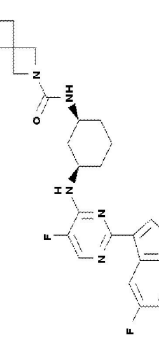
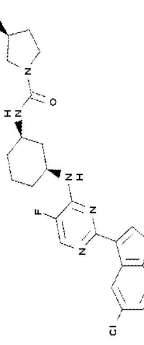
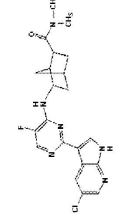
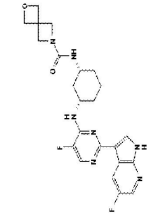
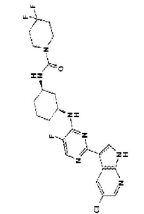
도면5c



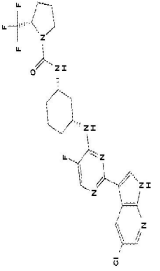
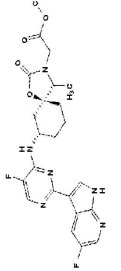
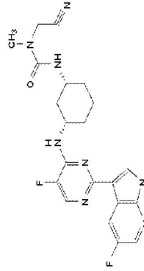
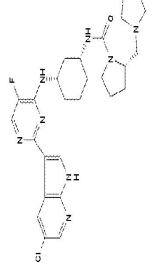
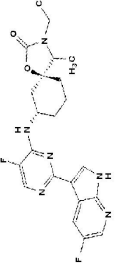
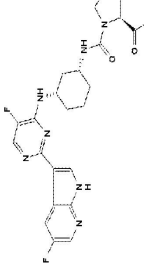
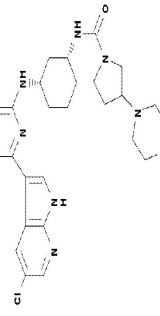
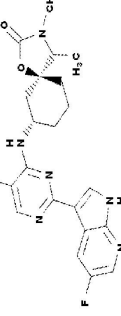
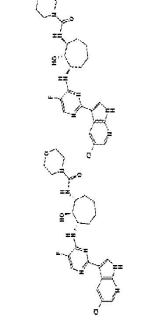
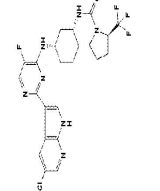
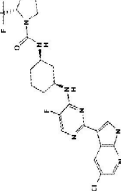
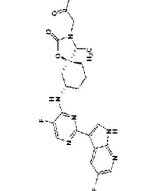
도면6a

<p>982</p> 	<p>986</p> 	<p>990</p> 
<p>981</p> 	<p>985</p> 	<p>989</p> 
<p>980</p> 	<p>984</p> 	<p>988</p> 
<p>979</p> 	<p>983</p> 	<p>987</p> 

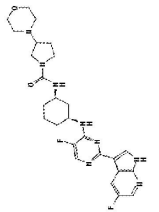
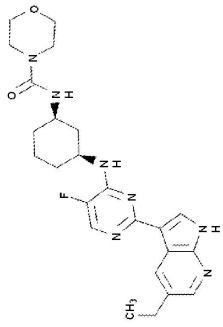
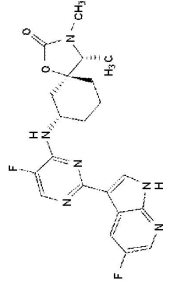
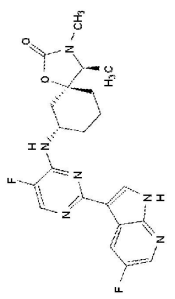
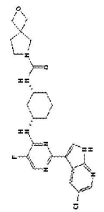
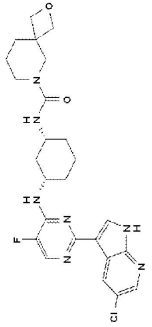
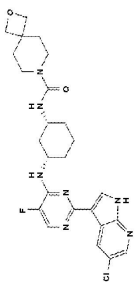
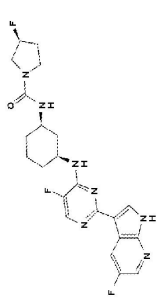
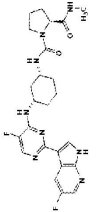
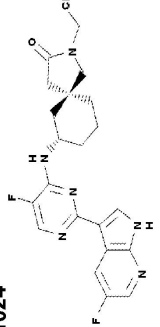
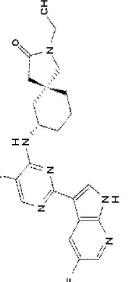
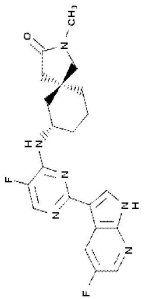
도면6b

<p>994</p> 	<p>998</p> 	<p>1002</p> 
<p>993</p> 	<p>997</p> 	<p>1001</p> 
<p>992</p> 	<p>996</p> 	<p>1000</p> 
<p>991</p> 	<p>995</p> 	<p>999</p> 

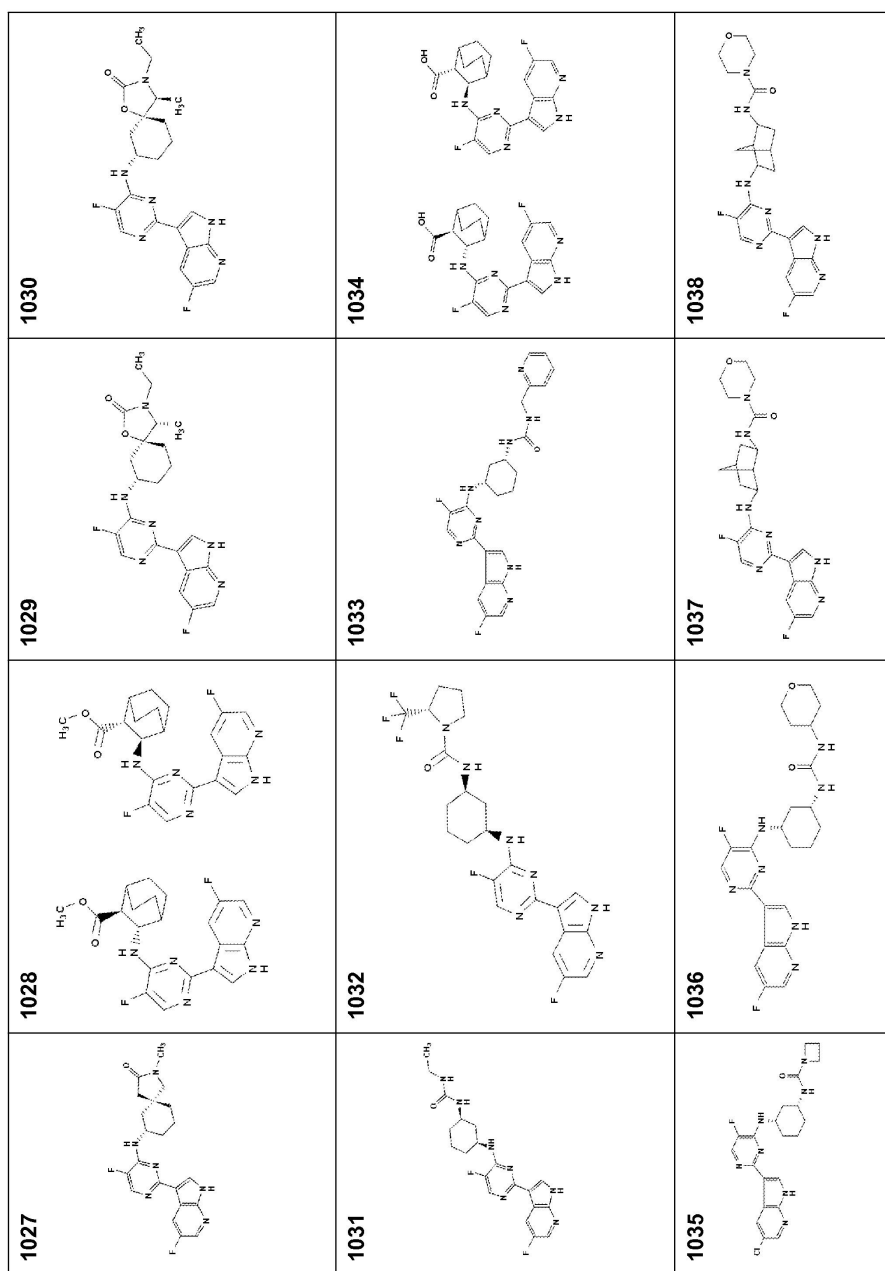
도면6c

<p>1006</p> 	<p>1010</p> 	<p>1014</p> 
<p>1005</p> 	<p>1009</p> 	<p>1013</p> 
<p>1004</p> 	<p>1008</p> 	<p>1012</p> 
<p>1003</p> 	<p>1007</p> 	<p>1011</p> 

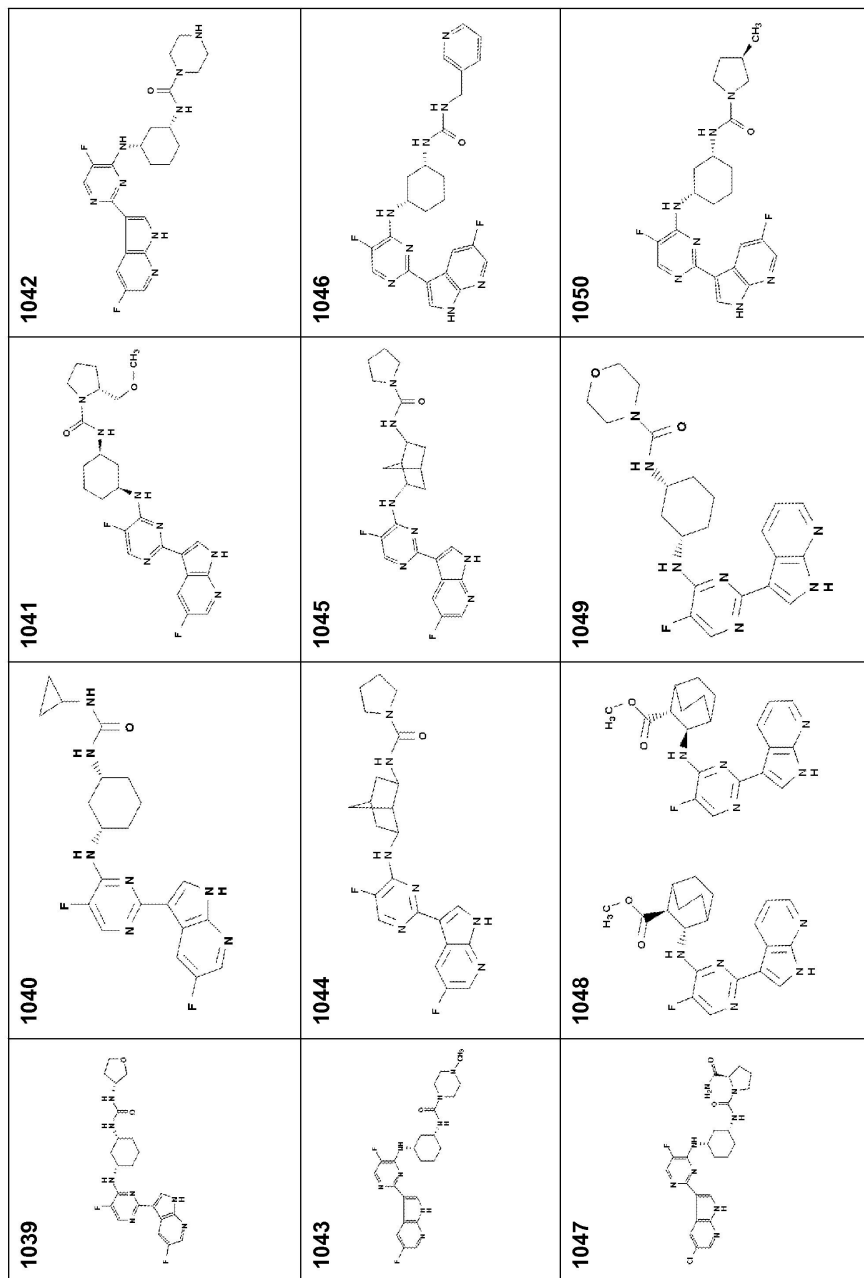
도면6d

<p>1015</p> 	<p>1016</p> 	<p>1017</p> 	<p>1018</p> 
<p>1019</p> 	<p>1020</p> 	<p>1021</p> 	<p>1022</p> 
<p>1023</p> 	<p>1024</p> 	<p>1025</p> 	<p>1026</p> 

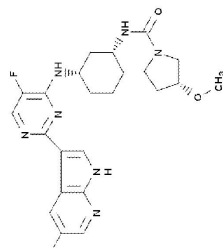
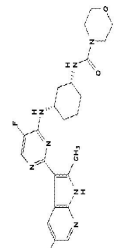
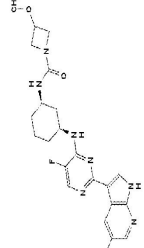
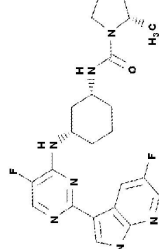
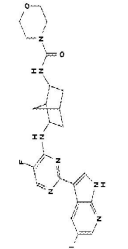
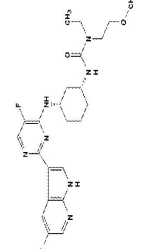
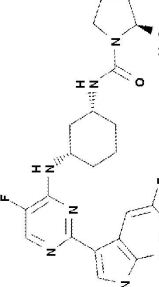
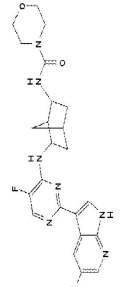
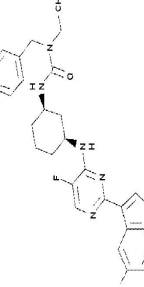
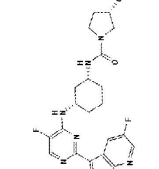
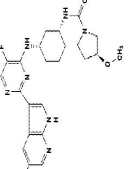
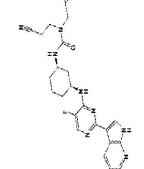
도면6e



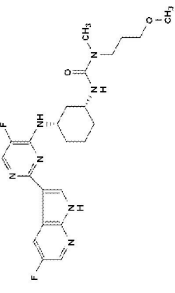
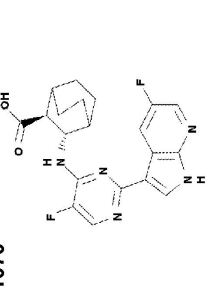
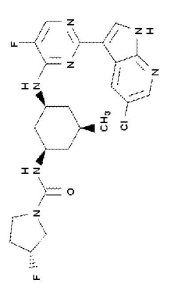
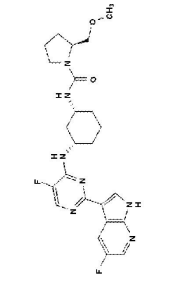
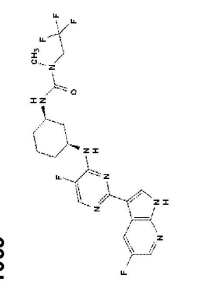
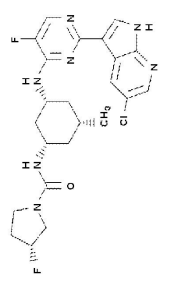
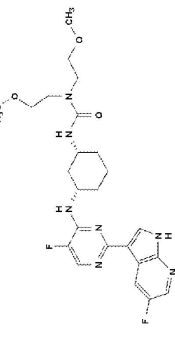
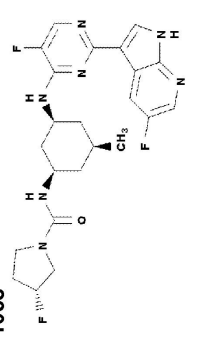
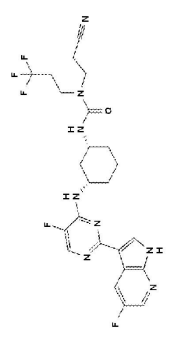
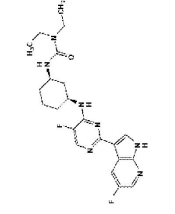
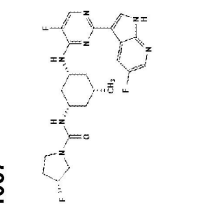
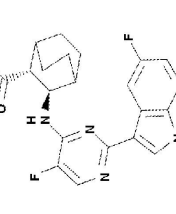
도면6f



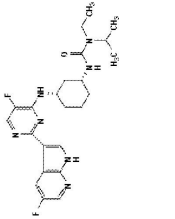
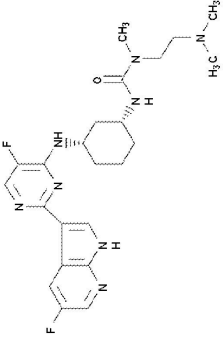
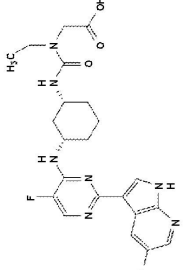
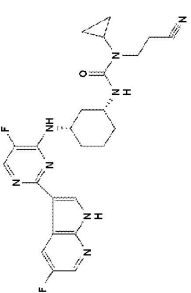
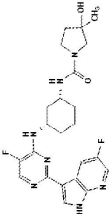
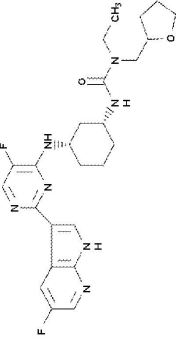
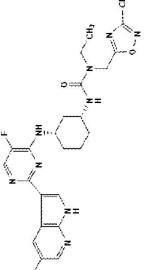
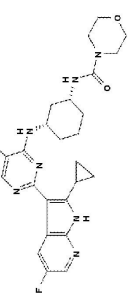
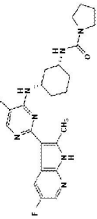
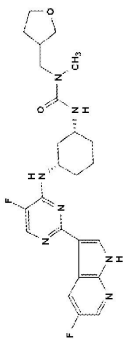
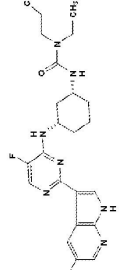
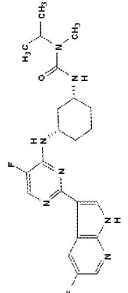
도면6g

<p>1054</p> 	<p>1058</p> 	<p>1062</p> 
<p>1053</p> 	<p>1057</p> 	<p>1061</p> 
<p>1052</p> 	<p>1056</p> 	<p>1060</p> 
<p>1051</p> 	<p>1055</p> 	<p>1059</p> 

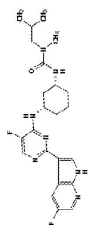
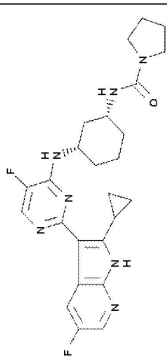
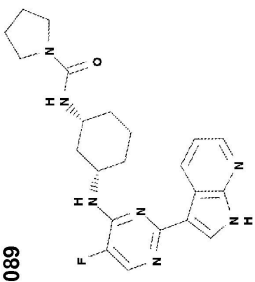
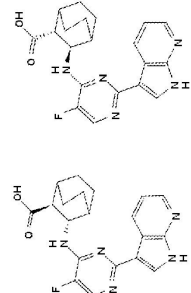
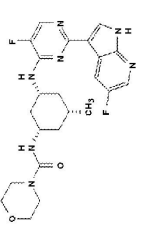
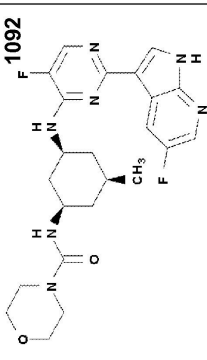
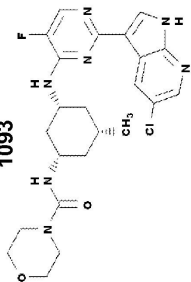
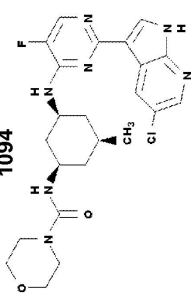
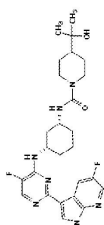
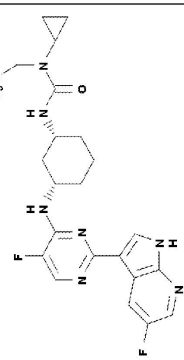
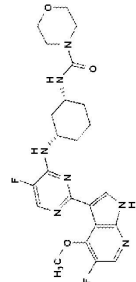
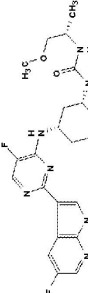
도면6h

<p>1066</p> 	<p>1070</p> 	<p>1074</p> 
<p>1065</p> 	<p>1069</p> 	<p>1073</p> 
<p>1064</p> 	<p>1068</p> 	<p>1072</p> 
<p>1063</p> 	<p>1067</p> 	<p>1071</p> 

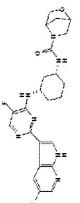
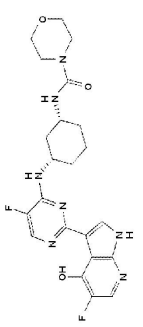
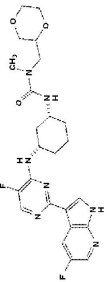
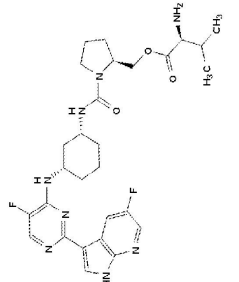
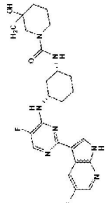
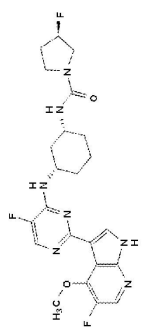
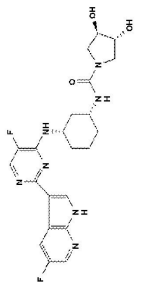
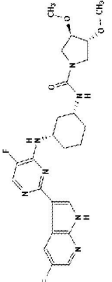
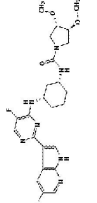
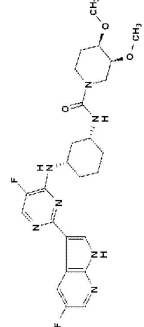
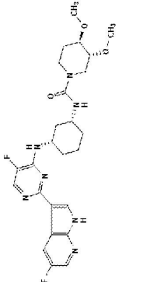
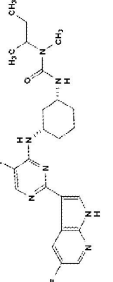
도면6i

<p>1075</p> 	<p>1076</p> 	<p>1077</p> 	<p>1078</p> 
<p>1079</p> 	<p>1080</p> 	<p>1081</p> 	<p>1082</p> 
<p>1083</p> 	<p>1084</p> 	<p>1085</p> 	<p>1086</p> 

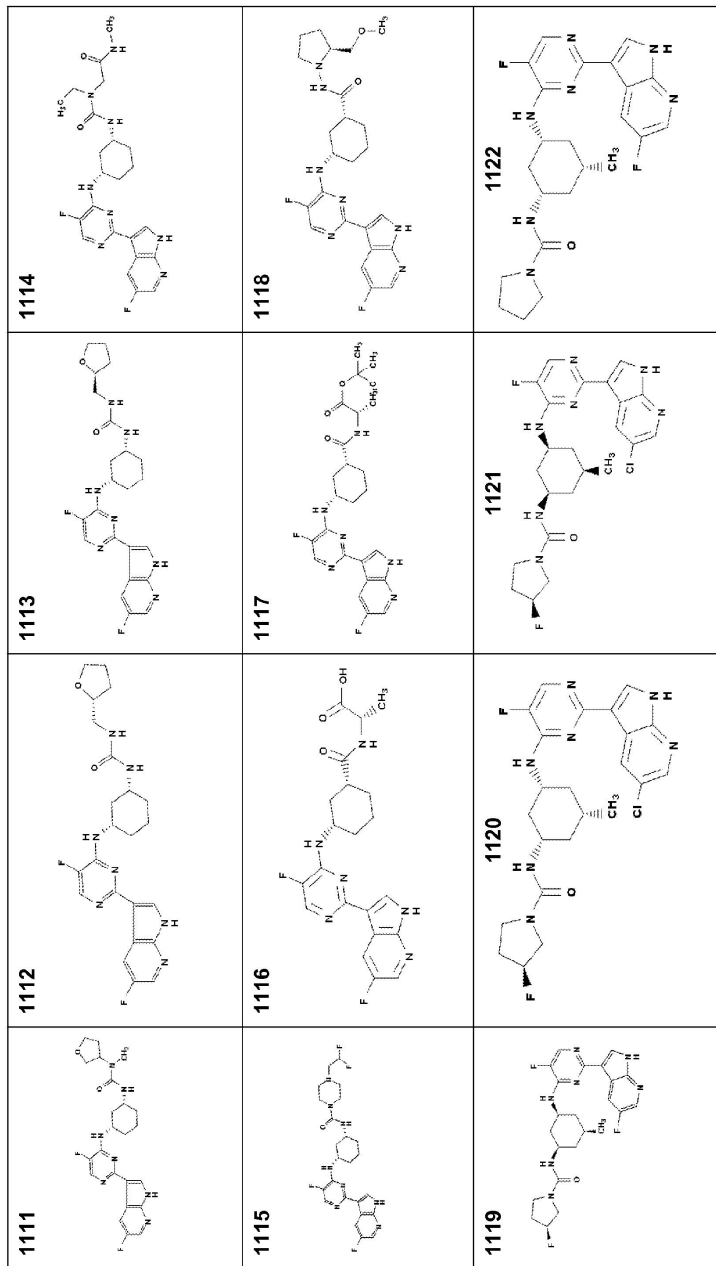
도면6j

<p>1087</p> 	<p>1088</p> 	<p>1089</p> 	<p>1090</p> 
<p>1091</p> 	<p>1092</p> 	<p>1093</p> 	<p>1094</p> 
<p>1095</p> 	<p>1096</p> 	<p>1097</p> 	<p>1098</p> 

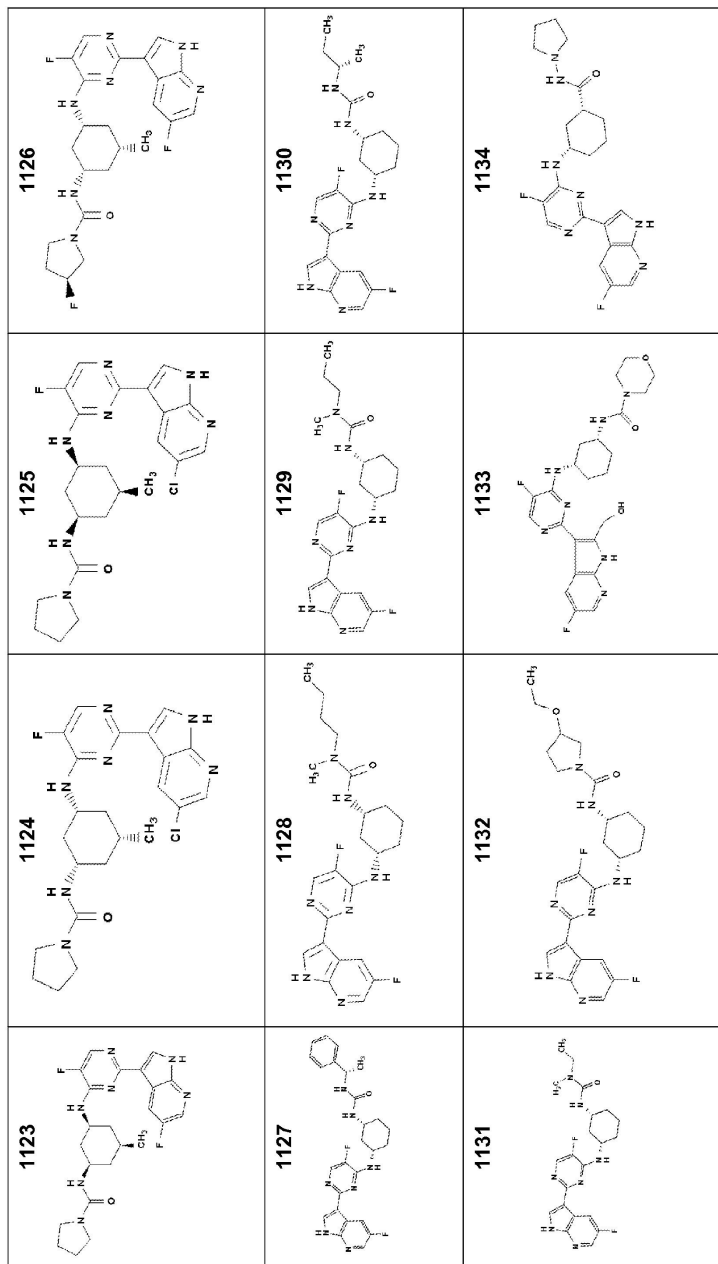
도면6k

<p>1099</p> 	<p>1100</p> 	<p>1101</p> 	<p>1102</p> 
<p>1103</p> 	<p>1104</p> 	<p>1105</p> 	<p>1106</p> 
<p>1107</p> 	<p>1108</p> 	<p>1109</p> 	<p>1110</p> 

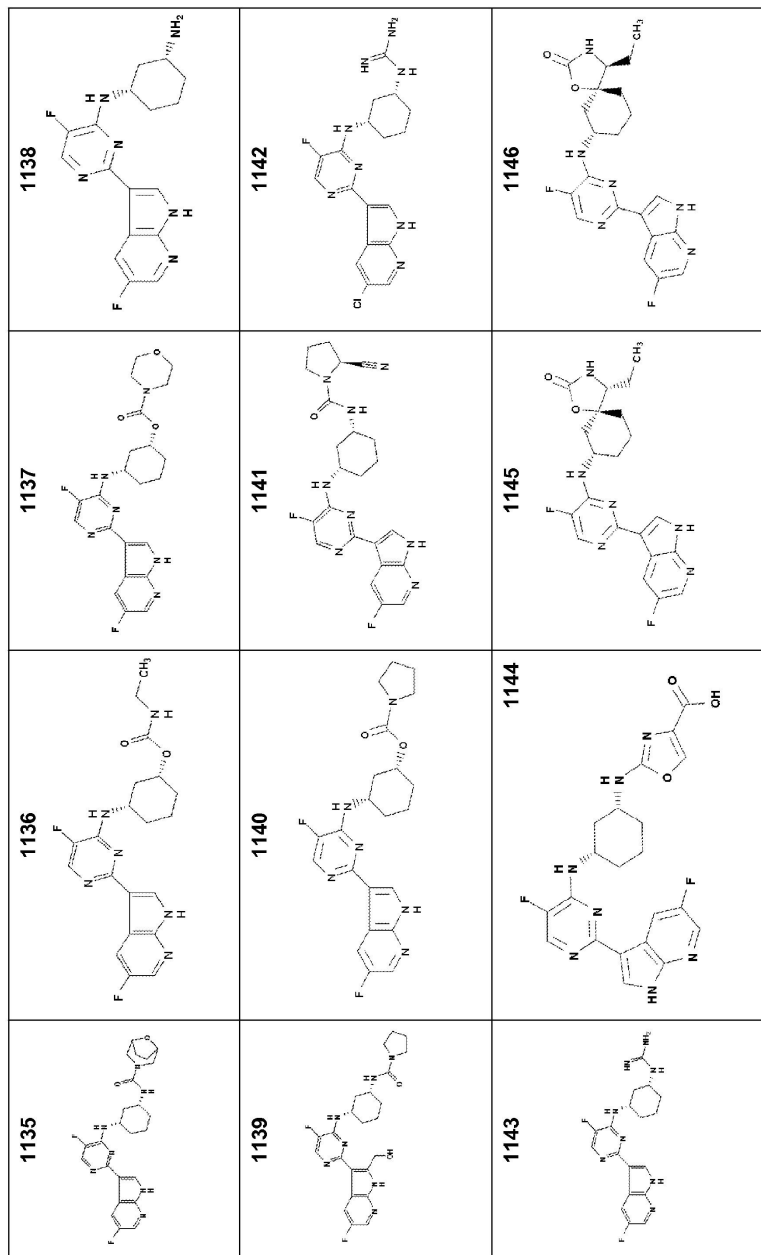
도면61



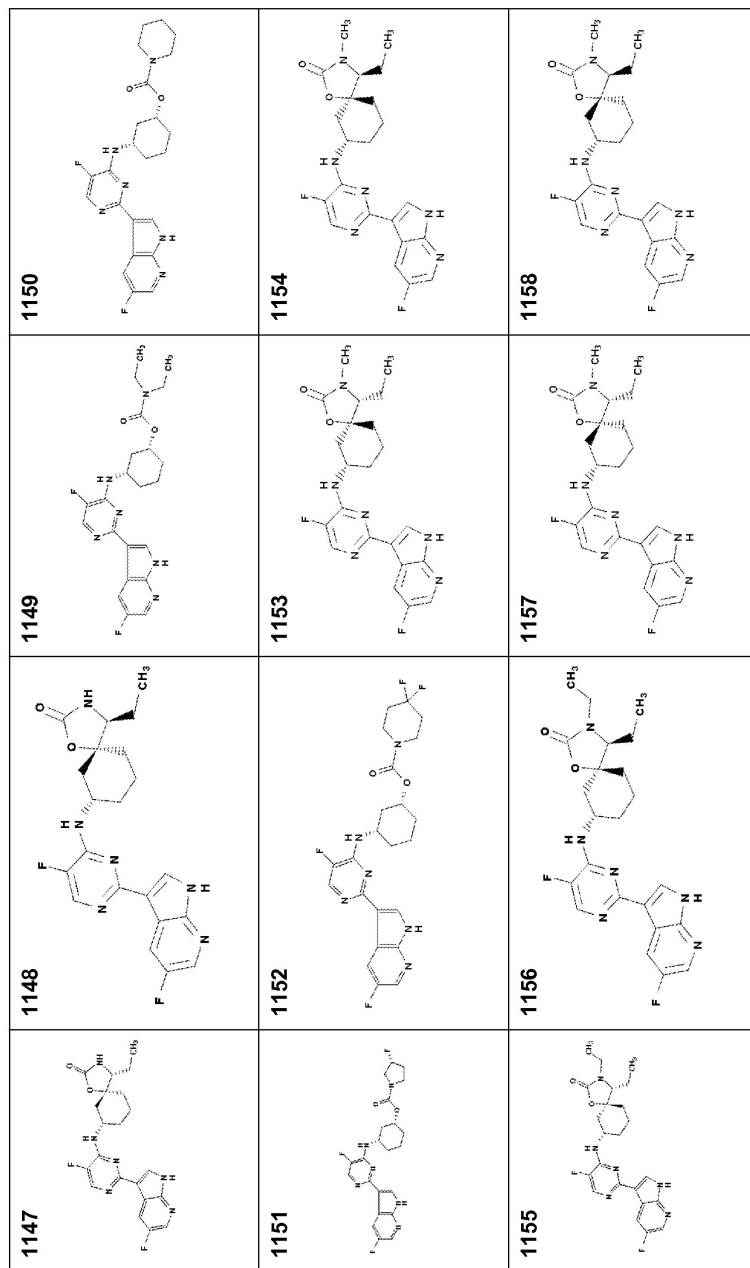
도면6m



도면6n



도면60

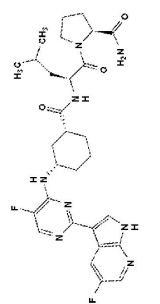
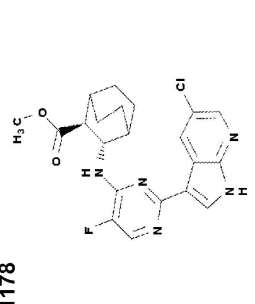
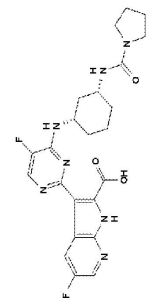
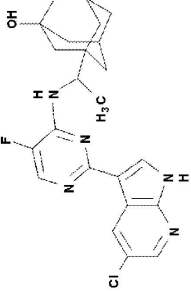
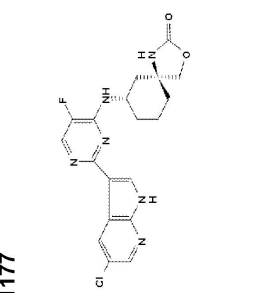
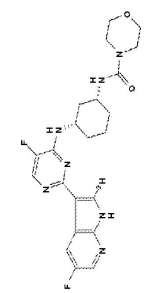
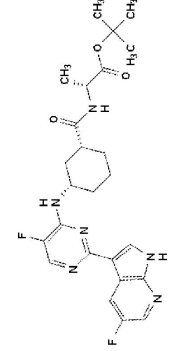
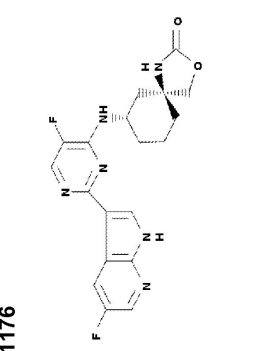
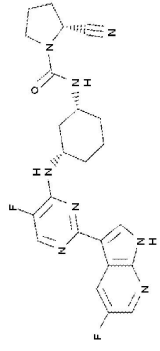
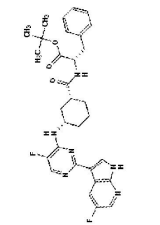
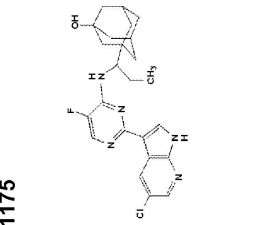
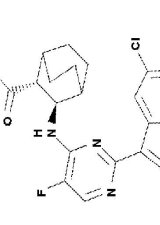


도면6p

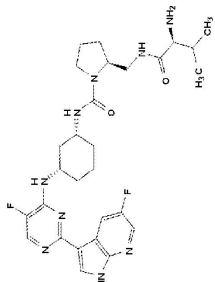
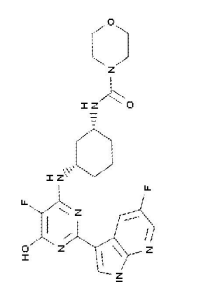
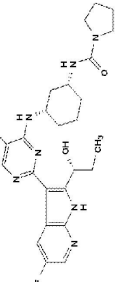
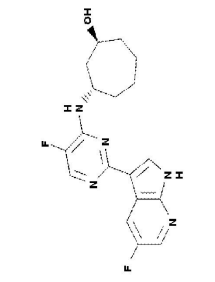
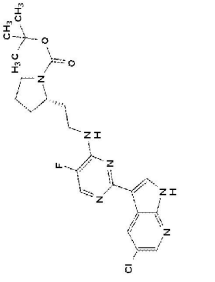
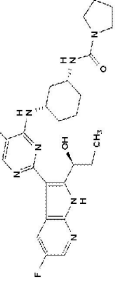
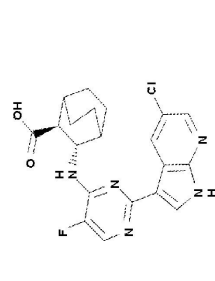
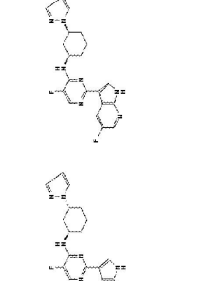
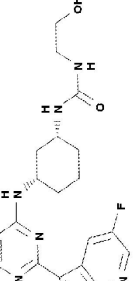
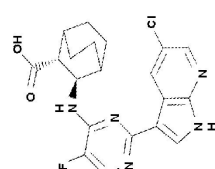
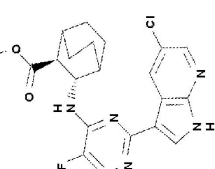
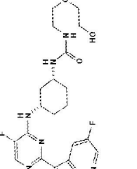
1159 	1160 	1161 	1162
1163 	1164 	1165 	1166
1167 	1168 	1169 	1170

FIG. 6

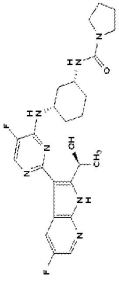
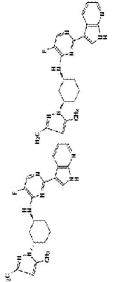
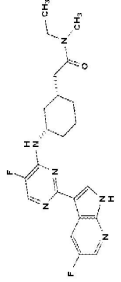
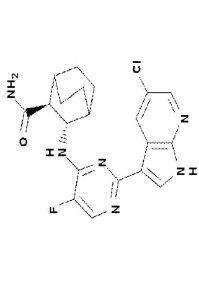
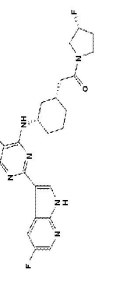
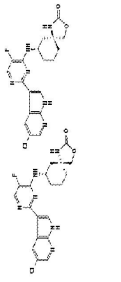
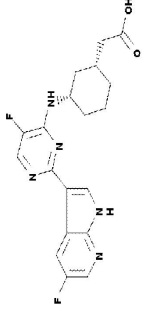
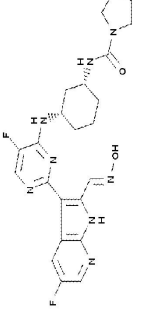
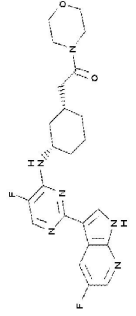
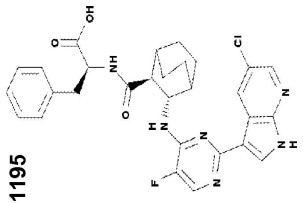
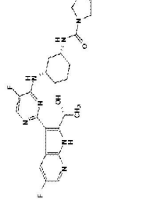
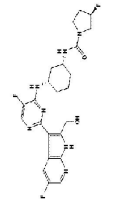
도면6q

<p>1174</p> 	<p>1178</p> 	<p>1182</p> 
<p>1173</p> 	<p>1177</p> 	<p>1181</p> 
<p>1172</p> 	<p>1176</p> 	<p>1180</p> 
<p>1171</p> 	<p>1175</p> 	<p>1179</p> 

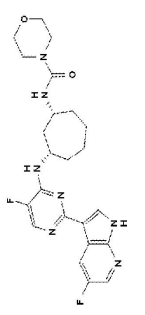
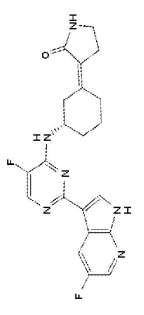
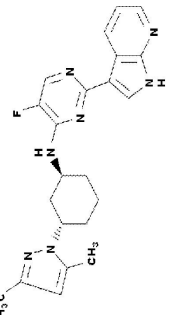
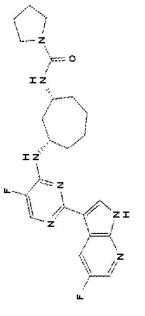
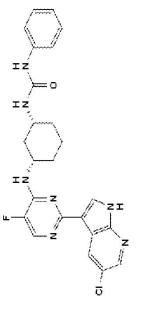
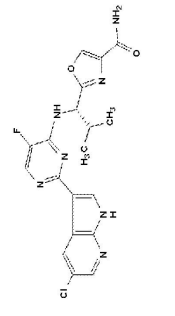
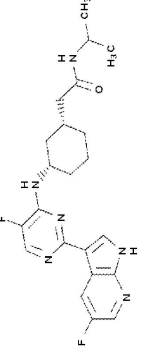
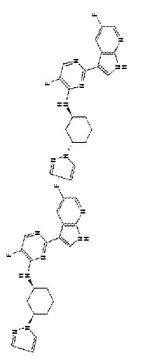
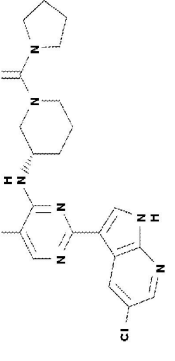
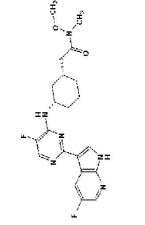
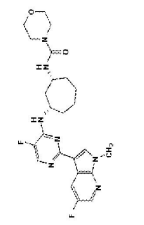
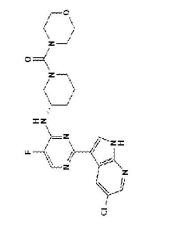
도면6r

<p>1186</p> 	<p>1190</p> 	<p>1194</p> 
<p>1185</p> 	<p>1189</p> 	<p>1193</p> 
<p>1184</p> 	<p>1188</p> 	<p>1192</p> 
<p>1183</p> 	<p>1187</p> 	<p>1191</p> 

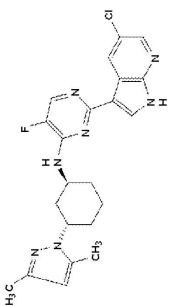
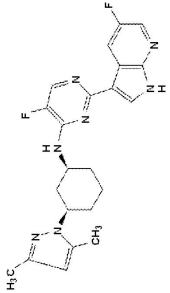
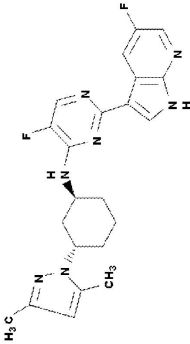
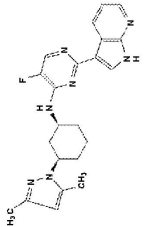
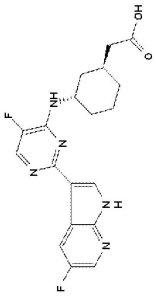
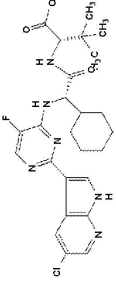
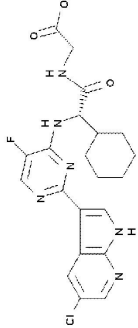
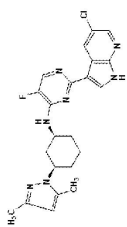
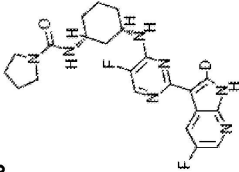
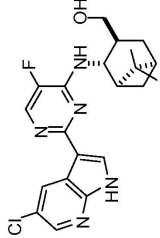
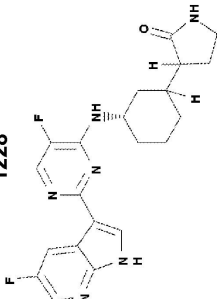
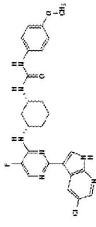
도면6s

<p>1198</p> 	<p>1202</p> 	<p>1206</p> 
<p>1197</p> 	<p>1201</p> 	<p>1205</p> 
<p>1196</p> 	<p>1200</p> 	<p>1204</p> 
<p>1195</p> 	<p>1199</p> 	<p>1203</p> 

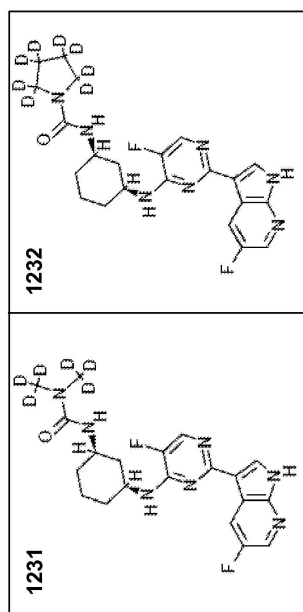
도면6t

<p>1210</p> 	<p>1214</p> 	<p>1218</p> 
<p>1209</p> 	<p>1213</p> 	<p>1217</p> 
<p>1208</p> 	<p>1212</p> 	<p>1216</p> 
<p>1207</p> 	<p>1211</p> 	<p>1215</p> 

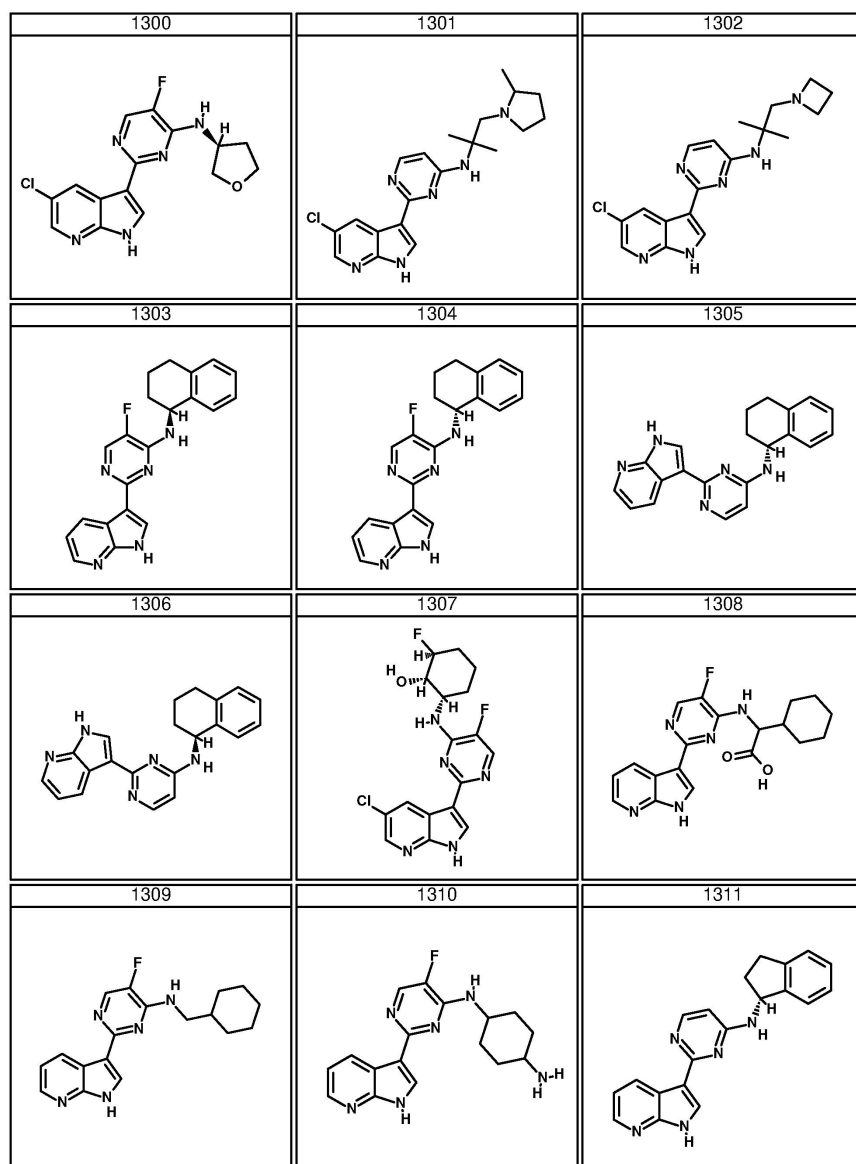
도면6u

<div>1222</div> <div></div>	<div>1221</div> <div></div>	<div>1220</div> <div></div>	<div>1219</div> <div></div>
<div>1226</div> <div></div>	<div>1225</div> <div></div>	<div>1224</div> <div></div>	<div>1223</div> <div></div>
<div>1230</div> <div></div>	<div>1229</div> <div></div>	<div>1228</div> <div></div>	<div>1227</div> <div></div>

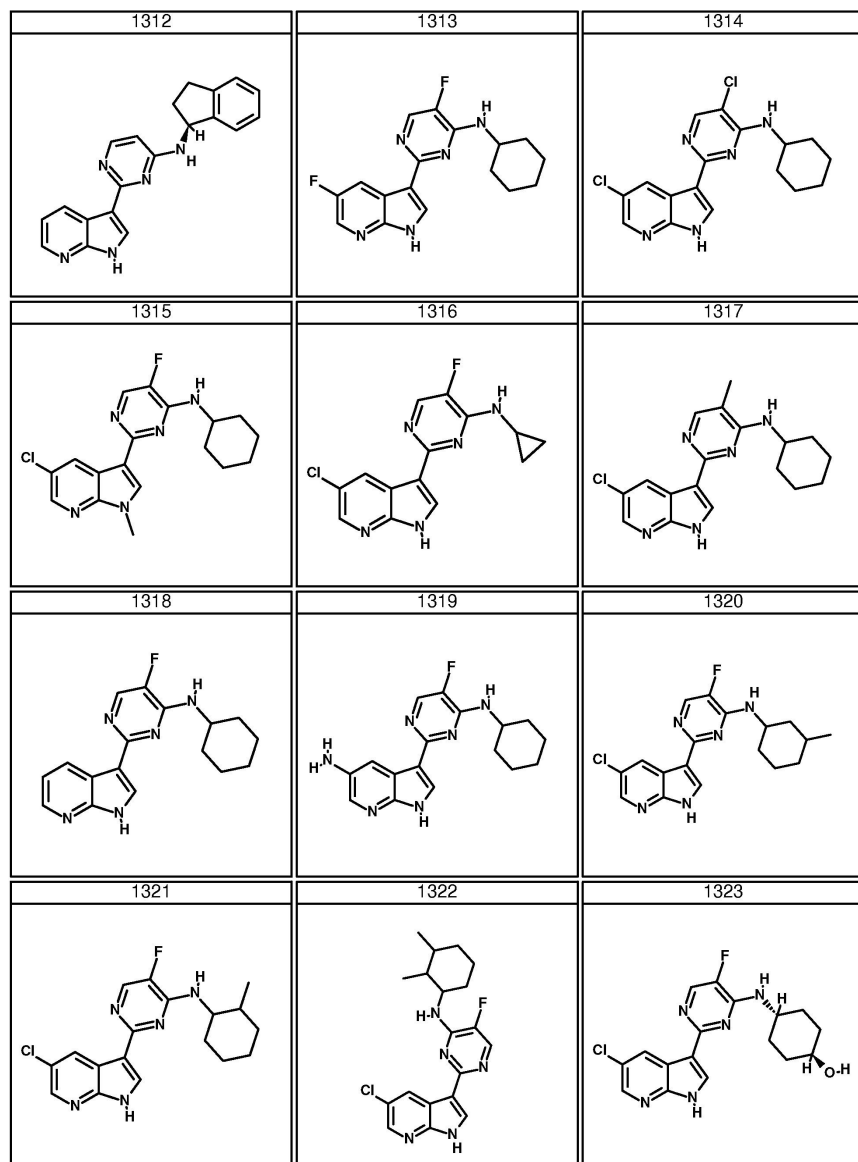
도면6v



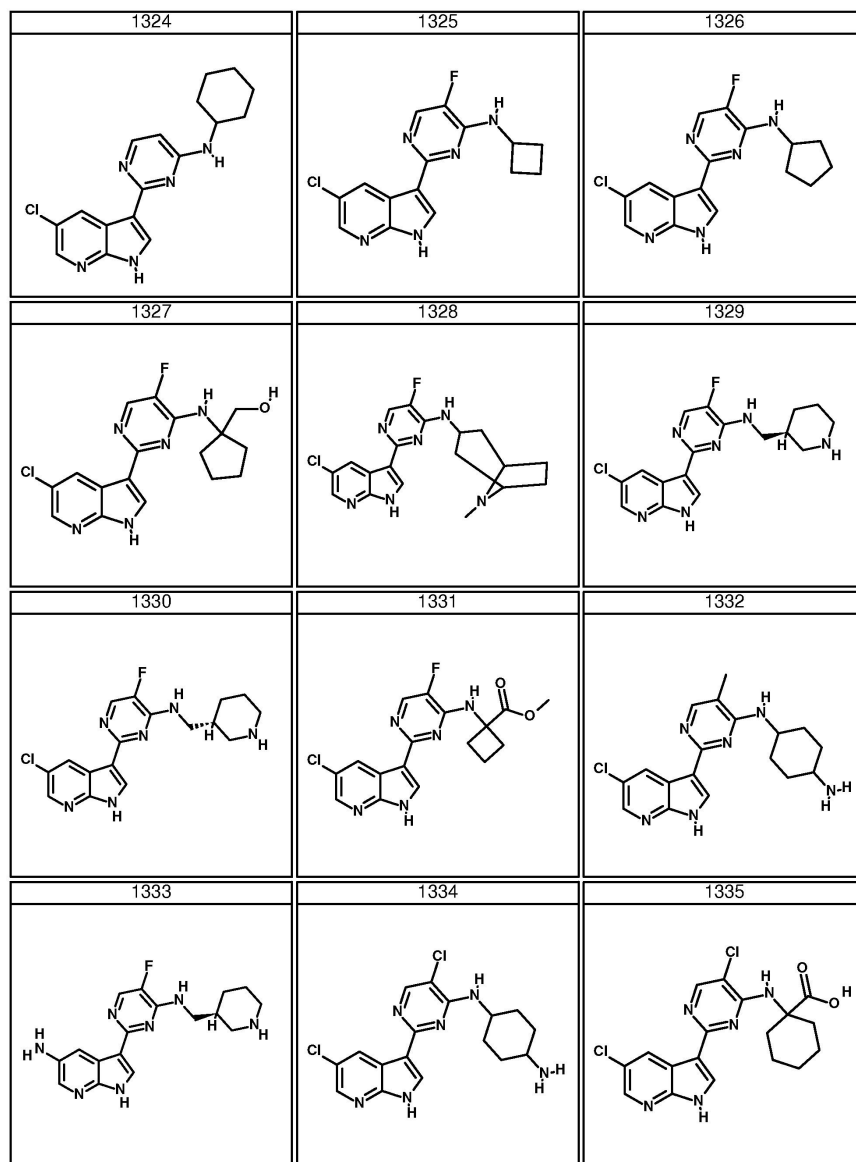
도면7a



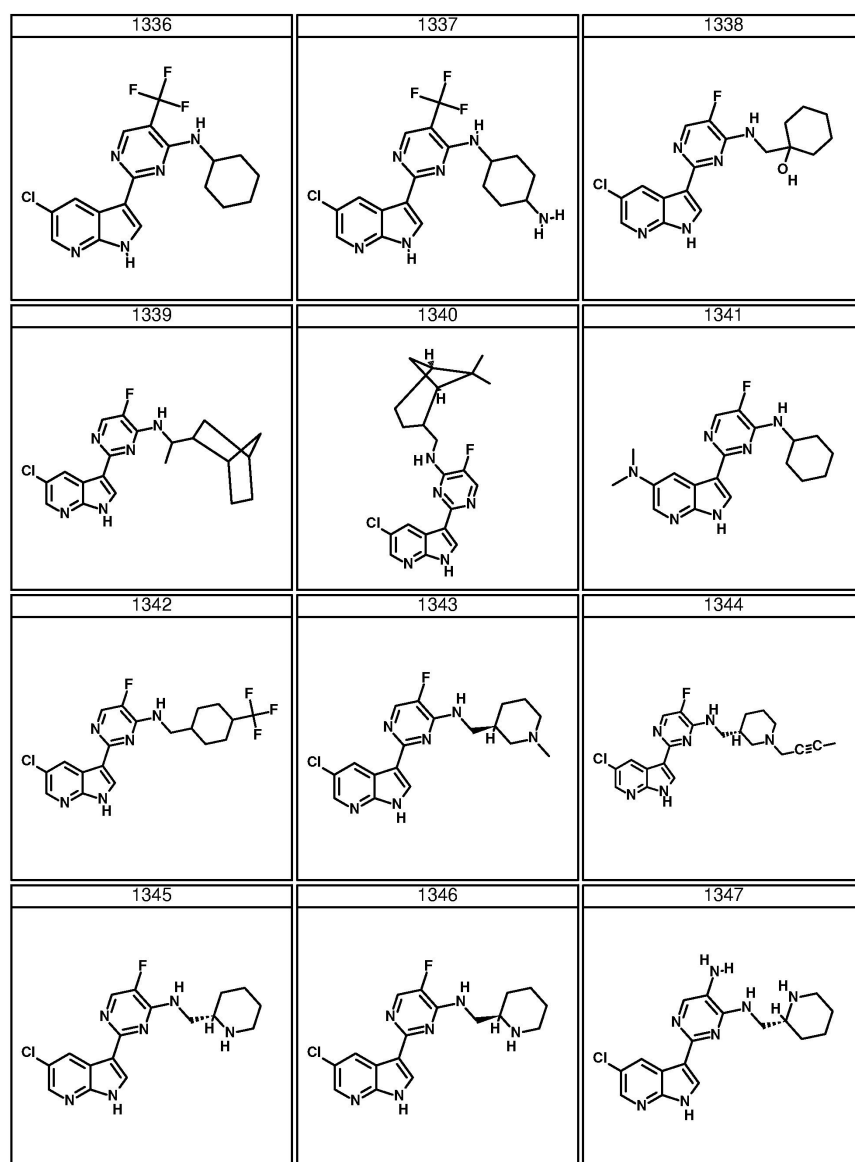
도면7b



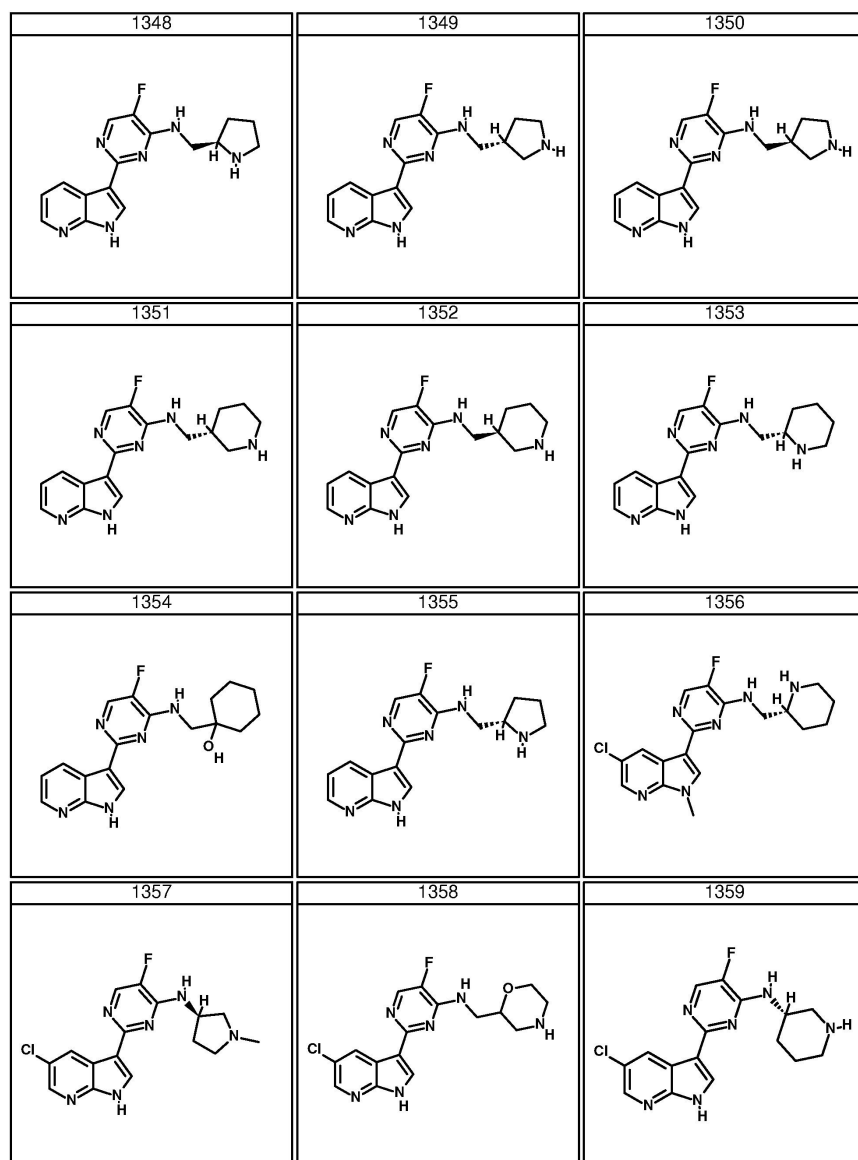
도면7c



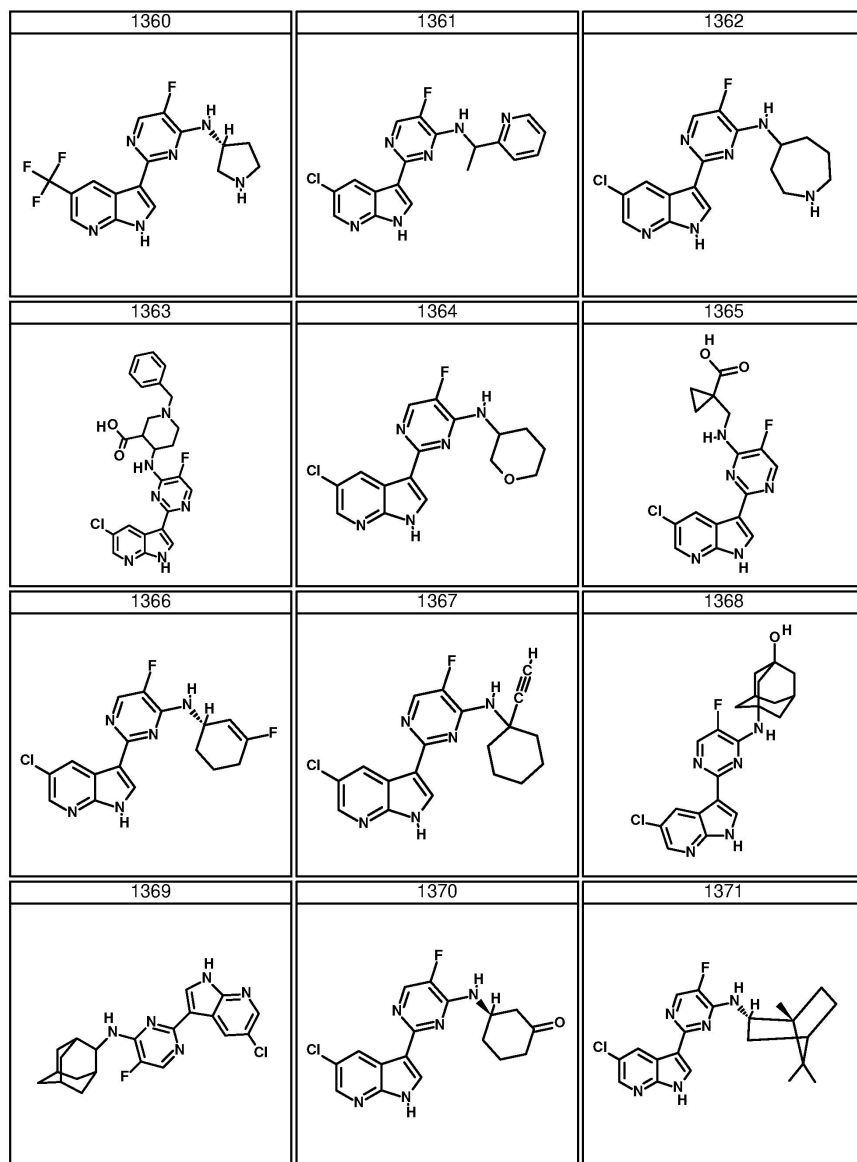
도면7d



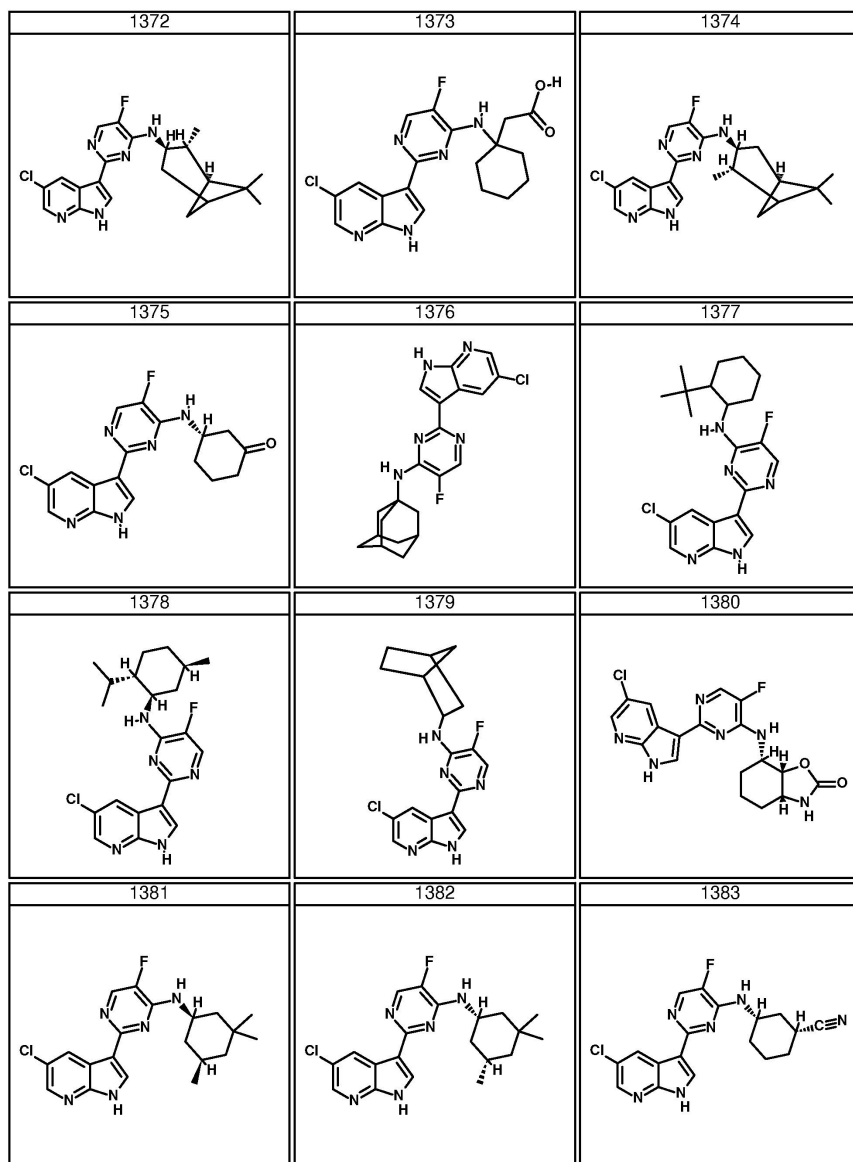
도면7e



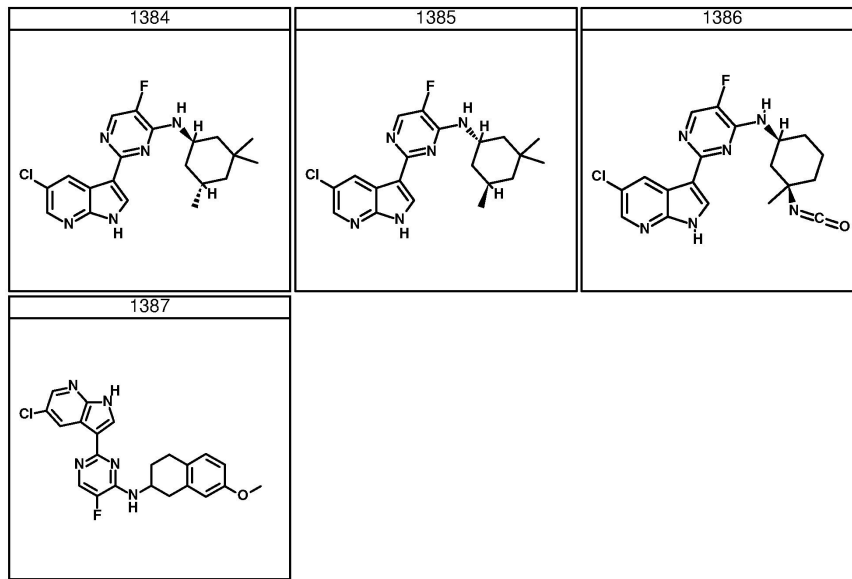
도면7f



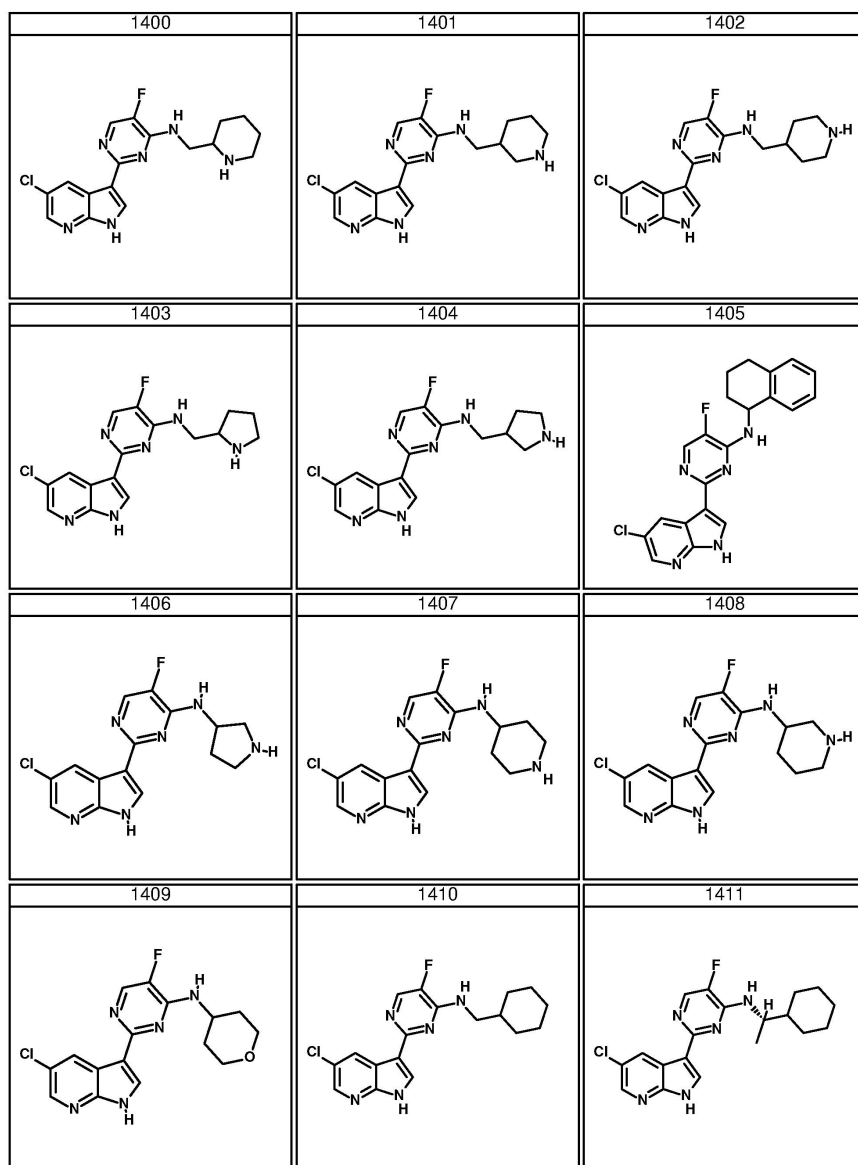
도면7g



도면7h



도면8a



도면8b

