(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0091462
(43) 공개일자 2014년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 277/60 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7012227
(22) 출원일자(국제) 2011년10월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년05월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/056135
(87) 국제공개번호 WO 2012/051410
국제공개일자 2012년04월19일
(30) 우선권주장
61/392,515 2010년10월13일 미국(US)

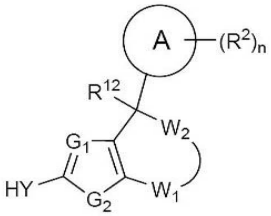
(71) 출원인
밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 메사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40
(72) 발명자
프리즈 브라이언 에스.
미국 매사추세츠주 02127 보스턴 유니트 1 게이츠 스트리트 67
히로세 마사아키
일본 251-0012 가나가와켄 후지사와 무라오카히가시 2-초메 26-1 씨-1 2에프 1110 다케다 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드 안칼러지 디디유
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 66 항

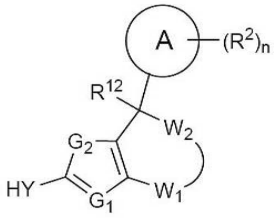
(54) 발명의 명칭 **헤테로아릴 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 식 I-A 또는 I-B의 화합물을 제공한다:



I-A



I-B

여기서 HY, G_1, G_2, R^2, R^{12}, W_1, W_2, n, 및 링 A는 본 명세서에서 기술된 바와 같다. 상기 화합물은 PI3K 및/또는 mTor의 저해제이고 따라서 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애를 치료하기 위해 유용하다.

(72) 발명자

리 홍명

미국 매사추세츠주 02139 캠브릿지 에이머리 스트리트 118

셀스 토드 비.

미국 매사추세츠주 02019 베링햄 레이 애브뉴 32

스 잔

미국 매사추세츠주 01742 콩코드 섀그박 로드 18

다카오카 레오 알.

미국 매사추세츠주 02466 뉴턴 커먼웰쓰 애브뉴 #2-2 2366

비스코칠 스테판

미국 매사추세츠주 02476 알링턴 유스티스 스트리트 34

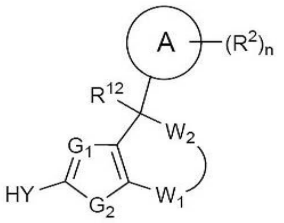
쉬 텐린

미국 매사추세츠주 01545 쉬루즈버리 애로우헤드 드라이브 2

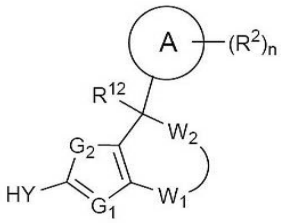
특허청구의 범위

청구항 1

식 I-A 또는 I-B의 화합물:



I-A



I-B

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터

독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

n은 0 내지 4이고;

R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

W_2는 $-(C-W_3)_r$이거나 W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 $=O$이고;

r은 0 내지 3이고;

R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

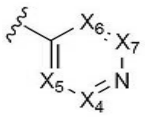
R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

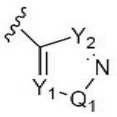
R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아

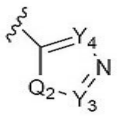
릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

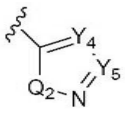
R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:


A,


B,


C, 또는


D;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

R^{7} 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

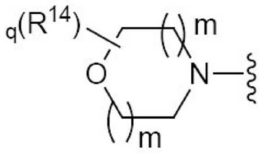
R^{7}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{6}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

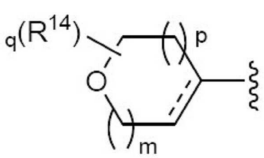
여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E

또는 HY는



F

또는 이고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}

의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1 개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

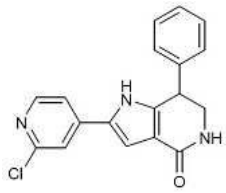
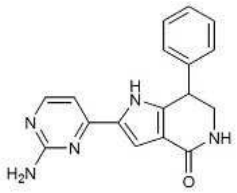
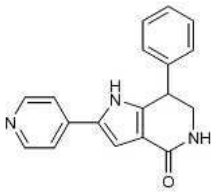
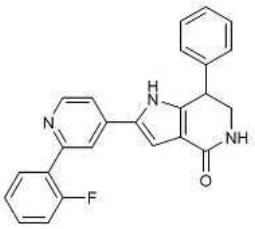
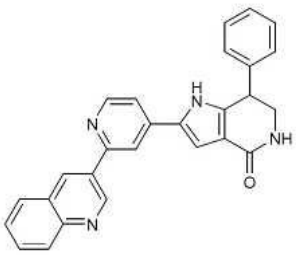
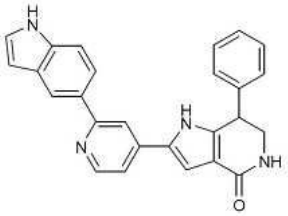
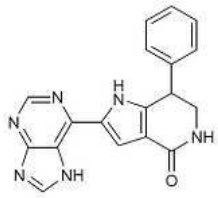
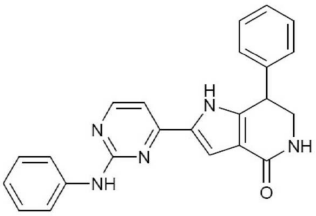
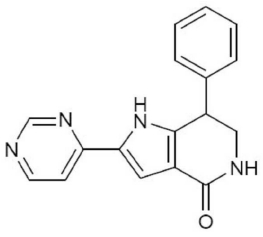
T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

q는 0-6이고;

m은 1 또는 2이고; 및

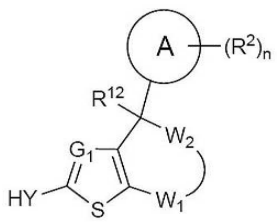
p는 0, 1, 또는 2이고,

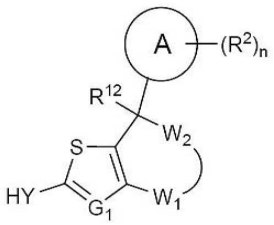
단 식 I-B의 화합물에 있어서, 화합물은 다음을 제외함:




,


,


,

, 또는

.

청구항 2

식 II-A 또는 II-B의 화합물:


II-A


II-B

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$,

또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{2}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

n은 0 내지 4이고;

R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선

택되는 임의로 치환된 기이고;

또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

W_2는 $-(C\text{-}W_3)_r$이거나 W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 =O이고;

r은 0 내지 3이고;

R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

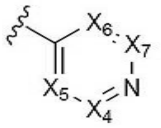
R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

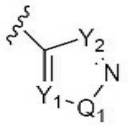
R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

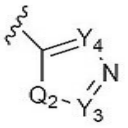
HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



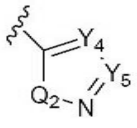
A,



B,



C, 또는



D;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

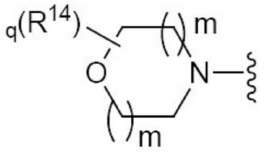
R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

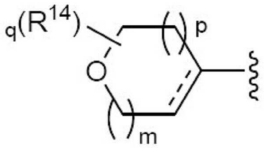
여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E

또는 HY는 또는



F

이고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ C(O)$N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{14b})$-O-에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는

그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

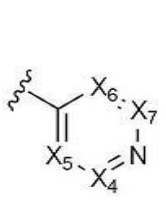
q는 0-6이고;

m은 1 또는 2이고; 및

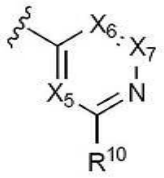
p는 0, 1, 또는 2임.

청구항 3

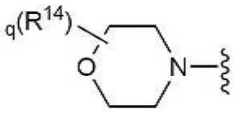
제1항 또는 제2항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



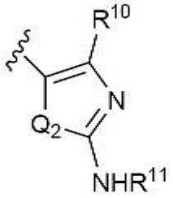
A,



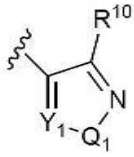
H,



J,

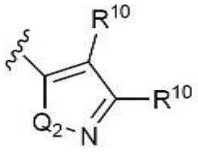


K,



L,

또는



M;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

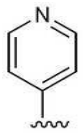
Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

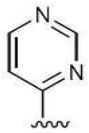
여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기인 화합물.

청구항 4

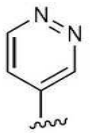
제1항 또는 제2항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



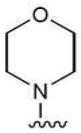
i,



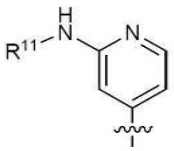
ii,



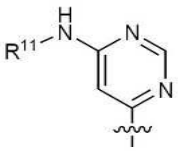
iii,



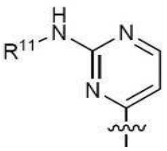
iv,



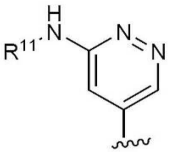
v,



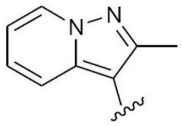
vi,



vii,



viii 또는



ix

,

여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되는 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, G_1은 N인 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, G_1은 CR^1인 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3인 화합물.

청구항 8

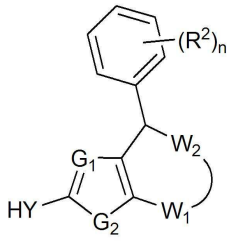
제7항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2인 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{12}는 OH인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 다음 식 IV을 가지는 화합물:



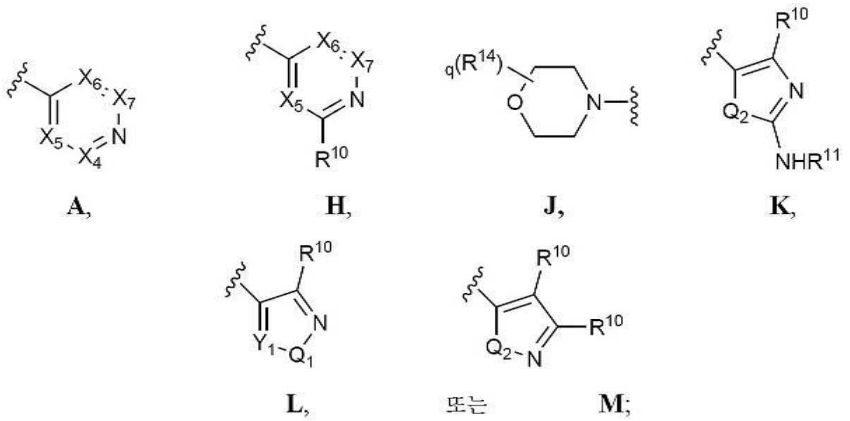
IV.

청구항 11

제10항에 있어서, G_2는 S인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



A, **H**, **J**, **K**,

L, 또는 **M**;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

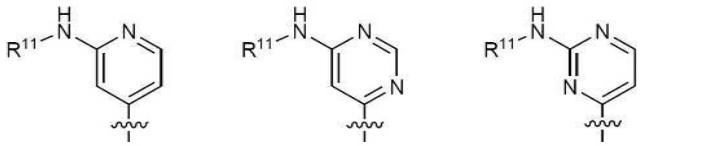
또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:

i, **ii**, **iii**, **iv**,



v, **vi**, **vii**,

viii 또는 **ix**,

여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되는 화합물.

청구항 14

제10항에 있어서, G_1은 N인 화합물.

청구항 15

제10항에 있어서, G_1은 CR^1인 화합물.

청구항 16

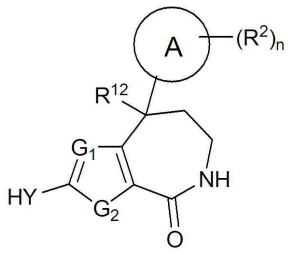
제10항에 있어서, R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 다음 식 V를 가지는 화합물:



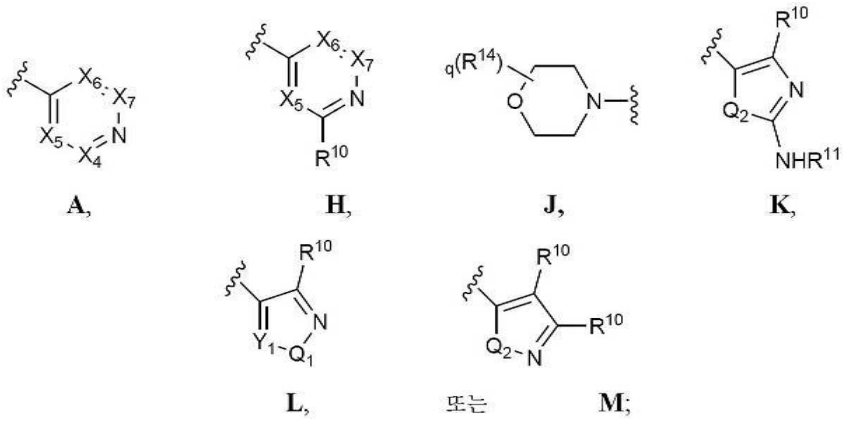
V.

청구항 19

제18항에 있어서, G_2는 S이다.

청구항 20

제18항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

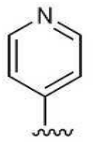
Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

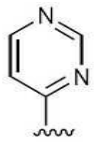
여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기인 화합물.

청구항 21

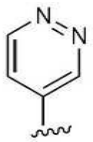
제18항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



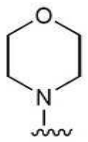
i,



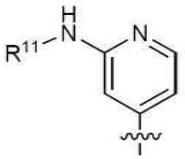
ii,



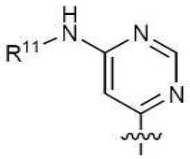
iii,



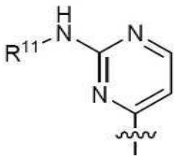
iv,



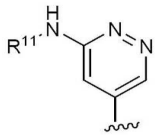
v,



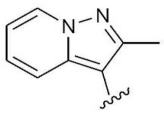
vi,



vii,



viii 또는



ix,

여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되는 화합물.

청구항 22

제18항에 있어서, G_1은 N이다.

청구항 23

제18항에 있어서, G_1은 CR^1인 화합물.

청구항 24

제18항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3인 화합물.

청구항 25

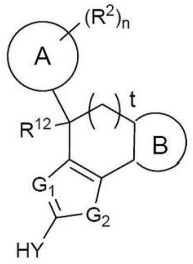
제24항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2인 화합물.

청구항 26

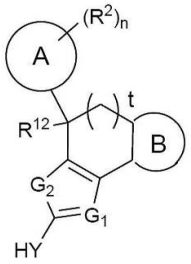
제18항에 있어서, R^{12}는 OH인 화합물.

청구항 27

식 **VI-A** 또는 **VI-B**의 화합물:



VI-A



VI-B

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

링 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 단서로서 링 B는 한 개 초과의 산소 또는 황의 출현을 가지지 않고;

t는 1 내지 3이고;

R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

n은 0 내지 4이고;

R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

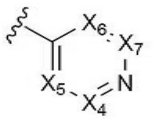
또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

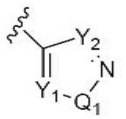
R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

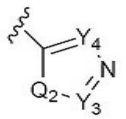
HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



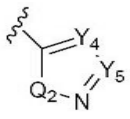
A,



B,



C, 또는



D;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고-;

R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

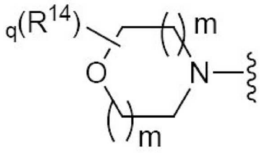
여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족,

3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

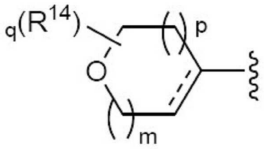
여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E

또는 HY는



F

또는 이고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,

-C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{14b})-, -S(O)$_2$N(R^{14b})-, -OC(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})C(O)-, -N(R^{14b})SO_2-, -N(R^{14b})C(O)O-, -NR^{14b} C(O)N(R^{14b})-, -N(R^{14b})S(O)$_2$N(R^{14b})-, -OC(O)-, 또는 -C(O)N(R^{14b})-O-에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

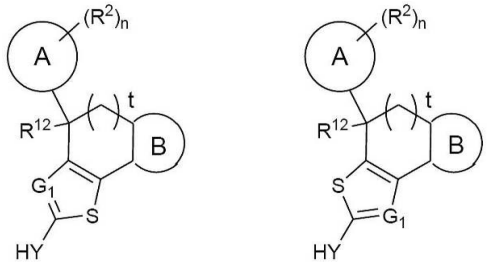
q는 0-6이고;

m은 1 또는 2이고; 및

p는 0, 1, 또는 2임.

청구항 28

식 **VII-A** 또는 **VII-B**의 화합물:



VII-A **VII-B**

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 -Z-R^{11}로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, -N(R^{1a})-, -S-, -S(O)-, S(O)$_2$-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR^{1a}-, -N(R^{1a})C(O)-, -N(R^{1a})CO_2-, -S(O)$_2$NR^{1a}-, -N(R^{1a})S(O)$_2$-, -OC(O)N(R^{1a})-, -N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-, -N(R^{1a})S(O)$_2$N(R^{1a})-, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

링 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 단서로서 링 B는 한 개 초과의 산소 또는 황의 출현을 가지지 않고;

t는 1 내지 3이고;

R^2의 각각의 출현은 독립적으로 -R^{12a}, -T_2-R^{12d}, 또는 -V_2-T_2-R^{12d}이고, 및:

R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, -NO_2, -R^{12c}, -N(R^{12b})$_2$, -OR^{12b}, -SR^{12c}, -S(O)$_2$$R^{12c}$, -C(O)$R^{12b}$, -C(O)O$R^{12b}$, -C(O)N($R^{12b}$)$_2$, -S(O)$_2$N($R^{12b}$)$_2$, -OC(O)N($R^{12b}$)$_2$, -N($R^{12e}$)C(O)$R^{12b}$, -N($R^{12e}$)$SO_2$$R^{12c}$, -N($R^{12e}$)C(O)O$R^{12b}$, -N($R^{12e}$)C(O)N($R^{12b}$)$_2$, 또는 -N($R^{12e}$)$SO_2$N($R^{12b}$)$_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와

함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

n은 0 내지 4이고;

R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

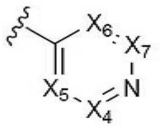
또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

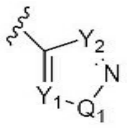
R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

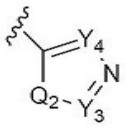
HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



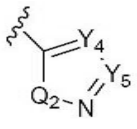
A,



B,



C, 또는



D;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

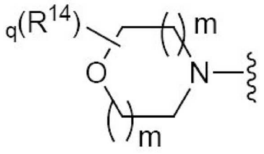
R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{6}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

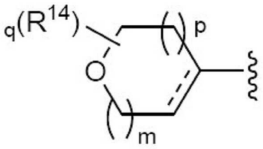
여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E

또는 HY는 또는



F

이고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로

선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

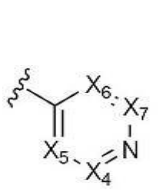
q는 0-6이고;

m은 1 또는 2이고; 및

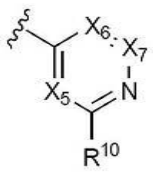
p는 0, 1, 또는 2임.

청구항 29

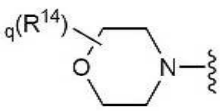
제27항 또는 제28항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



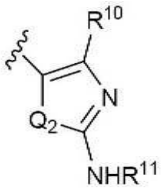
A,



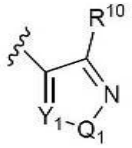
H,



J,

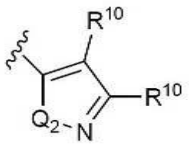


K,



L,

또는



M;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

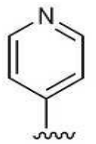
Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

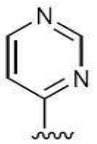
여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기인 화합물.

청구항 30

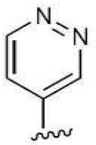
제27항 또는 제28항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



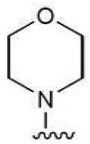
i,



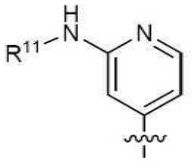
ii,



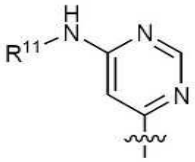
iii,



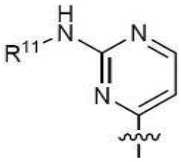
iv,



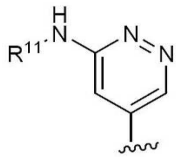
v,



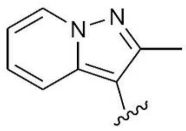
vi,



vii,



viii 또는



ix

;

여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되는 화합물.

청구항 31

제27항 또는 제28항에 있어서, G_1은 N인 화합물.

청구항 32

제27항 또는 제28항에 있어서, G_1은 CR^1인 화합물.

청구항 33

제27항 또는 제28항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2인 화합물.

청구항 35

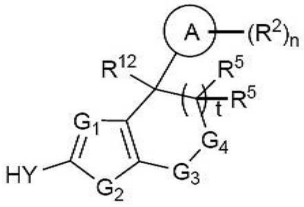
제27항 또는 제28항에 있어서, R^{12}는 OH인 화합물.

청구항 36

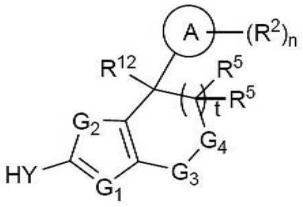
제1항 또는 제27항에 있어서, 화합물은 표 1에 나열된 화합물로부터 선택되는 화합물.

청구항 37

구조 **VIII-A** 또는 **VIII-B**를 가지는 화합물:



또는



VIII-A **VIII-B**

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

G_2는 S, Se, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고;

G_3은 C=O 또는 SO_2이고;

G_4는 O 또는 NR^{4a}이고, 여기서 R^{4a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고;

링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된

기이고;

R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

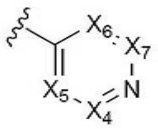
T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

n은 0 내지 4이고;

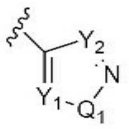
R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

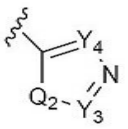
HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



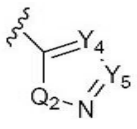
A,



B,



C, 또는



D;

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

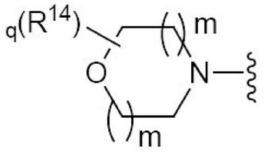
여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소,

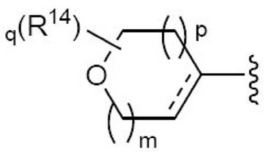
산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E

또는



F

또는 HY는 이고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

q는 0-6이고;

m은 1 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

t는 1 또는 2이고;

R^5의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{15a}$ 또는 $-T_5-R^{15d}$이고, 여기서:

R^{15a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 수소, 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, 또는 $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$이거나, 또는 R^{15b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

R^{15b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{15c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

R^{15d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, -수소, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$이거나, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

R^{15e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

T_5는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{15b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{15b})-$, $-S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})C(O)-$, $-N(R^{15b})SO_2-$, $-N(R^{15b})C(O)O-$, $-NR^{15b}$ $C(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{15b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_5 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성함.

청구항 38

제37항에 있어서, G_1은 CR^1 또는 N이고 G_2는 S인 화합물.

청구항 39

제37항에 있어서, G_1은 CR^1 또는 N이고, G_2는 Se인 화합물.

청구항 40

제37항에 있어서, G_1은 CR^1 또는 N이고, G_2는 O인 화합물.

청구항 41

제37항에 있어서, G_1은 CR^1 또는 N이고, G_2는 NR^3인 화합물.

청구항 42

제37항에 있어서, G_1은 CR^1이고 G_2는 S인 화합물.

청구항 43

제37항에 있어서, G_1은 N이고 G_2는 S 인 화합물.

청구항 44

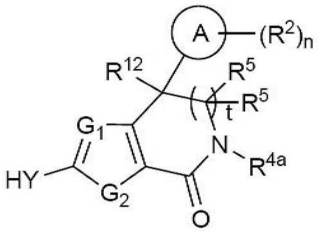
제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, G_1이 CR^1인 경우, R^1은 수소, CN, 임의로 치환된 C_{1-6}지방족 또는 C_{3-6}시클로지방족, 또는 임의로 치환된 알킨인 화합물.

청구항 45

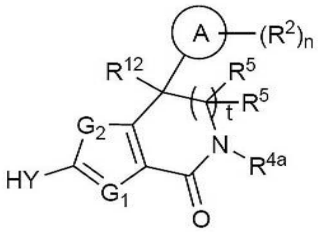
제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 **VIII-A**를 가지는 화합물.

청구항 46

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 **VIII-A-i** 또는 **VIII-B-i**를 가지는 화합물



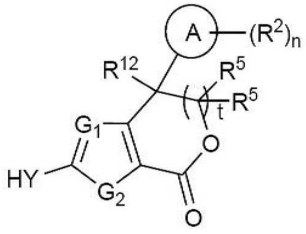
VIII-A-i



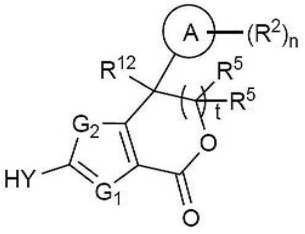
VIII-B-i

청구항 47

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 **VIII-A-ii** 또는 **VIII-B-ii**를 가지는 화합물



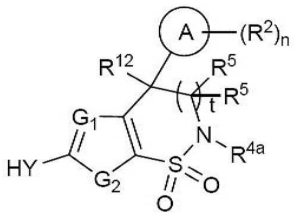
VIII-A-ii



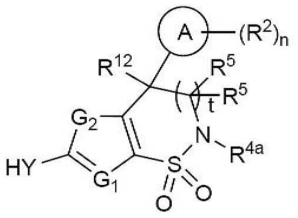
VIII-B-ii

청구항 48

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 **VIII-A-iii** 또는 **VIII-B-iii**를 가지는 화합물



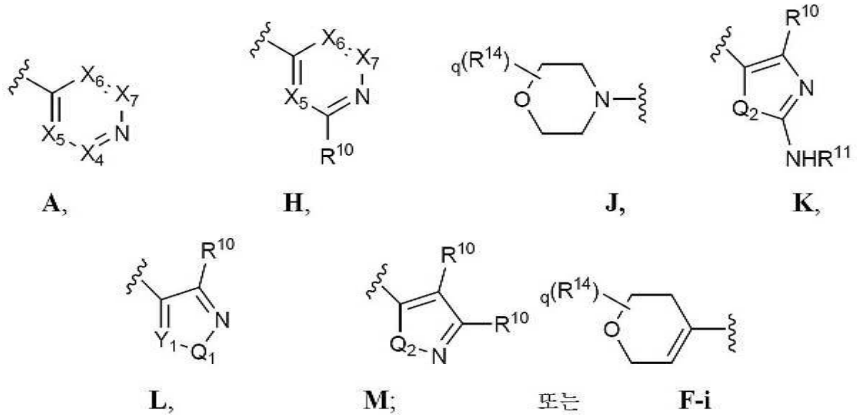
VIII-A-iii



VIII-B-iii

청구항 49

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



A, **H**, **J**, **K**,

L, **M**; 또는 **F-i**

여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

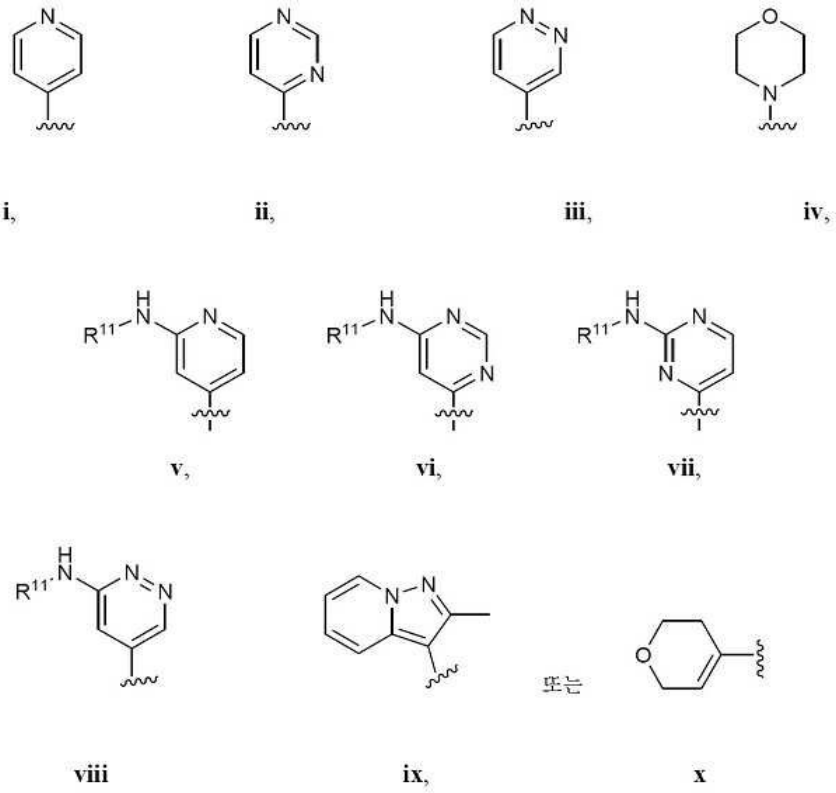
Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기인 화합물.

청구항 50

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, HY는 다음으로부터 선택되고:



i, **ii**, **iii**, **iv**,

v, **vi**, **vii**,

viii **ix**, 또는 **x**

여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되는 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, HY는 임의로 치환된 모르폴리노 (**iv**) 또는 디히드로피란 (**x**)으로부터 선택되는 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, HY는 임의로 치환된 모르폴리노 (**iv**)로부터 선택되는 화합물.

청구항 53

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 링 A는 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 또는 벤지미다졸 링인 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, 링 A는 R^2에 의해 임의로 치환되고 R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3인 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3 인 화합물.

청구항 56

제55항에 있어서, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2 인 화합물.

청구항 57

제37항에 있어서, R^{4a}는 임의로 치환된 지방족인 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, 임의로 치환된 지방족은 $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고, R^{4e}는 수소, 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴, $COOR^{4f}$ 또는 $CONR^{4f}$이고, 여기서 R^{4f}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족인 화합물.

청구항 59

제37항에 있어서, R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-C(O)OR^{15b}$, $-CH_2N(R^{15b})_2$, $-CH_2OR^{15b}$, $-CH_2SR^{15c}$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기인 화합물.

청구항 60

제59항에 있어서, R^{15b}는 임의로 치환된 지방족 기이고 임의로 치환된 지방족 기는 히드록실, C_{1-6}알콕실, 아미노, 또는 C_{1-6}디알킬아미노로 임의로 추가로 치환되는 화합물.

청구항 61

제1항, 제2항, 제10항, 제18항, 제27항, 제28항, 제29항, 또는 제37항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 62

제1항, 제2항, 제10항, 제18항, 제27항, 제28항, 제29항, 또는 제37항의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 증식성 장애를 치료하는 방법.

청구항 63

제64항에 있어서, 증식성 장애는 유방 암, 방광 암, 대장 암, 신경교종, 교아종, 폐 암, 간세포 암, 위 암, 흑색종, 갑상선 암, 자궁내막 암, 신장 암, 경부 암, 췌장 암, 식도 암, 전립선 암, 뇌 암, 또는 난소암인 방법.

청구항 64

제1항, 제2항, 제10항, 제18항, 제27항, 제28항, 제29항, 또는 제37항의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 염증성 또는 심혈관 장애를 치료하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 염증성 또는 심혈관 장애는 알레르기/아나필락시스, 급성 및 만성 염증, 류마티스성 관절염; 자가면역 장애, 혈전증, 고혈압, 심장 비대, 및 심부전으로부터 선택되는 방법.

청구항 66

제1항, 제2항, 제10항, 제18항, 제27항, 제28항, 제29항, 또는 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 PI3K 또는 mTor 활성을 저해하기 위한 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 발명의 배경

[0002] 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)는 이노시톨 링의 3' 위치에서 포스파티딜이노시톨을 인산화하는 지질 키나제의 군이다. PI3K은 클래스 IA, IB, II 및 III을 포함하는 몇몇 유전자 부류로 구성되고 이들 부류 중 일부는 몇몇 이소폼을 포함한다 (Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)에서 검토됨). 이 군의 복잡성을 부가시키는 것은 PI3K가 촉매적 도메인 및 조절 도메인을 포함하는 헤테로이량체로서 기능한다는 사실이다. PI3K 군은 포스파티딜이노시톨 3-키나제 유사 키나제 (PIKK)로 공지된 지질 및 세린/트레오닌 단백질 키나제의 더 큰 그룹과 구조적으로 관련되어 있고, 또한 DNA-PK, ATM, ATR, mTOR, TRRAP 및 SMG1을 포함한다.

배 경 기 술

[0003] PI3K은 수용체 티로신 키나제를 통해 매개된 다양한 유사분열 신호의 활성화된 하위스트림이고, 이후 증가된 세포 생존, 세포 주기 진행, 세포 성장, 세포 대사, 세포 이동 및 혈관생성을 포함하는 다양한 생물학적 결과를 자극한다 (Cantley, Science 296:1655-57 (2002); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)에서 검토됨). 따라서, PI3K 과-활성화는 암, 염증, 및 심혈관 질환을 포함하는 다수의 과-증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애와 관련되어 있다.

[0004] PI3K 자체 내 돌연변이 활성화 (Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005); Bader et al., Nature Reviews Cancer 5:921-9 (2005)에서 검토됨); RAS (Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)에서 검토됨) 및 업스트림 수용체 티로신 키나제 (Zwick et al., Trends in Molecular Medicine 8:17-23 (2002)에서 검토됨) 더불어 종양 억제 PTEN에서의 불활성화 돌연변이 (Cully et al., Nature Reviews Cancer 6:184-92 (2006)에서 검토됨)를 포함하는, 구성성 PI3K 신호전달을 유도하는 다수의 유전자 이상이 있다. 각각의 이들 유전자 부류에서 돌연변이는 발암성이 입증되었고 다양한 암에서 발견된다.

[0005] 본 발명 내에서 정의된 분자는 PI3K 활성을 저해하고, 따라서 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애의 치료를 위해 유용할 수 있다. 본 발명 내에서 정의된 분자가 치료적 이점을 가질 수 있는, PI3K 경로 돌연변이가 증식성 장애와 연결된 경우는, 대장 (Samuels et al., Science 304:554 (2004); Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 간 (Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 장 (Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨), 위 (Samuels et al., Science 304:554 (2004); Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 식도 (Phillips et al., International Journal of Cancer 118:2644-6 (2006)); 췌장 (Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)에서 검토됨); 피부 (Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨), 전립선 (Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨), 폐 (Samuels et al., Science 304:554 (2004); Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 유방 (Samuels et al., Science 304:554 (2004); Isakoff et al., Can Res 65:10992-1000 (2005); Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 자궁내막 (Oda et al., Can Res 65:10669-73 (2005); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨), 자궁경부 (Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨); 난소 (Shayesteh et al., Nature Genetics 21:99-102 (1999); Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 고환 (Moul et al., Genes Chromosomes Cancer 5:109-18 (1992); Di Vizio et al., Oncogene 24:1882-94 (2005)), 혈액학적 세포 (Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨), 췌장 (Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)에서 검토됨), 갑상선 (Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)에서 검토됨; Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)에서 검토됨); 뇌 (Samuels et al., Science 304:554 (2004); Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)에서 검토됨), 방광 (Lopez-Knowles et al., Cancer Research 66:7401-7404 (2006); Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)); 신장 (Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)에서 검토됨) 및 머리 및 목 (Engelman et al., Nature Reviews Genetics 7:606-619 (2006)에서 검토됨)으로부터 유래한 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다양한 혈통으로부터의 양성 및 음성 종양 및 암을 포함한다.

[0006] 본 발명 내에서 정의된 분자가 치료적 이점을 가질 수 있는, 이상 PI3K 경로 신호전달을 가지는 다른 부류의 장

애는, 알레르기/아나필락시스 (Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)에서 검토됨), 급성 및 만성 염증 (Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)에서 검토됨; Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)에서 검토됨), 류마티스성 관절염 (Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)에서 검토됨); 자가면역 장애 (Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)에서 검토됨), 혈전증 (Jackson et al., Nature Medicine 11:507-14 (2005); Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)에서 검토됨), 고혈압 (Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)에서 검토됨), 심장비대증 (Proud et al., Cardiovascular Research 63:403-13 (2004)에서 검토됨), 및 심부전 (Mocanu et al., British Journal of Pharmacology 150:833-8 (2007)에서 검토됨)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 염증성 및 심혈관 질환을 포함한다.

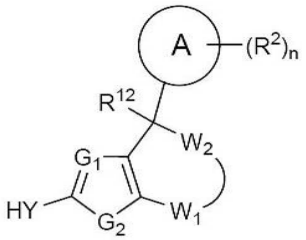
[0007] 액포 단백질 정렬 34(Vacuolar Protein Sorting 34, VPS34)은 유일한 클래스 III PI3K 군 구성원이다. VPS34은 액포, 엔도솜, 다소포제, 리소좀 및 자식포를 포함하는, 다수의 세포내 소낭의 형성 및 트래피킹에서 기능한다 (Backer Biochem J 2008; Yan 및 Backer Biochem J 2007에서 검토됨). VPS34는 PtdIns3P을 형성하는 PtdIns을 인산화함에 의해 이들 활성을 수행하여, 소낭 형성, 연장 및 이동을 촉진하는 에펙터 단백질을 함유하는 다양한 FYVE 및 PX 도메인의 모집 및 국소화를 유발한다. 세포 수준에서, VPS34의 저해는 단백질 정렬 및 자식 작용(autophagy)에서의 결함을 유발한다. 넓게 정의된 자식 작용은 세포가 이중-막 소낭 내에 하위세포 성분을 포위함에 의해 분해를 위해 표적화된 하위세포 성분을 이화하고, 이후 리소좀과 융합하는 것에 의한 조절된 공정이다. 자식 작용은 영양 결핍 시간 동안에 발생하는 것이 가장 큰 특징이지만, 다수 조직 타입의 발달, 면역 반응, 신경 응집제의 클리어런스, 및 종양 억제를 포함하는, 정상 세포 및 조직 항상성 및 기능에서도 또한 역할을 한다. 소포 형성 및 이동에서의 기능 이외에, VPS34는 몇가지 신호 전달 경로에도 역시 참여할 수 있다 (Backer Biochem J 2008에서 검토됨). VPS34가 자식작용을 포함하는 많은 중요한 세포 공정에서 중요한 역할을 한다면, VPS34의 저해제는 암, 근육 장애, 신경퇴행, 염증성 질환, 감염성 질환 및 다른 연령 관련 질병 (Shintani 및 Klionshy Science 2004; Kondo et al Nat Rev Cancer 2005; Delgato et al Immunol Rev 2009에서 검토됨)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다수의 질환에서 치료적 용도를 가질 수 있다.

[0008] 명백히, 특히 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애의 치료에 대해 우수한 치료적 특성을 가지는 신규한 PI3K 저해제를 제공하는 것은 유익할 것이다.

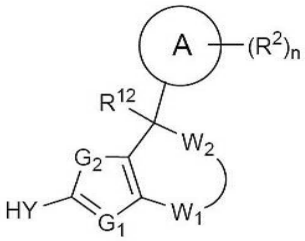
발명의 내용

[0009] *1. 본 발명의 화합물의 일반적 기술:*

[0010] 본 발명은 PI3K의 저해제이며, 이에 따라 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애의 치료를 위해 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 식 **I-A** 또는 **I-B**:



I-A



I-B

[0011]

[0012] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0013] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0014] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

[0015] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0016] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0017] G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0018] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0019] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0020] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0021] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0022] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0023] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0024] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0025] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0026] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0027] n은 0 내지 4이고;

[0028] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0029] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0030] W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

[0031] W_2는 $-(C-W_3)_r$이거나, W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

[0032] 여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 =O이고;

[0033] r은 0 내지 3이고;

[0034] R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

[0035] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

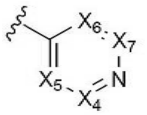
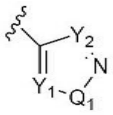
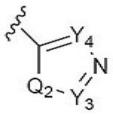
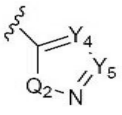
[0036] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0037] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0038] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0039] R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0040] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:

[0041]  **A**,  **B**,  **C**, 또는  **D**;

[0042] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0043] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0044] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0045] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테

로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0046] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0047] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0048] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0049] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0050] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0051] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0052] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0053] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

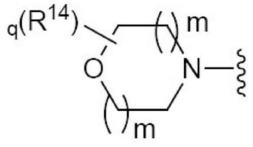
[0054] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0055] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지

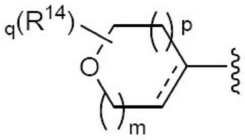
는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0056] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0057] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0058] 또는 HY는 또는 이고;

[0059] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0060] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0061] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0062] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0063] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0064] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0065] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ C(O)$N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{14b})$-O-에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는

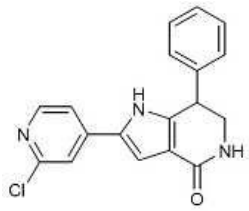
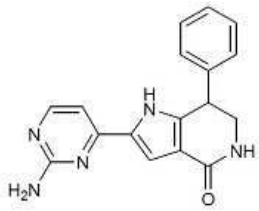
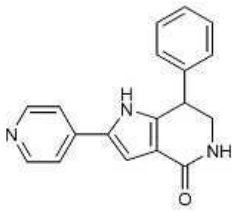
그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

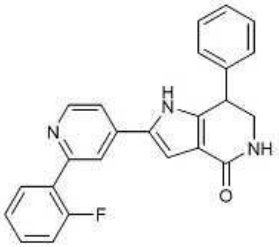
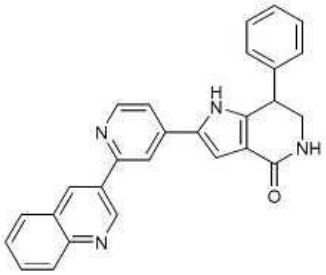
[0066] q는 0-6이고;

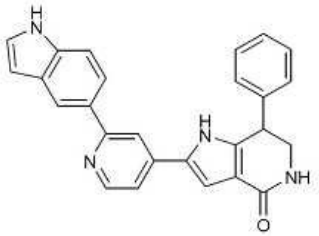
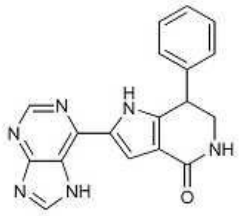
[0067] m은 1 또는 2이고; 및

[0068] p는 0, 1, 또는 2이고,

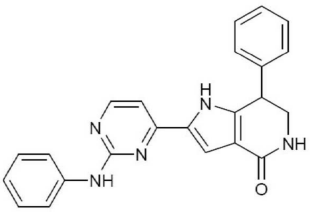
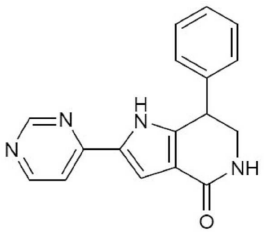
[0069] 단 식 I-B의 화합물에 있어서, 화합물은 다음을 제외한다:




,
,
,



,
,

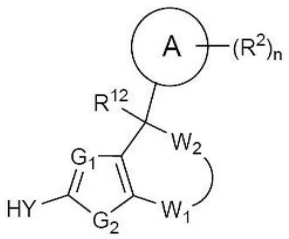


,
,

[0070]

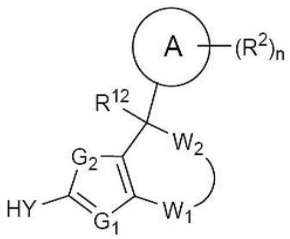

, 또는

.

[0071]

[0072] 또다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 식 I-A 또는 I-B:



I-A



I-B

[0073]

[0074] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0075] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0076] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

[0077] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0078] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0079] G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0080] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0081] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0082] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0083] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0084] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0085] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0086] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0087] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0088] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, -O-, -S-, -S(O)-,

$-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0089] n은 0 내지 4이고;

[0090] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0091] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0092] W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

[0093] W_2는 $-(C-W_3)_r$이거나, W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

[0094] 여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 =O이고;

[0095] r은 0 내지 3이고;

[0096] R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

[0097] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

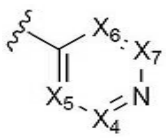
[0098] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0099] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

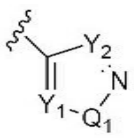
[0100] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0101] R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

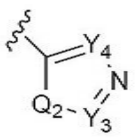
[0102] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



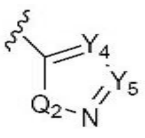
A,



B,



C, 또는



D;

[0103]

[0104] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0105] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0106] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0107] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0108] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0109] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0110] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0111] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0112] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0113] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0114] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

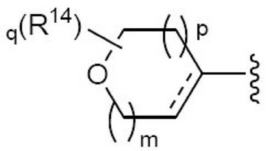
[0115] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0116] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0117] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0118] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0119] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



[0120] 또는 HY는 **F** 이고;

[0121] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0122] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0123] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0124] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0125] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로

선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0126] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

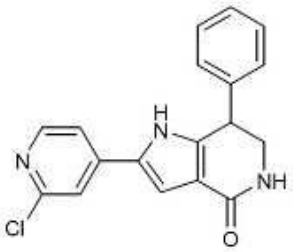
[0127] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

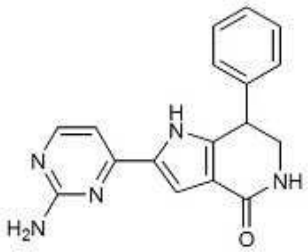
[0128] q는 0-6이고;

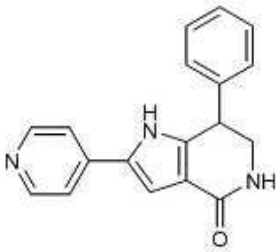
[0129] m은 1 또는 2이고; 및

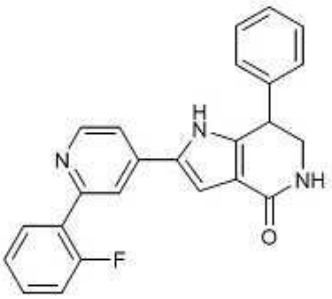
[0130] p는 0, 1, 또는 2이고,

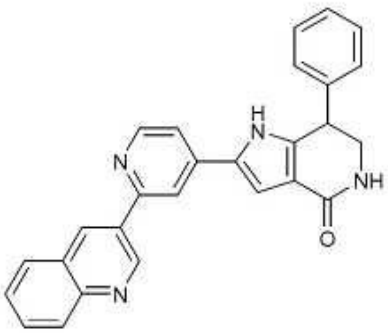
[0131] 단 식 I-B의 화합물에 있어서, 화합물은 다음을 제외한다:

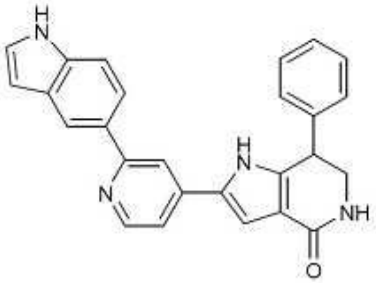


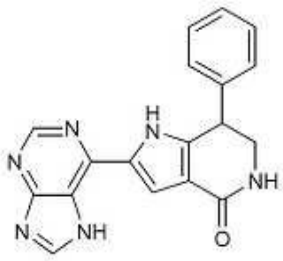
,


,


,


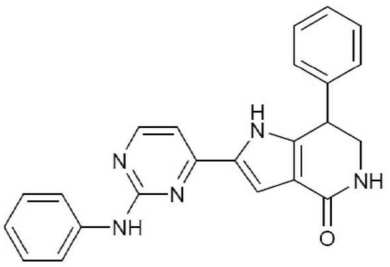
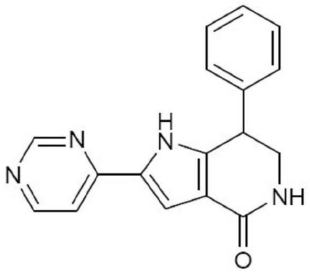
,


,


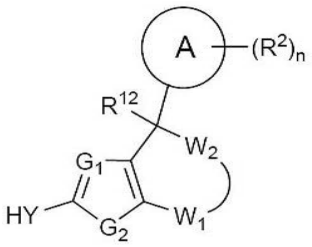
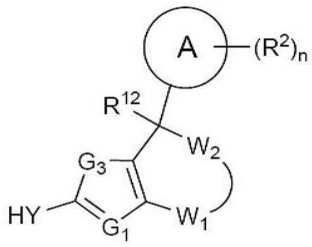
,


,

[0132]

[0133]  , 또는  .

[0134] 또다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 식 I-A 또는 I-C:

[0135]  I-A  I-C

[0136] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0137] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0138] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

[0139] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0140] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0141] G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0142] G_3은 S 또는 O이다.

[0143] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0144] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0145] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0146] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0147] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0148] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0149] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0150] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0151] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0152] n은 0 내지 4이고;

[0153] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0154] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0155] W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

[0156] W_2는 $-(C-W_3)_r$이거나 W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

[0157] 여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 $=O$이고;

[0158] r은 0 내지 3이고;

[0159] R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

[0160] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0161] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0162] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0163] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0164] R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0165] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:

[0166]

[0167] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0168] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0169] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0170] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0171] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0172] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0173] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0174] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}$

$C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0175] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0176] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0177] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

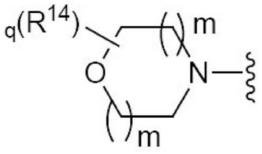
[0178] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0179] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

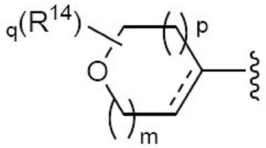
[0180] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0181] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0182] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0183] 또는 HY는 E 또는 F 이고;

[0184] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0185] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0186] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0187] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0188] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0189] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

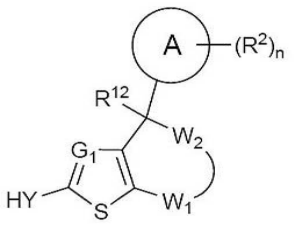
[0190] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

[0191] q는 0-6이고;

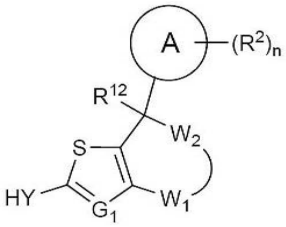
[0192] m은 1 또는 2이고; 및

[0193] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0194] 또다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 식 II-A 또는 II-B:



II-A



II-B

[0195]

[0196] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0197] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0198] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

[0199] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0200] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0201] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0202] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0203] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0204] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0205] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0206] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0207] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0208] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0209] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0210] n은 0 내지 4이고;

[0211] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0212] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0213] W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

[0214] W_2는 $-(C-W_3)_r$이거나 W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

[0215] 여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 =O이고;

[0216] r은 0 내지 3이고;

[0217] R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

[0218] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

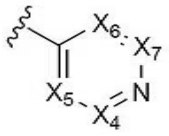
[0219] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0220] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

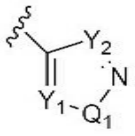
[0221] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0222] R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

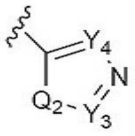
[0223] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



A,

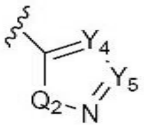


B,



C,

[0224] 또는



D;

[0225] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0226] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0227] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0228] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0229] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0230] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0231] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0232] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0233] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0234] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의

로 치환된 기이고, 또는

[0235] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

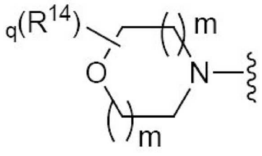
[0236] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0237] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

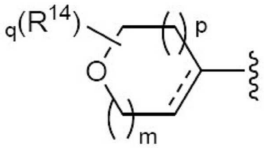
[0238] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0239] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0240] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0241] 또는 HY는 또는 이고;

[0242] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0243] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0244] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0245] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0246] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0247] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

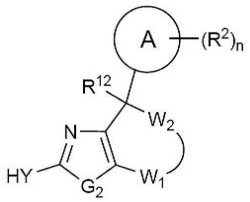
[0248] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

[0249] q는 0-6이고;

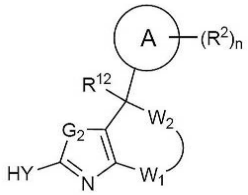
[0250] m은 1 또는 2이고; 및

[0251] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0252] 또다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 식 **III-A** 또는 **III-B**:



III-A



III-B

[0253]

[0254] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0255] G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0256] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0257] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0258] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0259] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0260] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0261] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0262] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0263] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0264] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0265] n은 0 내지 4이고;

[0266] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0267] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0268] W_1은 $-C(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(O)-$, $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})O-$, $-OC(=NR^{4b})-$, $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$, $-S(O)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)-$, $-S(O)_2C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2S(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}S(O)_2-$, $-C(S)C(R^4)_2-$, $-C(R^4)_2C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NR^{4a}-$, 또는 $-NR^{4a}C(S)-$로부터 선택되고, 여기서:

[0269] W_2는 $-(C-W_3)_r$이거나 W_2의 어느 두 개의 출현은 독립적으로 $-C(R^5)=C(R^5)-$이고;

[0270] 여기서 W_3의 각각의 출현은 독립적으로 $-(R^5)_2$ 또는 =O이고;

[0271] r은 0 내지 3이고;

[0272] R^4의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 또는 $-C(O)OR^{4c}$이고;

[0273] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0274] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0275] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0276] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0277] R^{5a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0278] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:

[0279]
A, **B,** **C,** 또는 **D;**

[0280] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0281] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0282] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0283] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0284] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0285] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0286] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0287] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}$

$C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0288] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0289] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0290] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

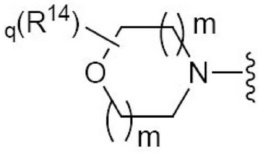
[0291] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0292] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

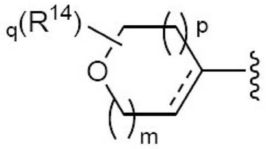
[0293] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0294] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0295] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0296] 또는 HY는 E 또는 F 이고;

[0297] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0298] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0299] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0300] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0301] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0302] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

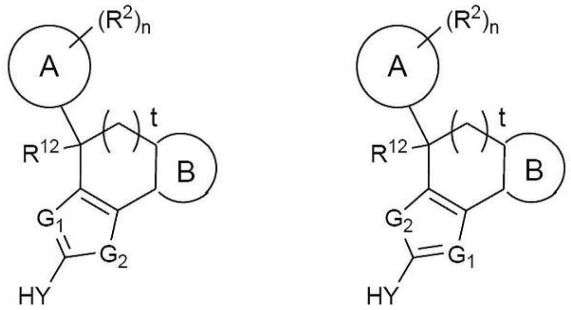
[0303] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

[0304] q는 0-6이고;

[0305] m은 1 또는 2이고; 및

[0306] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0307] 또다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 식 VI-A 또는 VI-B:



VI-A VI-B

[0308]

[0309] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0310] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0311] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

[0312] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0313] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0314] G_2는 S, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0315] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0316] 링 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 단서로서 링 B는 한 개 초과의 산소 또는 황의 출현을 가지지 않고;

[0317] t는 1 내지 3이고;

[0318] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0319] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0320] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0321] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0322] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0323] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0324] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0325] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0326] n은 0 내지 4이고;

[0327] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

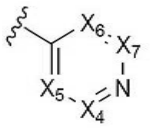
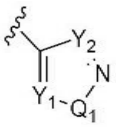
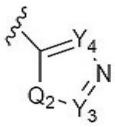
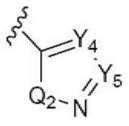
[0328] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0329] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0330] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0331] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0332] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:

[0333]  **A,**  **B,**  **C,** 또는  **D;**

[0334] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0335] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0336] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0337] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0338] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0339] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0340] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0341] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0342] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0343] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0344] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

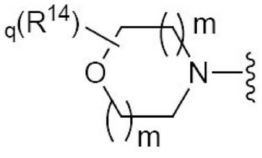
[0345] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0346] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

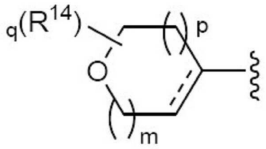
[0347] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0348] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0349] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0350] 또는 HY는 E 또는 F 이고;

[0351] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0352] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0353] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0354] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0355] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0356] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

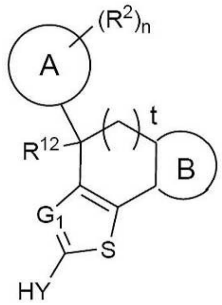
[0357] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

[0358] q는 0-6이고;

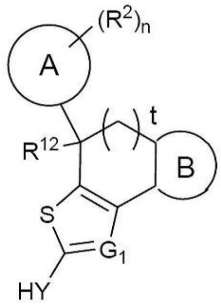
[0359] m은 1 또는 2이고; 및

[0360] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0361] 또다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 식 **VII-A** 또는 **VII-B**:



VII-A



VII-B

[0362]

[0363] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어지고, 여기서:

[0364] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0365] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 $-OC(O)-$로부터 선택되고;

[0366] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0367] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0368] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0369] 링 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 단서로서 링 B는 한 개 초과의 산소 또는 황의 출현을 가지지 않고;

[0370] t는 1 내지 3이고;

[0371] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0372] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$,

$-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0373] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0374] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0375] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0376] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0377] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

[0378] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0379] n은 0 내지 4이고;

[0380] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

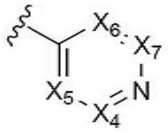
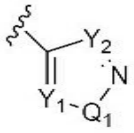
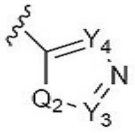
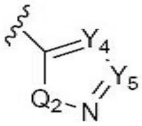
[0381] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

[0382] R^{4a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0383] R^{4b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, $-OR^{4c}$, 또는 $-N(R^{4a})_2$로부터 선택되는 기이고;

[0384] R^{4c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0385] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:

[0386]  **A,**  **B,**  **C,** 또는  **D;**

[0387] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0388] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0389] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0390] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0391] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0392] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0393] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0394] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0395] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0396] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0397] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

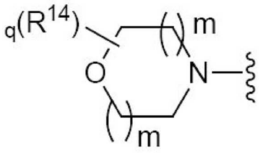
[0398] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0399] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

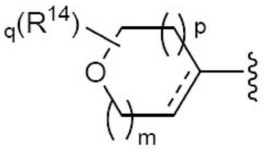
[0400] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0401] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0402] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0403] 또는 HY는 또는 이고;

[0404] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0405] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0406] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산

소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0407] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0408] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

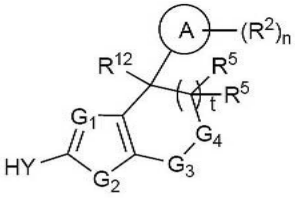
[0409] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0410] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

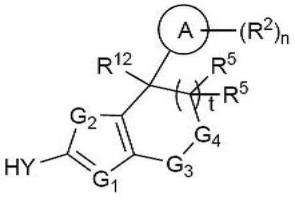
[0411] q는 0-6이고;

[0412] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0413] 또다른 양상에서, 본 발명은 구조 **VIII-A** 또는 **VIII-B**를 가지는 화합물:



또는



VIII-A **VIII-B**

[0414]

[0415] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서:

[0416] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0417] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 $-OC(O)-$로부터 선택되고;

[0418] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0419] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0420] G_2는 S, Se, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고;

[0421] G_3은 C=O 또는 SO_2이고;

[0422] G_4는 O 또는 NR^{4a}이고, 여기서 R^{4a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고;

[0423] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0424] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0425] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0426] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0427] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0428] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0429] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0430] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

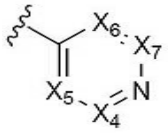
[0431] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0432] n은 0 내지 4이고;

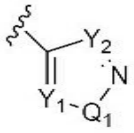
[0433] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0434] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

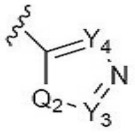
[0435] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



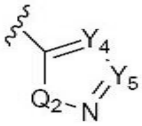
A,



B,



C, 또는



D;

[0436]

[0437] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0438] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0439] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0440] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0441] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0442] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0443] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0444] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0445] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0446] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

[0447] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

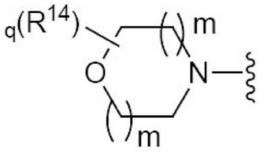
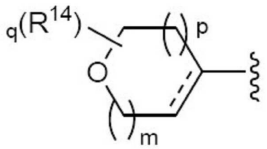
[0448] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0449] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0450] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0451] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0452] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;

[0453] 또는 HY는  **E** 또는  **F** 이고;

[0454] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0455] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0456] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산

소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0457] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0458] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0459] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0460] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

[0461] q는 0-6이고;

[0462] m은 1 또는 2이고;

[0463] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0464] t는 1 또는 2이고;

[0465] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{15a}$ 또는 $-T_5-R^{15d}$이고, 여기서:

[0466] R^{15a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 수소, 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, 또는 $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$이거나, 또는 R^{15b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0467] R^{15b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0468] R^{15c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0469] R^{15d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$이거나, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0470] R^{15e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0471] T_5는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 -N(R^{15b})-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{15b})-, -S(O)$_2$N(R^{15b})-, -OC(O)N(R^{15b})-, -N(R^{15b})C(O)-, -N(R^{15b})SO$_2$-, -N(R^{15b})C(O)O-, -NR^{15b} C(O)N(R^{15b})-, -N(R^{15b})S(O)$_2$N(R^{15b})-, -OC(O)-, 또는 -C(O)N(R^{15b})-O-에 의해 개입되고 또는 여기서 T_5 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0472] **본 발명의 상세한 설명**

[0473] *2. 화합물 및 정의:*

[0474] 본 발명의 화합물은 식 **I-A**, **I-B**, **I-C**, **II-A**, **II-B**, **III-A**, **III-B**, **VI-A**, **VI-B**, **VII-A**, **VII-B**, **VIII-A** 및 **VIII-B**에 대해 위에서 일반적으로 기술된 것들, 및 본 명세서에서 개시된 부류, 하위부류, 및 종에 의해 더욱 예시된 것들을 포함한다. 본 명세서에서 기술된 각각의 변수에 대해 바람직한 하위세트는 어느 구조적 하위세트에 대해서도 또한 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용될 때, 다르게 표시되어 있지 않는다면 다음 정의가 적용된다.

[0475] 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 일반적으로 위에서 예시된 바와 같이, 또는 본 발명의 특정의 부류, 하위부류, 및 종에 의해 예시된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 구절 "임의로 치환된"은 구절 "치환된 또는 비치환된"과 상호교환가능하게 사용됨이 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"에 의해 선행되는지 아니든지, 지정된 모이어티의 수소 라디칼이 특정된 치환기의 라디칼로 대체되지만, 단 그 치환이 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물을 유발함을 의미한다. 용어 "치환가능한"은, 지정된 원자에 관하여 사용된 때, 수소 라디칼이 원자에 부착되고, 수소 원자가 적절한 치환기의 라디칼로 대체될 수 있음을 의미한다. 다르게 표시되어 있지 않는다면, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있고, 어느 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 특정된 그룹으로부터 선택되는 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있을 때, 그 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구상되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유발하는 것들이다.

[0476] 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 수분 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건의 부재 하에서, 적어도 1주 동안 약 -80℃ 내지 약 +40℃의 온도에서 보존된 때 화학적 구조가 실질적으로 변경되지 않는 것, 또는 환자에 대한 치료적 또는 예방적 투여를 위해 유용하기에 충분히 긴 동안 그 온전함을 유지하는 화합물이다.

[0477] 구절 "하나 이상의 치환기"은, 본 명세서에서 사용될 때, 안정성 및 화학적 실현가능성의 조건이 충족되는 조건으로, 이용가능한 결합 부위 수에 기초하여 하나 내지 가능한 최대 수의 치환기와 동등한 다수의 치환기를 지칭한다.

[0478] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "독립적으로 선택되는"은 단일 화합물 내 주어진 변수의 여러 경우에 대해 동일한 또는 상이한 값이 선택될 수 있음을 의미한다.

[0479] 본 명세서에서 사용될 때, "질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-3 헤테로원자를 가지는 3-7-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 모노시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-5 헤테로원자를 가지는 8-10-원 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 바이시클릭 링 시스템"은 시클로지방족, 헤테로시클릭, 아릴 및 헤테로아릴 링을 포함한다.

[0480] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "방향족"은 아래에서 및 본 명세서에서 일반적으로 기술된 바와 같은 아릴 및 헤테로아릴 기를 포함한다.

[0481] 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 본 명세서에서 사용될 때, 완전히 포화된 또는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족 (본 명세서에서 "카보사이클", "시클로지방족", "시클로알킬", 또는 "시클로알케닐"으로 또한 지칭되는)은 아닌 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-12} 탄화수소 또는 시클릭 C_{1-12} 탄화수소를 의미한다. 예

를 들면, 적절한 지방족 기는 임의로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 그의 하이브리드, 가령 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬, 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함한다. 다르게 특정되어 있지 않는다면, 다양한 구체예에서, 지방족 기는 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3, 또는 1-2개 탄소 원자를 가진다.

[0482] 용어 "알킬"은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3, 또는 1-2개 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 사슬 탄화수소 기를 지칭한다.

[0483] 용어 "알케닐"은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 적어도 하나의 이중 결합을 가지고 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4, 또는 2-3개 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 사슬 탄화수소 기를 지칭한다.

[0484] 용어 "알키닐"은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 적어도 하나의 삼중 결합을 가지고 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4, 또는 2-3개 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 사슬 탄화수소 기를 지칭한다.

[0485] 용어 "시클로지방족", "카보사이클", "카보시클릴", "카보시클로", 또는 "카보시클릭"은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 3 내지 약 14 링 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클릭 지방족 링 시스템을 지칭한다. 어떤 구체예에서, 상기 시클로지방족 기는 3-8 또는 3-6 링 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 모노시클릭 탄화수소이다. 시클로지방족 기는 제한 없이, 임의로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 또는 시클로옥타디에닐을 포함한다. 용어 "시클로지방족", "카보사이클", "카보시클릴", "카보시클로", 또는 "카보시클릭"은 6-12, 6-10, 또는 6-8 링 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 가교된 또는 융합된 바이시클릭 링을 또한 포함하고, 여기서 상기 바이시클릭 시스템 내 어느 개별적 링은 3-8 링 탄소 원자를 가진다.

[0486] 용어 "시클로알킬"은 약 3 내지 약 10 링 탄소 원자의 임의로 치환된 포화된 링 시스템을 지칭한다. 예시적인 모노시클릭 시클로알킬 링은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸을 포함한다.

[0487] 용어 "시클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 약 3 내지 약 10개 탄소 원자를 가지는 임의로 치환된 비-방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 링 시스템을 지칭한다. 예시적인 모노시클릭 시클로알케닐 링은 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 및 시클로헵테닐을 포함한다.

[0488] 용어 "할로지방족", "할로알킬", "할로알케닐"및 "할로알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되는 지방족, 알킬, 알케닐 또는 알콕시 기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "할로겐"또는 "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I을 의미한다. 용어 "플루오로지방족"은 상기 할로겐이 플루오로인 할로지방족을 지칭하고, 과불소화된 지방족 기를 포함한다. 플루오로지방족 기의 예시는 제한 없이, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,1,2-트리플루오로에틸, 1,2,2-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함한다.

[0489] 용어 "헤테로원자"은 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인, 또는 실리콘 (질소, 황, 인, 또는 실리콘의 어느 산화된 형태; 어느 염기성 질소의 사차화된 형태 또는; 헤테로시클릭 링의 치환가능한 질소, 예를 들면 N (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)을 포함)을 지칭한다.

[0490] 용어 "아릴"및 "아르-"은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되어, 예를 들면, "아랄킬", "아랄콕시", 또는 "아릴옥시알킬", 임의로 치환된 C_{6-14}방향족 탄화수소 모이어티를 포함하는 하나 내지 세 개의 방향족 링을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 아릴 기는 C_{6-10}아릴 기이다. 아릴 기는 제한 없이, 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 또는 안트라세닐을 포함한다. 용어 "아릴"및 "아르-"은, 본 명세서에서 사용될 때, 또한 아릴 링이 하나 이상의 시클로지방족 링에 융합되어 임의로 치환된 시클릭 구조 가령 테트라하이드로나프틸, 인데닐, 또는 인다닐 링을 형성하는 기를 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 기", "아릴 링", 및 "방향족 링"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0491] "아랄킬"또는 "아릴알킬" 기는 알킬 기에 공유적으로 부착된 아릴 기를 포함하고, 둘 중 어느 것은 독립적으로 임의로 치환된다. 바람직하게는, 상기 아랄킬 기는, 제한 없이, 벤질, 펜에틸, 및 나프틸메틸을 포함하는 C_{6-10}아

릴C_{1-6}알킬이다.

[0492] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"은, 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예를 들면, "헤테로아랄킬", 또는 "헤테로아랄콕시"의 일부로서 사용되어, 5 내지 14 링 원자, 바람직하게는 5, 6, 9, 또는 10 링 원자를 가지는; 시클릭 배열로 공유된 6, 10, 또는 14개 π 전자를 가지는; 그리고, 탄소 원자 이외에, 하나 내지 5개의 헤테로원자를 가지는 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 모노-, 바이-, 트리-, 또는 폴리시클릭, 바람직하게는 모노-, 바이-, 또는 트리시클릭, 더욱 바람직하게는 모노- 또는 바이시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하고, 및 질소 또는 황의 어느 산화된 형태, 및 염기성 질소의 어느 사차화된 형태를 포함한다. 예를 들면, 헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있고 또한 상응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로아릴이 하이드록시 기에 의해 치환된 때, 또한 그의 상응하는 호변이성질체를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"및 "헤테로아르-"는, 본 명세서에서 사용될 때, 헤테로방향족 링이 하나 이상의 아릴, 시클로지방족, 또는 헤테로시클로지방족 링에 융합된 기를 또한 포함한다. 비제한적 헤테로아릴 기의 예시는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 시놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 링", "헤테로아릴 기", 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 이들 중 어느 용어는 임의로 치환된 링을 포함한다. 용어 "헤테로아랄킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하고, 여기서 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0493] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼", 및 "헤테로시클릭 링"은 상호교환가능하게 사용되고 포화 또는 부분적으로 불포화되고, 탄소 원자 이외에, 위에서 정의된 바와 같은 하나 이상의, 바람직하게는 하나 내지 네 개의, 헤테로원자를 가지는 안정한 3- 내지 8-원 모노시클릭 또는 7-10-원 바이시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 링 원자에 관하여 사용된 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예시로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택되는 0-3 헤테로원자를 가지는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 링에서, 상기 질소는 N (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리디닐에서와 같이), 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다.

[0494] 헤테로시클릭 링은 안정한 구조를 유발하는 어느 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 부속 기에 부착될 수 있고 어느 상기 링 원자는 임의로 치환될 수 있다. 그러한 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예시는 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 피페리디닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 티아모르폴리닐을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 모노-, 바이-, 트리-, 또는 폴리시클릭, 바람직하게는 모노-, 바이-, 또는 트리시클릭, 더욱 바람직하게는 모노- 또는 바이시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하고, 여기서 상기 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다. 부가적으로, 헤테로시클릭 링은 상기 헤테로시클릭 링이 하나 이상의 아릴 링에 융합된 기를 또한 포함한다.

[0495] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "부분적으로 불포화된"은 링 원자 사이의 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 링 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 다수의 불포화 부위를 가지는 링을 포함하는 것으로 의도되지만, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 방향족 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴) 모이어티를 포함하지 않는 것으로 의도된다.

[0496] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌 기, 즉, $-(CH_2)_n-$이고, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 임의로 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 임의로 대체되는 폴리메틸렌 기이다. 적절한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 아래에서 기술된 것들을 포함하고 또한 본 명세서에서 기술된 것들을 포함한다. 상기 알킬렌 기의 두 개의 치환기는 함께 결합하여 링 시스템을 형성할 수 있음이 이해될 것이다. 특정의 구체예에서, 두 개의 치환기는 함께 결합하여 3-7-원 링을 형성할 수 있다. 상기 치환기는 동일한 또는 상이한 원자 상에 있을 수 있다.

[0497] 알킬렌 사슬은 또한 관능 기에 의해 임의로 개입될 수 있다. 알킬렌 사슬은 내부 메틸렌 단위가 상기 관능 기에

의해 개입될 때 관능 기에 의해 "개입된다". 적절한 "개입성 관능 기"의 예시는 본 명세서 및 본 명세서에서의 청구범위에 기술된다.

[0498] 명확성을 위해, 예를 들면, 위에서 기술된 상기 알킬렌 사슬 링커을 포함하는 본 명세서에서 기술된 모든 2가 기는, 변수가 나타나는 식 또는 구조의 상응하는 왼쪽으로부터-오른쪽으로의 리딩으로 왼쪽으로부터 오른쪽으로 읽혀지는 것으로 의도된다.

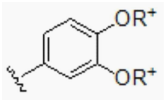
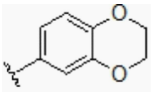
[0499] 아릴 (아랄킬, 아랄콕시, 아릴옥시알킬 등을 포함하는) 또는 헤테로아릴 (헤테로아랄킬 및 헤테로아릴알콕시 등을 포함하는) 기는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있고 따라서 "임의로 치환"될 수 있다. 위에서 및 본 명세서에서 정의된 상기 치환기 이외에, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화된 탄소 원자 상의 적절한 치환기는 또한 -할로, $-NO_2$, -CN, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C{\equiv}CR^+$, $-OR^+$, SR°, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)R^\circ$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R^\circ$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R^\circ)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$, 및 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$을 포함하고 일반적으로 이로부터 선택되고, 여기서 R^+는, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 시클로지방족, 또는 헤테로시클릴 기이고, 또는 R^+의 두 개의 독립적인 출현은 그의 개재하는 원자(들)와 함께 결합하여 임의로 치환된 5-7-원 아릴, 헤테로아릴, 시클로지방족, 또는 헤테로시클릴 링을 형성한다. 각각의 R°은 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 시클로지방족, 또는 헤테로시클릴 기이다.

[0500] 지방족 또는 헤테로지방족 기, 또는 비-방향족 카르비시클릭 또는 헤테로시클릭 링은 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있고 따라서 "임의로 치환"될 수 있다. 위에서 및 본 명세서에서 다르게 정의되어 있지 않는다면, 지방족 또는 헤테로지방족 기, 또는 비-방향족 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링의 포화된 탄소 상의 적절한 치환기는 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화된 탄소에 대해 위에서 열거된 것들로부터 선택되고 부가적으로 다음을 포함한다: =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, $=N-NHCO_2R^\circ$ $=N-NHSO_2R^\circ$ 또는 =N-R* 여기서 R°은 위에서 정의되어 있고, 각각의 R*은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기로부터 독립적으로 선택된다.

[0501] 위에서 및 본 명세서에서 정의된 상기 치환기 이외에, 비-방향족 헤테로시클릭 링의 질소 상의 임의적 치환기는 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, 또는 $-N(R^+)S(O)_2R^+$을 또한 포함하고 일반적으로 이로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^+은 위에서 정의된다. 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로시클릭 링의 링 질소 원자는 또한 산화되어 상응하는 N-하이드록시 또는 N-옥사이드 화합물을 형성할 수 있다. 산화된 링 질소 원자를 가지는 그러한 헤테로아릴의 비제한적 예시는 N-옥사이도피리딜이다.

[0502] 위에서 상세히 설명한 바와 같이, 어떤 구체예에서, R^+의 두 개의 독립적인 출현 (또는 본 명세서 및 본 명세서에서의 청구범위에서 유사하게 정의된 어느 다른 변수)은 그의 개재하는 원자(들)와 함께 결합하여 모노시클릭 또는 바이시클릭 링으로부터 선택되는 3-13-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 3-12-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴을 형성한다.

[0503] R^+의 두 개의 독립적인 출현 (또는 본 명세서 및 본 명세서에서의 청구범위에서 유사하게 정의된 어느 다른 변수)이 그의 개재하는 원자(들)와 함께 결합할 때 형성되는 예시적인 링은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: a) 동일한 원자에 결합하고 그 원자와 함께 결합하여 링을 형성하는 R^+의 두 개의 독립적인 출현 (또는 본 명세서 또는 본 명세서에서의 청구범위에서 유사하게 정의된 어느 다른 변수), 예를 들면, $N(R^+)_2$, 여기서 R^+의 두 출현은 모두는 상기 질소 원자와 함께 결합하여 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-

일 기를 형성함; 그리고 b) 상이한 원자에 결합하고 이들 원자 모두와 함께 결합하여 링을 형성하는 R^+의 두 개의 독립적인 출현 (또는 본 명세서 또는 본 명세서에서의 청구범위에서 유사하게 정의된 어느 다른 변수), 예를 들면 페닐 기가 OR^+  의 두 개의 출현으로 치환된 경우, R^+의 이들의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자 산소와 함께 결합하여 융합된 6-원 산소 함유 링:  을 형성한다. R^+의 두 개의 독립적인 출현 (또는 본 명세서 및 본 명세서에서의 청구범위에서 유사하게 정의된 어느 다른 변수)이 그의 개재하는 원자(들)와 함께 결합할 때 다양한 다른 링 (예를 들면, 스피로 및 가교된 링)이 형성될 수 있고 위에서 상세히 설명한 상기 예시는 제한적이지 않은 것으로 의도됨이 이해될 것이다.

[0504] 다르게 언급되어 있지 않는다면, 본 명세서에서 도시된 구조는 또한 상기 구조의 모든 이성질체 (예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성질체, 및 기하학적 (또는 등각)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 등각 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체, 또한 거울상이성체, 부분입체이성질체, 및 기하학적 (또는 등각) 혼합물은 본 발명의 범위 이내이다. 다르게 언급되어 있지 않는다면, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 이내이다. 부가적으로, 다르게 언급되어 있지 않는다면, 본 명세서에서 도시된 구조는 또한 단지 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재만이 다른 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 수소를 듀테륨 또는 트리튬으로 대체, 또는 탄소를 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축된 탄소로 대체한 본 구조를 가지는 화합물은 본 발명의 범위 이내이다. 그러한 화합물은 비제한적 예시로서, 생물학적 어세이에서 분석적 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0505] 개시된 화합물이 적어도 하나의 카이랄 중심을 가질 때, 본 발명은 상응하는 광학 이성질체가 없는 저해제의 하나의 거울상이성체, 상기 저해제의 라세미 혼합물 및 그의 상응하는 광학 이성질체에 상대적인 하나의 거울상이성체으로 농축된 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 혼합물이 그의 광학 이성질체에 상대적인 하나의 거울상이성체으로 농축된 때, 상기 혼합물은, 예를 들면, 적어도 50%, 75%, 90%, 95% 99% 또는 99.5%의 거울상이성체 과량을 함유한다.

[0506] 본 발명의 거울상이성체는 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 방법, 예를 들면, 예를 들면, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염의 형성; 예를 들면, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체 또는 복합체의 형성; 거울상이성체-특이적 시약과 하나의 거울상이성체의 선택적 반응, 예를 들면 효소적 에스테르화; 또는 예를 들면 카이랄 지지체 예를 들면 결합된 카이랄 리간드를 가지는 실리카 상에서 또는 카이랄 용매의 존재 하에서, 카이랄 환경에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 광학분해될 수 있다. 소정의 거울상이성체가 위에서 기술된 상기 분리 절차 중 하나에 의해 또다른 화학적 물질로 전환되는 경우, 소정의 거울상이성체 형태를 방출시키는 추가 단계가 필요하다. 대안적으로, 특이적 거울상이성체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하여 비대칭 합성, 또는 비대칭 변환에 의해 하나의 거울상이성체를 다른 거울상이성체로 전환함에 의해 합성될 수 있다.

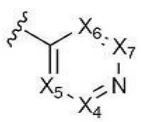
[0507] 개시된 화합물이 적어도 두 개의 카이랄 중심을 가질 때, 본 발명은 다른 부분입체이성질체가 없는 부분입체이성질체, 다른 부분입체이성질체 쌍이 없는 부분입체이성질체의 쌍, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 쌍의 혼합물, 하나의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체(들)에 상대적으로 농축된 부분입체이성질체의 혼합물 및 상기 다른 부분입체이성질체 쌍(들)에 상대적인 하나의 부분입체이성질체 쌍이 농축된 부분입체이성질체 쌍의 혼합물을 포함한다. 혼합물이 다른 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)에 상대적인 하나의 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)으로 농축된 때, 상기 혼합물은 상기 화합물에 대한 다른 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)에 상대적인 상기 도시된 또는 언급된 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 쌍(들)으로, 예를 들면, 적어도 50%, 75%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5%의 몰 과량으로 농축된다.

[0508] 부분입체이성질체 쌍은 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리될 수 있고 각각의 쌍 내의 상기 개별적 거울상이성체는 위에서 기술된 바와 같이 분리될 수 있다. 본 명세서에서 개시된 화합물의 제조에서 사용된 전구체의 부분입체이성질체 쌍을 크로마토그래피로 분리

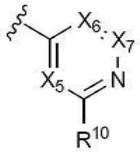
하기 위한 특이적 절차는 본 명세서에서 실시예로 제공된다.

[0509] *3. 예시적인 화합물의 기술*:

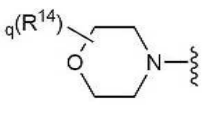
[0510] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, III-A, III-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, HY는



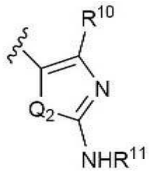
A,



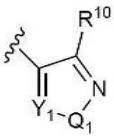
H,



J,

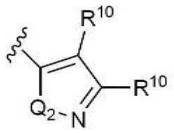


K,



L,

또는



M;

[0511]

[0512] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0513] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0514] Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

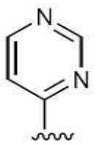
[0515] 또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0516] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

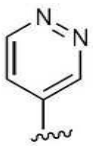
[0517] 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 상기 정의된 바와 같다.

[0518] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, III-A, III-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, HY는:

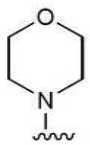
i,



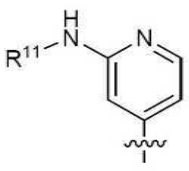
ii,



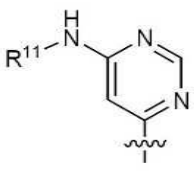
iii,



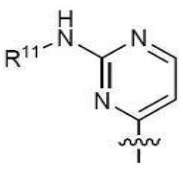
iv,



v,

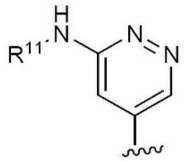


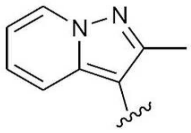
vi,



vii,

[0519]





viii 또는 **ix**

[0520] ,

[0521] 여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되고, 여기서 R^{10}, R^{14}, 및 R^{11}은 상기 정의된 바와 같다.

[0522] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, G_1은 N이다.

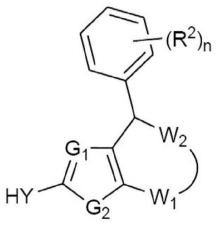
[0523] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, G_1은 CR^1이다.

[0524] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, III-A, III-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다.

[0525] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, III-A, III-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2이다.

[0526] 특정한 구체예에서, 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, III-A, III-B, VI-A, VI-B, VII-A** 및 **VII-B**의 화합물에 대해, R^{12}는 OH이다.

[0527] 또다른 구체예에서, 식 **IV**의 구조를 가지는 화합물이 제공되며:



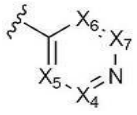
IV

[0528]

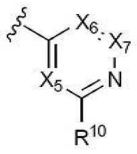
[0529] 여기서 HY, G_1, G_2, R^2, R^{12}, W_1, W_2, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0530] 일부 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, G_2는 S이다.

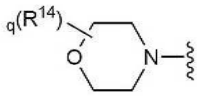
[0531] 또다른 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, HY는



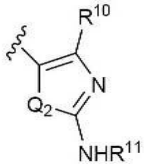
A,



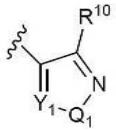
H,



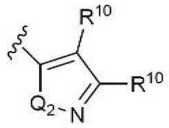
J,



K,



L, 또는



M;

[0532]

[0533] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0534] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

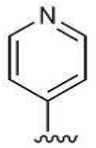
[0535] Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0536] 또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

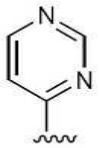
[0537] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0538] 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 상기 정의된 바와 같다.

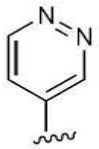
[0539] 일부 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, HY는:



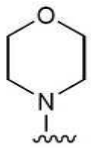
i,



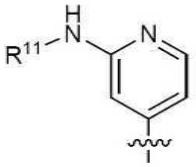
ii,



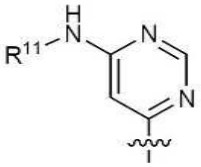
iii,



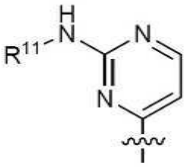
iv,



v,

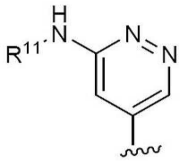
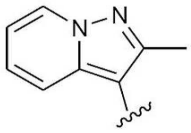


vi,



vii,

[0540]

[0541] **viii** 또는 **ix** ,

[0542] 여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되고, 여기서 R^{10}, R^{14}, 및 R^{11}은 상기 정의된 바와 같다.

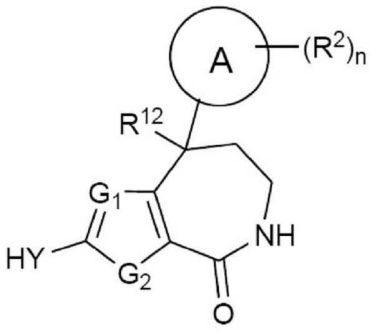
[0543] 일부 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, G_1은 N이다.

[0544] 일부 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, G_1은 CR^1이다.

[0545] 일부 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다.

[0546] 일부 구체예에서, 식 **IV**의 화합물에 대해, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2이다.

[0547] 또다른 구체예에서, 식 **V**의 구조를 가지는 화합물이 제공되며:



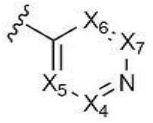
V,

[0548]

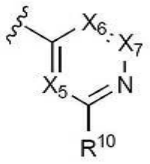
[0549] 여기서 HY, G_1, G_2, R^2, R^{12}, 링 A, 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0550] 일부 구체예에서, 식 **V**의 화합물에 대해, G_2는 S이다.

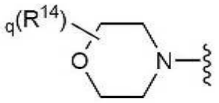
[0551] 또다른 구체예에서, 식 V의 화합물에 대해, HY는



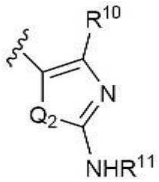
A,



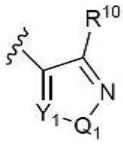
H,



J,

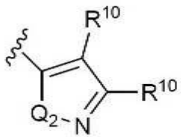


K,



L,

또는



M;

[0552]

[0553] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0554] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

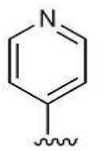
[0555] Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0556] 또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

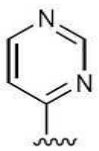
[0557] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0558] 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 상기 정의된 바와 같다.

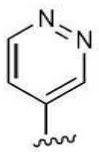
[0559] 일부 구체예에서, 식 V의 화합물에 대해, HY는:



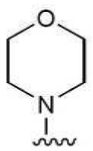
i,



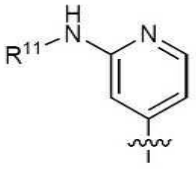
ii,



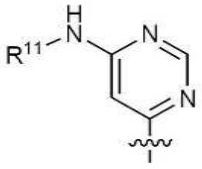
iii,



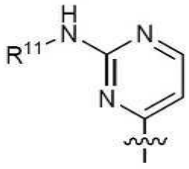
iv,



v,

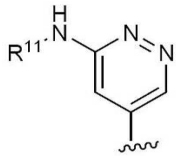
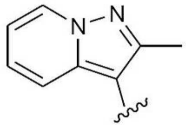


vi,



vii,

[0560]

viii 또는 **ix**

[0561] ,

[0562] 여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환되고, 여기서 R^{10}, R^{14}, 및 R^{11}은 상기 정의된 바와 같다.

[0563] 일부 구체예에서, 식 **V**의 화합물에 대해, G_1은 N이다.

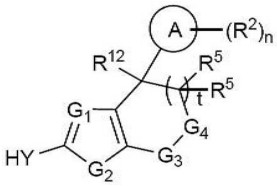
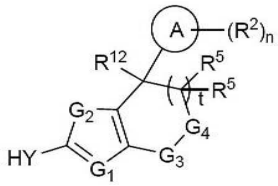
[0564] 일부 구체예에서, 식 **V**의 화합물에 대해, G_1은 CR^1이다.

[0565] 일부 구체예에서, 식 **V**의 화합물에 대해, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다.

[0566] 일부 구체예에서, 식 **V**의 화합물에 대해, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2이다.

[0567] 일부 구체예에서, 식 **V**의 화합물에 대해, R^{12}는 OH이다.

[0568] 또다른 구체예에서, 구조 **VIII-A** 또는 **VIII-B**를 가지는 화합물의 화합물:


또는


VIII-A **VIII-B**

[0569]

[0570] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

[0571] G_1은 N 또는 CR^1이고, 여기서 R^1은 H, -CN, 할로겐이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 또는 $-Z-R^{11}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서:

[0572] Z는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 사슬, -O-, $-N(R^{1a})-$, -S-, -S(O)-, $S(O)_2-$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})C(O)-$, $-N(R^{1a})CO_2-$, $-S(O)_2NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^{1a})-$, $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$, $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$, 또는 -OC(O)-로부터 선택되고;

[0573] R^{1a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족이고, 및

[0574] R^{11}은 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0575] G_2는 S, Se, O, 또는 NR^3이고, 여기서 R^3은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고;

[0576] G_3은 C=O 또는 SO_2이고;

[0577] G_4는 O 또는 NR^{4a}이고, 여기서 R^{4a}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고;

[0578] 링 A는 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0579] R^2의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{12a}$, $-T_2-R^{12d}$, 또는 $-V_2-T_2-R^{12d}$이고, 및:

[0580] R^{12a}의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-R^{12c}$, $-N(R^{12b})_2$, $-OR^{12b}$, $-SR^{12c}$, $-S(O)_2R^{12c}$, $-C(O)R^{12b}$, $-C(O)OR^{12b}$, $-C(O)N(R^{12b})_2$, $-S(O)_2N(R^{12b})_2$, $-OC(O)N(R^{12b})_2$, $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$, $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$, $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$, 또는 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$이고, 또는 R^{12b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0581] R^{12b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0582] R^{12c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0583] R^{12d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0584] R^{12e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고;

[0585] V_2의 각각의 출현은 독립적으로 $-N(R^{12e})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{12e})-$, $-S(O)_2N(R^{12e})-$, $-OC(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})C(O)-$, $-N(R^{12e})SO_2-$, $-N(R^{12e})C(O)O-$, $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$, $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{12e})-O-$이고; 및

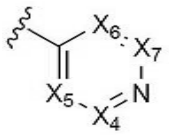
[0586] T_2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{13})-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)N(R^{13})-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})SO_2-$, $-N(R^{13})C(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$, -OC(O)-, 또는 $-C(O)N(R^{13})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_2 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고, 여기서 R^{13}은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4}지방족 기이고;

[0587] n은 0 내지 4이고;

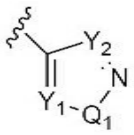
[0588] R^{12}는 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{5a})_2$, 3-10-원 시클로지방족, $-N(R^{4b})_2$, $-OR^{4a}$, 또는 $-SR^{4a}$로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0589] 또는 R^2 및 R^{12}는 임의로 치환된 3-10-원 시클로지방족을 형성하고;

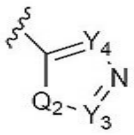
[0590] HY는 다음 중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고:



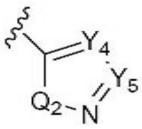
A,



B,



C, 또는



D;

[0591]

[0592] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

[0593] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0594] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, 및 Y_5의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

[0595] 또는 여기서 X_4 및 X_5, X_6 및 X_7, Y_1 및 Q_1, Y_3 및 Q_2, 또는 Y_4 및 Y_5의 두 개의 인접한 출현은 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0596] 여기서 R^{10}은 $-R^{10b}$, $-V_1-R^{10c}$, $-T_1-R^{10b}$, 또는 $-V_1-T_1-R^{10b}$이고 여기서:

[0597] V_1은 $-NR^7-$, $-NR^7-C(O)-$, $-NR^7-C(S)-$, $-NR^7-C(NR^7)-$, $-NR^7C(O)OR^{10a}-$, $-NR^7C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)SR^{10a}-$, $-NR^7C(S)OR^{10a}-$, $-NR^7C(S)NR^7-$, $-NR^7C(S)SR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$, $-NR^7C(NR^7)NR^7-$, $-NR^7S(O)_2-$, $-NR^7S(O)_2NR^7-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR^7-$, $-C(O)NR^7O-$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2NR^7-$이고;

[0598] R^{10a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0599] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^{10a})C(O)O-$, $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$, $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^7)-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1은 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 형성하고;

[0600] R^{10b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^{10a}$, $-N(R^7)SO_2R^{10a}$, $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 또는 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0601] R^{10c}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의

로 치환된 기이고, 또는

[0602] R^7 및 R^{10c}는 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-1개 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

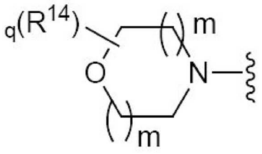
[0603] R^7의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$, $-SO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0604] 여기서 R^{7a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6}지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

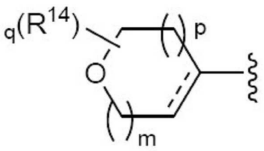
[0605] R^6의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-C(O)R^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$이거나, C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0606] 여기서 R^{6a}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고; 및

[0607] 여기서 R^{6b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_{1-6} 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 R^{6b}의 두 개의 출현은 자신들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 3-6-원 헤테로시클릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기를 형성하고;



E



F

[0608] 또는 HY는 또는 이고;

[0609] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{14a}$ 또는 $-T_1-R^{14d}$이고, 여기서:

[0610] R^{14a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{14c}$, $-N(R^{14b})_2$, $-OR^{14b}$, $-SR^{14c}$, $-S(O)_2R^{14c}$, $-C(O)R^{14b}$, $-C(O)OR^{14b}$, $-C(O)N(R^{14b})_2$, $-S(O)_2N(R^{14b})_2$, $-OC(O)N(R^{14b})_2$, $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$, $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$, $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$, $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$, 또는 $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$이고, 또는 R^{14b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0611] R^{14b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0612] R^{14c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0613] R^{14d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0614] R^{14e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

[0615] T_1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{14b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{14b})-$, $-S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})C(O)-$, $-N(R^{14b})SO_2-$, $-N(R^{14b})C(O)O-$, $-NR^{14b}$ $C(O)N(R^{14b})-$, $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{14b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_1 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성하고;

[0616] q는 0-6이고;

[0617] m은 1 또는 2이고;

[0618] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0619] t는 1 또는 2이고;

[0620] R^5의 각각의 출현은 독립적으로 $-R^{15a}$ 또는 $-T_5-R^{15d}$이고, 여기서:

[0621] R^{15a}의 각각의 출현은, 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 독립적으로 수소, 불소, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-R^{15c}$, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, 또는 $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$이거나, 또는 R^{15b}의 두 개의 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 0-1개의 부가적 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 4-7-원 헤테로시클릴 링을 형성하고;

[0622] R^{15b}의 각각의 출현은 독립적으로 수소이거나 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0623] R^{15c}의 각각의 출현은 독립적으로 C_1-C_6 지방족, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고;

[0624] R^{15d}의 각각의 출현은 독립적으로 수소, $-N(R^{15b})_2$, $-OR^{15b}$, $-SR^{15c}$, $-S(O)_2R^{15c}$, $-C(O)R^{15b}$, $-C(O)OR^{15b}$, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-S(O)_2N(R^{15b})_2$, $-OC(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$, $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$, $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$, $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$, $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$이거나, 3-10-원 시클로지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로

선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 4-10-원 헤테로시클릴, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 임의로 치환되고;

[0625] R^{15e}의 각각의 출현은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; 및

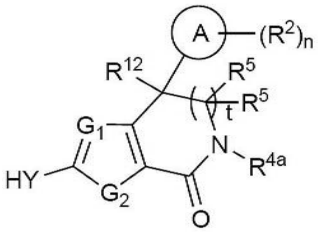
[0626] T_5는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 사슬이고 여기서 알킬렌 사슬은 임의로 $-N(R^{15b})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15b})-$, $-S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})C(O)-$, $-N(R^{15b})SO_2-$, $-N(R^{15b})C(O)O-$, $-NR^{15b}$ $C(O)N(R^{15b})-$, $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$, $-OC(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^{15b})-O-$에 의해 개입되고 또는 여기서 T_5 또는 그의 일부는 임의로 치환된 3-7 원 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 링의 일부를 임의로 형성한다.

[0627] 또다른 구체예에서, 구조 **VIII-A** 또는 **VIII-B**를 가지는 화합물에 대해, G_1은 CR^1 또는 N이고 G_2는 S이다. 또다른 구체예에서, G_1은 CR^1 또는 N이고 G_2는 S이다. 또다른 구체예에서, G_1은 CR^1 또는 N이고, G_2는 Se이다. 또다른 구체예에서, G_1은 CR^1 또는 N이고, G_2는 O이다. 또다른 추가의 구체예에서, G_1은 CR^1 또는 N이고, G_2는 NR^3이다. 또다른 구체예에서, G_1은 CR^1이고 G_2는 S이다. 또다른 구체예에서, G_1은 N이고 G_2는 S이다.

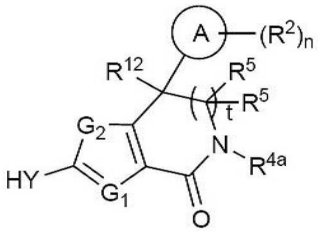
[0628] 또다른 추가의 구체예에서, 구조 **VIII-A** 또는 **VIII-B**를 가지는 화합물에 대해, G_1이 CR_1이면, R^1은 수소, CN, 임의로 치환된 C_{1-6}지방족 또는 C_{3-6}시클로지방족, 또는 임의로 치환된 알킨이다.

[0629] 또다른 구체예에서, 화합물은 구조 **VIII-A**를 갖는다.

[0630] 또다른 구체예에서, 화합물은 구조 **VIII-A-i** 또는 **VIII-B-i**를 갖는다



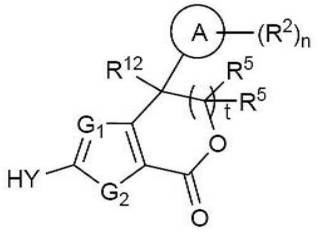
VIII-A-i



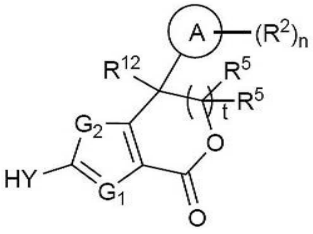
VIII-B-i

[0631]

[0632] 또다른 구체예에서, 화합물은 구조 **VIII-A-ii** 또는 **VIII-B-ii**를 갖는다



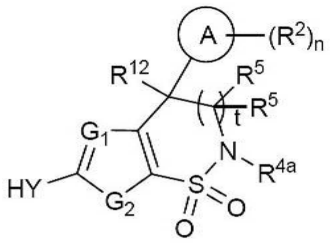
VIII-A-ii



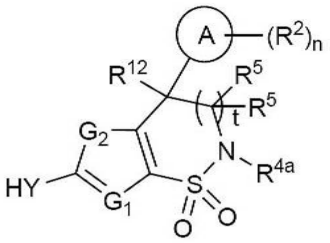
VIII-B-ii

[0633]

[0634] 또다른 구체예에서, 화합물은 구조 **VIII-A-iii** 또는 **VIII-B-iii**를 갖는다



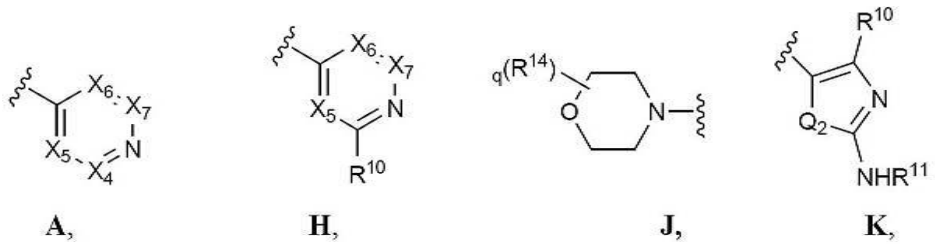
VIII-A-iii



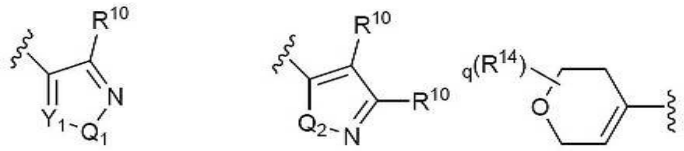
VIII-B-iii

[0635]

[0636] 또다른 구체예에서 구조 **VIII-A**, **VIII-B**, **VIII-A-i**, **VIII-B-i**, **VIII-A-ii**, **VIII-B-ii**, **VIII-A-iii**, 또는 **VIII-B-iii**를 가지는 화합물에 대해, HY는 다음으로부터 선택되고:



A, **H**, **J**, **K**,



L, **M**; 또는 **F-i**

[0637]

[0638] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

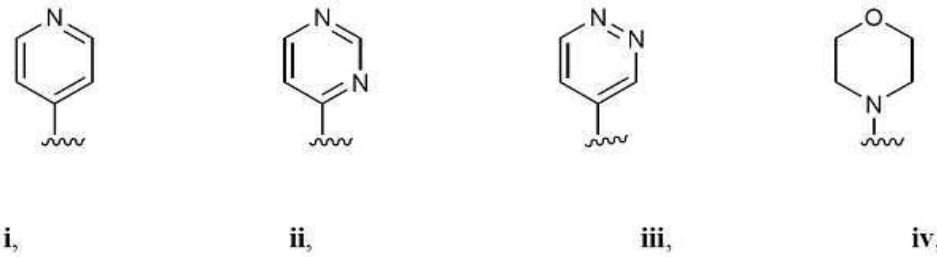
[0639] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0640] Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

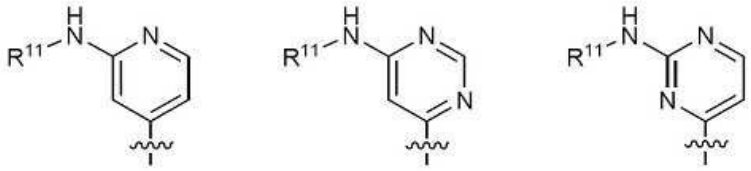
[0641] 또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0642] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다.

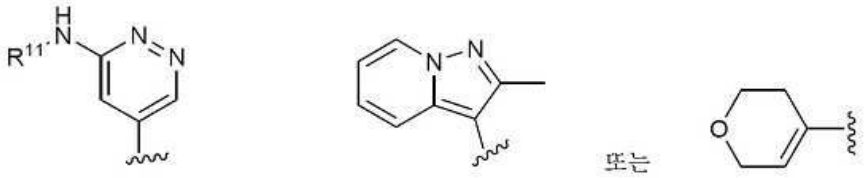
[0643] 또다른 구체예에서, 구조 **VIII-A**, **VIII-B**, **VIII-A-i**, **VIII-B-i**, **VIII-A-ii**, **VIII-B-ii**, **VIII-A-iii**, 또는 **VIII-B-iii**를 가지는 화합물에 대해, HY는 다음으로부터 선택되고:



i, ii, iii, iv,



v, vi, vii,



또는

viii ix, x

[0644]

[0645] 여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환된다.

[0646] 또다른 구체예에서, HY는 임의로 치환된 모르폴리노 (iv) 또는 디히드로피란 (x)으로부터 선택된다.

[0647] 또다른 구체예에서, HY는 임의로 치환된 모르폴리노 (iv) 으로부터 선택된다

[0648] 또다른 구체예에서, 링 A는 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 또는 벤지미다졸 링이다.

[0649] 또다른 구체예에서, 링 A는 R^2 에 의해 임의로 치환되고 R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다.

[0650] 추가의 구체예에서, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다

[0651] 또다른 구체예에서, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2이다.

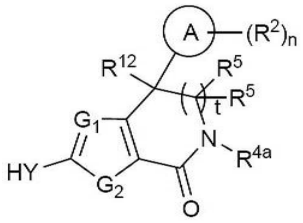
[0652] 다른 구체예에서, R^{4a}는 임의로 치환된 지방족이다.

[0653] 또다른 구체예에서, 임의로 치환된 지방족은 $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고, R^{4e}는 수소, 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴, $COOR^{4f}$ 또는 $CONR^{4f}$이고, 여기서 R^{4f}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이다.

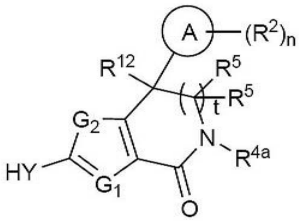
[0654] 또다른 구체예에서, R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-C(O)OR^{15b}$, $-CH_2N(R^{15b})_2$, $-CH_2OR^{15b}$, $-CH_2SR^{15c}$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독

립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이다. 특정한 구체예에서, R^{15b}는 임의로 치환된 지방족 기이고 임의로 치환된 지방족 기는 히드록실, C_{1-6}알콕실, 아미노, 또는 C_{1-6}디알킬아미노로 임의로 추가로 치환된다.

[0655] 또다른 구체예에서, 구조 **VIII-A-i** 또는 **VIII-B-i**를 가지는 화합물



VIII-A-i

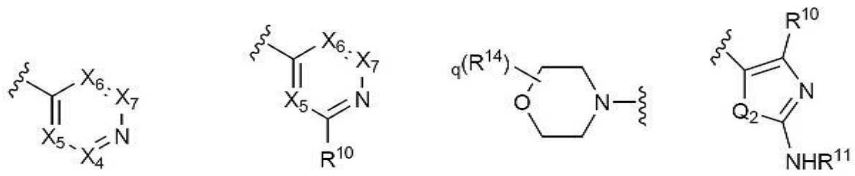


VIII-B-i

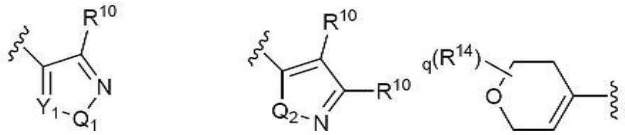
[0656]

[0657] 여기서 G_1은 N 또는 CR^1이고 G_2는 S 또는 Se이다. 특정한 구체예에서, G_1은 N 또는 CR^1이고 G_2는 S이다. 또다른 구체예에서, G_1은 CR^1이고, 여기서 R^1은 수소, CN, 임의로 치환된 C_{1-6}지방족 또는 C_{3-6}시클로지방족, 또는 임의로 치환된 알킨이고 G_2는 S이다. 또다른 구체예에서, G_1은 N이고 G_2는 S이다. HY, R^{12}, 링 A, R^2, n, R^5, t, 및 R^{4a}가 상기 및 본 명세서에 기술된 다른 구체예 및 하위세트는 또한 화합물 **VIII-A-i** 및 **VIII-B-i**에 있어서 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0658] 예를 들면, 구조 **VIII-A-i** 및 **VIII-B-i**를 가지는 화합물에 대한 또다른 구체예에서 HY는 다음으로부터 선택되고:



A, **H,** **J,** **K,**



L, **M;** 또는 **F-i**

[0659]

[0660] 여기서 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고, 단 X_4, X_5, X_6, 및 X_7의 두 개 이하의 출현은 N이고;

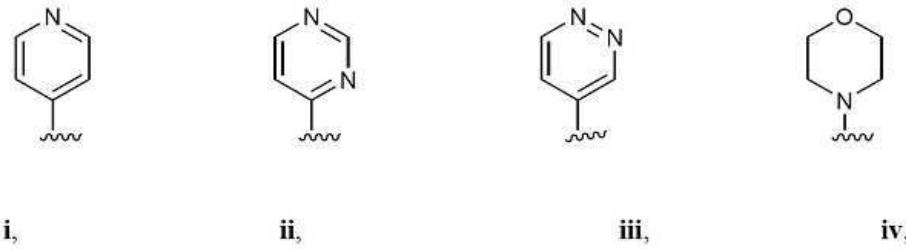
[0661] Q_1 및 Q_2의 각각의 출현은 독립적으로 S, O 또는 $-NR^6$이고;

[0662] Y_1의 각각의 출현은 독립적으로 $-CR^{10}$ 또는 N이고;

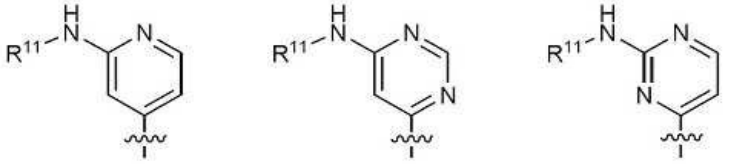
[0663] 또는 여기서 X_6 및 X_7, 또는 Y_1 및 Q_1의 두 개의 인접한 출현은, 자신들이 결합되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5-6-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 융합된 기를 형성하고;

[0664] 여기서 R^{14}의 각각의 출현은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다.

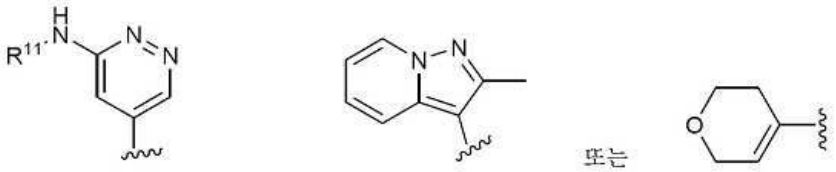
[0665] 또다른 구체예에서, 구조 **VIII-A-i** 및 **VIII-B-i**를 가지는 화합물에 대해, HY는 다음으로부터 선택되고:



i, **ii**, **iii**, **iv**,



v, **vi**, **vii**,



viii **ix**, 또는 **x**

[0666]

[0667] 여기서 각각의 HY 기는 임의로 부가적으로 R^{10} 또는 R^{14}의 하나 이상의 출현으로 치환된다.

[0668] 또다른 구체예에서, HY는 임의로 치환된 모르폴리노 (iv) 또는 디히드로피란 (x)으로부터 선택된다.

[0669] 또다른 구체예에서, HY는 임의로 치환된 모르폴리노 (iv)로부터 선택된다.

[0670] 또다른 구체예에서, 링 A는 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 또는 벤지미다졸 링이다.

[0671] 또다른 구체예에서, 링 A는 R^2 에 의해 임의로 치환되고 R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다.

[0672] 추가의 구체예에서, 링 A는 페닐 기이고; R^2의 각각의 출현은 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, -CN, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-NHC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)NHC_{1-3}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 -C(O)H이고; 및 n은 0 내지 3이다.

[0673] 또다른 구체예에서, 링 A는 페닐 기이고, R^2는 할로겐이고 n은 1 또는 2이다.

[0674] 다른 구체예에서, R^{4a}는 임의로 치환된 지방족이다.

[0675] 또다른 구체예에서, 임의로 치환된 지방족은 $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$이고, 여기서 R^{4d}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이고, R^{4e}는 수소, 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴, $COOR^{4f}$ 또는 $CONR^{4f}$이고, 여기서 R^{4f}는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6}지방족이다.

[0676] 또다른 구체예에서, R^5의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로이거나, C_{1-6} 지방족, $-C(O)N(R^{15b})_2$, $-C(O)OR^{15b}$,

$-CH_2N(R^{15b})_2$, $-CH_2OR^{15b}$, $-CH_2SR^{15c}$, 3-10-원 시클로지방족, 6-10-원 아릴, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개 헤테로원자를 가지는 5-10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이다. 특정한 구체예에서, R^{15b}는 임의로 치환된 지방족 기이고 임의로 치환된 지방족 기는 히드록실, C_{1-6}알콕실, 아미노, 또는 C_{1-6}디알킬아미노로 임의로 추가로 치환된다.

[0677] *4. 용도, 제제화 및 투여*

[0678] 위에서 논의한 바와 같이, 본 발명은 PI3K의 저해제 효소로서 유용한 화합물을 제공하고, 따라서 본 화합물은 PI3K에 의해 매개된 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애 가령 종양 및/또는 암 세포 성장을 치료하기 위해 유용하다. 특히, 상기 화합물은 폐 및 기관지, 전립선, 유방, 췌장, 대장 및 직장, 갑상선, 간 및 간내 담관, 간세포, 위, 신경교종/교아종, 자궁내막, 흑색종, 신장, 및 신우, 방광, 자궁체부, 자궁경부, 난소, 다발성 골수종, 식도, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 백혈병, 골수성 백혈병, 뇌, 구강, 및 인두, 소장, 비-호지킨성 림프종, 및 융모성 대장 선종을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는, 개체에서의 암의 치료에 유용하다.

[0679] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 유방 암, 방광 암, 대장 암, 신경교종, 교아종, 폐 암, 간세포 암, 위 암, 흑색종, 갑상선 암, 자궁내막 암, 신장 암, 경부 암, 췌장 암, 식도 암, 전립선 암, 뇌 암, 또는 난소암의 치료에 대해 적절하다.

[0680] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 알레르기/아나필락시스, 급성 및 만성 염증, 류마티스성 관절염; 자가면역 장애, 혈전증, 고혈압, 심장 비대, 및 심부전을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 염증성 및 심혈관 장애의 치료에 대해 적절하다.

[0681] 따라서, 본 발명의 또다른 양상에서, 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서 이들 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 어느 상기 화합물을 포함하고, 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함한다. 특정의 구체예에서, 이들 조성물은 임의로 하나 이상의 부가적 치료제를 더욱 포함한다.

[0682] 특정한 본 발명의 화합물은 치료에 대한 유리 형태로 존재할 수 있고, 또는 적절한 경우, 약제학적으로 허용가능한 그의 유도체로서 존재할 수 있음이 또한 이해될 것이다. 본 발명에 따라, 약제학적으로 허용가능한 유도체는, 약제학적으로 허용가능한 프로드럭, 염, 에스테르, 그러한 에스테르의 염, 또는 필요로 하는 환자에 대한 투여에 의해 직접 또는 간접으로, 본 명세서에서 기술된 화합물, 또는 그의 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0683] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 적절한 의학적 판단 범위 이내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 적합한 염을 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 염"은 수령자에 대한 투여에 의해, 직접 또는 간접, 본 발명의 화합물 또는 저해적으로 활성인 그의 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 어느 비-독성 염 또는 에스테르의 염을 의미한다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "저해적으로 활성인 그의 대사물 또는 잔기"은 그의 대사물 또는 잔기도 또한 PI3K의 저해제임을 의미한다.

[0684] 약제학적으로 허용가능한 염은 널리 본 업계에서 공지되어 있다. 예를 들면, S. M. Berge et al.,는 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에서 약제학적으로 허용가능한 염을 상세히 기술하고, 이는 참고로서 본 명세서에 포함된다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래한 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 비독성 산 부가 염의 예시는 무기 산 가령 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산 가령 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 함께 형성되거나, 또는 본 업계에서 사용되는 다른 방법 가령 이온 교환을 사용함에 의한 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 시클로펜타네프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이

트, 운데카노에이트, 발레르산 염, 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}알킬)_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 본 명세서에서 개시된 화합물의 어느 염기성 질소-함유 기의 사차화도 또한 고려한다. 그러한 4차화에 의해 물 또는 오일-용해성 또는 분산가능한 생성물을 얻을 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온 가령 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0685] 상기한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 부가적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하고, 이들은, 본 명세서에서 사용될 때, 소정의 특정의 투여 형태에 적합한 어느 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 계면활성제, 등장화제, 농후제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. Remington's Pharmaceutical Sciences, sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)은 약제학적으로 허용가능한 조성물을 제제화하기 위해 사용되는 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 어느 바람직하지 않은 생물학적 효과 또는 상기 약제학적으로 허용가능한 조성물의 어느 다른 성분(들)과 바람직하지 않은 방식으로 상호작용하는 것과 같이, 본 발명의 화합물과 적합성이 없는 어느 종래의 담체를 제외하고, 그의 사용은 본 발명의 범위 이내라고 생각된다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서 작용하는 물질의 어떤 예시는, 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 가령 인간 혈청 알부민, 완충 물질 가령 포스페이트, 글리신, 소르브산, 또는 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 가령 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 울 지방, 당 가령 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분 가령 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체 가령 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트, 몰트 젤라틴; 탈크; 부형제 가령 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일 가령 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 식용유; 글리콜; 가령 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르 가령 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충제 가령 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 프로겐-없는 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알콜, 및 포스페이트 완충액 용액, 더불어 다른 비-독성 적합성 윤활제 가령 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않고, 더불어 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향료, 보존제 항산화제도 제조자의 판단에 따라, 본 조성물 내에 또한 존재할 수 있다.

[0686] 역시 또다른 양상에서, 효과적인 양의 화합물, 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 특정의 구체예에서 상기 화합물 또는 약제학적 조성물의 "효과적인 양"은 증식성, 염증성, 또는 심혈관 장애를 치료하기 위해 효과적인 양, 또는 암을 치료하기 위해 효과적인 양이다. 다른 구체예에서, 화합물의 "효과적인 양"은 PI3K의 결합을 저해하고 이에 의해 성장 인자, 수용체 티로신 키나제, 단백질 세린/트레오닌 키나제, G 단백질 커플링 수용체 및 인지질 키나제 및 포스파타제의 비정상 활성을 유도하는 결과적인 신호 케스케이드를 봉쇄하는 양이다.

[0687] 본 화합물 및 조성물은, 본 발명의 상기 방법에 따라, 상기 질환을 치료하기 위해 효과적인 어느 양 및 어느 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정학한 양은 종, 나이, 개체의 일반적 상태, 감염의 경중도, 특정 약제, 투여 형태 등에 따라, 개체마다 편차가 있을 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성과 투여 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제제화된다. 본 명세서에서 사용될 때 "투여량 단위 형태" 라는 표현은 치료될 환자에 대해 적절한 약제의 물리적으로 구별된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 용량은 적절한 의학적 판단 범위 이내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 어느 특정의 환자 또는 유기체에 대한 특이적 효과적인 용량 수준은 치료될 질병 및 질병의 경중도; 사용되는 특정 약물의 활성; 사용되는 특정 조성물의 활성; 환자의 나이, 체중, 전체적 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 약물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설율; 치료 지속기간; 사용되는 특정 약물과 병용 또는 동시 사용하는 약물 및 의료 업계에서 널리 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다 용어 "환자"는, 본 명세서에서 사용될 때, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0688] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 치료될 감염의 경중도에 따라, 경구, 직장, 비경구, 낭내, 질내, 복강내, 외용 (분말, 연고 또는 점액제로서), 구강 또는 비강 스프레이로서 구강내, 등으로 인간 및 다른 동물

에 투여할 수 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 소정의 치료적 효과를 얻기 위해 일일 개체 체중당 일일 1회 또는 1회 초과로 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준에서 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0689] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 활성 화합물 이외에, 상기 액체 투여 형태는 본 업계에서 통상 사용되는 불활성 희석제 가령, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 가령 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퍼퓨릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 상기 경구 조성물은 보조제 가령 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 항료를 또한 포함할 수 있다.

[0690] 주사용 제제, 예를 들면, 무균 주사용 수성 또는 유성 현탁제를 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 업계에 공지된 기술에 따라 제제화할 수 있다. 상기 무균 주사용 제제는 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 내 무균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 예를 들면, 1,3-부탄디올 내 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 상기 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, 미국약전(U.S.P) 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 용매 또는 현탁 매체로서, 무균, 고정 오일이 종래부터 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 어느 블랜드 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 주사용 제제에서 지방산 가령 올레산을 사용한다.

[0691] 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용전에 무균 물 또는 다른 무균 주사용 매체 내에 용해 또는 분산될 수 있는 무균 고체 조성물의 형태로 살균제를 함입시킴에 의해 주사용 제제를 살균할 수 있다.

[0692] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 본 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 낮은 수용해성을 가지는 결정성 또는 무정형 재료의 액체 현탁액의 사용을 통해 달성될 수 있다. 본 화합물의 흡수속도는 이후 용출 속도에 의존하고, 결국, 결정 크기와 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연 흡수는 상기 화합물을 오일 비히클 내에 용해 는 현탁화함에 의해 달성된다. 생분해성 폴리머 가령 폴리락티드-폴리글리콜리드 내에 상기 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함에 의해 주사용 데포 형태를 제조한다. 폴리머에 대한 화합물의 비 및 사용된 특정 폴리머의 특성에 따라, 화합물 방출 속도를 제어할 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예시는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 상기 화합물을 체조직과 적합성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼 내에 포집함에 의해서도 또한 데포 주사용 제제를 제조한다.

[0693] 직장 또는 질내 투여용 조성물은 바람직하게는 본발명의 화합물을 적절한 비-자극성 부형제 또는 담체 가령 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주변 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고 따라서 직장 또는 질 강내에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 좌제용 왁스와 함께 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.

[0694] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 그러한 고체 투여 형태에서, 상기 활성 화합물을 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 가령 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 가령 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 가령, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스, 및 아카시아, c) 보습제 가령 글리세롤, d) 붕해제 가령 아가--아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정의 실리케이트, 및 소듐 카보네이트, e) 용해 지연제 가령 파라핀, f) 흡수촉진제 가령 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제 가령, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제 가령 카올린 및 벤토나이트 클레이, 및 i) 윤활제 가령 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 그의 혼합물과 혼합한다. 캅셀, 정제, 및 환제의 경우, 상기 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다.

[0695] 락토스 또는 유당 같은 부형제와 더불어 고분자 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 내 충전제로서 유사한 타입의 고체 조성물을 또한 사용할 수 있다. 캅셀, 정제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 약제학적 제제화 기술에서 널리 공지된 코팅 및 셀 가령 장용성 코팅 및 기타 코팅으로 제조할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고 또한 바람직하게는 위장관내 특정 부분에서, 임의로 지연 방식으로, 활성제(들)만을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예시는 중합 물질 및 왁스를 포함한다. 락토스 또는 유당 같은 부형제와 더불어 고분자 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 내 충

전제로서 유사한 타입의 고체 조성물을 또한 사용할 수 있다.

[0696] 활성 화합물은 또한 상기한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다. 약제학적 제제화 기술에서 널리 공지된 코팅 및 셀 가령 장용성 코팅 및 기타 코팅으로 정제, 당과, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태를 제조할 수 있다. 그러한 고체 투여 형태에서 상기 활성 화합물을 적어도 하나의 불활성 희석제 가령 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 그러한 투여 형태는 통상의 실무에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 부가적 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제 가령 마그네슘 스테아레이트 및 마이크로결정성 셀룰로스를 또한 포함할 수 있다. 캅셀, 정제, 및 환제의 경우, 상기 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고 또한 바람직하게는 위장관내 특정 부분에서, 임의로 지연 방식으로, 활성제(들)만을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예시는 중합물질 및 왁스를 포함한다.

[0697] 본 발명의 화합물의 외용 또는 피부 투여용 투여 형태는 연고, 페이스트제, 크림, 로션, 겔, 산제, 액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치제를 포함한다. 활성 성분을 약제학적으로 허용가능한 담체 및 필요시 어느 필요한 보존제 또는 완충제와 함께 무균 조건 하에서 혼합한다. 안과용 제제, 점이제 및 점안제도 또한 본발명의 범위 이내에서 고려된다. 부가적으로, 본 발명은 화합물의 체내로의 제어 송달을 제공하는 부가적 장점을 가지는 경피 패치의 사용을 고려한다. 그러한 투여 형태는 본 화합물을 적절한 매체 내에 용해 또는 분산함에 의해 제조할 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 흡수 촉진제가 또한 사용될 수 있다. 속도 제어 막을 제공하거나, 상기 화합물을 폴리머 매트릭스 또는 겔 내에 분산시킴에 의해 상기 속도를 제어할 수 있다.

[0698] 하나 이상의 본 발명의 화합물은 장애, 질병 또는 증상을 치료하는 단일요법의 응용에서 사용될 수 있지만, 이들은 또한 본발명 화합물 또는 조성물 (치료제)를 동일한 및/또는 다른 타입의 장애, 증상 및 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 치료제의 사용과 조합시키는 병용 요법에서도 사용할 수 있다. 병용 요법은 상기 치료제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 상기 치료제는 환자에게 투여되는 하나의 조성물 내로 조합시킬 수 있다.

[0699] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 가령 다른 PI3K의 저해제와 조합으로 사용된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 화합물은 세포독성제, 방사성요법 및 면역요법으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 치료제와 함께 투여된다. 본발명의 범위 이내이면서, 다른 병용도 행해질 수 있음이 이해된다.

[0700] 본 발명의 또다른 양상은 생물학적 샘플 또는 환자에서 PI3K 활성을 저해하는 것에 관한 것이고, 이 방법은 식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환제에게 투여하는 것, 또는 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 것을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은, 본 명세서에서 사용될 때, 일반적으로 생체내, 시험관내 및 생체외 재료를 포함하고, 또한 제한 없이, 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물 또는 그의 추출물로부터 얻어진 생검 재료; 및 그의 혈액, 침, 변, 정액, 눈물 또는 기타 체액 또는 추출물을 포함한다.

[0701] 본 발명의 여전히 또다른 양상은 단일 포장 내에 별도의 용기를 포함하는 키트를 제공하는 것이고, 여기서 본발명 약제학적 화합물, 그의 조성물 및/또는 염은 PI3K 키나제가 역할을 하는 장애, 증상 및 질환을 치료하기 위해 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 조합으로 사용된다.

[0702] **실험 절차**

[0703] **I-A. 특정의 예시적인 화합물의 제조:** 화합물 1 내지 214 (아래에서 표 1에 나타낸 것)을 상기 아래에서 직접 기술된 일반적 방법 및 특이적 예시를 사용하여 제조하였다.

[0704] *5. 일반적 합성 방법 및 중간체:*

[0705] 본 발명의 화합물은 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 방법 및/또는 아래에서 나타낸 반응식 및 다음 합성예를 참조하여 제조할 수 있다. 예시적인 합성 경로는 아래에서 반응식 1-29, 및 실시예에 제시되어 있다.

[0706] 아래에서 정의된 방법에서 X은 할로겐 (Br, I 또는 Cl)을 나타내고, P는 Hy 그 자체이거나 일반적으로 공지된 방법을 적용함으로써 Hy로 전환가능한 치환기이고, W^R은 시클릭 링, W_1, W_2, 또는 $-C(R^{12})(A)-$ 중 하나의 일부, 또는 일반적으로 공지된 방법을 적용함으로써 W_1, W_2, 또는 $-C(R^{12})(A)-$로 전환가능한 기이고, W^A는 고리화되어 링 시스템, W_1, W_2, 또는 $-C(R^{12})(A)-$ 중 하나의 일부가 될 수 있는 기, 또는 일반적으로 공지된 방법을 적용함

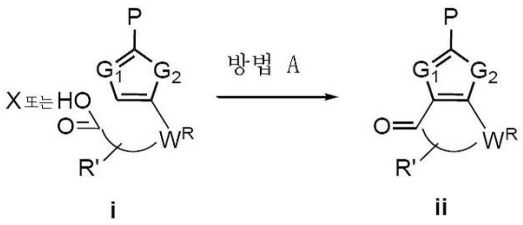
으로써 W_1, W_2, 또는 -C(R^{12})(A)-로 전환가능한 기이고, A^R은 링 A 그 자체이거나, 일반적으로 공지된 방법을 적용함으로써 링 A로 전환가능한 치환기이고, R^A는 R^{12} 그 자체이거나, 일반적으로 공지된 방법을 적용함으로써 R^{12}로 전환가능한 치환기이다. R' 및 R''는 수행된 반응과 호환가능한 청구범위 내에 규정된 임의의 치환기를 지칭한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, R''은 본 명세서의 청구범위 및 설명에 기술된 바와 같은 R^5의 등가물이다. PG는 일반적으로 공지된 방법을 이용함으로써 설치하거나 제거할 수 있는 보호기(protective group)이고, EWG는 전자-끄는 기(electron-withdrawing group)를 나타낸다..

[0707] 하기 언급된 반응에 대한 용매의 예시는 할로겐화 탄화수소 가령 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄 등, 방향족 탄화수소 가령 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등, 알콜 가령 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, tert-부탄올, 페놀 등, 에테르 가령 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, DME 등, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리돈, 디메틸 설폭사이드, 헥사메틸포스포르아미드, 물 또는 그의 혼합 용매 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0708] 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 자는 각각의 기술된 반응에 대해 용매, 시약, 촉매, 반응 온도 및 시간에서의 변경을 포함하는 반응 조건에서의 수많은 변경이 가능하다는 것을 이해할 것이다. 합성 단계의 순서 변경 및 대안적 합성 경로도 또한 가능하다.

[0709] 많은 경우, 상업적으로 이용가능한 유사체로부터 합성을 시작하여 표적 화합물을 제조할 수 있다. 일부의 경우, 특정한 방법이 바이시클릭 골격을 반응식 1-29에 기술된 바와 같이 제조하기 위해 사용될 수 있다.

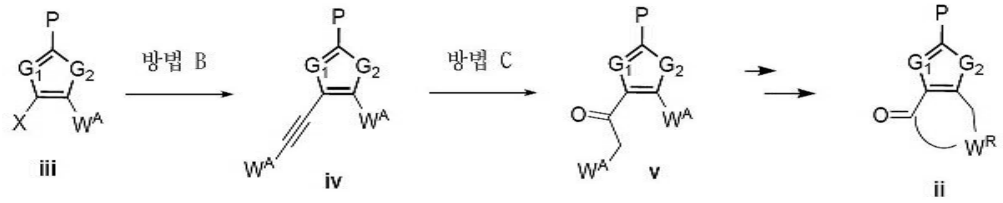
[0710] **반응식 1: 프리델-크래프트(Friedel-Craft) 고리화를 통해 바이시클릭 유사체를 합성하기 위한 일반적 방법**



[0711]

[0712] 바이시클릭 케톤 **ii**은 상업적 공급처로부터 구매하거나, 또는 상승된 온도에서 황산, 폴리인산 (PPA), $AlCl_3$, 다른 루이스산(Lewis acid), 등과 같은 산의 존재에서 카르복실산 또는 카르복실산 할라이드 **i**의 널리 공지된 프리델-크래프트(Friedel-Craft) 유형 고리화 (방법 A)에 의해 수득할 수 있다.

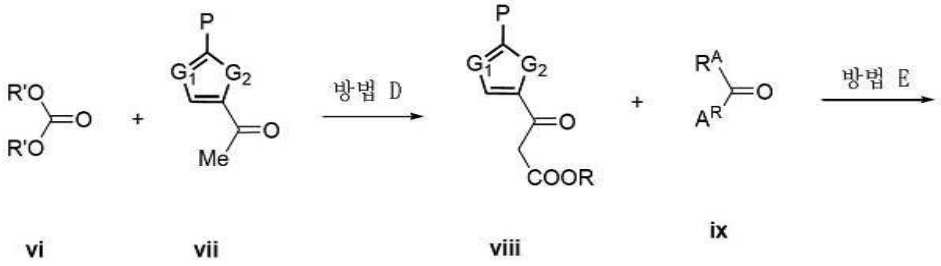
[0713] **반응식 2: 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응을 통해 바이시클릭 유사체를 합성하기 위한 대안적 방법**

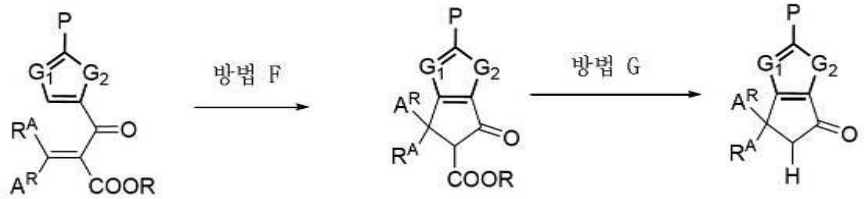


[0714]

[0715] 반응식 2는 바이시클릭 케톤 **ii**을 제조하기 위한 대안적 방법을 나타낸다. 할라이드 **iii**는 일반적으로 공지된 소노가시라 조건 (방법 B), 예를 들면 DMF와 같은 적절한 용매에서 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 촉매로서 CuI, 염기로서 트리에틸아민을 이용하여 알킨으로 처리되어 알킨 **iv**을 제공할 수 있고, 이것은 이후에 DCM과 같은 적절한 용매에서 물, 산, 예를 들면 TFA를 이용하여 수화되어 (방법 C) 케톤 **v**을 얻을 수 있다. 필요한 경우, $HgSO_4$와 같은 수은염이 과정을 촉진하기 위해 첨가될 수 있다. 하나의 W^A가 카르복실산을 함유하고, 다른 W^A가 아민을 함유하는 경우에 관능기 W^A가 이후 일반적으로 공지된 방법, 예를 들면 아미드 커플링을 이용하여 연결되어 케톤 **ii**을 제공할 수 있다.

[0716] **반응식 3: 바이시클릭 유사체의 합성을 위한 대안적 경로**

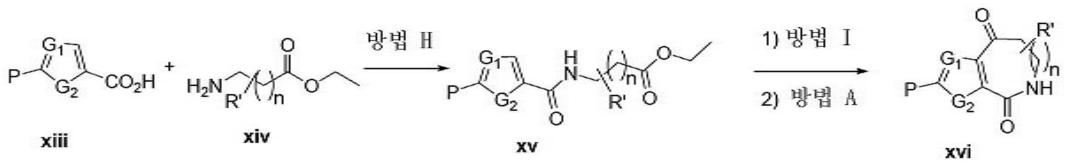




[0717]

[0718] 반응식 3은 5-원 바이시클릭 유사체 **xii**의 합성을 위한 대안적 방법을 나타낸다. 반응식 3에 나타난 바와 같이, 케톤 **vii**은 상승된 온도에서 적절한 용매, 예를 들면 THF에서 수소화나트륨과 같은 적절한 염기의 존재에서 디알킬 카르보네이트 **vi**로 처리될 수 있다 (방법 D). 형성된 케토 에스테르 **viii**는 이후 적절한 염기, 예를 들면 피페리딘, 및 적절한 산, 예를 들면 아세트산을 사용하여 알데히드 또는 케톤을 이용하는 크뇌베나겔(Knoevenagel) 축합반응으로 처리될 수 있다 (방법 E). 벤젠 또는 다른 적절한 용매가 사용될 수 있고, 반응은 딘-스타르크(Dean-Stark) 트랩과 같은 물의 공비적 제거를 위해 적합한 방법을 이용하여 상승된 온도에서 진행될 수 있다. 형성된 α, β 불포화 케토 에스테르 **x**는 이후 상승된 온도에서 디클로로에탄과 같은 적합한 용매에서 AlCl3과 같은 루이스산을 이용하는 나자로프(Nazarov) 반응을 이용하여 고리화되어 (방법 F) 시클릭 b-케토에스테르 **xi**를 제공할 수 있다. 탈카르복실화를 이후 상승된 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 DMSO 및 물에서 열에 의해 수행하여 (방법 G) 케톤 **xii**을 얻을 수 있다.

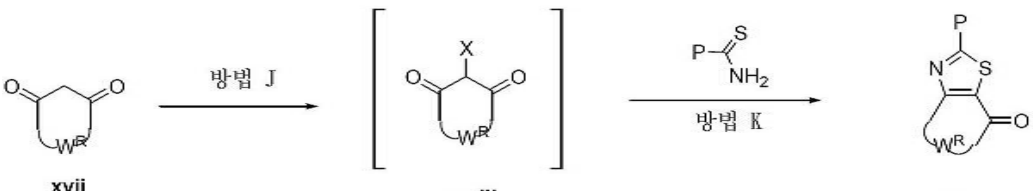
[0719] **반응식 4: 바이시클릭 락탐의 합성을 위한 일반적 방법**



[0720]

[0721] 반응식 4는 바이시클릭 락탐의 합성을 위한 일반적 경로를 나타낸다. 카르복실산 **xiii**은 DCM과 같은 적절한 용매에서 표준 조건, 예를 들면 EDCI, HOBt하에서 아미노 에스테르 **xiv**와 커플링되어 (방법 H) 아미드 **xv**를 제공할 수 있다. 카르복실산 에스테르 기는 이후 THF-물 혼합물에서 표준 조건, 예를 들면 NaOH를 이용하여 가수분해될 수 있고 (방법 I) 산 **xv**는 반응식 1에 기술된 바와 같이 분자간 프리델-크래프트(Friedel-Craft) 고리화로 처리되어 (방법 A) 식 **xvi**의 화합물을 제공할 수 있다.

[0722] **반응식 5: 바이시클릭 티아졸의 합성을 위한 일반적 방법**

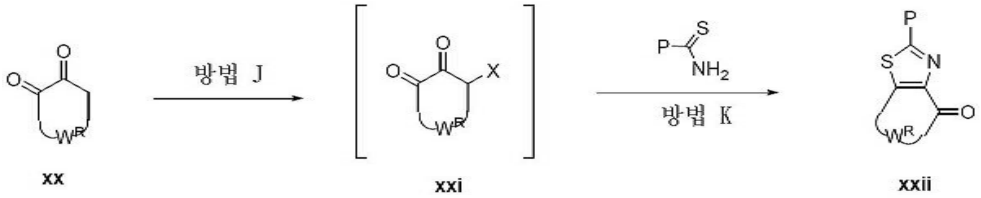


[0723]

[0724] 반응식 5는 바이시클릭 티아졸의 합성을 위한 일반적 경로를 나타낸다. 1,3-디케톤 **xvii**은 아세트산과 같은 적합한 용매에서 할로겐, 예를 들면 브롬으로 처리될 수 있다 (방법 J). 형성된 할라이드 **xviii**는 이후 상승된 온

도에서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산에서 티오아미드 또는 티오우레아 (P=NH_2)로 처리되어 (방법 K) 바이시클릭 티아졸 **xix**을 제공한다.

[0725] **반응식 6: 바이시클릭 티아졸의 합성을 위한 대안적 방법**



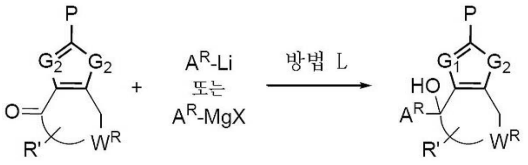
xx **xxi** **xxii**

[0726]

[0727] 반응식 6은 바이시클릭 티아졸 **xxii**의 합성을 위한 일반적 경로를 나타낸다. 1,2-디케톤 **xx**은 아세트산과 같은 적합한 용매에서 할로겐, 예를 들면 브롬으로 처리될 수 있다 (방법 J). 형성된 할라이드 **xxi**는 이후 상승된 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산에서 티오아미드 또는 티오우레아 (P=NH_2)로 처리되어 (방법 K) 바이시클릭 티아졸 **xxii**을 제공한다.

[0728] 반응식 7-13은 상업적 공급처로부터 수득하거나, 문헌의 예시를 기초로 하거나 반응식 1-6에 기술된 방법에 의해 제조된 골격의 추가적인 전환을 위한 구체적인 방법을 기술한다.

[0729] **반응식 7: 바이시클릭 케톤에 아릴 기를 첨가하기 위한 일반적 방법**

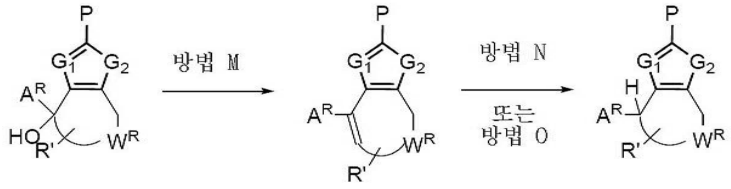


ii **xxiii**

[0730]

[0731] 반응식 7은 시클릭 케톤 **ii**에 유기금속성 물질을 첨가하기 위한 일반적 경로를 나타낸다. 케톤 **ii**은 실온에서 THF와 같은 적합한 용매에서 아릴리튬 또는 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드와 같은 아릴 그리냐르(Grignard) 시약으로 처리하거나 냉각하여 (방법 L) 3차 알코올 **xxiii**을 제공할 수 있다.

[0732] **반응식 8: 벤질 카르비놀의 제거/탈산소화를 위한 일반적 방법**



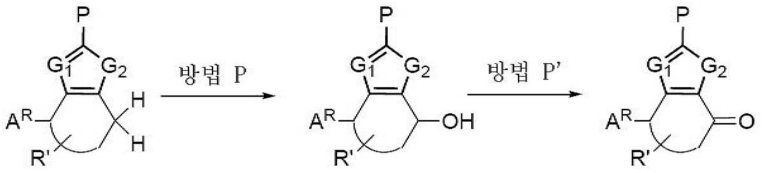
xxiii **xxiv** **xxv**

[0733]

[0734] 반응식 8은 히드록실 관능기의 환원성 제거에 의해 히드록실 화합물 **xxiii**로부터 포화 유사체를 수득하기 위한 일반적 방법을 나타낸다. 이러한 경우에, 올레핀 중간체 **xxiv**가 필요한 경우 단리될 수 있다. 예를 들면, TFA, 황산, TfOH, 등과 같은 산을 이용한 히드록실 화합물 **xxiii**의 처리(방법 M)는 올레핀 화합물 **xxiv**을 제공한다. 이러한 반응은 대개 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔 등과 같은 일반적인 유기 용매에서 수행되지만, 또한 임의의 유기 용매 없이 수행될 수 있다. 상기 반응은 대개 실온 내지 환류 온도에서 수행된다. 올레핀 중간체 **xxiv**는 이후 고압 수소, 촉매로서 Pd/C 및 적합한 용매, 예를 들면 에탄올과 같은 널리 공지된 수소화 반응에 의해 화합물 **xxv**로 전환될 수 있다. (방법 N). 또한, 올레핀 중간체 **xxvi**는 실온 또는 상승된 온도에서 디클로로메탄, 디클로로에탄 또는 톨루엔과 같은 적합한 용매에서 황산, TFA, TfOH, BF_3-에테르 복합체와 같은 적합한 산, 또는 다른 루이스산 및 수소화물 물질, 예를 들면 Et_3SiH, $NaBH_4$, Red-Al 등을 이용하는 산 매개 수소화물 환원에 의해 화합물 **xxv**로 전환될 수 있다 (방법 O). 화합물 **xxv**은 또한 올레핀 중간체 **xxiv**의 단리없이 직접 제조될 수 있다. 이러한 경우에, H_2-Pd/C 시스템과 같은 널리 공지된 수소화 조건 및 에틸 아세테이트, 에탄올 등과 같은 적합한 용매 (방법 N)가 적용될 수 있다. 필요한 경우, 아세트산, 염산 등과 같은 산이 첨가될 수 있다. 올레핀 중간체 **xxiv**의 단리가 없는 직접적인 산 매개 수소화물 환원 반응이 또한, 예를 들면 상승된

온도에서 디클로로에탄과 같은 적합한 용매에서 산으로서 TfOH 및 수소화물 물질로서 Et3SiH를 이용하는 바람직한 조건을 사용하여 (방법 O) 적용되어 식 **xxv**의 화합물을 제공할 수 있다.

[0735] **반응식 9: 알킬렌을 알코올 및 케톤으로 산화하기 위한 일반적 방법**

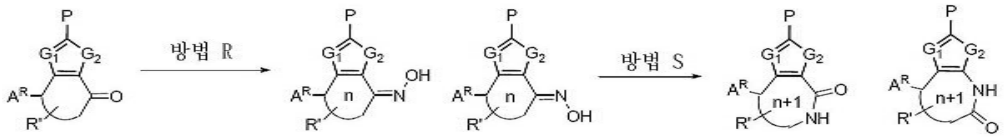


xxvi **xxvii** **xxviii**

[0736]

[0737] 반응식 9는 **xxvi** 내 메틸렌 기를 케톤 **xxviii**으로 산화하기 위한 일반적 방법을 나타낸다. 산화제로서, $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$, SeO2, TBHP 및 $NaClO_3$의 조합, 구리 설페이트 및 칼륨 퍼설페이트의 조합 등이 사용될 수 있다 (방법 P). 이들 중, 구리 설페이트-칼륨 퍼설페이트 시스템이 바람직하다. 이러한 반응에서, 2,4,6-트리메틸피리딘과 같은 유기 염기가, 필요한 경우 염기로서 첨가될 수 있다. 상기 반응은 대개 디옥산, 아세토니트릴 및 물 또는 이들의 혼합물과 같은 용매에서 수행된다. 상기 반응은 대개 실온 내지 환류 온도에서 수행된다. 일부 경우에, 반응은 히드록실 화합물 **xxvii** 만을 얻을 수 있거나, 그외에 케톤 **xxviii**을 얻을 수 있다. 이러한 경우에, 히드록실 화합물 **xxvii**은 데스-마틴(Dess-Martin) 시약, MnO_2, 스원(Swern) 산화 시스템 등 (방법 P')을 이용하는 추가적 산화에 의해 표적 케토-화합물 **xxviii**로 전환될 수 있다. 2차 산화는 또한 히드록실 화합물 **xxvii** 및 케토-화합물 **xxviii**의 혼합물을 이용하여 수행될 수 있다.

[0738] **반응식 10: 케톤으로부터 락탐을 제조하기 위한 일반적 방법**

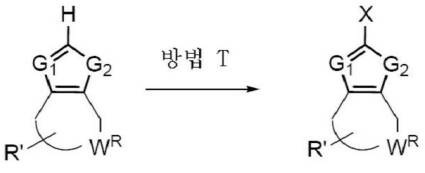


xxviii **xxix-a** **xxix-b** **xxx-a** **xxx-b**

[0739]

[0740] 반응식 10은 링팽창을 이용하는 널리 공지된 베크만(Beckman) 재배열에 의해 케톤 **xxviii**으로부터 상응하는 옥심 **xxix**을 통해 락탐 **xxx**을 제조하기 위한 일반적 방법을 나타낸다. 옥심 **xxix-a** 및 **xxix-b**는 상응하는 케톤 **ii**으로부터 표준 조건을 이용하여, 예를 들면 THF, 아세토니트릴, 에탄올, DMF, 디옥산 등과 같은 적절한 용매에서 히드록실아민 히드로클로라이드 및 나트륨 아세테이트를 이용한 처리에 의해 (방법 R) 제조될 수 있다. 일반적으로, 상기 반응은 옥심 **xxix-a** 및 **xxix-b**의 입체 이성질체 혼합물을 제공하지만, 그러나, 일부 경우에, **xxix-a** 또는 **xxix-b**가 입체선택적으로 제조된다. 베크만(Beckman) 재배열 반응은 옥심 **xxix-a** 및 **xxix-b**의 입체 이성질체 혼합물을 이용하여 수행되어 락탐 **xxx-a** 및 **xxx-b**의 위치 이성질체 혼합물을 얻을 수 있다. 일반적으로, 락탐 **xxx-a** 및 **xxx-b**의 혼합물은 크로마토그래피 정제 방법으로 분리될 수 있다. 이러한 반응을 위해, 황산, 폴리인산 (PPA), 메탄설폰산 등과 같은 강한 브뢴스테드 산(Bronsted acid)이 사용될 수 있다. 상기 반응은 실온 내지 200℃에서 진행될 수 있다 (방법 S). 대안적으로, 베크만(Beckman) 반응은 실온 내지 200℃에서 적절한 용매에서 $AlCl_3$ 등과 같은 루이스산의 존재에서 수행될 수 있다. 옥심의 단일 이성질체가 사용되는 경우, 출발 물질의 입체화학에 따라 락탐의 단일 이성질체가 형성될 수 있다.

[0741] **반응식 11: 5-원 헤테로방향족물질의 할로겐화를 위한 일반적 방법**



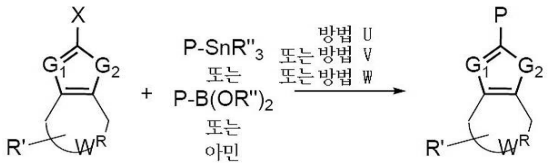
xxxi **xxxii**

[0742]

[0743] 반응식 11은 비-치환된 5-원 헤테로방향족물질 **xxxi**의 할로겐화를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 비-치환된 헤테로방향족물질 **xxxi**은 아세트산, DCM 또는 그 외와 같은 적합한 용매에서 Br_2, NBS, 등과 같은 할로겐화제로

처리되어 (방법 T) 식 **xxxii**의 화합물을 제공할 수 있다. 할로겐으로서, Br이 가장 바람직하지만, 그러나, 일부 경우에, Cl 또는 I가 또한 선택될 수 있다.

[0744] **반응식 12: 5-원 헤테로방향족물질 상에 C-C 또는 C-N 결합 형성을 위한 일반적 방법**

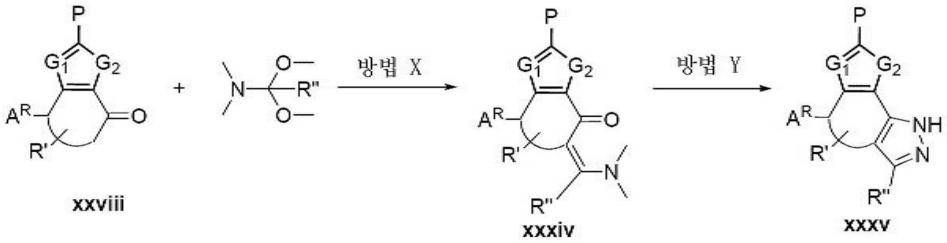


xxxii **xxxiii**

[0745]

[0746] 반응식 12는 5-원 헤테로방향족 **xxxii** 상에 C-C 또는 C-N 결합 형성을 위한 일반적 방법을 나타낸다. 할라이드 **xxxii**는 상승된 온도에서 디옥산과 같은 적합한 용매에서 표준 스틸(Stille) 조건, 예를 들면 $Pd(PPh_3)_4$, CuI, LiCl을 이용하여 스탄난으로 처리되어 (방법 U) 화합물 **xxxiii**을 제공할 수 있다. 대안적으로, 보론산 또는 에스테르는 예를 들면 상승된 온도에서 $Pd(dppf)_2Cl_2$와 같은 Pd 촉매, Cs_2CO_3와 같은 염기 및 적합한 용매, 예를 들면 디옥산-물을 이용하는 스즈키(Suzuki) 반응에서 사용될 수 있다 (방법 V). 모르폴린과 같은 아민을 이용하는 C-N 결합 형성 반응을 위해, 부치왈드-하트위그(Buchwald-Hartwig) 조건이 사용될 수 있다. 그러한 경우에 잔포스(XantPhos)와 같은 적합한 리간드, 그리고 염기, 예를 들면 Cs_2CO_3와 함께 $Pd(dba)_2$와 같은 Pd 촉매가 상승된 온도에서 디옥산과 같은 적합한 용매에서 사용될 수 있다(방법 W).

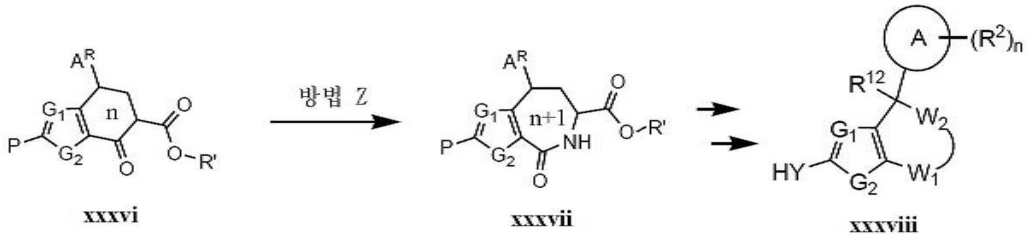
[0747] **반응식 13: 환상 피라졸의 형성을 위한 일반적 방법**



[0748]

[0749] 반응식 13은 상응하는 케톤 **xxviii**으로부터 환상 아졸 **xxxv**의 형성을 위한 일반적 방법을 나타낸다. 케톤 **xxviii**은 상승된 온도에서 무첨가이거나, 톨루엔과 같은 공-용매를 갖는 디메틸포름아미드-디메틸 아세탈과 같은 적합한 조건을 이용하여 (방법 X) 적절한 케토-엔아민 **xxxiv**으로 전환될 수 있다. 케토-엔아민 **xxxiv**은 이후 상승된 온도에서 AcOH와 같은 적합한 용매에서 히드라진으로 처리되어 (방법 Y) 환상 피롤 **xxxv**을 제공할 수 있다.

[0750] **반응식 14: 락탐으로 링 팽창하기 위한 일반적 방법**

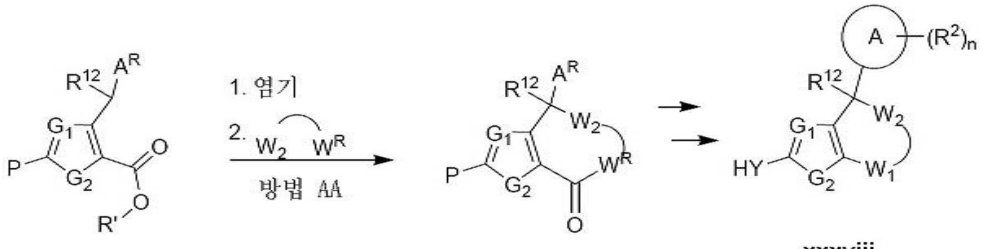


xxxvi **xxxvii** **xxxviii**

[0751]

[0752] 반응식 14는 락탐 **xxxvii**으로 케토 에스테르 **xxxvi**를 링 팽창 시키기 위한 일반적 방법을 나타낸다. 케토 에스테르 **xxxvi**는 적절한 용매, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 또는 클로로형태에서 황산과 같은 산성 조건에서 NaN_3와 같은 적합한 아지드 공급원으로 처리되어 락탐 **xxxvii**을 제공한다(방법 Z). 식 **xxxvii**의 화합물은 이후 본 명세서에 기술된 것들을 비롯한 널리 공지된 합성 방법을 이용하여 차후에 **xxxviii**로 전환될 수 있다.

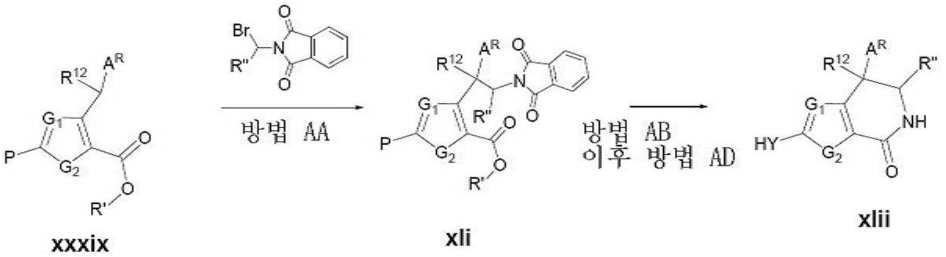
[0753] **반응식 15: 벤질 알킬화후에 고리화하기 위한 일반적 방법**



[0754] **xxxix** **xl** **xxxviii**

[0755] 반응식 15는 벤질 알킬화 이후 바이시클릭 링 시스템으로 고리화하기 위한 일반적 방법을 나타낸다. A^R가 아릴 기인 기질 **xxxix**은 적합한 용매, 예를 들면 THF, DMF, 또는 용매의 조합에서 KOtBu, KHMDS, LiHMDS, 및 NaHMDS와 같은 적합한 염기로 탈양자화될 수 있다. 탈양자화는 광범위한 온도, 바람직하게는 -78C 내지 실온에서 수행될 수 있다. 형성된 벤질 이온은 이후 **xxxix** 내 에스테르 기와의 이어지는 고리화를 위해 적합한 기를 내포하는 친전자체로 처리될 수 있다 (방법 AA). 이러한 순서는 단일-용기 공정이거나, 개별 단계로 수행될 수 있다. 친전자체의 예는 보호된 아미노알킬렌 할라이드, 보호된 히드록시알킬렌 할라이드, 치환된 1,2,3-옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 전반적인 반응 조건은 온도, 용매, 시약 화학양론 및 기질 농도와 더불어 기질 및 친전자체의 선택에 따라 달라질 수 있다. 바이시클릭 링 (**xl**)을 닫기 위한 고리화는 보통 보호 기 제거 후에 달성된다. 공정은 반응하는 관능기의 성질에 따라 상승된 온도 및 첨가제를 필요로 할 수 있다. 식 **xl** 의 화합물은 이후 본 명세서에 기술된 것들을 비롯한 널리 공지된 합성 방법을 이용하여 차후에 **xxxviii**로 전환될 수 있다.

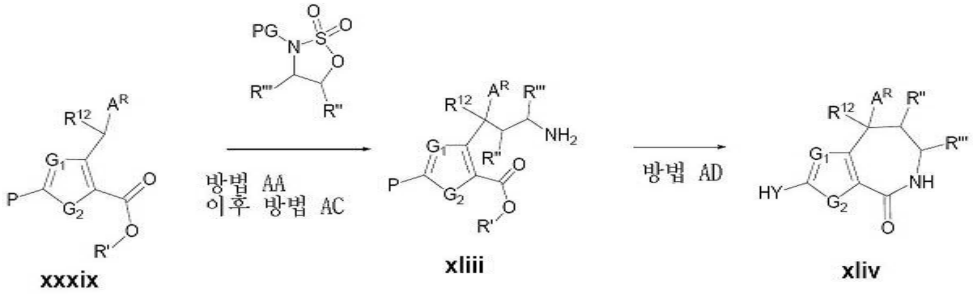
[0756] **반응식 16: 벤질 알킬화 이후 6-원 락탐으로의 고리화를 위한 특정한 방법**



[0757] **xxxix** **xli** **xlii**

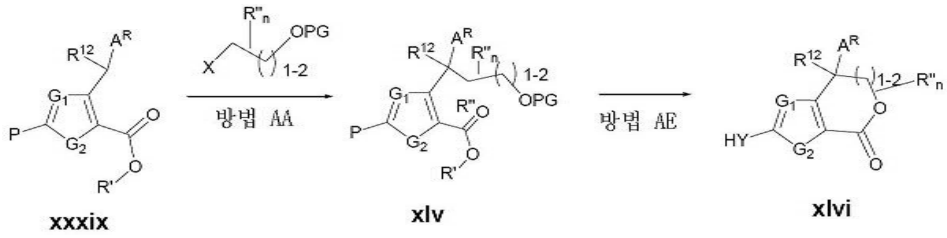
[0758] 반응식 16은 벤질 알킬화 이후 6-원 바이시클릭 락탐 링으로 고리화하기 위한 특정한 방법을 나타낸다. A^R가 아릴 기인 기질 **xxxix**은 적합한 용매, 예를 들면 THF, DMF, 또는 용매의 조합에서 KOtBu, KHMDS, LiHMDS, LDA, NaH와 같은 적합한 염기로 탈양자화될 수 있다. 바람직하게는, 칼륨 t-부톡사이드가 염기로서 사용되며 반응은 -20 ℃에서, 리튬 클로라이드 또는 테트라부틸암모늄 아이오다이드와 같은 배위 염과 함께 또는 없이, THF 및 DMF의 혼합물에서 수행된다.. 형성된 벤질 이온은 이후 보호된, 임의로 치환된 아미노메틸렌 할라이드, 예를 들면 프탈리미드 보호된 1-브로모메틸아민으로 처리되어 식 **xli**의 화합물을 제공할 수 있다 (방법 AA). 반응 온도, 시약 화학양론 및 기질 농도는 반응하는 상대물질의 조합에 따라 달라질 수 있다. 바람직하게는, 음이온은 -20 ℃에서 2:3 비의 THF:DMF 내 3 당량의 칼륨 t-부톡사이드로 그리고 0.03M의 농도로 형성된다. THF 내 친전자체의 용액은 0 ℃에서 부가되고 반응물은 공정 전에 실온까지 가온되도록 방치된다. 보호 기는 일반적으로 공지된 방법을 이용하여 차후 탈보호될 수 있다. 예를 들면, 프탈리미드는 실온 또는 상승된 온도에서 에탄올과 같은 적합한 용매에서 히드라진을 이용하여 제거될 수 있다 (방법 AB). 이어지는 고리화 (방법 AD)는 자발적으로, 또는 상승된 온도에서 진행되어 식 **xlii**의 화합물을 형성할 수 있다.

[0759] **반응식 17: 벤질 알킬화 이후 7-원 락탐으로의 고리화를 위한 특정한 방법**

[0760] 

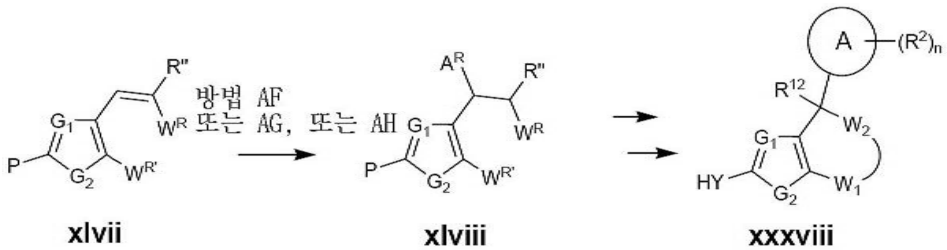
[0761] 반응식 17은 벤질 알킬화 이후 7-원 바이시클릭 락탐 링으로의 고리화를 위한 특정한 방법을 나타낸다. A^R가 아릴 기인 기질 **xxxix**은 적합한 용매, 예를 들면 THF, DMF, 또는 용매의 조합에서 KOtBu, KHMDS, LiHMDS, LDA, NaH, (기타)와 같은 적합한 염기로 탈양자화될 수 있다. 형성된 벤질 이온은 이후 2-위치에 적합한 이탈기를 갖는 보호된, 임의로 치환된 에틸아민, 가령 치환된 N-Boc-1,2,3-옥사티아졸리딘 2,2-디옥사이드로 처리되어 식 **xliii**의 화합물을 제공할 수 있다 (방법 AA). 반응 온도, 시약 화학양론 및 기질 농도는 반응하는 상대물질의 조합에 따라 달라질 수 있다. 바람직한 조건의 예는 KOtBu (1.2 당량), 3.5 당량의 친전자체, DMF 또는 NaHMDS (1.2 당량)에서 0℃ 내지 실온, 2.0 당량의 친전자체, DMF/THF (4:1)에서 -78℃ 내지 0℃를 포함한다. 보호 기는 일반적으로 공지된 방법을 이용하여 차후에 탈보호될 수 있다. 예를 들면, Boc기는 실온 또는 상승된 온도에서 DCM과 같은 적합한 용매에서 TFA와 같은 산을 이용하여 제거되어 식 **xliii**의 화합물을 제공할 수 있다 (방법 AC). 이어지는 고리화는 MeOH와 같은 적절한 용매에서 적합한 염기, 예를 들면 KOMe를 이용하여, 바람직하게는 상승된 온도에서 달성되어 식 **xliv**의 화합물을 제공한다 (방법 AD).

[0762] **반응식 18: 벤질 알킬화 이후 6 및 7-원 락톤으로의 고리화를 위한 일반적 방법**

[0763] 

[0764] 반응식 18은 벤질 알킬화 이후 6 또는 7-원 바이시클릭 락톤 링으로의 고리화를 위한 일반적 방법을 나타낸다. A^R가 아릴 기인 기질 **xxxix**은 적합한 용매, 예를 들면 THF, DMF, 또는 용매의 조합에서 KOtBu, KHMDS, LiHMDS, NaHMDS와 같은 적합한 염기로 탈양자화될 수 있다. 바람직하게는, KotBu가 염기로서 사용되며 반응은 -20 - 0 C에서 THF 및 DMF에서 수행된다. 형성된 벤질 이온은 이후 보호된, 임의로 치환된 할로메탄올, 가령 SEMCl, 2-할로-에탄올, 또는 3-할로-프로판올, 가령 TBS-보호된 2-브로모에탄올로 처리되어 식 **xlv**의 화합물을 제공할 수 있다 (방법 AA). 반응 온도, 시약 화학양론 및 기질 농도는 반응하는 상대물질의 조합에 따라 달라질 수 있다. 바람직하게는, 4 당량의 친전자체 및 1.1 당량의 KotBu가 기질 농도 0.1M과 함께 사용된다. 보호 기는 일반적으로 공지된 방법을 이용하여 차후에 탈보호될 수 있다. 예를 들면, TBS는 실온 또는 상승된 온도에서 디옥산과 같은 적합한 용매에서 HCl과 같은 산을 이용하여 제거되어, 이어지는 고리화로 식 **xlvi**의 화합물을 생성할 수 있다 (방법 AE).

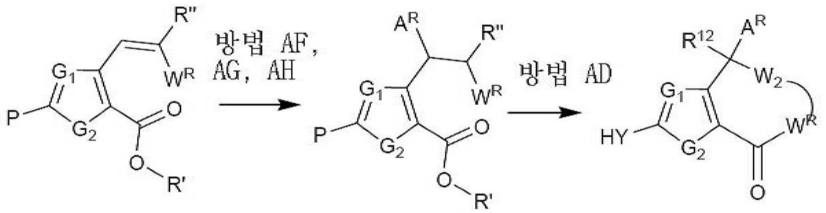
[0765] **반응식 19: 알켄에 대한 금속-촉매된 부가 이후 고리화를 위한 일반적 방법**

[0766] 

[0767] 반응식 19는 바이시클릭 시스템 **xxxviii**의 제조를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 일반적으로 공지된 전환방법,

가령 아릴 할라이드와 알켄의 헤크(Heck) 커플링, 또는 아릴 카르발데히드의 크노베나겔(Knovenaegel) 축합반응에 의해 제조될 수 있는 알켄 **xlvii**은 첨가 반응을 통해 화합물 **xlviii**을 형성할 수 있다. 첨가 반응은 알켄 **xlvii**에 대한 친핵체의 마이클(Michael) 첨가 (Huy, P. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 216-219) (방법 AF) (R", W^R, 또는 둘다 전자 유인기임); 알켄에 대한 금속-촉매된 첨가, 가령 아릴보론산 또는 에스테르와 같은 유기금속 화학종의 Rh(I)-촉매된 첨가 (방법 AG) (Hayashi, T. et al, *Org. Lett*. **2008**, 10, 589); 라디칼 첨가, 예를 들면 Rh-촉매된 (방법 AH) (Padwa, A. 및 Wang, Q. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 7391-7402)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화합물 **xlviii**은 차후에 일반적으로 공지된 방법을 이용하여 W^R과 W^R'를 연결시킴으로써 고리화되어 식 **xxxviii**의 화합물을 제공한다.

[0768] **반응식 20: 알켄에 대한 금속-촉매된 첨가 이후 고리화를 위한 일반적 방법**

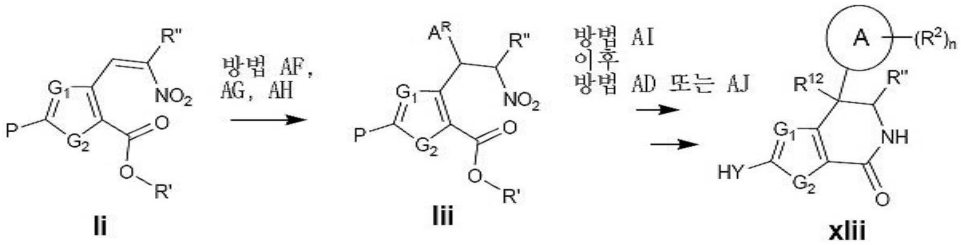


il **l** **xl**

[0769]

[0770] 반응식 20은 바이시클릭 시스템 **xl**의 제조를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 일반적으로 공지된 전환방법, 가령 아릴 할라이드와 알켄의 헤크(Heck) 커플링, 또는 아릴 카르발데히드의 크노베나겔(Knovenaegel) 축합반응에 의해 제조될 수 있는 알켄 **il**은 첨가 반응을 통해 화합물 **l**을 형성할 수 있다. 첨가 반응은 알켄 **il**에 대한 친핵체의 마이클(Michael) 첨가(방법 AF) (Huy, P. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 216-219) (R", W^R, 또는 둘다 전자 유인기임); 알켄에 대한 금속-촉매된 첨가, 가령 아릴보론산 또는 에스테르와 같은 유기금속 화학종의 Rh(I)-촉매된 첨가 (방법 AG) (Hayashi, T. et al, *Org. Lett*. **2008**, 10, 589); 라디칼 첨가, 예를 들면 Rh-촉매된 (방법 AH) (Padwa, A. 및 Wang, Q. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 7391-7402)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화합물 **l**은 차후에 일반적으로 공지된 방법을 이용하여 W^R과 에스테르 또는 카르복실산 기를 연결시킴으로써 고리화되며, 상기 방법 일부가 식 **xl**의 화합물에 대하여 본 명세서에 기술되어 있다.

[0771] **반응식 21: 알켄에 대한 금속-촉매된 첨가 이후 6-원 락탐으로의 고리화를 위한 특정한 방법**



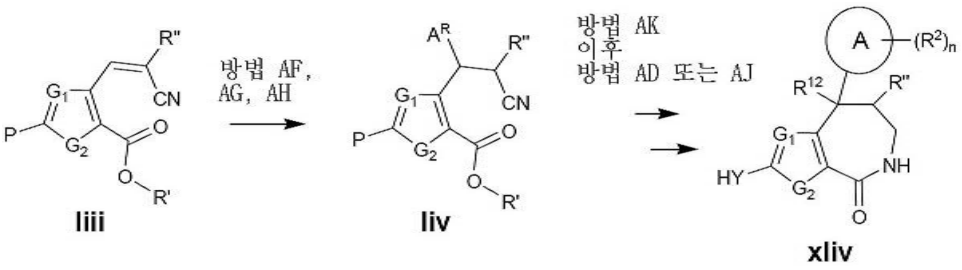
li **lii** **xlii**

[0772]

[0773] 반응식 21은 6-원 바이시클릭 락탐 **xlii**의 제조를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 일반적으로 공지된 전환방법, 가령 아릴 카르박스알데히드 및 니트로알칸을 이용한 헨리(Henry) 반응 이후 탈수화에 의해 제조될 수 있는 알켄 **li**은 바이시클릭 락탐 **xlii**을 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다. 표준 마이클(Michael) 첨가 조건 하에서 알켄 **li**에 대한 아릴마그네슘 할라이드와 같은 친핵체의 첨가 (방법 AF)는 화합물 **lii**을 제공할 수 있다. 상기 반응은 Huy, P. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 216-219에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 대안적으로, 금속-촉매된 첨가, 예를 들면 보론산 또는 에스테르와 같은 유기금속 시약의 Rh(I)-촉매된 첨가 (방법 AG)가 사용될 수 있다. 상기 반응은 상승된 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 디옥산에서 적합한 Rh(I) 촉매, 가령 $[RhCl(CH_2CH_2)_2]_2$ 및 (3,5-디옥사-4-포스파시클로헵타[2,1-a:3,4-a']디나프탈렌-4-일)디메틸아민을 이용하여 수행되어 식 **lii**의 화합물을 형성할 수 있다. 상기 반응은 또한 라디칼 조건, 예를 들면 Padwa, A. 및 Wang, Q. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 7391-7402 (방법 AH) 하에서 수행될 수 있다. 화합물 **lii** 내 니트로 기는 차후에 표준 조건, 가령 Zn/AcOH, 촉매적 수소화 등 (방법 AI)을 이용하여 아미노 기로 환원될 수 있다. 형성된 아민은 자발적으로, 또는 상승된 온도에서 에스테르 기와 반응하여 식 **xlii** 의 락탐을 형성할 수 있다 (방법 AD). 아미노산이 형성되는 경우, 이들의 고리화는 표준 커플링 조건, 가령 적합한 용매, 예를 들면 DCM 내 EDCI/HOBt를

이용하여 달성될 수 있다 (방법 AJ).

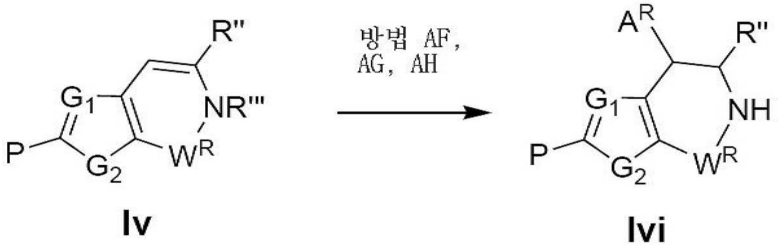
[0774] **반응식 22: 알켄에 대한 금속-촉매된 첨가 이후 7-원 락탐으로의 고리화를 위한 특정한 방법**



[0775]

[0776] 반응식 22는 6-원 바이시클릭 락탐 xx의 제조를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 일반적으로 공지된 전환방법, 가령 아릴 할라이드와 니트로알켄의 헤크(Heck) 커플링, 또는 아릴 카르발데히드의 크노베나겔(Knovenaegel) 축합 반응에 의해 제조될 수 있는 알켄 **liii**은 바이시클릭 락탐 **xliv**을 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다. 표준 마이클(Michael) 첨가 조건 하에서 알켄 **liii**에 대한 아릴마그네슘 할라이드와 같은 친핵체의 첨가 (방법 AF)는 화합물 **liv**을 제공할 수 있다. 대안적으로, 금속-촉매된 첨가, 예를 들면 보론산 또는 에스테르와 같은 유기금속 시약의 Rh(I)-촉매된 첨가가 사용될 수 있다 (방법 AG). 반응은 상승된 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 디옥산/물에서 적합한 Rh(I) 촉매, 가령 $[RhCl(CH_2CH_2)_2]_2$ 및 (1R,4R)-2,5-디페닐바이시클로[2.2.2]옥타-2,5-디엔을 이용하여 수행되어 식 **liv**의 화합물을 형성할 수 있다. 반응은 또한 라디칼 조건 하에서 진행될 수 있다 (방법 AH). 화합물 **liv** 내 시아노 기는 차후에 표준 조건, 가령 $NaBH_4$, 촉매적 수소화 등 (방법 AK)을 이용하여 아미노 기로 환원될 수 있다. 형성된 아민은 자발적으로, 또는 상승된 온도에서 에스테르 기와 반응하여 식 **xliv**의 락탐을 형성할 수 있다 (방법 AD). 아미노산이 형성되는 경우, 이들의 고리화는 표준 커플링 조건, 가령 적합한 용매, 예를 들면 DCM 내 EDCI/HOBt를 이용하여 달성될 수 있다 (방법 AJ).

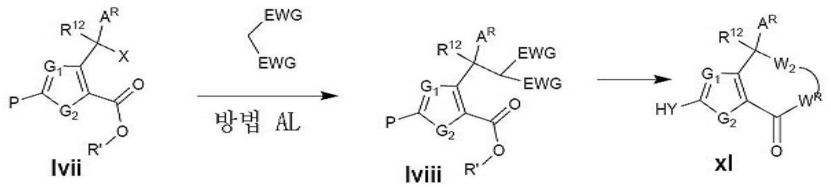
[0777] **반응식 23: 시클릭 알켄에 대한 금속-촉매된 첨가를 위한 일반적 방법**



[0778]

[0779] 반응식 23은 바이시클릭 유사체 **lvi**의 제조를 위한 대안적 방법을 나타낸다. 반응식 19-22에 기술된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있는 상응하는 시클릭 화합물로부터 시클릭 엔아민 **lv**은 차후에 반응식 19-22에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 화합물 **lvi**로 전환될 수 있다.

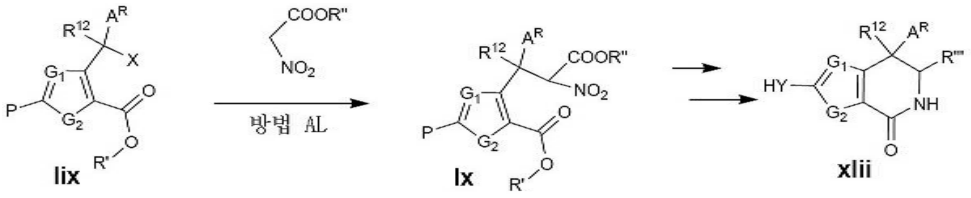
[0780] **반응식 24: 벤질 알킬화 이후 고리화를 위한 일반적 방법**



[0781]

[0782] 반응식 24는 바이시클릭 유사체 **xl**의 제조를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 일반적으로 공지된 방법, 가령 DCM 내 PBr_3을 이용하는 상응하는 알코올의 할로겐화에 의해 제조될 수 있는 할라이드 **lvii**는 친핵체로 처리되어 식 **lviii**의 화합물을 형성할 수 있다. 조건은 Kogan, N. A. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1980**, *1*, 59-62에 기술된 바와 같이 적합한 용매, 예를 들면 DMSO에서 NaH와 같은 염기를 이용한 처리를 포함할 수 있다 (방법 AL). 형성된 시클릭 화합물 **lviii**은 차후에 일반적으로 공지된 조건을 이용하여 에스테르 또는 카르복실산 기와 EWG를 연결시킴으로써 고리화될 수 있다.

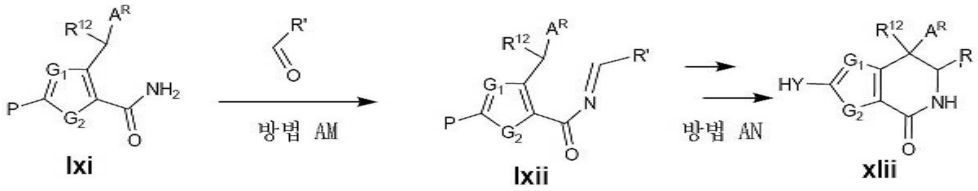
[0783] **반응식 25: 벤질 알킬화 이후 6-원 락탐으로의 고리화를 위한 특정한 방법**



[0784]

[0785] 반응식 25는 바이시클릭 6-원 락탐 **xlii**의 제조를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 일반적으로 공지된 방법, 가령 DCM 내 PBr_3을 이용하는 상응하는 알코올의 할로겐화에 의해 제조될 수 있는 할라이드 **lix**는 임의로 치환된 니트로아세트산 에스테르로 치환되어 식 **lx**의 화합물을 형성할 수 있다. 조건은 Kogan, N. A. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1980**, *1*, 59-62에 기술된 바와 같이 적합한 용매, 예를 들면 DMSO에서 NaH와 같은 염기를 이용한 처리를 포함할 수 있다 (방법 AL). 형성된 니트로 에스테르는 일반적으로 공지된 방법, 가령 Zn/AcOH 또는 촉매적 수소화 (방법 AI) 이후 고리화를 이용하여 아미노 에스테르로 환원되어 식 **xlii**의 락탐을 제공할 수 있다 (방법 AD).

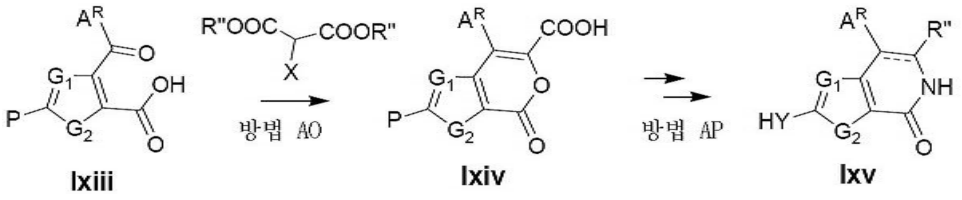
[0786] **반응식 26: 6-원 락탐으로의 고리화를 위한 일반적 방법**



[0787]

[0788] 반응식 26은 락탐으로의 *N*-알킬리덴 카르복사미드의 고리화를 위한 일반적 방법을 나타낸다. 아미드 **lxi**는 적합한 조건 하에, 가령 분자체의 존재에서 톨루엔에서 가열하여 알데히드로 처리되거나 (방법 AM), 또는순서대로 다음 참고문헌에 기술된 조건을 이용하여 N-알킬리덴 카르복사미드 **lxii** 를 제공한다: Prashant Singh et al, E-Journal of Chemistry, 2009, **6(1)**, 99-105. 화합물 **lxii**은 차후에 적합한 염기성 처리, 예를 들면 THF 내 KotBu를 이용하여 락탐 **xlii**으로 전환될 수 있다 (방법 AN) (아실 쉬프(Schiff) 염기의 분자간 첨가에 대하여 다음을 참조: Dziedzic, Pawel et al, Chemistry--A European Journal (2009), 15, (16), 4044-4048; Dobrev, A. et al, Liebigs Annalen der Chemie, (8), 863-5, 1992; Kaiser, A. 및 Wiegrebe, W., Monatshefte fuer Chemie, 127(4), 397-415; 1996)

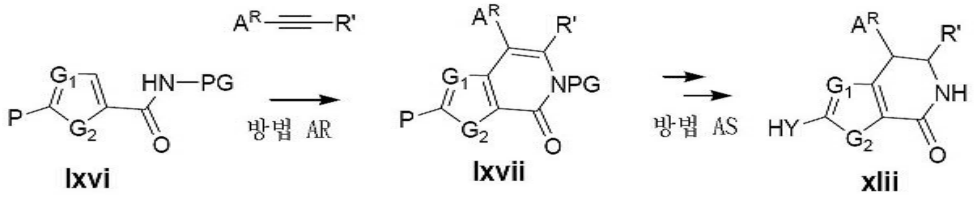
[0789] **반응식 27: 6-원 락톤을 위한 할로말로네이트 에스테르와 케톤의 축합반응 그리고 6-원 락탐으로의 이어지는 전환을 위한 일반적 방법**



[0790]

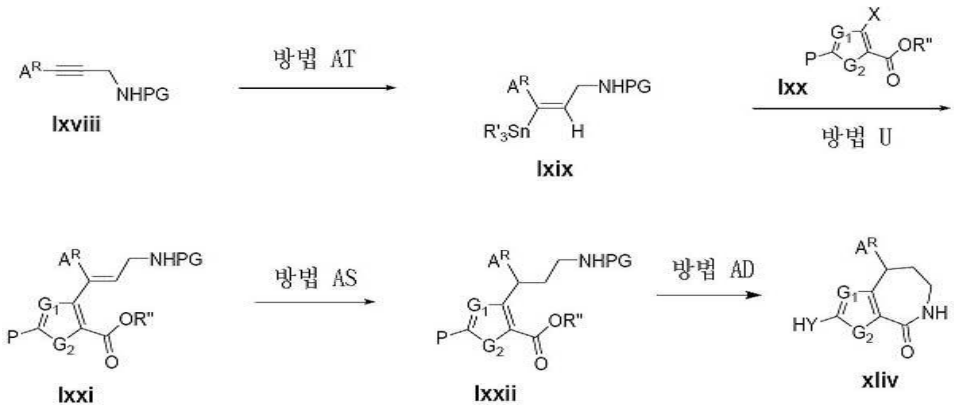
[0791] 반응식 27은 락톤 및 락탐의 합성을 위한 일반적 방법을 기술한다. 케토 산 **lxiii**은 염기성 조건 하에, 예를 들면 DMF와 같은 적합한 용매에서 K_2CO_3를 이용하여 할로말로네이트 에스테르로 처리되고, 이후 산성 워크업, 예를 들면 AcOH 내 HCl을 이용하여 락톤 **lxiv** 을 제공할 수 있다 (방법 AO, Tetrahedron Lett. 2009, 50, 2057에 기술된 것과 유사한 절차). 상승된 온도에서 아민 또는 암모니아와 같은 적합한 아민 공급원을 이용한 이어지는 처리 (방법 AP)는 락탐 **lxv**을 생성할 수 있다.

[0792] **반응식 28: 6-원 락탐으로 금속-촉매된 산화적 첨가고리화를 위한 일반적 방법**

[0793] 

[0794] 반응식 28은 6-원 락탐 **xlii**의 제조를 위한 일반적 방법을 기술한다. *N*-치환된 아미드 **lxvi**는 적합한 용매, 예를 들면 아밀 알코올에서 적합한 금속 촉매, 가령 Rh(CpCl2), 산화제, 예를 들면 $Cu(OAc)_2$를 이용하여 알킨과 반응된다 (방법 AR, J.Am.Chem.Soc 2010, 132, 10565에 기술된 것과 유사한 절차). *N*-치환기가 N-벤질과 같은 보호 기인 경우, 이는 차후에 표준 조건, 가령 락탐 링의 동시적 포화를 갖는 Pd/C를 이용한 촉매적 수소화를 이용하여 탈보호되어 (방법 AS) 식 **xlii**의 화합물을 제공할 수 있다.

[0795] **반응식 29: 7-원 락탐으로의 비닐 스탄난의 금속-촉매된 커플링을 위한 일반적 방법**

[0796] 

[0797] 반응식 29는 7-원 락탐 **xliv**의 제조를 위한 일반적 방법을 기술한다. 알킨 **lxviii**은 적절한 촉매, 예를 들면 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$의 존재에서 적합한 스탄닐화 시약, 가령 Bu_3SnH로 처리된다. 상기 반응은 실온 또는 상승된 온도에서 DMF, 디옥산, THF, 또는 다른 적합한 용매에서 수행되어 비닐스탄난 **lxix**을 제공할 수 있다 (방법 AT). 비닐스탄난 **lxix**은 상승된 온도에서 디옥산과 같은 적합한 용매에서 표준 스틸(Stille) 조건, 예를 들면 $Pd(PPh_3)_4$, CuI, LiCl하에서 할라이드 **lxx**와 커플링되어 (방법 U) 화합물 **lxxi**을 얻을 수 있다. 알켄 **lxxi**은 수소화, 예를 들면 정상 또는 고압의 수소 기체에서 에탄올과 같은 적합한 용매에서 H2, Pd/C를 이용하여 식 **lxxii**의 포화 화합물로 전환될 수 있다 (방법 AS). 임의로, 아세트산과 같은 산성 첨가제가 반응을 촉진하기 위해 부가될 수 있다. 화합물 **lxxii**은 차후에 표준 방법, 가령 Boc 기에 대한 TFA/DCM을 이용하여 탈보호되고 (방법 AC), 차후에 고리화되어 식 **xliv**의 아미드를 형성할 수 있다 (방법 AD).

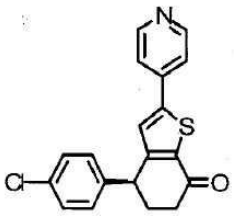
[0798] **실시예**

[0799] 하기 표 1은 일반식 **I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, III-A, III-B, VI-A, VI-B, VII-A, VII-B, VIII-A 및 VIII-B 및 그의 하위세트**의 화합물에 의해 나타내어지는 특정 화합물을 도시한다.

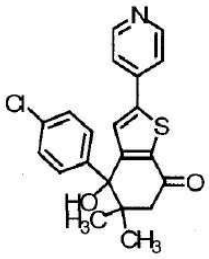
1

2

3



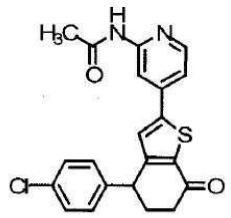
4



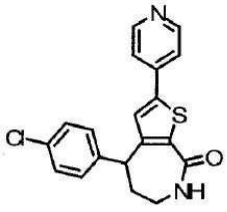
5

6

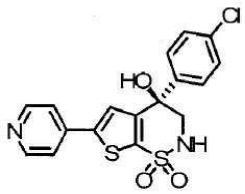
[0800]



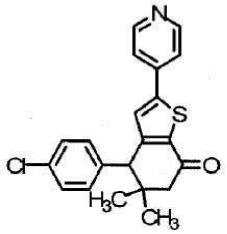
7



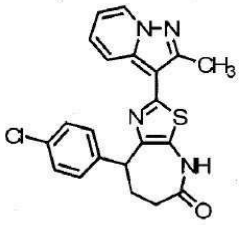
8



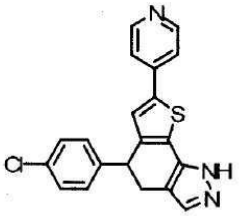
9



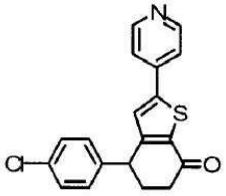
10



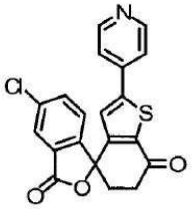
11



12

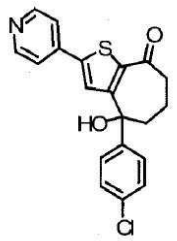


13

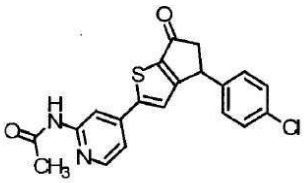


14

[0801]

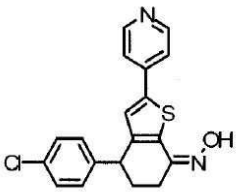


15

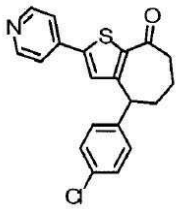


16

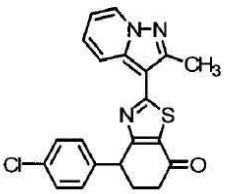
17



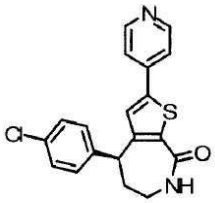
18



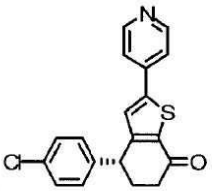
19



20

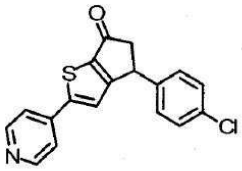


21

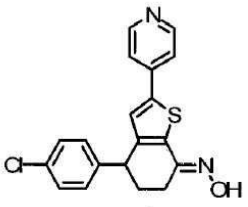


22

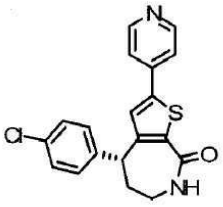
[0802]



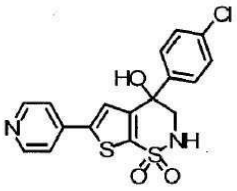
23



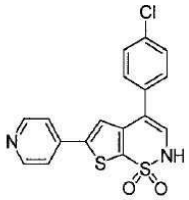
24



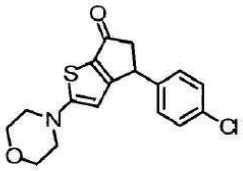
25



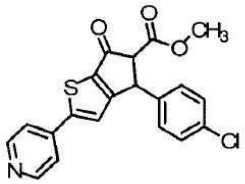
26



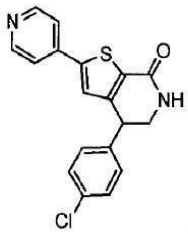
27



28



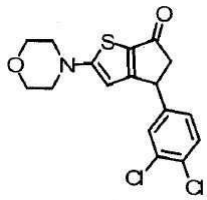
29



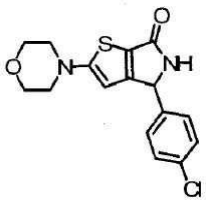
30

[0803]

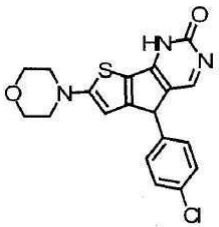
31



32

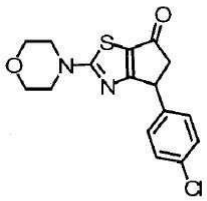


33

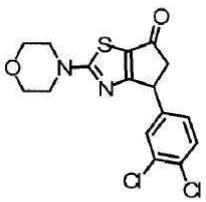


34

35

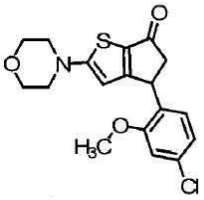


36

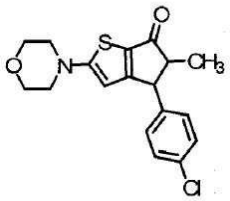


37

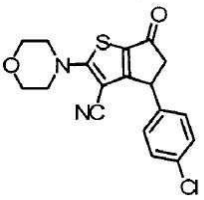
[0804]



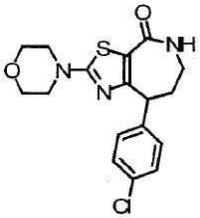
38



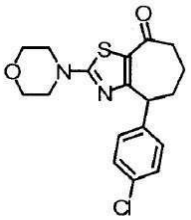
39



40

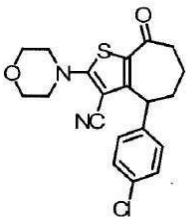


41

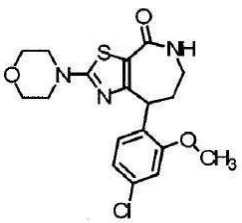


42

43

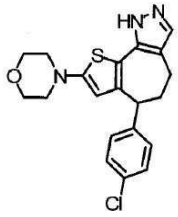


44

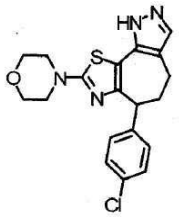


45

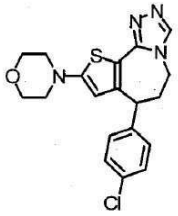
[0805]



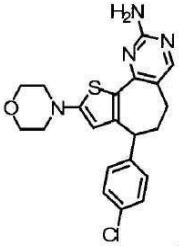
46



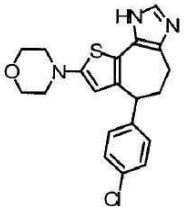
47



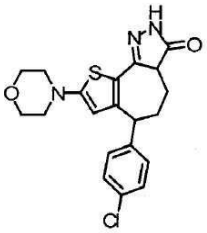
48



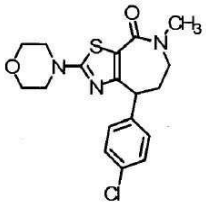
49



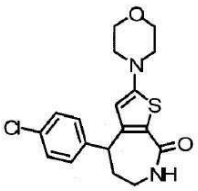
50



51

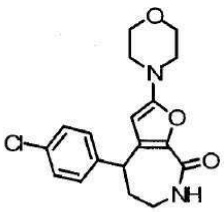


52

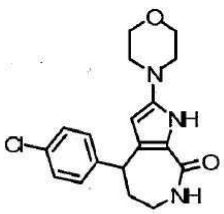


53

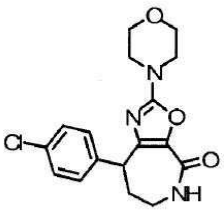
[0806]



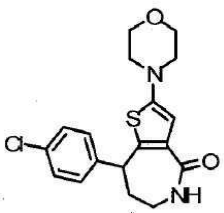
54



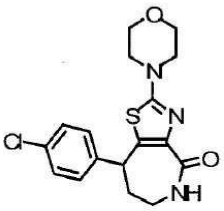
55



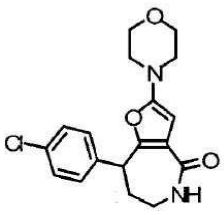
56



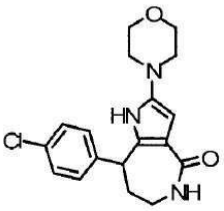
57



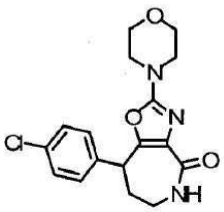
58



59



60

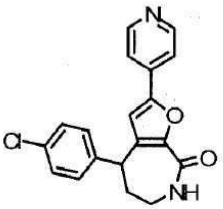


61

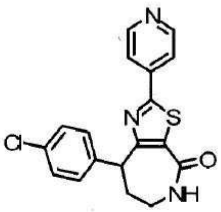
[0807]

62

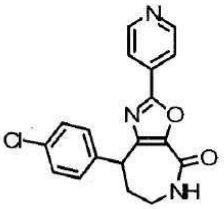
63



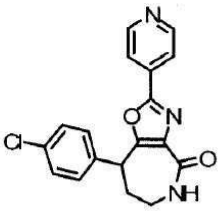
64



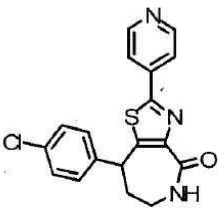
65



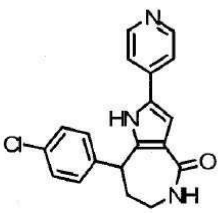
66



67

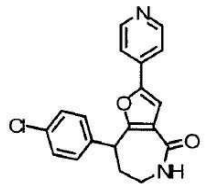


68

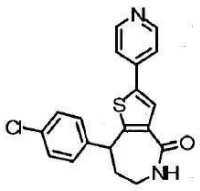


69

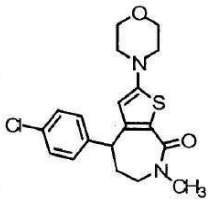
[0808]



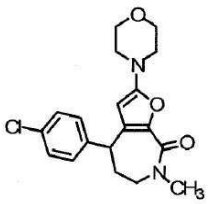
70



71

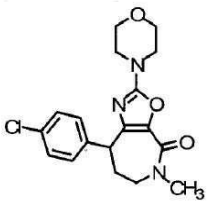


72

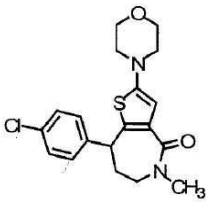


73

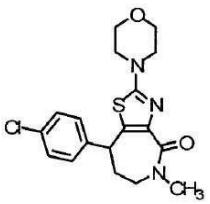
74



75

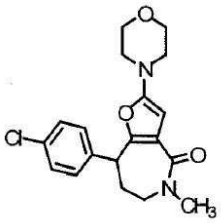


76

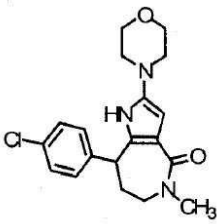


77

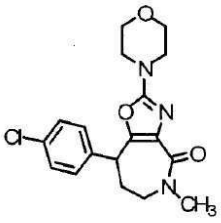
[0809]



78

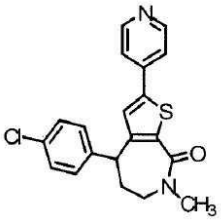


79

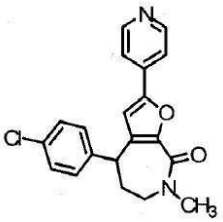


80

81

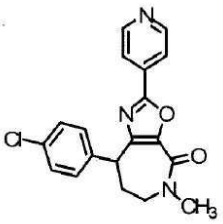


82



83

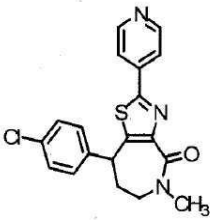
84



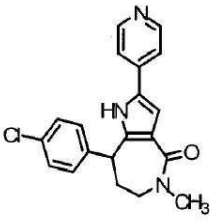
85

[0810]

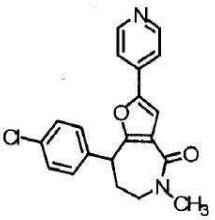
86



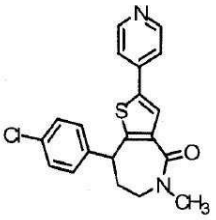
87



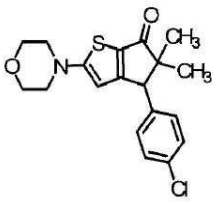
88



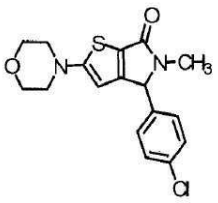
89



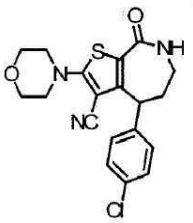
90



91

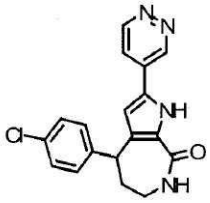


92

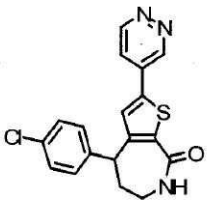


93

[0811]



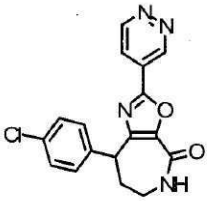
94



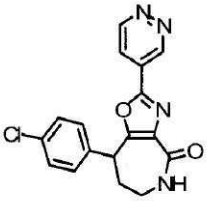
95

96

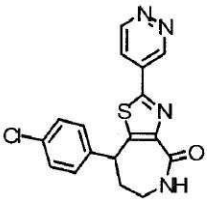
97



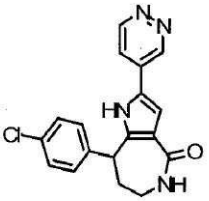
98



99



100

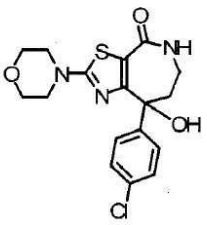


101

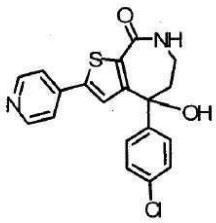
[0812]

102

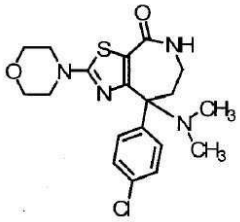
103



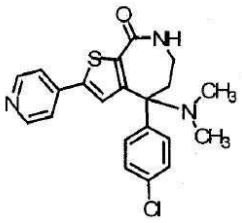
104



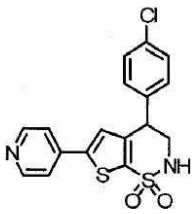
105



106



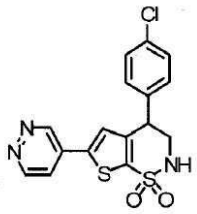
107



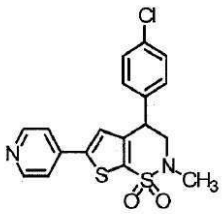
108

109

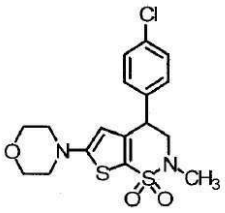
[0813]



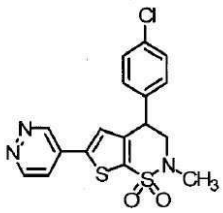
110



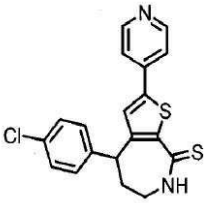
111



112

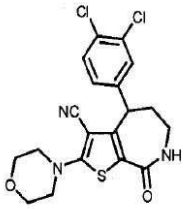


113

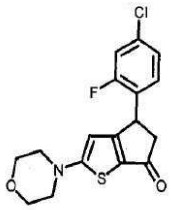


114

115

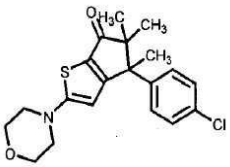


116

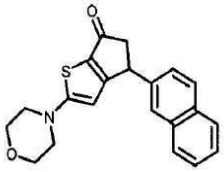


117

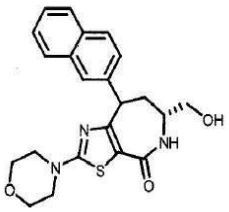
[0814]



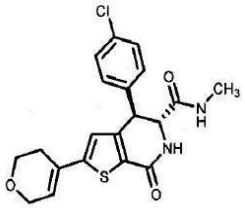
118



119

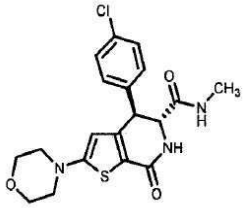


120

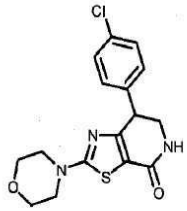


121

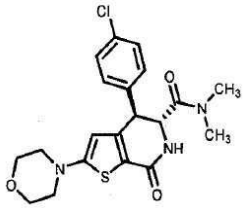
122



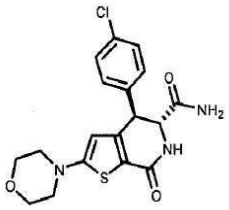
123



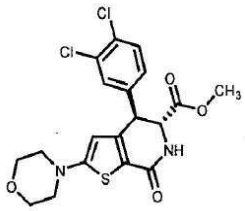
124



125

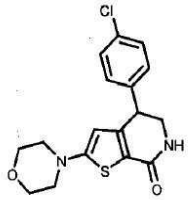


126

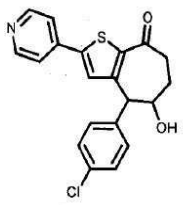


127

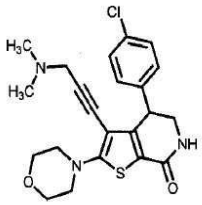
[0815]



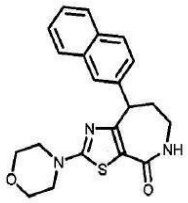
128



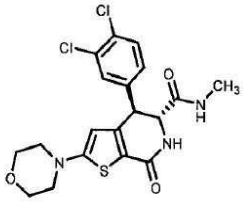
129



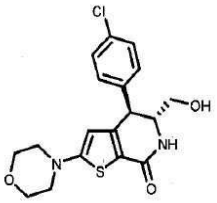
130



131

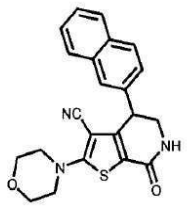


132

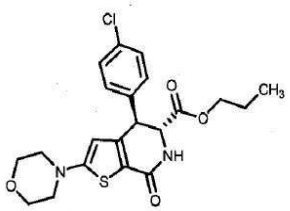


133

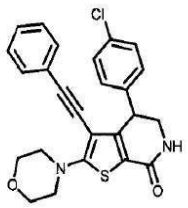
134



135

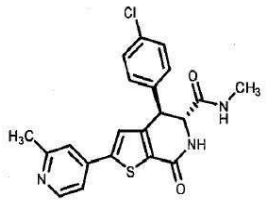


136

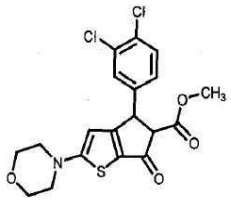


137

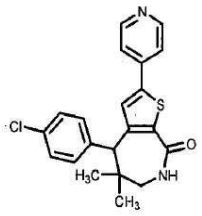
[0816]



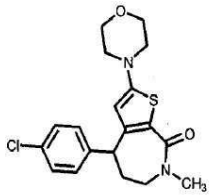
138



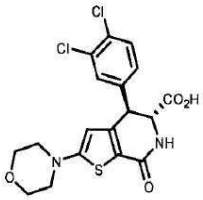
139



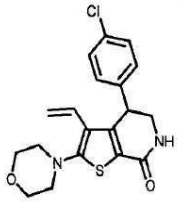
140



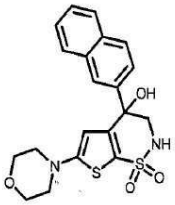
141



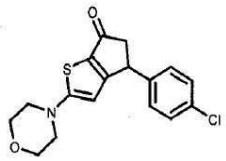
142



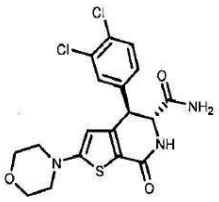
143



144



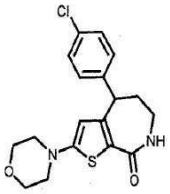
145



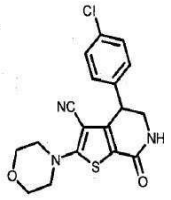
146

147

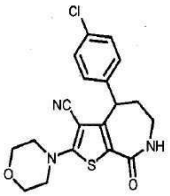
[0817]



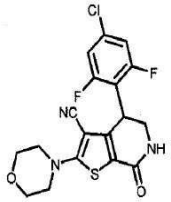
148



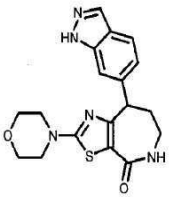
149



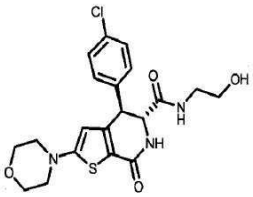
150



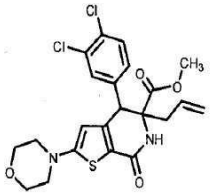
151



152

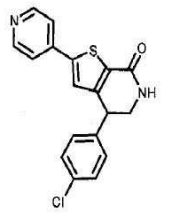


153

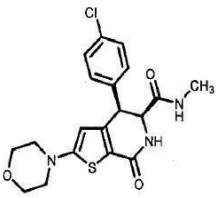


154

155

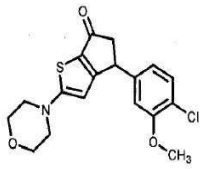


156



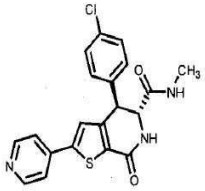
157

[0818]

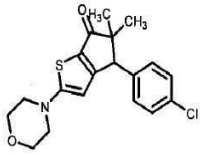


158

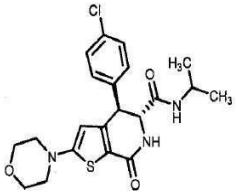
159



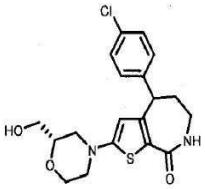
160



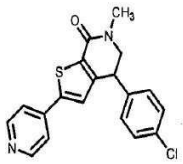
161



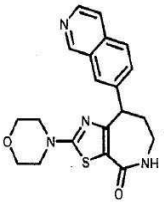
162



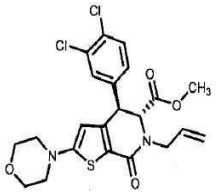
163



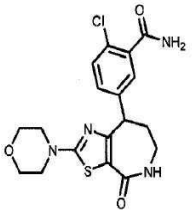
164



165

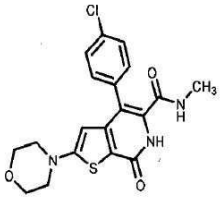


166

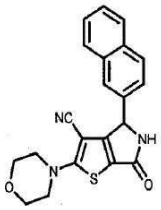


167

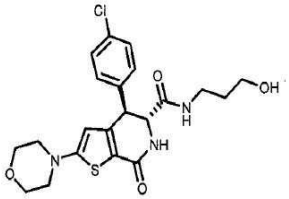
[0819]



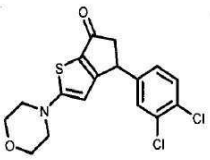
168



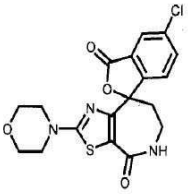
169



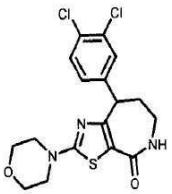
170



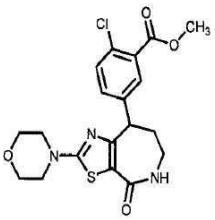
171



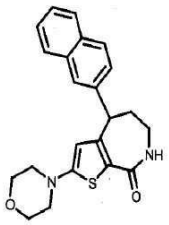
172



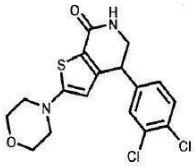
173



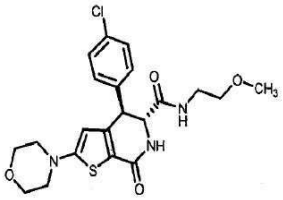
174



175

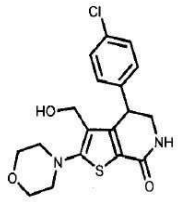


176

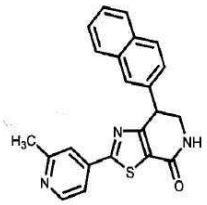


177

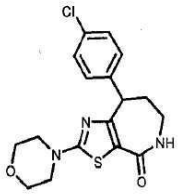
[0820]



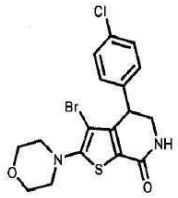
178



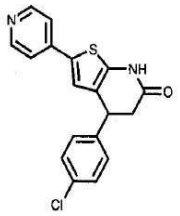
179



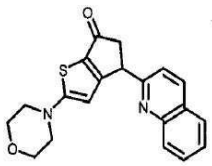
180



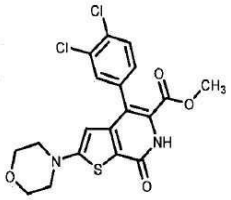
181



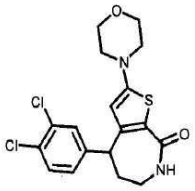
182



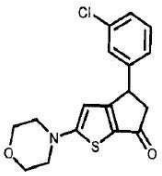
183



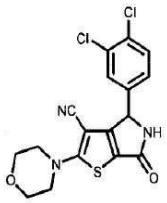
184



185

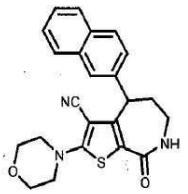


186

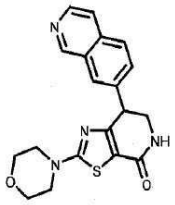


187

[0821]

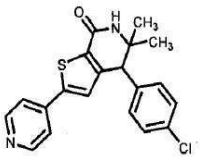


188

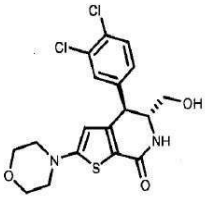


189

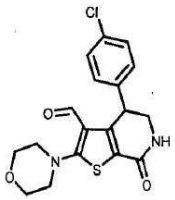
190



191

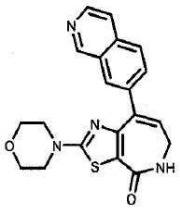


192

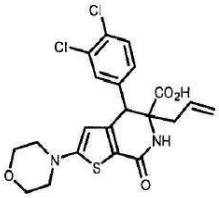


193

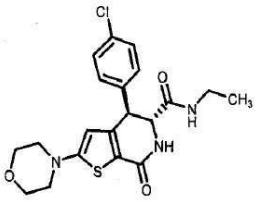
194



195

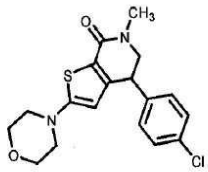


196

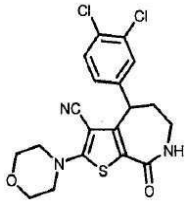


197

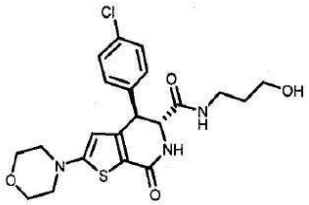
[0822]



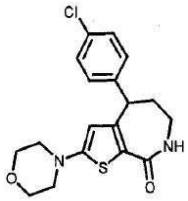
198



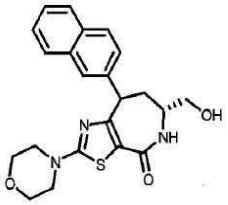
199



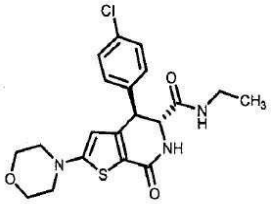
200



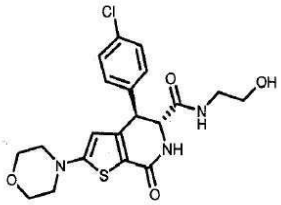
201



202

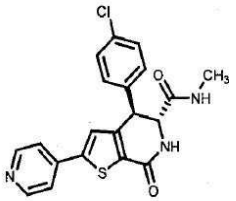


203



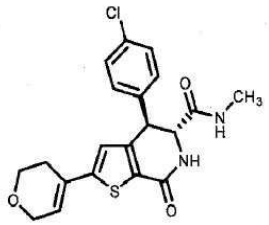
204

205

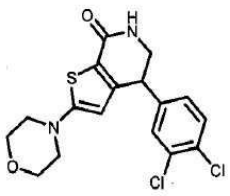


206

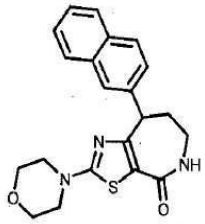
[0823]



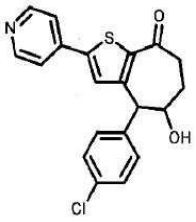
207



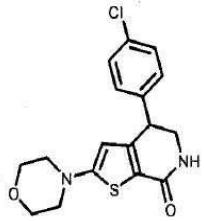
208



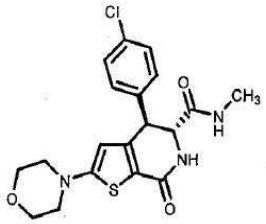
209



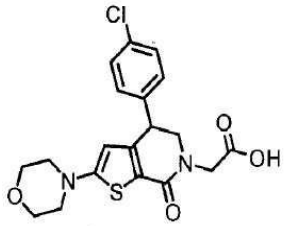
210



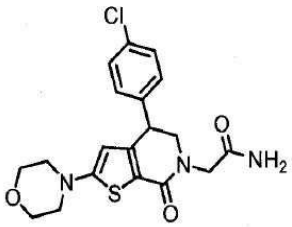
211



212



213



214

[0824]

[0825] 정의

[0826] AcOH 아세트산

[0827] ACN 아세토니트릴

[0828] ATP 아데노신 트리포스페이트

[0829] br 넓은(broad)

[0830] BCA 비신코닌산

[0831] BSA 소혈청 알부민

[0832] BOC tert-부톡시카르보닐

[0833] BuLi 부틸리튬

[0834] m-CPBA m-클로로퍼벤조산

[0835] d 이중항

[0836] dd 이중항의 이중항

[0837] DCE 디클로로에탄

[0838] DCM 디클로로메탄

[0839] DDQ 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논

[0840] DIPEA 디이소프로필에틸 아민

[0841] DMAP *N,N*-디메틸아미노피리딘

[0842] DME 1,2-디메톡시에탄

[0843] DMEM 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)

[0844] DMF N, N-디메틸포름아미드

[0845] DMFDMA N, N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈

[0846] DMSO 디메틸설폭사이드

[0847] DPPA 디페닐포스포릴 아지드

[0848] DTT 디티오트레이톨

[0849] dppf 디페닐포스피노페로센

[0850] EDCI N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

[0851] EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산

[0852] EtOAc 에틸 아세테이트

[0853] EtOH 에탄올

[0854] FA 포름산

[0855] FBS 태아 소혈청

[0856] *J* 커플링 상수

[0857] h 시간

[0858] Hz: 헤르츠

[0859] HATU N, N, N', N'-테트라메틸-o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0860] HBTU o-벤조트리아졸-1-일-N, N, N', N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0861] HEPES N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설폰산)

[0862] HOBT 1-히드록시벤즈트리아졸 수화물

[0863] HRMS 고해상도 질량 스펙트럼

[0864] LAH 리튬 알루미늄 하이드라이드

[0865] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼

[0866] LDA 리튬 디이소프로필아미드

[0867] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0868] m 다중항

[0869] m/z 전하 대 질량

[0870] Me 메틸

[0871] MeOH 메탄올

[0872] min 분

[0873] MS 질량 스펙트럼

[0874] MTT 메틸티아졸테트라졸륨

[0875] MWI 마이크로파 조사

[0876] NBS N-브로모숙신이미드

[0877] PBS 포스페이트 완충 식염수

[0878] PKA cAMP-의존성 단백질 키나제

[0879] PPA 폴리인산

[0880] rt 실온

[0881] s 단일항

[0882] t 삼중항

[0883] TEA 트리에틸아민

[0884] TFA: 트리플루오로아세트산

[0885] TFFA 트리플루오로아세트산 무수물

[0886] THF 테트라하이드로푸란

[0887] TMB 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘

[0888] TMEDA 테트라메틸에틸렌디아민

[0889] q 4중항

[0890] WST (4-[3-(4-아이오도페닐)-2-(4-니트로페닐)-2H-5-테트라졸리오]-1,3- 벤젠 디설포네이트 나트륨 염)

[0891] 다음 분석적 방법이 사용되었다:

[0892] LCMS 스펙트럼을 다음 구배를 사용하여 Hewlett-Packard HP1100 상 Phenominex Luna 5㎛ C18 50 x 4.6 mm 칼럼 상에서 수행하였다:

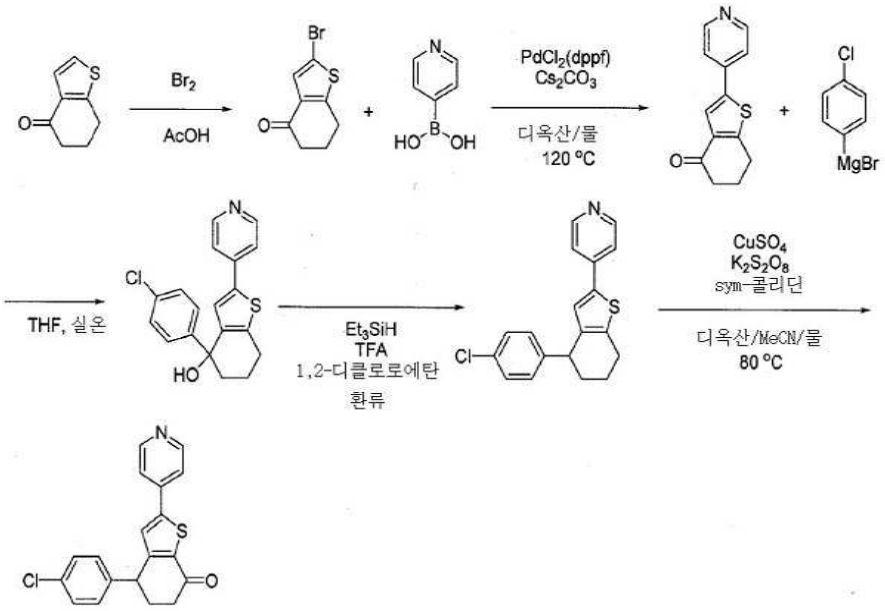
[0893] - 포름산 (FA) 방법: 물 내 0 내지 100 백분율 0.1 % 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (3 분 런에 대해 2.5 ml/분).

[0894] - 암모늄 아세테이트 (AA) 방법: 물 내 0 내지 100 백분율 10 mM 암모늄 아세테이트를 함유하는 아세토니트릴 (3 분 런에 대해 2.5 ml/분).

[0895] 헥산/에탄올/디에틸아민 또는 헥산/이소프로필알콜/에탄올/디에틸아민을 이동상으로서 사용하여 Chiralpak IC 250x25 mm 5 미크론 칼럼 상에서 카이랄 HPLC을 사용하여 카이랄 이성질체를 분리하였다. 상기 분리된 이성질체의 절대 배열은 미지였고, 구조를 임의로 할당하였다.

[0896] 테트라메틸실란을 내부 표준으로서 사용하고, 측정용으로 5mm QNP 프로브를 구비한 300MHz Bruker Avance 분광계 및 5mm QNP 프로브를 구비한 400MHz Bruker Avance II 분광계를 사용하여 프로톤 NMR에 의해 NMR 스펙트럼을 나타낸다; δ 값은 ppm으로 표현된다.

[0897] **실시예 1: 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 13)의 합성**



[0898]

[0899] **단계 1: 2-브로모-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온**

[0900] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 6,7-디히드로-4-벤조[b]티오페논 (8.3 g, 54 mmol)를 배치하고 이후 아세트산 (30 mL)에 용해하였다. 상기 혼합물에 물 (30 mL)을 부가하고 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 상기 혼합물에 10분에 걸쳐 아세트산 (50 mL) 내 브롬 (9.4 g, 59 mmol)의 갓 제조된 용액을 점적하여 부가하였다. Br_2의 첨가 후에, 혼합물을 1.5시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔사를 에테르 (150 mL)로 희석하였고, 이를 1N NaOH aq (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 에테르 (100 mL)로 추출하고 조합된 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 이후 활성탄으로 탈색하였다.

[0901] 불용성 물질을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 50 mL의 MeOH에 현탁시키고 이후 세척을 위해 15분간 교반하였다. 침전물을 여과하여 수집하여 표제 화합물 (5.65 g; 45%)을 노란빛 결정질 고체로서 얻었다. 모액으로부터, 2차 수확으로 표제 화합물 (6.66 g; 53%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 231, 233. ^{1}H NMR (300 MHz, d_1-클로로포름) δ: 7.35 (s, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H).

[0902] **단계 2: 2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온**

[0903] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (3.69 g, 16.0 mmol), 피리딘-4-보론산 (3.0 g, 24.5 mmol)을 배치하고, 이후 1,4-디옥산 (50 mL)에 현탁시켰다. 상기 혼합물에 세슘 카르보네이트 (18.7 g, 57.3 mmol), 디클로로메탄과 착물(1:1)을 이룬 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (910 mg, 1.1 mmol) 및 물 (50 mL)을 부가하였다. 혼합물을 격렬하게 교반하면서 16시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (100 mL)로 희석시켰고, 이를 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 불용성 물질 여과에 의해 제거하고 셀라이트(Celite) 패드를 통해. 조합된 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하고 잔사를 50% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리 적층한 실리카 겔 (120 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 농축하여 무색 결정질 고체를 얻었고 이를 에테르 (50 mL)에 현탁시키고 이후 15분간 교반하고 이후 초음파-처리하였다. 잔여하는 결정질 물질을 여과하여 수집하여 표제 화합물 (2.6 g; 71%)을 얻었다. 모액으로부터, 2차 수확으로 표제 화합물 (760 mg; 21%)을 수득하였다. LCMS: (FA) ES+ 230. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.57 (dd, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (dd, 2H), 3.08 (2H, t), 2.50-2.54 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H).

[0904] **단계 3: 4-[4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘**

[0905] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (1400 mg, 6.1 mmol)을 배치

하고 이후 테트라하이드로푸란 (50 mL)에 용해하였다.

[0906] 상기 혼합물에 에테르 내 1 M의 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드(10 mL, 10 mmol) 를 부가하고 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 NH_4Cl (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)의 5% 수성 용액을 부가하였다. 생성된 2-상성 혼합물을 15분간 격렬하게 교반하고 이후 수성 상을 폐기하였다. 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 20% 내지 80% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올 (2.9 g)을 무색 거품으로서 얻었다.

[0907] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올을 배치하고, 이후 1,2-디클로로에탄 (30 mL, 400 mmol)에 용해하였다. 상기 교반된 혼합물에 트리에틸실란 (3.5 mL, 22 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 상기 혼합물에 트리플루오로아세트산 (10 mL, 100 mmol)을 부가하고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 이후 잔사를 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하였고, 이를 $NaHCO_3$ (150 mL)의 포화 수성 용액으로 세척하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다.

[0908] 생성된 갈색 시럽을 10 mL의 MeOH에 용해하고 이후 에테르 (100 mL)로 희석하였다. 상기 용액에 에테르 (5 mL) 내 2N HCl을 격렬하게 교반하면서 천천히 부가하였다. 노란빛 침전물이 생겼다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 이후 에테르 (200 mL)를 부가하였다. 생성된 현탁액을 추가의 30분간 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 이후 에테르로 잘 세척하여 4-[4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘 히드로클로라이드 (2.1 g, 95%)를 노란빛 회-백색 결정질 고체로서 얻었다.

[0909] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-[4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘 히드로클로라이드 (2.1 g, 5.8 mmol)를 배치하고 이후 물 내 1 M의 수산화 나트륨(50 mL, 50 mmol) 에 현탁시켰다. 상기 혼합물에 에틸 아세테이트 (50 mL)를 부가하고 혼합물을 30분간 실온에서 격렬하게 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL x 2) 로 추출하고 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물 (1.85 g; 98%)을 갈색 시럽으로서 얻었고, 이를 실온에서 3시간 동안 세워서 방치함으로써 자발적으로 고체화시켰다. ^1H NMR (300 MHz, d_1-클로로포름) δ : 8.51 (d, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.98 (t, 1H), 2.90 (t, 2H), 1.71-2.21 (m, 6H).

[0910] **단계 4: 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 13)**

[0911] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-[4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘 (821 mg, 2.52 mmol)을 배치하고 이후 아세토니트릴 (10 mL) 및 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해하였다. 이후 γ-콜리딘 (1.5 mL, 11 mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물에 물 (20 mL) 내 칼륨 퍼설페이트 (2.96 g, 10.9 mmol) 및 구리(II) 설페이트 5수화물 (278 mg, 1.11 mmol)의 갓 제조된 현탁액을 부가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 80℃에서 교반하였다. 그 후 교반을 추가의 1.5시간 동안 동일한 온도에서 지속하였고 어떠한 생성물 형성의 증가도 관찰되지 않았다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 물 (50 mL)로 희석하고 이후 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 갓 제조된 10% 수성 $NaHSO_3$ (50 mL), $NaHCO_3$ 의 포화 수성 용액 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 30% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (568 mg; 66.3%)을 무색 결정질 고체로서 수득하였다.

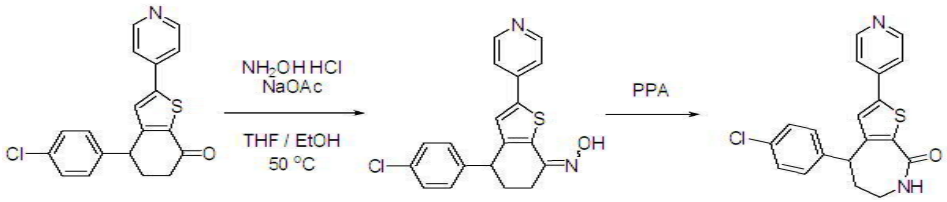
[0912] **단계 5: 화합물 4 및 22으로의 에난티오머 분리.**

[0913] 라세미 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 13)을 Chiralpak IC 20x250 컬럼 상에서 85/15/0.1 헥산 - EtOH - TEA 혼합물 (유속: 20 mL/분)을 이용하여 각각의 에난티오머로 분리하였다. 빠르게 이동하는 에난티오머 (27.9 분)를 임의로 (S)로 할당하고, 느리게 이동하는 에난티오머 (31.0 분)를 임의로 (R)로 할당하였다.

[0914] 상기 분리된 이성질체의 절대 배열은 미지였고, 구조를 임의로 할당하였다.

[0915] LCMS: (FA) ES^+, 340, 342. ^1H NMR (400MHz, d_1-클로로포름) δ: 8.63 (dd, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.20 (dd, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H).

[0916] **실시예 2: 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (화합물 8)의 합성**

[0917] 

[0918] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (325 mg, 0.956 mmol)을 배치하고 이후 테트라하이드로푸란 (3 mL) 및 에탄올 (3 mL)에 용해하였다. 상기 용액에 나트륨 아세테이트 (402 mg, 4.90 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (333.6 mg, 4.801 mmol)를 부가하였다. 생성된 현탁액을 16시간 동안 50℃에서교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔사를 물 (50 mL)에 현탁시키고, 이를 CH_2Cl_2-THF (1:1; 50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다.

[0919] 잔사는 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 옥심 (260 mg; 77%)의 입체 이성질체 혼합물 (E/Z)이었고 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: (FA) ES+ 355, 357

[0920] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 옥심의 입체 이성질체 혼합물을 배치하고 이후 폴리인산 (11 g, 46 mmol)을 부가하고 혼합물을 6시간 동안 130℃에서 교반하였다. 이 기간 도중에, 혼합물을 때때로 손으로 뒤집어 주었다. 혼합물을 주변 온도까지 냉각되도록 하고 이후 반응 혼합물이 뜨거울 동안 분쇄 얼음 (약 20 ml)을 부가하였다. 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 짙은 갈색 현탁액을 얻었고, 이를 5N NaOH (30 mL, pH 약 12)를 첨가함으로써 염기성화하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 및 THF (30 mL x 3)의 1:1 혼합물로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물 (230 mg; 68%)을 노란빛 회-백색 분말로서 얻었고, 이는 오직 한 가지 이성질체였다.

[0921] **화합물 21 및 25으로의 에난티오머 분리.**

[0922] 라세미 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (화합물 8)을 Chiralpak AS 20x250 컬럼 (10 마이크론) 상에서 80/20/0.1 헥산 - EtOH - DEA 혼합물 (유속: 20 mL/분)을 이용하여 각각의 에난티오머로 분리하였다.

[0923] 빠르게 이동하는 에난티오머를 85/15/0.1 헥산 - EtOH - TEA 혼합물 (유속: 20 mL/분)을 이용하여 Chiralpak AS 20x250 컬럼 (10 마이크론) 상에서 재-정제하였다.

[0924] 빠르게 이동하는 에난티오머 (16.1 분)를 임의로 (S)로 할당하고, 느리게 이동하는 에난티오머 (29.6 분)를 임의로 (R)로 할당하였다.

[0925] 상기 분리된 이성질체의 절대 배열은 미지였고, 구조를 임의로 할당하였다.

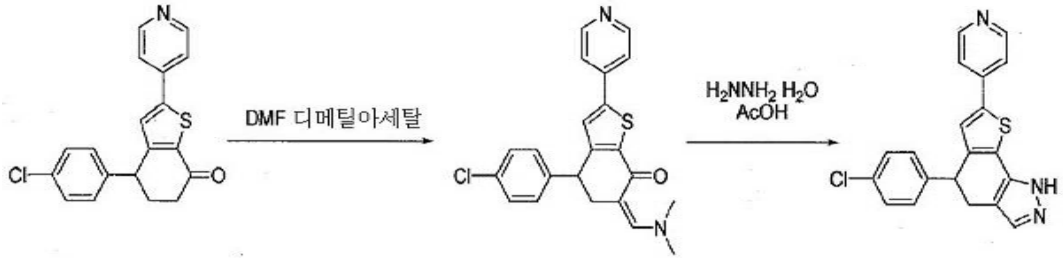
[0926] LCMS: (FA) ES+ 355, 357, ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 8.54 (dd, 2H), 8.34 (br t, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 4.53 (dd, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H).

[0927] 하기 표의 화합물은 실시예 2와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조하였다:

[0928]

30	LCMS: (AA) ES+ 341, 343
31	LCMS: (AA) ES+ 369, 371.

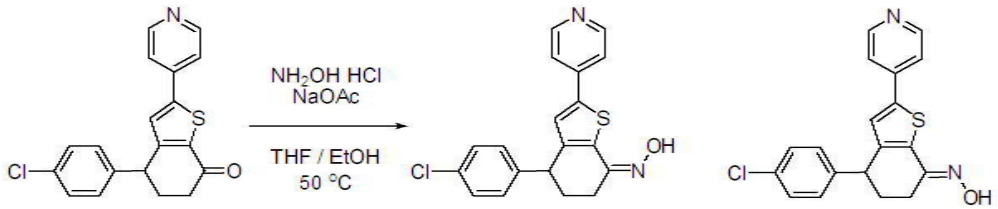
[0929] **실시예 3: 5-(4-클로로페닐)-7-피리딘-4-일-4,5-디히드로-1H-티에노[3,2-g]인다졸 (화합물 12)의 합성**

[0930] 

[0931] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (60 mg, 0.2 mmol)을 배치하고 이후 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (3 mL, 20 mmol)에 현탁시켰다. 혼합물을 6시간 동안 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 아세트산 (5 mL, 90 mmol)에 용해하고 이후 히드라진 수화물 (100 uL, 2 mmol)을 부가하고 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc (50 mL)로 희석하였고 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 50% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표적 화합물을 황색 고체로서 수득하였고 (72 mg), 이것은 약간의 불순물을 포함하고 추가의 정제를 분취용 HPLC에 의해 수행하여 표제 화합물 (30 mg, 50%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0932] LCMS: (FA) ES+ 364, 366; 1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 12.74 (br s, 1H), 8.50-8.52 (m, 2H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H).

[0933] **실시예 4: (7Z)-4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 옥심 (화합물 18)** (다수 이성질체) 및 **(7E)-4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 옥심 (화합물 30)** (소수 이성질체) **의 합성**

[0934] 

[0935] 20 mL 바이알에 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (82 mg, 0.24 mmol)을 배치하고 이후 에탄올 (2 mL) 및 THF (1 mL)에 용해하였다. 상기 혼합물에 히드록실아민 히드로클로라이드 (51.5 mg, 0.741 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (66 mg, 0.80 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 이를 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다.

[0936] 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔여 회-백색 결정질 고체는 E/Z 입체 이성질체의 약 8:1 혼합물이었다. 이들 혼합물을 분취용 HPLC (FA)로 정제하였다. 이들 분리된 이성질체의 입체화학은 결정되지 않았다.

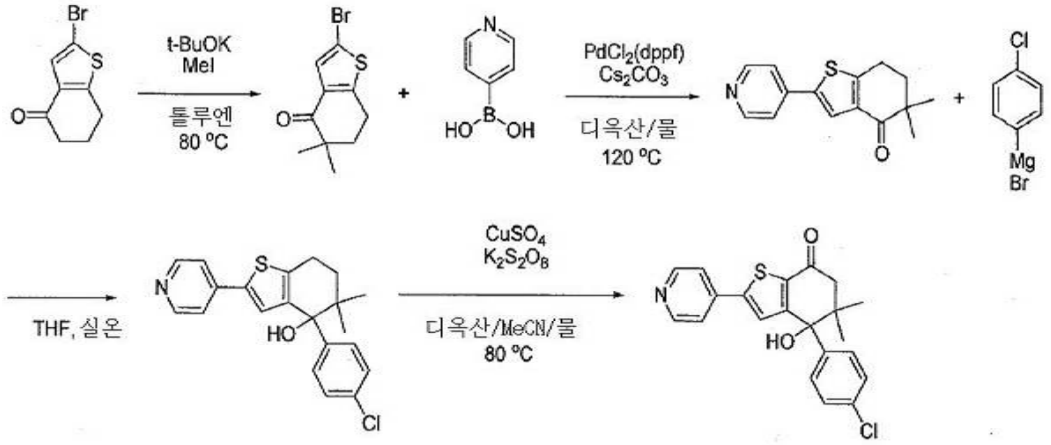
[0937] 더 빠르게 용리되는 다수 이성질체는; 잠정적으로 7Z (18)로 할당되며: (24 mg; 28%), 노란빛 회-백색 결정질

물질이었다. LCMS: (FA) ES+ 355, 357; 1H NMR (400 MHz, , d_6-DMSO) δ ppm 11.82 (br s, 1H), 8.51 (dd, 2H), 7.61 (dd, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H).

[0938] 더 느리게 용리되는 소수 이성질체는; 잠정적으로 7E (30)로 할당되며: (2.4 mg; 2.8%), 무색 결정질 물질이었다.

[0939] LCMS: (FA) ES+ 355, 357; 1H NMR (400 MHz, , d_6-DMSO) δ ppm 11.31 (br s, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 4.20-4.24 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 1H).

[0940] **실시예 5: 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 5) 의 합성**



[0941]

[0942] **단계 1: 2-브로모-5,5-디메틸-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온**

[0943] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (1.21 g, 5.24 mmol)을 배치하고 이후 톨루엔 (30 mL)에 용해하였다. 상기 혼합물에 칼륨 tert-부톡사이드 (1.29 g, 11.5 mmol)를 부가하고 혼합물을 30분간 80℃에서 교반하였다. 상기 혼합물에, 뜨거울 동안 메틸 아이오다이드 (3 mL, 50 mmol)를 부가하고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (30 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 이후 EtOAc (50 mLx 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 이후 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하고 잔사를 0% 내지 30% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (550 mg; 40%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 259, 261; ^{1}H NMR (400 MHz, d-클로로포름) δ ppm 7.32 (s, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.04 (t, 2H), 1.19 (s, 6H).

[0944] **단계 2: 5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온**

[0945] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-브로모-5,5-디메틸-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (550 mg, 2.1 mmol), 피리딘-4-보론산 (326 mg, 2.65 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 디클로로메탄 (96 mg, 0.12 mmol)를 배치하고 이후 1,4-디옥산 (30 mL, 400 mmol)에 현탁시켰다. 상기 혼합물에 세슘 카르보네이트 (3.08 g, 9.45 mmol) 및 물 (20 mL)을 부가하였다. 혼합물을 16시간 동안 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 이를 물 (50 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 수성 상을 EtOAc (50 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 MgSO4 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 30% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (420 mg, 77%)을 무색 결정질 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 258; ^{1}H NMR (400 MHz, d-클로로포름) δ ppm 8.60 (dd, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.24 (s, 6H).

[0946] **단계 3: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올**

[0947] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (380 mg, 1.5 mmol)을 배치하고 이후 테트라하이드로푸란 (30 mL)에 용해하였다. 상기 혼합물에 에테르 내 1 M의 4-클로로페

닐 마그네슘브로마이드(3.5 mL, 3.5 mmol)를 부가하고 이후 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 에테르 내 1 M의 4-클로로페닐 마그네슘브로마이드(2.5 mL, 2.5 mmol)를 부가하고 이후 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 10시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 에테르 내 1 M의 4-클로로페닐 마그네슘브로마이드(5 mL, 5 mmol)를 부가하고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 희석하고, 이를 EtOAc (50 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 30% 내지 100% EtOAc / 헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (530 mg; 97%)을 무색 거품으로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 370, 372; ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 8.48 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H, 0.95 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

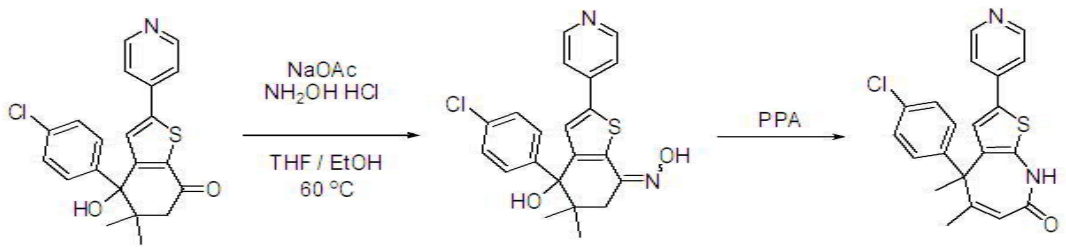
[0948] **단계 4: 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 5)**

[0949] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올 (238 mg, 0.643 mmol)을 배치하고 이후 1,4-디옥산 (7 mL) 및 아세토니트릴 (7 mL)에 용해하였다. 상기 혼합물에 물 (7 mL) 내 칼륨 퍼설페이트 (715 mg, 2.64 mmol)의 갓 제조된 현탁액 및 물 (5 mL) 내 구리(II) 설페이트 5수화물 (675 mg, 2.70 mmol)의 갓 제조된 용액을 부가하였다. 혼합물을 2일간 90 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 수성 상에 pH를 약 10 초과로 조정하기 위해 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (약 20 mL)을 첨가함으로써 염기성화하고, 생성된 푸른빛의 백색 현탁액에, NH_4Cl의 포화 수성 용액 (약 10 mL)을 부가하였다. 생성된 진한 청색 맑은 수성 용액을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다.

[0950] 조합된 유기 상을 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하였고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔여 황색 결정질 고체를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0951] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 고체를 배치하고 이후 메틸렌 클로라이드 (15 mL, 230 mmol)에 용해하였다. 상기 혼합물에 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (294.4 mg, 0.6941 mmol)을 부가하고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물은 현탁액이었다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하고, 이를 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하고 이후 갓 제조된 $NaHSO_3$ (50 mL)의 10% 수성 용액으로 세척하였다. 각각의 수성 상을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하고 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2로 처리하여 결정질 고체를 얻었고, 이를 여과하여 수집하여 표제 화합물 (110 mg; 44%)을 노란빛 회-백색 결정질 고체로서 얻었다. 여액을 30% 내지 100% EtOAc / 헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래 로 정제하였다. 적절한 분획을 농축시키고 이후 잔사를 CH_2Cl_2로부터 재결정화하여 2차 수확으로 표제 화합물 (35 mg; 14%)을 무색 결정질 고체로서 수득하였다. LCMS: (FA) ES+ 384, 386; ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 8.61 (dd, 2H), 7.69 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.39 (br s, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

[0952] **실시예 6: 4-(4-클로로페닐)-4,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,8-디히드로-7H-티에노[2,3-b]아제핀-7-온 (화합물 17) 의 합성**

[0953] 

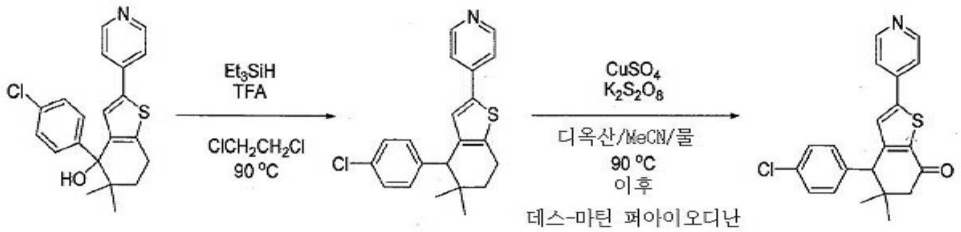
[0954] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (170 mg, 0.44 mmol)을 배치하고 이후 테트라하이드로푸란 (5 mL) 및 에탄올 (5 mL)에 현탁시켰다. 현탁액을 30분간 60℃에서 교반하였다. 생성된 용액에 나트륨 아세테이트 (188 mg, 2.29 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (157 mg, 2.26 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 희석하고, 이를 CH_2Cl_2 (50 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다.

[0955] 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 옥심 (175 mg; 99%)의 입체 이성질체 혼합물을 무색 거품으로서 얻었다. 상기 미정제 물질을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0956] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 상기 제조된 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 옥심의 입체 이성질체 혼합물을 배치하고, 이후 PPA (10.5 g, 43.8 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 4시간 동안 130℃에서 교반하였다.

[0957] 이 기간 도중에, 혼합물을 때때로 손으로 뒤집어 주었다. 상기 혼합물에 뜨거울 동안 분쇄 얼음 (약 30 g)을 부가하고 이후 혼합물을 차가운 5N NaOH (약 20 mL)로 중화시켜 pH를 약 7.0까지 조정하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 이후 CH_2Cl_2 (50 mL x 3) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 10% 내지 80% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (117 mg; 69%)을 노란빛 무정형의 고체로서 수득하였다. LCMS: (FA) ES+ 381, 383; ^{1}H NMR (400 MHz, d-클로로포름) δ ppm 8.58 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

[0958] **실시예 7: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 10) 의 합성**

[0959] 

[0960] **단계 1: 4-[4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘**

[0961] 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올 (240 mg, 0.65 mmol)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 배치하고 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 에 용해하였다. 상기 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL, 10 mmol) 및 트리에틸실란 (1 mL, 6 mmol)을 부가하였다. 생성된 황색 용액을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc (50 mL)로 희석하고 생성된 용액을 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 헥산 내 30% 내지 100% EtOAc로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색 시럽으로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 354, 356; ^{1}H NMR (400 MHz, d-클로로포름) δ ppm 8.49 (dd, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.83-3.00 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

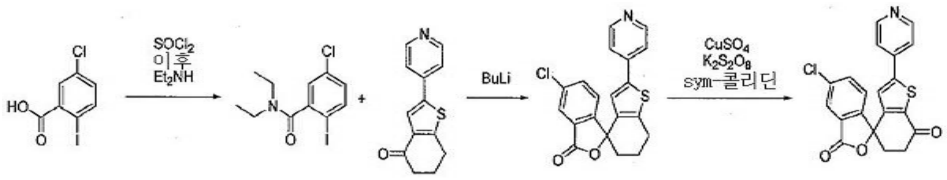
[0962] **단계 2: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (화합물 10)**

[0963] 상기 제조된 4-[4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘 (215 mg, 0.608 mmol)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 배치하고 1,4-디옥산 (5 mL) 및 아세토니트릴 (5 mL)에 용해하였다. 상기 혼합물에 물 (10 mL) 내 구리 (II) 설페이트 5수화물 (672 mg, 2.69 mmol) 및 칼륨 퍼설페이트 (669 mg, 2.47 mmol)의 갓 제조된 용액을 부가하였다. 생성된 푸른빛의 회색 현탁액을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물 (50 mL) 로 세척하였다. 수

성 상을 분리하고 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액을 부가하여 염기성화하고 (약 50 mL, pH 를 약 12까지 조정, 이후 NH_4Cl의 포화 수성 용액으로 처리하였다 (Cu 염을 용해하기 위해 약 50 mL). 생성된 진한 청색 수성 용액을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 $NaHSO_3$ 의 갓 제조된 10% 수성 용액(100 mL) 그 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하고, 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사인, 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-7-올 (240 mg) 및 표제 화합물 (340 mg)의 혼합물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0964] 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-7-올 및 표제 화합물의 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL, 800 mmol)에 용해하고 이후 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (515 mg, 1.22 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL)로 희석하고 이후 $NaHSO_3$의 10% 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 분리하고, $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (약 100 mL)을 부가하여 염기성화하고 이후 DCM (50 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하고 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 헥산 내 30% 내지 100% EtOAc로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 무색 거품으로서 수득하였다 (170 mg; 76%). LCMS: (FA) ES+ 368, 370; ^{1}H NMR (400 MHz, d-클로로포름) δ ppm 8.62 (dd, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0965] **실시예 8: 5-클로로-2'-피리딘-4-일-5',6'-디히드로-3H,7'H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-[1]벤조티오펜]-3,7'-디온 (화합물 14) 의 합성**



[0966]

[0967] **단계 1: 4-[5-클로로-N,N-di에틸-2-아이오도벤즈아미드**

[0968] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-클로로-2-아이오도-벤조산 (2.69 g, 9.52 mmol)을 배치하였다. 톨루엔 (30 mL)을 부가하여 현탁액을 얻었다. 상기 혼합물에 티오닐 클로라이드 (5 mL, 70 mmol)를 부가하고 반응물을 16시간 동안 격렬하게 교반하면서 환류시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔여 황색 오일을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0969] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 5-클로로-2-아이오도벤조일 클로라이드를 배치하였다. 피리딘 (50 mL, 600 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (10 mL, 100 mmol)을 이후 부가하였다. 상기 반응 혼합물에 디에틸아민 (3 mL, 30 mmol)을 부가하고 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 추가의 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해하고 이후 1N HCl (50 mL x 2), 1N NaOH (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물 (1.96 g, 61%)을 밝은 황색 시럽으로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 338, 340; ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 7.86 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 2.91-3.29 (m, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.01 (t, 3H).

[0970] **단계 2: 5-클로로-2'-피리딘-4-일-6',7'-디히드로-3H,5'H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-[1]벤조티오펜]-3-온**

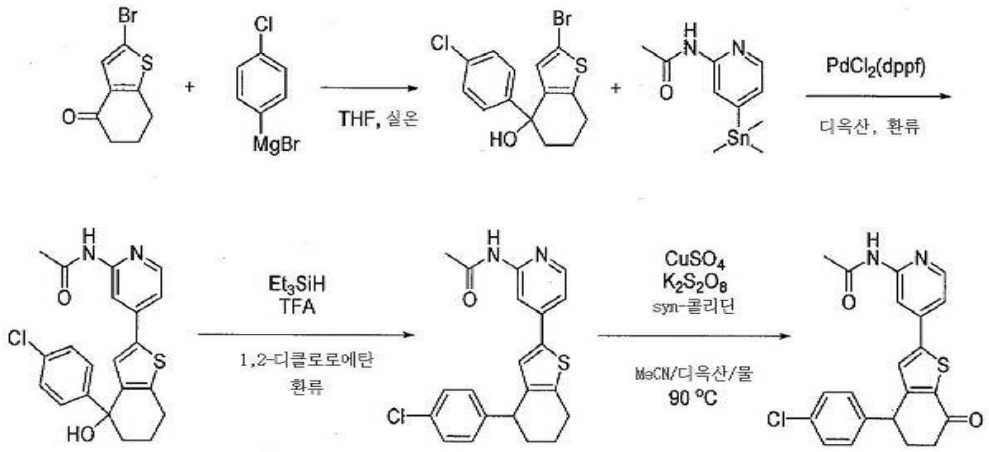
[0971] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-클로로-N,N-디에틸-2-아이오도벤즈아미드 (840 mg, 2.5 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (10 mL)를 배치하였다. 혼합물을 5분간 -78 ℃에서 교반하고 이후 헥산 내 *n*-부틸리튬 (1.6M, 1.8 mL, 2.9 mmol)을 부가하고 혼합물을 추가의 30분간 동일한 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로푸란 (15 mL) 내 2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (445 mg, 1.94 mmol)의 용액을 부가하였다. 혼합물을 추가의 16시간 동안 교반하였고 그 동안 반응 온도를 -78 ℃부터 실온까지 천천히 상승되게 하였다. 반응 혼합물을 이후 4시간 동안 환류시키고, 실온까지 냉각하고 이후 EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을

물 (50 mL) 로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 1N HCl (약 1.21 mL, pH 약 7.0) 를 첨가하여 중화시키고 이후 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 마지막으로, 조합된 조합된 유기 상을 염수 (30 mL) 로 세척하고 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 30% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (550 mg; 77%)을 회-백색 거품으로서 수득하였고, 이것은 소량의 2-피리딘-4-일-1-벤조티오펜-4-올을 불순물로서 포함하였다. 상기 미정제 물질을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: (FA) ES+ 368, 370; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 8.46 (dd, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 3H).

[0972] **단계 3: 4 5-클로로-2'-피리딘-4-일-5',6'-디히드로-3H,7'H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-[1]벤조티오펜]-3,7'-디온 (화합물 14)**

[0973] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-클로로-2'-피리딘-4-일-6',7'-디히드로-3H,5'H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-[1]벤조티오펜]-3-온 (0.714 g, 1.94 mmol) (부산물 포함)을 1,4-디옥산 (20 mL) 및 아세토니트릴 (10 mL)과 함께 배치하였다. 상기 혼합물에 물 (20 mL) 내 칼륨 퍼설페이트 (1.85 g, 6.84 mmol) 및 구리 (II) 설페이트 5수화물 (180 mg, 0.72 mmol)의 현탁액을, 이후 γ-콜리딘 (0.897 mL, 6.79 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 80℃에서 교반하였다. 다시, 상기 혼합물에 물 (20 mL, 1000 mmol) 내 칼륨 퍼설페이트 (1.96 g, 7.25 mmol) 및 구리(II) 설페이트 5수화물 (20 mg, 0.08 mmol)의 현탁액을, 이후 γ-콜리딘 (0.9 mL, 7 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL, 100 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 추가의 16시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 불용성 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하고 수성 상을 여액으로부터 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 HPLC (FA) 로 정제하여 표제 화합물 (22.5 mg; 3%)을 회-백색 결정질 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 382, 384; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 8.59 (dd, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 2.47-3.05 (m, 4H).

[0974] **실시예 9: N-{4-[4-(4-클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(화합물 7) 의 합성**



[0975]

[0976] **단계 1: 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올**

[0977] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (1.9 g, 8.2 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (30 mL)을 배치하였다. 상기 용액에 에테르 (1 M, 8.2 mL, 8.2 mmol) 내 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 부가하고 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 10% NH_4Cl aq (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)을 부가하였다. 혼합물을 10분간 격렬하게 교반하고 이후 수성 상을 폐기하였다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$상에서 건조하고 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하고 잔사를 0% 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리되는 미리-적층한 실리카 겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 g; 85%)을 무색 시럽으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, *d*-클로로포름) δ ppm 7.26-7.29 (m, 4H), 6.56 (s, 1H),

2.68-2.86 (m, 2H), 1.81-2.17 (m, 5H).

[0978] **단계 2: 2 N-{4-[4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드**

[0979] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올 (640 mg, 1.9 mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 N-[4-(트리메틸스탄닐)피리딘-2-일]아세트아미드(925 mg, 3.09 mmol) 및 디클로로메탄과 착물(1:1)을 이룬 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (198 mg, 0.242 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 16시간 동안 격렬하게 교반하면서 환류시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (100 mL)로 희석시켰다. 생성된 용액을 H_2O (50 mL x 2) 로 세척하였다. 조합된 수성 상을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (50 mL) 로 세척하고 MgSO4 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 30% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 표제 화합물 (약 500 mg)을 얻었다. 약 100 mg의 상기 물질을 HPLC (AA) 로 정제하여 순수한 표제 화합물 (74 mg; 10%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 399, 401; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 10.51 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 1H).

[0980] **단계 3: N-{4-[4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드**

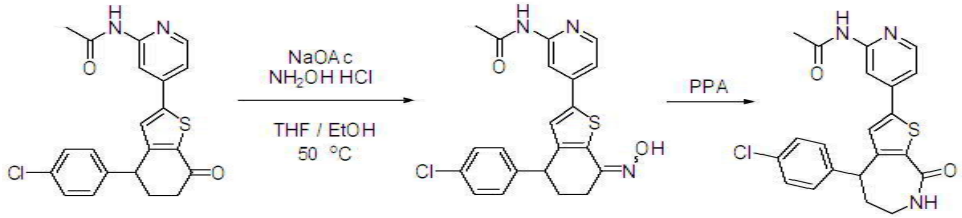
[0981] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 미정제 N-{4-[4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(410 mg, 1.0 mmol) 및 1,2-디클로로에탄 (10 mL)을 배치하였다. 혼합물을 30분간 환류하여 황색 용액을 얻었다. 환류되는 혼합물에 트리에틸실란 (1 mL, 6 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL, 20 mmol)을 부가하고, 환류를 추가의 3시간 동안 지속하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc (50 mL)로 희석하고 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다.

[0982] 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 20% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 58%)을 무색 거품으로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 383, 385; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 10.49 (br s, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.08 (t, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.67-1.88 (m, 4H).

[0983] **단계 4: N-{4-[4-(4-클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(화합물 7)**

[0984] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 N-{4-[4-(4-클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(229.6 mg, 0.5996 mmol), 1,4-디옥산 (15 mL) 및 아세토니트릴 (15 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 물 (30 mL) 내 칼륨 퍼설페이트 (665.0 mg, 2.460 mmol) 및 구리 (II) 설페이트 5수화물 (68.9 mg, 0.276 mmol)의 용액 및 γ-콜리딘 (320 uL, 2.4 mmol)을 부가하였다. 생성된 청-백색 현탁액을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하여 1,4-디옥산 및 아세토니트릴을 제거하였다. 수성 잔사를 EtOAc (50 mL x 2) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 10% $NaHSO_3$ aq (30 mL), $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (30 mL), 암모늄 클로라이드 (30 mL)의 포화 수성 용액으로 세척하고, 무수 MgSO4 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 20% 내지 100% EtOA/헥산으로 용리하는 미리 적층한 실리카 겔 (24 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (95 mg; 40%)을 무색 거품으로서 얻었고, 이를 EtOAc 및 에테르로부터 재결정화하여 무색 결정질 고체를 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 397, 399; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 10.64 (br s, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.39 (dd, 1H), 2.59-2.75 (m, 1H), 2.20-2.52 (m, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0985] **실시예 10: N-{4-[4-(4-클로로페닐)-8-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-티에노[2,3-c]아제핀-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(화합물 1) 의 합성**

[0986] 

[0987] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 N-{4-[4-(4-클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(42 mg, 0.10 mmol)을 에탄올 (5 mL) 및 테트라하이드로푸란 (3 mL)과 함께 배치하였다. 상기 용액에 나트륨 아세테이트 (143.1 mg, 1.744 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (111.8 mg, 1.609 mmol)을 부가하고 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 DCM (50 mL)으로 희석하고 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL) 로 세척하였다. 수성 상을 분리하고 DCM (50 mL) 로 추출하였다.

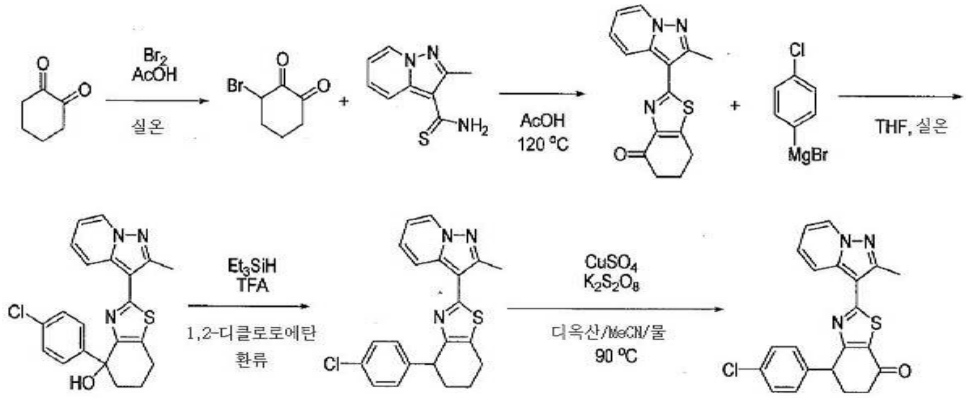
[0988] 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 N-{4-[4-(4-클로로페닐)-7-(히드록시이미노)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드(48 mg; 110%)의 이성질체 혼합물을 회-백색 결정질 고체로서 얻었다. 상기 미정제 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0989] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 N-{4-[(4-(4-클로로페닐)-7-(히드록시이미노)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘-2-일}아세트아미드를 배치하였다. 여기에 PPA (8.5 g, 35 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 16시간 동안 130℃에서 교반하였다. 혼합물을 약 50℃까지 냉각되게 두고 이후 1N NaOH aq (120 mL)을 부가하였다 (pH는 약 10이었다). 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 이후 수성 혼합물을 DCM (50 ml x 3) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 이후 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하였다.

[0990] 생성된 고체를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 배치하고 이후 아세트산 무수물 (5 mL, 50 mmol) 및 황산 (100 uL, 2 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 2시간 동안 100℃에서 교반하고 이후 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다.

[0991] 잔사를 THF (10 mL) 에 용해하고 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (10 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 물 (30 mL)을 부가하고 혼합물을 DCM (30 mL x 3) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질 (20 mg)을 HPLC (AA) 로 정제하여 표제 화합물 (4.7 mg, 11%)을 회-백색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 412, 414; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 10.59 (br s, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.26-8.27 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.16-7.31 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.54 (dd, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.01--2.09 (m, 4H).

[0992] **실시예 11: 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1,3-벤조티아졸-7(4H)-온 (화합물 20) 의 합성**

[0993] 

[0994] **단계 1: 2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6,7-디히드로-1,3-벤조티아졸-4(5H)-온**

[0995] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-시클로헥산디온 (1.32 g, 11.8 mmol) 및 아세트산 (30 mL)을 배치하였다. 상기 용액에 아세트산 (20 mL) 내 브롬 (1.67 g, 10.4 mmol)의 용액을 점적하여 부가하였다. 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보티오아미드 (1.92 g, 10.0 mmol)를 부가하고 생성된 현탁액을 1시간 동안 120℃에서 교반하였다. 30분 후에 현탁액은 맑은 갈색 용액으로 변하였다. 1시간 후에 혼합물을 실온까지 냉각되게 두었고 그 동안 회-백색 고체가 침전되었다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔사를 EtOAc (100 mL) 및 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (100 mL)으로 희석시켰다. 생성된 2-상성 혼합물을 30분간 실온에서 격렬하게 교반하였다. 수성 상을 분리하고 유기 상을 $NaHSO_3$의 10% 수성 용액(50 mL) 그 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL) 으로 세척하였다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc 및 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.0 g; 35%)을 노란빛 회-백색 결정질 고체로서 얻었다. 모액으로부터, 2차 수확으로 표제 화합물 (1.5 g; 53%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 284; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 8.75 (dt, 1H), 8.29 (dt, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.07 (td, 1H), 3.16 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.60 (dd, 2H), 2.14-2.21 (m, 2H).

[0996] **단계 2: 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸**

[0997] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6,7-디히드로-1,3-벤조티아졸-4(5H)-온 (505.1 mg, 1.783 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (50 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 에테르 (1M, 3.0 mL, 3.0 mmol) 내 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드의 용액을 부가하고 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (50 mL) 및 물 (50 mL)을 부가하고 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 미정제 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸-4-올을 노란빛 회-백색 결정질 고체로서 얻었고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

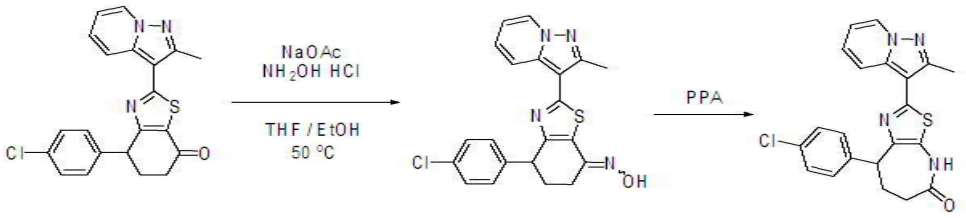
[0998] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸-4-올을 배치하였다. 물질을 1,2-디클로로에탄 (50 mL)에 현탁시키고 현탁액을 60분간 90 ℃에서 교반하였다. 상기 뜨거운 용액에 트리에틸실란 (2 mL, 10 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (3 mL, 40 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 2일간 동일한 온도에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc (100 mL)로 희석시키고 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 30% 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (40 g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (622 mg; 91.8%)을 황색 결정질 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 8.66 (dt, 1H), 7.95 (dt, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 6.96 (td, 1H), 4.27 (t, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.15-2.21 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 3H).

[0999] **단계 3: 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1,3-벤조티아졸-7(4H)-온 (화합물 20)**

[1000] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸 (250 mg, 0.66 mmol)을 1,4-디옥산 (15 mL) 및 아세토니트릴 (15 mL)과 함께 배치하였다. 상기 혼합물에 물 (10 mL) 내 구리 (II) 설페이트 5수화물 (670 mg, 2.7 mmol)의 용액 및 물 (10 mL) 내 칼륨 퍼설페이트 (770 mg, 2.8 mmol)의 용액을 부가하였다. 혼합물을 6시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 불용성 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 셀라이트 패드를 물 및 EtOAc 로 세척하였다. 수성 상을 여액으로부터 분리하고 이후 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 $NaHSO_3$의 10% 수성 용액(50 mL), 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL), 이후 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하고, 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 0% 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 미리-적층한 실리카 겔 (12g) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (100 mg; 40%)을 황색 결정질 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 394, 396; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 8.42 (dt, 1H), 8.15 (dt, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 6.90 (td,

1H), 4.45 (dd, 1H), 2.57-2.75 (m, 5H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H).

[1001] **실시예 12: 8-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4,6,7,8-테트라히드로-5H-[1,3]티아졸로[5,4-b]아제핀-5-온 (화합물 11)의 합성**



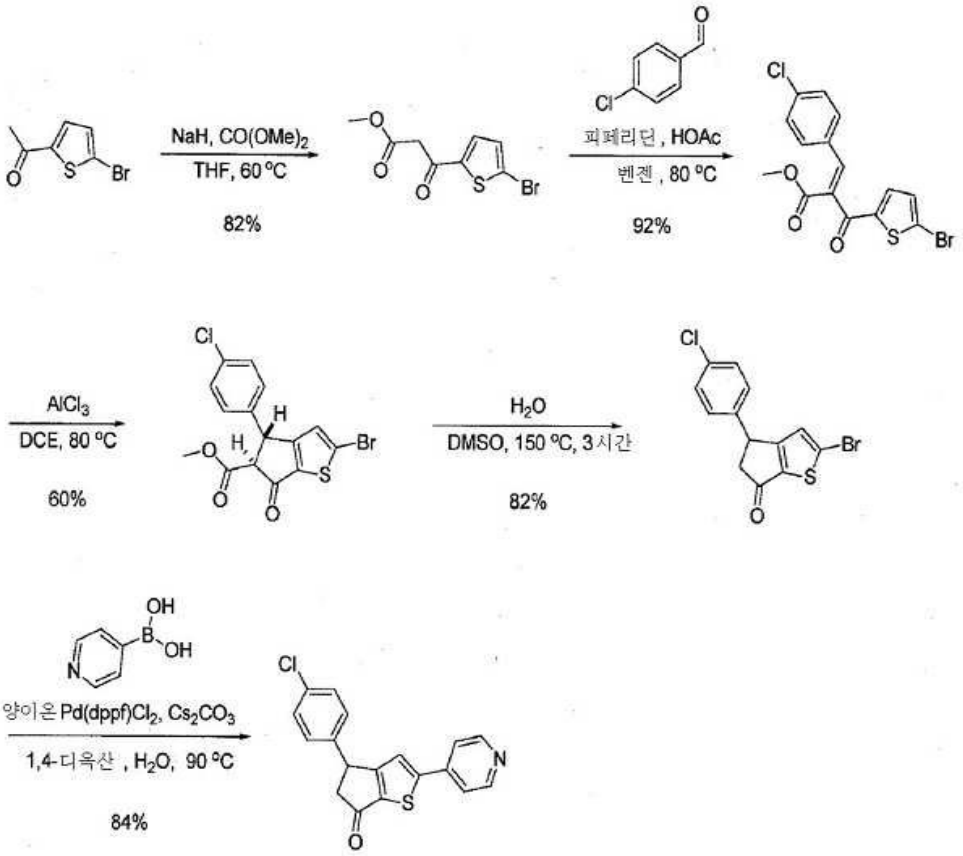
[1002]

[1003] 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내에 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1,3-벤조티아졸-7(4H)-온 (150 mg, 0.38 mmol), 이후 테트라하이드로푸란 (5 mL) 및 에탄올 (5 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 나트륨 아세테이트 (132.7 mg, 1.618 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (120.1 mg, 1.728 mmol)를 부가하고 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 DCM (50 mL)으로 희석하고 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하여 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1,3-벤조티아졸-7(4H)-온 옥심 (150 mg; 96%)의 이성질체 혼합물을 황색 고체로서 얻었다. 상기 미정제 생성물은 본질적으로 순수하였고 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1004] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 미정제 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5,6-디히드로-1,3-벤조티아졸-7(4H)-온 옥심을 배치하고 이후 PPA (10 g, 40 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 2시간 동안 130℃에서 교반하였다. 이 기간 도중에, 혼합물을 때때로 손으로 뒤집어 주었다. 2시간 후에 분쇄 얼음 (약 30 mL)을 상기 뜨거운 혼합물에 부가하고 이를 10분간 교반하였다.

[1005] 혼합물의 색상이 갈색에서 황색으로 변하였다. 상기 혼합물에 1N NaOH aq (약 200 mL) 및 분쇄 얼음 (약 50 mL)을 부가하고 혼합물을 10분간 실온에서 교반하였다. 수성 혼합물을 DCM (50 mL x 3) 로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 농축하여 황색 거품을 얻었고, 이를 HPLC 로 정제하여 표제 화합물 (123 mg; 79%)을 노란빛 회-백색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 409, 411; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ ppm 11.60 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.00 (td, 1H), 4.50 (t, 1H), 2.53-2.66 (m, 5H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H).

[1006] **실시예 13: 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 (화합물 23) 의 합성**



[1007]

[1008] **단계 1: 메틸 3-(5-브로모티오펜-2-일)-3-옥소프로파노에이트의 제조.**

[1009] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란 (250.00 mL, 3082.3 mmol) 내 수소화나트륨 (1.950 g, 48.76 mmol)의 현탁액을 부가하였다. 디메틸 카르보네이트 (8.218 mL, 97.53 mmol)를 부가하고 이후 2-브로모-5-아세틸티오펜 (5.000 g, 24.382 mmol)을 조금씩 나누어 부가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 물 (100.0 mL)을 점적하여 부가함으로써 퀀칭시켰다. 혼합물을 6N HCl (8.00 mL)을 이용하여 pH 2까지 산성화하고 디에틸 에테르 (150.00 mL x3) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 반으로 나누어 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (40g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 25% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (5.547 g, 82%)을 갈색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 263, 265. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 7.87 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

[1010] **단계 2: (Z)-메틸 2-(5-브로모티오펜-2-카르보닐)-3-(4-클로로페닐)아크릴레이트의 제조**

[1011] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 무수 벤젠 (200.0 mL, 2238 mmol) 메틸 3-(5-브로모-2-티에닐)-3-옥소프로파노에이트 (4.402 g, 16.73 mmol), 4-클로로벤즈알데히드 (2.822 g, 20.08 mmol) 및 피페리딘 (0.165 mL, 1.673 mmol)의 용액을 부가하였다. 아세트산 (0.665 mL, 11.712 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 딘-스타르크(Dean-Stark) 트랩 및 수조에 장착하여 92 ℃까지 가열하고 18시간 동안 환류되도록 하였다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 반으로 나누어 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (40g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 40% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (6.26 g, 92 %)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^- 385, 387, 389(dmso-d6, 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 3.71 (s, 3H).

[1012] **단계 3: *trans*-메틸 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트의 제조.**

[1013] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디클로로에탄 (210.0 mL, 2665.4 mmol) 내 메틸 (2Z)-2-[(5-브로모-2-티에닐)카르보닐]-3-(4-클로로페닐)아크릴레이트 (6.26 g, 16.2 mmol)의 용액을 부가하였

다. 알루미늄 트리클로라이드 (2.164 g, 16.23 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (40g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 30% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (3.96 g, 60%)을 갈색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^- 385, 387, 389. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 7.43-7.29 (m, 5H), 4.91 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.71 (s, 3H).

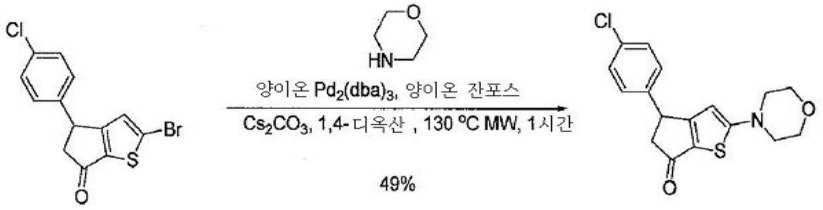
[1014] **단계 4: 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온의 제조.**

[1015] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 디메틸 설폭사이드 (88.393 mL, 1245.6 mmol) 내 메틸 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트 (3.96 g, 10.3 mmol) 의 용액을 부가하였다. 물 (4.420 mL, 245.3 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 150 ℃까지 가열하고 3시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트 (500 mL)의 포화 수성 용액을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (300 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (40g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (2.91 g, 82%)을 갈색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^- 327, 329, 331. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H). 7.24-7.22 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H).

[1016] **단계 5: 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 (화합물 23) 의 제조.**

[1017] 40 mL 바이알에 1,4-디옥산 (8.000 mL, 102.5 mmol) 및 물 (0.800 mL, 44.4 mmol)의 용액 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.150 g, 0.458 mmol) 및 피리딘-4-보론산 (0.105 g, 0.855 mmol)의 용액을 부가하였다. 세슘 카르보네이트 (0.448 g, 1.374 mmol), 이후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (0.045 g, 0.055 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10.0 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.0 mL x3) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.132 g, 84%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 326, 328. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 8.65-8.63 (m, 2H), 7.79 (s, 1H). 7.77-7.76 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.72 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H).

[1018] **실시예 14: 4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 (화합물 28)의 합성**



[1019]

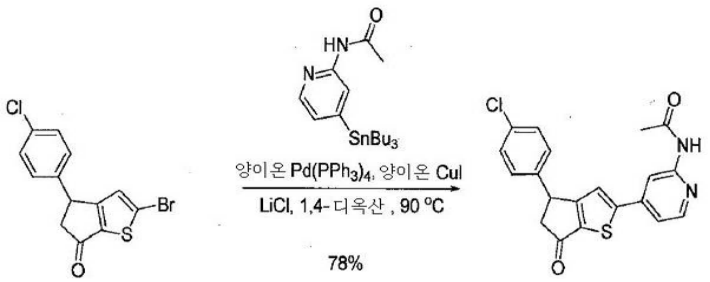
[1020] 10-20 mL 마이크로파 바이알에 무수 1,4-디옥산 (8.00 mL, 102.5 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.150 g, 0.458 mmol) 및 모르폴린 (0.120 mL, 1.374 mmol)의 용액을 부가하고 질소하에 10분간 탈기시켰다. 세슘 카르보네이트 (0.694 g, 2.130 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (0.080 g, 0.137 mmol), 이후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.042 g, 0.046 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 마이크로파를 통해 140 ℃까지 가열하고 1 시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액의 용액(10.0 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.0 mL x3) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.088 g, 49%)을 갈색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 334, 336. ^1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.48 (dd, 1H), 3.69-3.68 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 6H).

[1021] 다음 표의 화합물은 실시예 13 및 14와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

117	LC/MS: (AA) ES+ 352, 354
119	LC/MS: (AA) ES+ 350
145	LC/MS: (AA) ES+ 334, 336
158	LC/MS: (AA) ES+ 364, 366
171	LC/MS: (AA) ES+ 368, 370, 372
183	LC/MS: (AA) ES+ 351
186	LC/MS: (FA) ES+ 334, 336

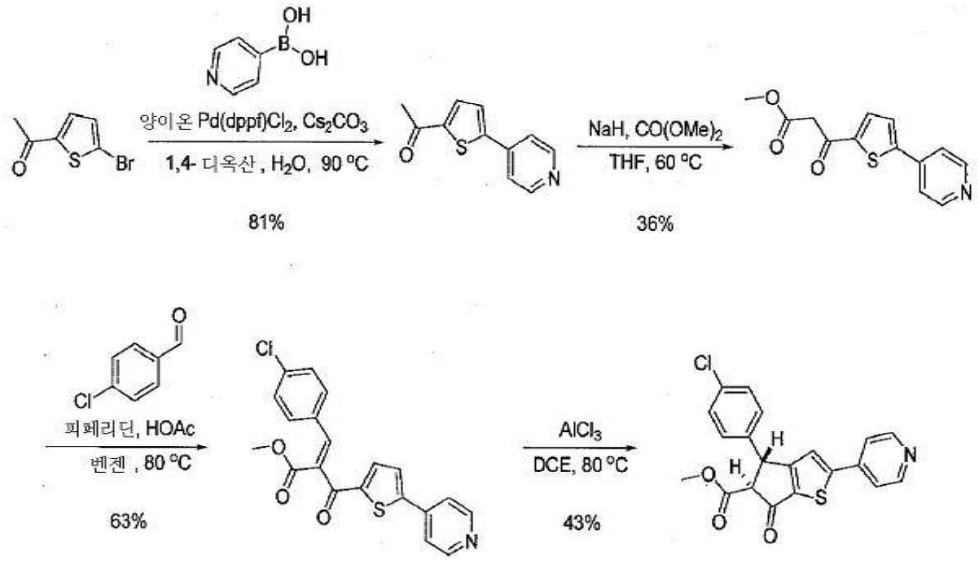
[1022]

[1023] **실시예 15: N-(4-(4-(4-클로로페닐)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드(화합물 16)의 합성**

[1024] 

[1025] 20 mL 바이알에 무수 1,4-디옥산 (2.00 mL, 25.63 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.046 g, 0.141 mmol) 및 N-[4-(트리메틸스탄닐)피리딘-2-일]아세트아미드(0.063 g, 0.211 mmol)의 용액을 부가하고 10분간 탈기시켰다. 리튬 클로라이드 (0.018 g, 0.42 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (0.008 g, 0.043 mmol), 이후 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.008 g, 0.007 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액(2.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (2.00 mL x3) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.044 g, 78%)을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 383, 385. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 10.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.72 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H).

[1026] **실시예 16: *trans*-메틸 4-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트 (화합물 29)의 합성**



[1027]

[1028] **단계 1: 1-(5-(피리딘-4-일)티오펜-2-일)에타논의 제조.**

[1029] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,4-디옥산 (20.00 mL, 256.3 mmol) 및 물 (4.00 mL, 222 mmol)의 용액 내 2-브로모-5-아세틸티오펜 (0.500 g, 2.438 mmol) 및 피리딘-4-보론산 (0.560 g, 4.555 mmol)의 용액을 부가하였다. 세슘 카르보네이트 (2.383 g, 7.314 mmol), 이후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (0.2407 g, 0.293 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 공기 냉각기에 장착하고 90 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액(10.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.00 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (24g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.423 g, 81%)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 204. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 8.65-8.64 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76-7.75 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

[1030] **단계 2: 메틸 3-옥소-3-(5-(피리딘-4-일)티오펜-2-일)프로파노에이트의 제조**

[1031] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란 (16.000 mL, 197.26 mmol) 내 수소화나트륨 (0.1574 g, 3.936 mmol)의 현탁액을 부가하였다. 디메틸 카르보네이트 (0.663 mL, 7.872 mmol)를 부가하고 이후 1-(5-피리딘-4-일-2-티에닐)에타논 (0.400 g, 1.968 mmol)을 조금씩 나누어 부가하였다. 적색 반응 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 물 (5.00 mL)을 점적하여 첨가함으로써 퀀칭하였다. 혼합물을 암모늄 클로라이드의 포화 수성 용액 (10.00 mL)을 첨가하여 pH 7까지 중화하고 EtOAc (70.00 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOH 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.197 g, 36%)을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 262. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 8.67-8.65 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.78-7.77 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

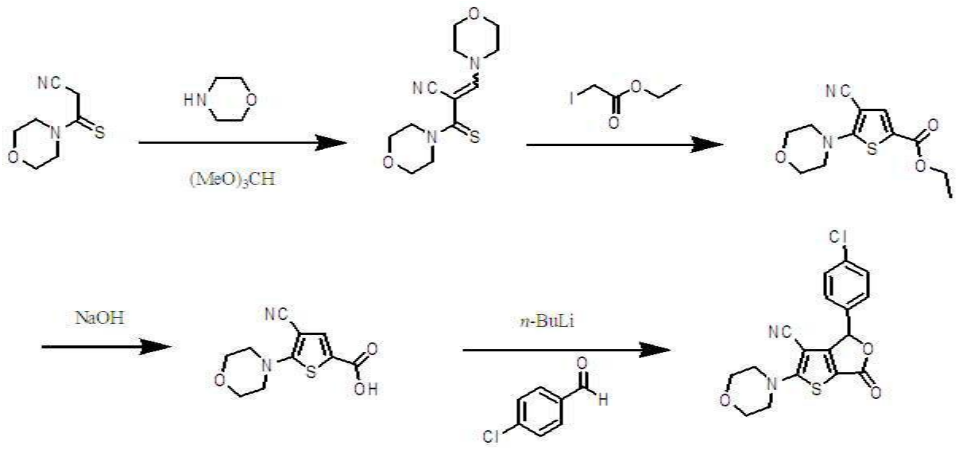
[1032] **단계 3: (Z)-메틸 3-(4-클로로페닐)-2-(5-(피리딘-4-일)티오펜-2-카르보닐)아크릴레이트의 제조**

[1033] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 무수 벤젠 (10.00 mL, 111.9 mmol) 내 메틸 3-옥소-3-(5-피리딘-4-일-2-티에닐) 프로파노에이트 (0.150 g, 0.574 mmol), 4-클로로벤즈알데히드 (0.097 g, 0.689 mmol) 및 피페리딘 (0.006 mL, 0.057 mmol)의 용액을 부가하였다. 아세트산 (0.023 mL, 0.401 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 딘-스타르크 (Dean-Stark) 트랩 및 수조에 장착시키고 92 ℃까지 가열하고 18시간 동안 환류되도록 하였다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.145 g, 63%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES^+ 384, 386. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 8.66-8.65 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.84-7.75 (m, 4H), 7.47-7.46 (m, 4H), 3.76 (s, 3H).

[1034] **단계 4: *trans*- 메틸 4-(4-클로로페닐)-6-옥소-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트 (화합물 29)의 제조**

[1035] 20 mL 바이알에 1,2-디클로로에탄 (4.000 mL, 50.77 mmol) 내 메틸 (2Z)-3-(4-클로로페닐)-2-[(5-피리딘-4-일-2-티에닐)카르보닐]아크릴레이트 (0.049 g, 0.128 mmol)의 용액을 부가하였다. 알루미늄 트리클로라이드 (0.0340 g, 0.255 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 80 ℃까지 가열하고 2일간 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (5.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.00 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 100% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 표제 화합물 (0.022 g, 43%)을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES+ 384, 386. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): δ 8.66-8.65 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 4H), 4.96 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.72 (s, 3H).

[1036] **실시예 17: 4-(4-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-6-옥소-4,6-디히드로티에노[2,3-*c*]푸란-3-카르보니트릴 (화합물 3)의 합성**



[1037]

[1038] **단계 1: 3-모르폴린-4-일-2-(모르폴린-4-일카르보노티오일)아크릴로니트릴**

[1039] 트리에틸오르소포르메이트 (0.245 mL, 1.48 mmol) 내 3-모르폴린-4-일-3-티옥소프로판니트릴 (0.1 g, 0.59 mmol)의 용액에 모르폴린 (0.064 mL, 0.73 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사로 150℃에서 10분간 처리하였다. 반응 혼합물을 생성물이 침전될 때까지 작은 부피까지 농축하였다. 침전물을 여과해내고, MeOH 및 헥산으로 세척하여 표제 화합물 (0.13 g, 83 %)을 얻었다. LCMS: (AA) ES^+ 268.2. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 3.96 (m, 4H) 및 3.67-3.78 (m, 12H).

[1040] **단계 2: 에틸 4-시아노-5-모르폴린-4-일티오펜-2-카르복실레이트**

[1041] ACN (0.55 mL) 내 3-모르폴린-4-일-2-(모르폴린-4-일카르보노티오일)아크릴로니트릴 (0.07 g, 0.26 mmol), 에틸 아이오도아세테이트 (0.034 mL, 0.29 mmol) 및 DIPEA (0.091 mL, 0.52 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사로 120℃에서 10분간 처리하였다. 냉각시 형성된 결정을 여과하고, 차가운 MeOH 및 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물 (0.06 g, 87 %)을 얻었다. LCMS: (AA) ES^+ 267.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.85-3.87 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 4H) 및 1.34 (t, 3H).

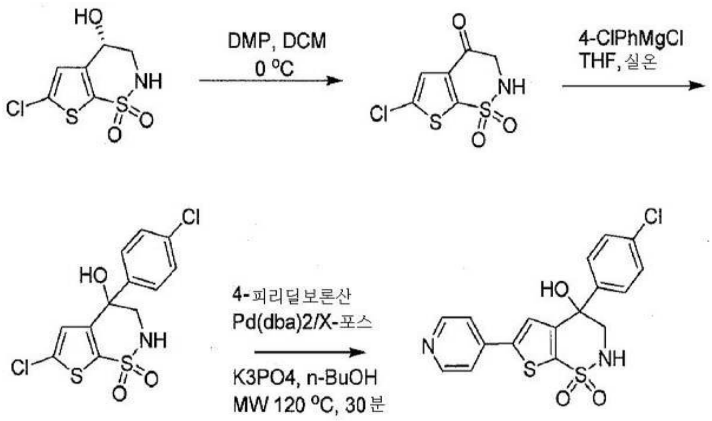
[1042] **단계 3: 4-시아노-5-모르폴린-4-일티오펜-2-카르복실산**

[1043] THF/MeOH/물 (3:1:1) (5 mL) 내 에틸 4-시아노-5-모르폴린-4-일티오펜-2-카르복실레이트 (0.06 g, 0.23 mmol)의 용액에 수산화 나트륨 (0.095 g, 2.3 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반되게 두고 농축하였다. 잔사를 1N HCl을 이용하여 pH 1-2까지 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 조합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물 (0.048 g, 88 %)을 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 239.1. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.67 (s, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H) 및 3.52-3.55 (m, 4H).

[1044] **단계 4: 4-(4-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일-6-옥소-4,6-디히드로티에노[2,3-*c*]푸란-3-카르보니트릴 (화합물 3)**

[1045] 무수 THF (1.5 mL) 내 4-시아노-5-모르폴린-4-일티오펜-2-카르복실산 (0.1 g, 0.42 mmol)의 용액을 -70℃까지 냉각시켰다. 상기 냉각된 용액에 헥산(0.672 mL, 1.68 mmol) 내 n-부틸 리튬의 2.5 M 용액을 질소하에서 점적하여 부가하였다. 생성된 용액을 -70℃에서 2시간 동안 교반하고 4-클로로벤즈알데히드 (0.142 mL, 1.26 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 추가의 2시간 동안 교반하고 물로 퀀칭하였다. 혼합물을 작은 부피까지 농축하고 수성 잔사를 EtOAc로 세척하였다. 수성 용액을 분리하고, 1N HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 조합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 상기 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.020 g, 13%)을 얻었다, LCMS: (FA) ES+ 361, 363. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.54 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.65 - 3.60 (m, 4H)

[1046] **실시예 18: 4-(4-클로로페닐)-6-피리딘-4-일-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (화합물 26)의 합성**

[1047] 

[1048] **단계 1: 6-클로로-2,3-디히드로-4H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드**

[1049] (4-*S*)-6-클로로-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (1.50 g, 6.26 mmol; Waterstone Technology에서 구입)를 DCM (100 mL)에 현탁시키고 현탁액을 0 ℃로 냉각하였다. 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (3.54 g, 8.34 mmol)을 부가하고 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 시점에, TLC는 거의 완전한 전환을 표시하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)로 퀀칭시키고 DCM (3 x 50 mL)로 추출하였다. DCM 층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여(80g Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 헥산 내 5% EA 내지 헥산 내 50% EA 구배) 표제 화합물 (0.82 g, 53%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES$^-$ 236, 238. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.06 (t, J = 7.05, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.27 (d, J = 7.05 Hz, 2 H).

[1050] **단계 2: 6-클로로-4-(4-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드**

[1051] 6-클로로-2,3-디히드로-4H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (0.820 g, 3.45 mmol)를 THF (31 mL)에 용해하고 에테르 (8.2 mL, 8.2 mmol) 내 1 M의 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 부가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 시점에, TLC가 양호한 전환을 표시하였다. 반응을 포화 $NaHCO_3$ (20 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EA (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO4로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 헥산 내 10% EA 내지 헥산 내 40% EA 구배) 생성물 (0.34 g, 26%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES- 348, 350, 352. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.41 (dd, J = 8.75, 5.76 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H).

[1052] **단계 3: 4-(4-클로로페닐)-6-피리딘-4-일-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (화합물 26)**

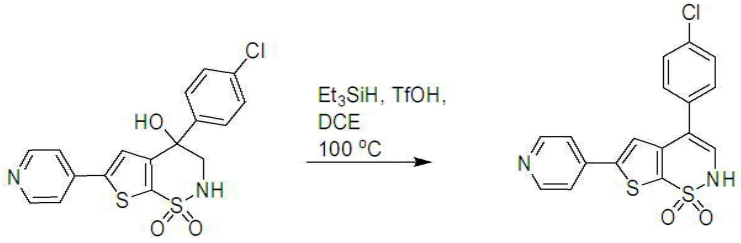
[1053] 6-클로로-4-(4-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (0.180 g, 0.514 mmol), 피리딘-4-보론산 (0.126 g, 1.03 mmol), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (0.0296 g, 0.0514 mmol),

2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (0.0980 g, 0.206 mmol) 및 칼륨 포스페이트 (0.327 g, 1.54 mmol)를 마이크로파 바이알에 조합하고 아르곤으로 세정하였다. 1-부탄올 (10 mL)을 부가하고 반응을 150 와트에서, 120℃로 30분간 마이크로파 조사하였다. LCMS는 커플링의 생성물을 표시하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (40g Analogix 컬럼, 25분에 걸쳐 헥산 내 10% EA 내지 헥산 내 100% EA 구배) 표제 화합물 (110 mg, 52%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 393, 395. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.59 (dd, J = 4.54, 1.64 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 0.94 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.52, 1.68 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 2H).

[1054] **단계 4: 화합물 2와 9로의 에난티오머 분리.**

[1055] 라세미 4-(4-클로로페닐)-6-피리딘-4-일-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진- 4-올 1,1-디옥사이드를 75/25/0.1 헥산 - EtOH - DEA 혼합물을 이용하여 Chiralpak OJ 4.6x250 컬럼 상에서 에난티오머로 분리하였다. 빠르게 이동하는 에난티오머 (21.8 분)는 임의로 (R)로 할당하였고, 느리게 이동하는 에난티오머 (30.2 분)는 임의로 (S)로 할당하였다.

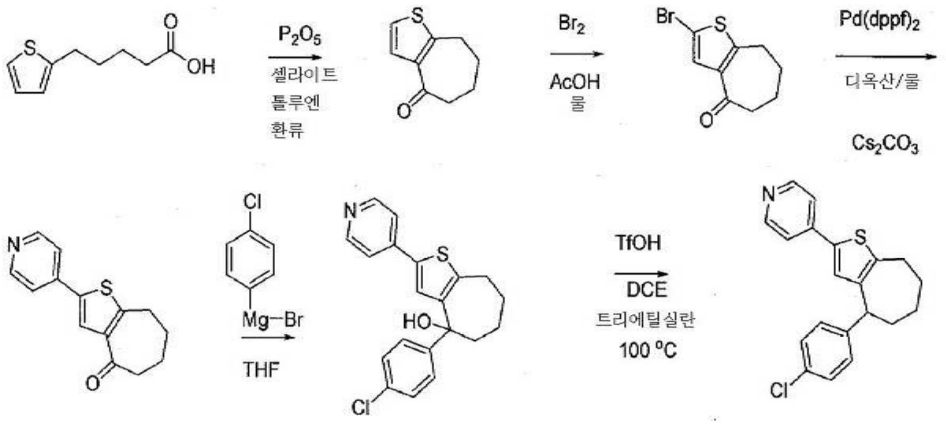
[1056] **실시예 19: 4-(4-클로로페닐)-6-피리딘-4-일-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진 1,1-디옥사이드 (화합물 27)의 합성**



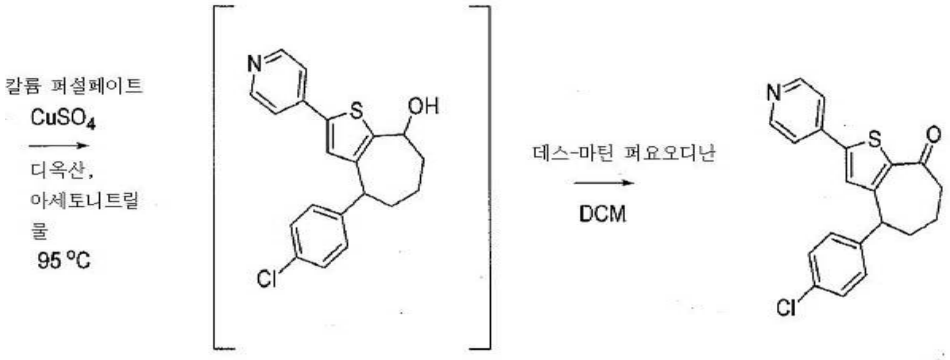
[1057]

[1058] 4-(4-클로로페닐)-6-피리딘-4-일-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (25 mg, 0.064 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (1.0 mL) 및 트리에틸실란 (0.1016 mL, 0.6363 mmol)에 현탁시키고 트리플루오로메탄설폰산 (0.02815 mL, 0.3182 mmol)을 압력 튜브에 부가하고 생성된 노란빛 용액을 90 ℃로 밤새 가열하였다. 이 시점에, LCMS는 주로 소거의 생성물을 표시하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 고체 $NaHCO_3$ (20 mg)를 부가하고, 혼합물을 여과하고 여액을 실리카 겔 (1 g) 상에 흡수시켰다. 물질을 DCM 내지 DCM 내 10% MeOH를 이용하여 10분에 걸쳐 ISCO 로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 42%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 375, 377. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.63 (dd, J = 4.60, 1.62 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 4.58, 1.63 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 4H), 7.06 (s, 1H).

[1059] **실시예 20: 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로헵타[b]티오펜-8-온 (화합물 19)의 합성.**



[1060]



[1061]

[1062] **단계 1: 5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-온의 제조.**

[1063] 톨루엔 (338 mL, 3170 mmol) 내 5-(2-티에닐)펜타노산 (8.9 g, 48.0 mmol), 포스포러스 펜톡사이드 (24.7 g, 86.9 mmol) 및 셀라이트 (16.0 g)의 혼합물을 환류 온도까지 2시간 동안 가열하였다. 생성된 흑색 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 여과하였다. 고체 케이크를 에틸 아세테이트로 충분히 세척하고 이후 여액을 포화 NaHCO3로 세척하였고, MgSO4 상에서 건조하고, 농축하고 고진공 하에 건조시켜 6.0 g 생성물을 갈색 오일로서 얻었다 (74.0% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 167. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.42 (d, *J* = 5.3 , 2H), 6.98-7.00 (d, *J* = 5.3, 2H), 3.0-3.12 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 1.85-2.0 (m, 4H).

[1064] **단계 2: 2-브로모-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-온의 제조.**

[1065] -5℃에서 물 (23.0 mL, 1200 mmol) 및 아세트산 (23.0 mL, 4000 mmol) 내 5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-온 (4.96 g, 29.8 mmol)의 용액에 아세트산 (3.2 mL, 56 mmol) 내 브롬 (1.6 mL, 31 mmol)의 용액을 점적하고 부가하고 반응 혼합물을 -5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 나트륨 아세테이트 내로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)를 부가하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x10mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO4상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 고진공 하에 건조시켜 7.3 g 생성물을 갈색빛 고체로서 얻었다 (99.0% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 246. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.36 (br s, 1H), 2.98-3.0 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 1.85-2.0 (m, 4H).

[1066] **단계 3: [2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-온의 제조.**

[1067] 압력 튜브에 2-브로모-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-온 (2.15 g, 8.77 mmol), 1,4-디옥산 (54.8 mL, 702 mmol), 피리딘-4-보론산 (1.40 g, 11.4 mmol), 세슘 카르보네이트 (8.50 g, 26.0 mmol), 디클로로메탄과 착물(1:1)을 이룬 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (380 mg, 0.460 mmol) 및 물 (7.90 mL, 439 mmol)을 부가하였다. 튜브를 밀봉하고 혼합물을 110 ℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 에틸 아세테이트 (15mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고 분리 깔대기에 옮겼다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고 이후 무수 MgSO4 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여액을 농축하고 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100 % EA/DCM로 용리) 표제 화합물을 황색 거품으로서 얻었다 (1.44 g, 68% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 244. ^1H NMR (300 MHz, *DMSO-d6*) δ: 8.55-8.57 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.91-7.92 (br s, 1H), 7.62-7.64 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 4H).

[1068] **단계 4: 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-올의 제조.**

[1069] 테트라하이드로푸란 (30.0 mL, 400 mmol) 내 [2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-온 (1.44 g, 5.92 mmol)의 용액에, 에테르 (1M, 8.00 mL, 8.00 mmol) 내 4-클로로페닐 마그네슘 브로마이드를 부가하고 혼합물을 40분간 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)를 부가하였다. 생성된 이상성 혼합물을 격렬하게 15분간 교반하고 이후 유기 층을 분리하였다. 유기 상을 염수 (10 mL) 로 세척하였고 이후 무수 MgSO4 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100 % 에틸 아세테이

트/디클로로메탄으로 용리) 표제 화합물을 황색 거품으로서 얻었다 (1.76 g, 83.6% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 356. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ: 8.47-8.57 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 5.88-5.90 (br s, 1H), 2.86-3.0 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 1H).

[1070] **단계 5: 4-[4-(4-클로로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티엔-2-일]피리딘의 제조.**

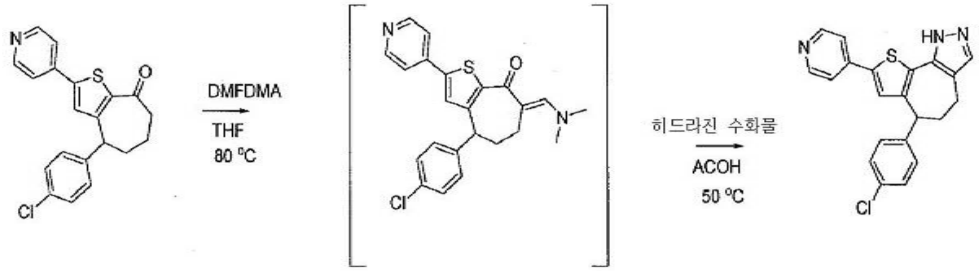
[1071] 1,2-디클로로에탄 (11.0 mL, 140 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-올 (745.8 mg, 2.10 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (3.35 mL, 20.9 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산 (0.927 mL, 10.5 mmol)을 부가하고 생성된 붉은 빛의 용액을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 포화 NaHCO3 용액을 부가함으로써 pH 7까지 중성화하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100 % EA/DCM로 용리) 표제 화합물을 백색 거품으로서 얻었다 (587.4 mg, 95% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 354. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ: 8.45-8.49 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.16-7.20 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10-7.12 (br s, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 2.75-3.0 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H).

[1072] **단계 6: 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로헵타[b]티오펜-8-온 (화합물 19)의 제조.**

[1073] 1,4-디옥산 (52.0 mL, 670 mmol), 아세토니트릴 (52.0 mL, 1000.0 mmol) 및 물 (56.0 mL, 3120 mmol) 내 4-[4-(4-클로로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티엔-2-일]피리딘 (2.20g, 6.50 mmol)의 용액에 구리 (II) 설페이트 5수화물 (6.46 g, 25.9 mmol) 및 칼륨 퍼설페이트 (6.99 g, 25.9 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 95℃에서 교반하고 그 동안 황-녹빛의 현탁액을 수득하였고 반응물의 청색 색상이 사라졌다.

[1074] 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이설파이트로 퀀칭시키고 이후 실온까지 냉각하고 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액의 pH를 포화 NaHCO3 용액을 첨가하여 9까지 조정하고 유기 층을 분리하였다. 수성 층에 포화 NH4Cl 용액 (5 mL)을 부가하고 이를 이후 DCM (3x20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔사인, 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-8-올 (3.17 g, 8.30 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (1217 mL, 580 mmol)에 용해하고 데스-마틴 (Dess-Martin) 퍼아이오디난 (3.9 g, 9.20 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO3를 첨가함으로서 pH ~7까지 중화시키고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (3x20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 MgSO4상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100 % EA/헥산으로 용리) 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (1.34 g, 50% 수율). LCMS: (AA) ES^+, 354. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ: 8.51-8.54 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.51-7.54 (dd, *J* = 1.5 Hz, J= 4.5 Hz, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.15-7.17 (br s, 2H), 7.13-7.14 (br s, 1H), 4.26-4.31(m, 1H), 3.10-3.28 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 2H).

[1075] **실시예 21: 6-(4-클로로페닐)-8-피리딘-4-일-1,4,5,6-테트라히드로티에노[3',2':6,7]시클로헵타[1,2-c]피라졸 (화합물 6)의 합성**

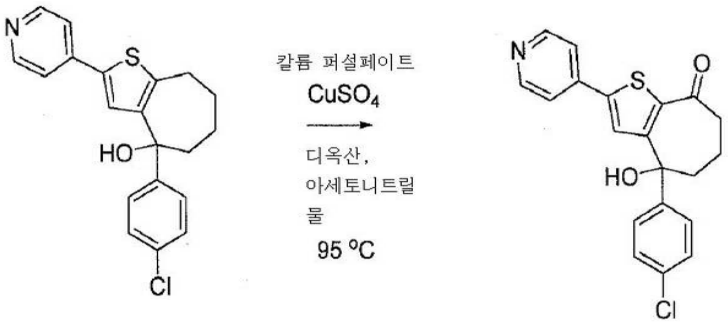


[1076]

[1077] 테트라하이드로푸란 (9.27 mL, 114 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로

헵타[b]티오펜-8-온 (81.5 mg, 0.230 mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (0.514 mL, 3.87 mmol)의 용액을 아르곤 하에서 6시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사 (81.0 mg, 0.212 mmol), (7E)-4-(4-클로로페닐)-7-[(디메틸아미노)메틸렌]-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로헵타 티오펜-8-온을 아세트산 (6.55 mL, 115 mmol) 에 용해하고 이후 히드라진 수화물 (0.112 mL, 2.30 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 감압하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (5 mL), 이후 염수 (5 mL)로 세척하고, 이후 무수 MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 7.4 mg 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (9.0% 수율). LCMS: (AA) ES^+, 378. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ: 12.8 (br s, 1H), 8.49-8.52 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.53-7.55 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.04-7.08 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.0-2.10 (m, 1H).

[1078] **실시예 22: 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로헵타[b]티오펜-8-온 (화합물 15)의 합성.**

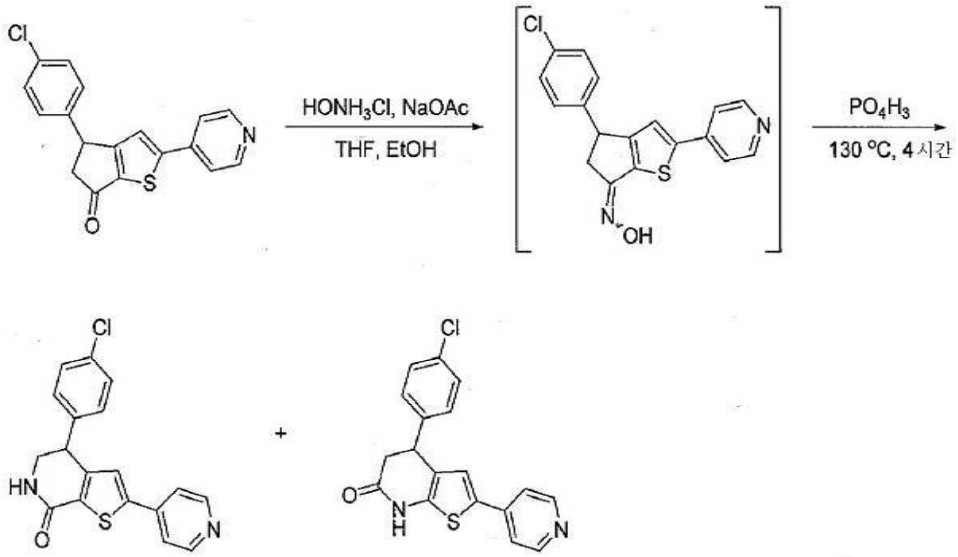


[1079]

[1080] 1,4-디옥산 (3.0 mL, 38.0 mmol), 아세토니트릴 (3.0 mL, 57 mmol) 및 물 (2 mL, 100 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-4-올 (46.3 mg, 0.130 mmol)의 용액에 구리 (II) 설페이트 5수화물 (145.0 mg, 0.580 mmol) 및 칼륨 퍼설페이트 (180.0 mg, 0.666 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90 ℃에서 교반하고 그 동안 황-녹색 현탁액을 얻었고 반응물의 청색 색상이 사라졌다.

[1081] 반응물을 포화 나트륨 바이설파이트로 퀀칭하고, 실온까지 냉각하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액의 pH를 포화 NaHCO3를 첨가함으로써 9까지 조정하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층에 포화 NH4Cl을 부가하고 이후 이를 DCM (10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 MgSO4상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔사를 분취용 HPLC 로 정제하여 4.5 mg 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (8.0% 수율). LCMS: (AA) ES^+, 370. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ: 8.55-8.65 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.40-7.44 (br s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.36-6.38 (br s, 1H), 2.75-2.85(m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.90-2.0 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 1H).

[1082] **실시예 23: 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 156) 및 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (화합물 182)의 합성**

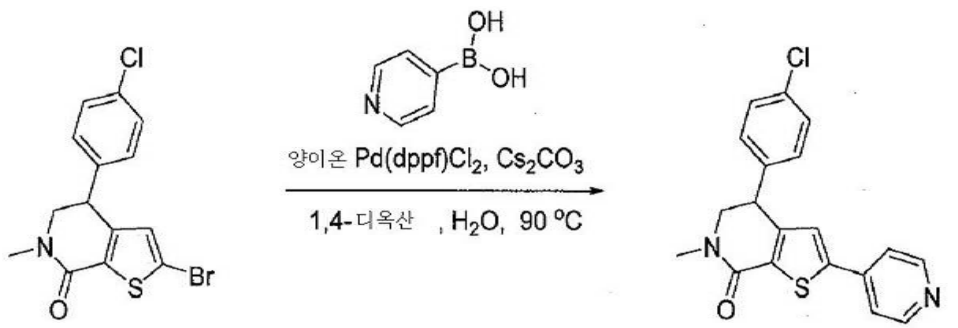


[1083]

[1084] **단계 1, 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 및 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온의 제조.**

[1085] 20 mL 바이알에 테트라하이드로푸란 (1.00 mL, 12.3 mmol) 및 에탄올 (1.00 mL, 17.1 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.0200 g, 0.0614 mmol)의 용액을 부가하였다. 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.0214 g, 0.308 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (0.0246 g, 0.300 mmol)를 부가하고 생성된 황색 현탁액을 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (1.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. EtOAc (1.00 mL)를 부가하고 혼합물을 30분간 격렬하게 교반하였다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc (10.00 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. 20 mL 바이알에 미정제 (6Z)-4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 옥심을 채웠다. 폴리인산 (0.8600 g, 3.584 mmol)을 부가하고 혼합물을 130 ℃까지 가열하고 4시간 동안 교반되게 두었다. 흑색 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 물 (20.0 mL)로 희석하였다. 혼합물을 K_2CO_3 (8.0 g)를 조금씩 나누어 부가함으로써 pH 9까지 염기성화하였다. 혼합물을 EtOAc (10.00 mL x3)로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 분취용 HPLC를 이용하여 정제하여 생성물을 얻었다. 피크 1, RT 7.73 분 = 백색 고체로서 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.0040 g, 18.0%). LC/MS (AA) ES+ 341, 343. 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.60-8.58 (2H, m), 7.94 (1H, br s), 7.69-7.68 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.43-7.41 (2H, m), 7.28-7.26 (2H, m), 4.42 (1H, J = 4.00 Hz, t), 3.80-3.75 (1H, m), 3.53-3.48 (1H, m). 피크 2, RT 7.90 분 = 백색 고체로서 4-(4-클로로페닐)-2-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로티에노[2,3-b]피리딘-6(7H)-온 (0.0030 g, 14.0%). LC/MS (AA) ES+ 341, 343, 344. 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.62-8.61 (2H, m), 8.31 (1H, br s), 7.71 (1H, s), 7.68-7.67 (2H, m), 7.42-7.41 (4H, m), 4.95 (1H, J = 6.40, 2.40 Hz, dt), 3.30-3.27 (1H, m), 3.06-3.00 (1H, m).

[1086] **실시예 24: 4-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 163)의 합성**

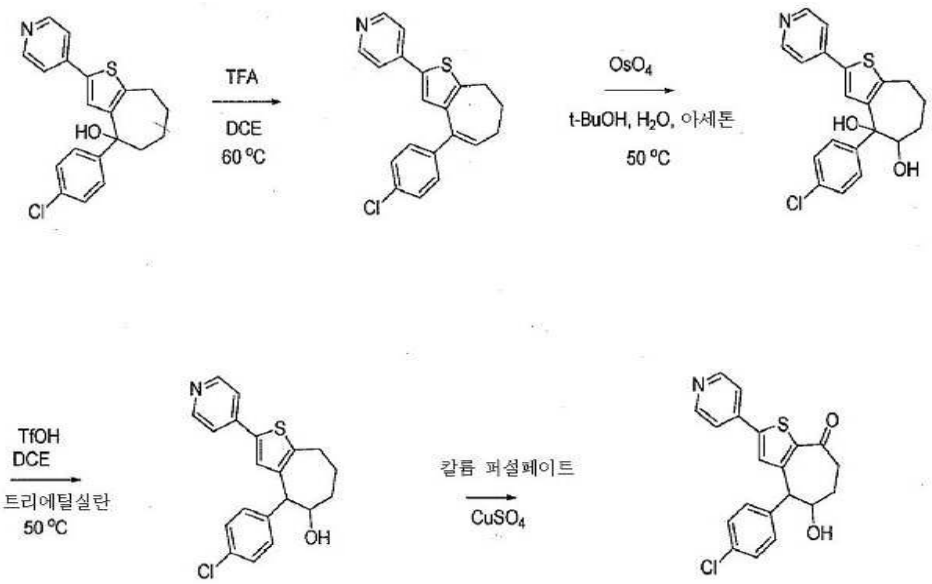


[1087]

[1088] **단계 1, 4-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1089] 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-6-메틸-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.0400 g, 0.112 mmol) 및 피리딘-4-보론산 (0.02575 g, 0.2095 mmol)을 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.2 mL)의 혼합물에 용해하였다. 세슘 카르보네이트 (0.1096 g, 0.3364 mmol), 이후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (0.0111 g, 0.0134 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.00 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 분취용 HPLC 를 이용하여 정제하여 생성물 (0.0080 g, 19.0%)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES+ 355, 357, 358, 359. 1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.59-8.58 (2H, m), 7.69-7.67 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.44-7.42 (2H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 5.00 (1H, J = 6.40, Hz, t), 3.95-3.91 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.50 (3H, s).

[1090] **실시예 25: 4-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로헵타[b]티오펜-8-온 (화합물 210)의 합성**



[1091]

[1092] **단계 1, 4-[4-(4-클로로페닐)-7,8-디히드로-6H-시클로헵타[b]티엔-2-일]피리딘의 제조.**

[1093] 1,2-디클로로에탄 (6.0 mL,76 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타티오펜-4-올 (500.0 mg, 1.405 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.082 mL,14.05 mmol)을 0℃에서 부가하고, 생성된 갈색빛 용액을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고, 용매를 증발시키고, 포화 $NaHCO_3$ (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 부가하고, 혼합물을 30분간 교반하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x5 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100% EA/DCM로 용리) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (428.7 mg, 91.2% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 338/340. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 6.49 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 - 2.07 (m, 4H).

[1094] **단계 2, 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타티오펜-4,5-디올의 제조.**

[1095] tert-부틸 알코올 (2.06 mL, 21.5 mmol) 내 4-[4-(4-클로로페닐)-7,8-디히드로-6H-시클로헵타[b]티엔-2-일]피리딘 (304.0 mg, 0.899 mmol)의 용액에 물 (3.43 mL) 및 아세톤 (20.56 mL)을 부가하였다. N-메틸모르폴린 N-옥사이드 (210.8 mg, 1.79 mmol) 및 물 내 4% 오스뮴 테트록사이드 (0.164 mL, 0.0269 mmol)를 부가하고 생성된 분홍빛 현탁액을 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 에틸 아세테이트 (15mL) 및 물 (10 mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의

해 제거하고 이후 여액을 농축하고 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-20 % MeOH/DCM로 용리) 표제 화합물을 황색 거품으로서 얻었다 (241.8 mg, 72% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 372/374. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 15.7, 3.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.05 - 1.73 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H).

[1096] **단계 3, 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜-5-올의 제조.**

[1097] 1,2-디클로로에탄 (2.9 mL, 37 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타티오펜-4,5-디올 (197.5 mg, 0.531 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (0.848 mL, 5.31 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산 (47.00 uL, 0.531 mmol)을 부가하였다. 생성된 붉은빛 용액을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고, 포화 $NaHCO_3$를 첨가함으로써 pH 7까지 중화시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 이후 여액을 농축하고 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100 % EA/헥산으로 용리) 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (145.6 mg, 77% 수율). LCMS: (AA) ES^+, 356/358. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ, 8.48 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (td, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.20 (m, 4H), 5.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.05 - 2.61 (m, 2H), 2.02 - 1.43 (m, 4H).

[1098] **단계 4, 4-(4-클로로페닐)-5-히드록시-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-시클로헵타[b]티오펜-8-온의 제조.**

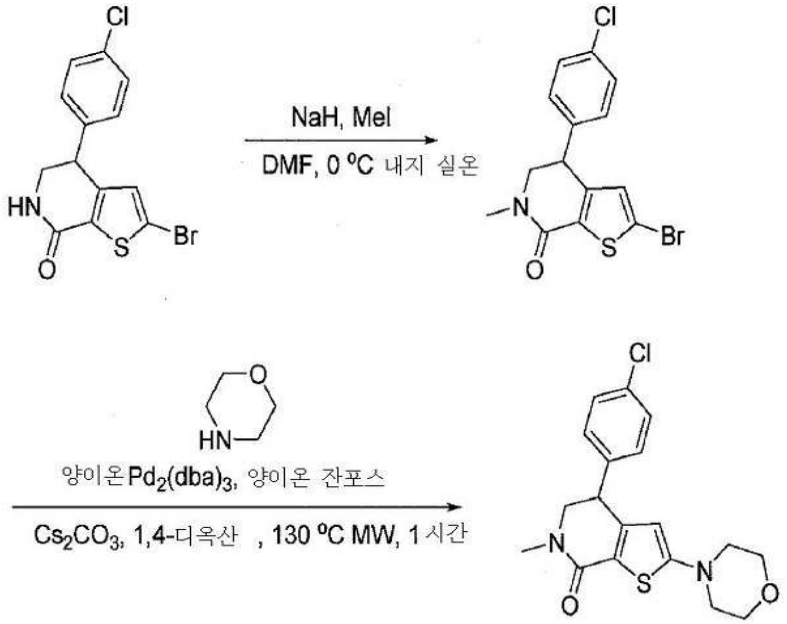
[1099] 1,4-디옥산 (7.7 mL, 98 mmol) 및 아세토니트릴 (7.7 mL, 150 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타 티오펜-5-올 (120.0 mg, 0.337 mmol)의 용액에 물 (5 mL, 300 mmol) 내 구리(II) 설페이트 5수화물 (375.8 mg, 1.505 mmol)의 용액 및 물 (5 mL, 300 mmol) 내 칼륨 퍼설페이트 (466.5 mg, 1.73 mmol)의 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하고 그 동안 황-녹빛 현탁액을 얻었으며 반응물의 청색 색상이 사라졌다. 반응물을 포화 나트륨 바이설파이트로 퀀칭시키고, 실온까지 냉각하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액의 pH를 포화 NaHCO3을 부가함으로써 9까지 조정하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층에 포화 NH4Cl을 부가하고 이후 이를 DCM (10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 두 세트의 이성질체, 백색 고체로서 화합물 A (2.3 mg, 1.8% 수율). LCMS: (AA) ES^+, 369.9/371.9, Rt 7.7 분. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.99 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 그리고 백색 고체로서 화합물 B (2.3 mg, 1.8% 수율)를 얻었다. LCMS: (AA) ES^+, 369.9/371.9, Rt, 8.1 분, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 36.3, 7.6 Hz, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.76 (dt, *J* = 44.4, 18.5 Hz, 2H), 2.08 - 1.65 (m, 2H).

[1100] 다음 표의 화합물은 실시예 25와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1101]

129	LC/MS: (FA) ES+ 370, 372

[1102] **실시예 26: 4-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-모르폴리노-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 198)의 합성**



[1103]

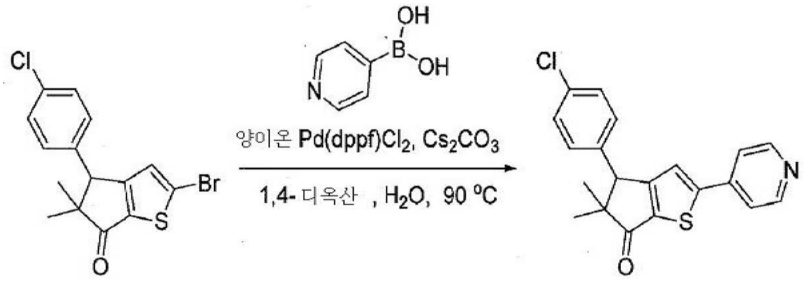
[1104] **단계 1, 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-6-메틸-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1105] 20 mL 바이알에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (3.00 mL, 38.7 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.0800 g, 0.233 mmol)의 용액을 부가하고 0 ℃까지 냉각하였다. 광물 오일 내 NaH 60% (60:40, 수소화나트륨:광물 오일, 0.0500 g, 1.25 mmol)을 조금씩 나누어 부가하고 10분간 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.0876 mL, 1.41 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 암모늄 클로라이드의 포화 수성 용액 (5.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.00 mL)로 희석하였다. 혼합물을 연속하여 물 (10.0 mL x2) 및 염수 (10.0 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 습식 로딩시키고 이후 ISCO (4g 카트리지, 30분에 걸쳐 헥산 내지 75% EtOAc 구배)를 이용하여 정제하여 생성물 (0.0812 g, 78%)을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES+ 356, 358, 360. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): d 7.43-7.37 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 6.98 (1H, s), 3.81-3.73 (1H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 2.85 (3H, s).

[1106] **단계 2, 4-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-모르폴리노-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1107] 2.0-5.0 mL 마이크로파 바이알에 무수 1,4-디옥산 (1.500 mL, 19.22 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-6-메틸-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.0400 g, 0.112 mmol) 및 모르폴린 (0.02934 mL, 0.3364 mmol) 의 용액을 부가하고 질소하에 10분간 탈기시켰다. 세슘 카르보네이트 (0.1700 g, 0.5216 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (0.0195 g, 0.0336 mmol), 이후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.0103 g, 0.0112 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 마이크로파를 통해 140 ℃로 가열하고 40분간 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10.0 mL)의 용액을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.0 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 HPLC 정제로 처리하여 생성물 (0.0080 g, 19.0 %)을 백색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES+ 361, 363, 365. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): d 7.51 (1H, s), 7.41-7.39 (2H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 5.03 (1H, J = 4.80, Hz, t), 3.80-3.66 (5H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.11-3.09 (4H, m), 2.84 (3H, s).

[1108] **실시예 27: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-(피리딘-4-일)-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 (화합물 147)의 합성**

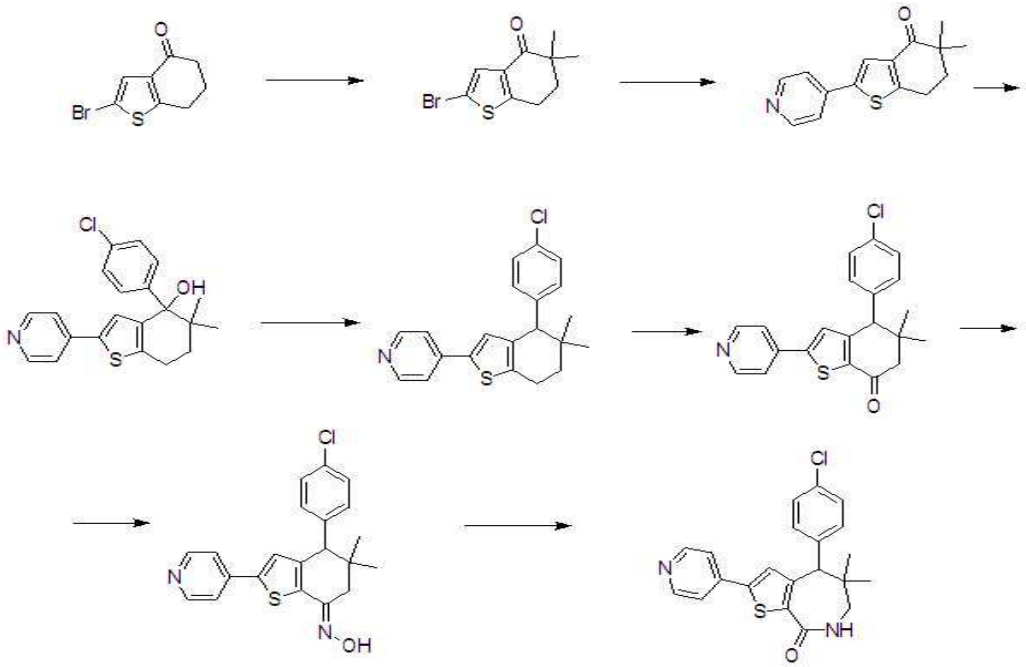


[1109]

[1110] **단계 1: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-(피리딘-4-일)-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온의 제조.**

[1111] 20 mL 바이알에 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.200 mL) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.0434 g, 0.122 mmol) 및 피리딘-4-보론산 (0.02802 g, 0.2280 mmol)의 용액을 부가하였다. 세슘 카르보네이트 (0.1193 g, 0.3661 mmol), 이후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 (0.0120 g, 0.0146 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 정제하고 에난티오머를 Chiralpak IC 20x250 컬럼 상에서 90/10/01% 헥산/EtOH/DEA, 1.0 mL/분을 이용하여 40분간 분리하였다. 피크 1 RT = 23.9 분 (0.0050 g, 11%) 및 피크 2 RT = 39.4 분 (0.0048 g, 11%)을 둘다 백색 고체로서 단리하였다. 수득된 에난티오머의 절대 배열은 미지이다. LC/MS (AA) ES+ 354, 356, 357, 358. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.67-8.65 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.80-7.79 (2H, m), 7.43-7.42 (2H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 4.48 (1H, s), 1.34 (3H, s), 0.63 (3H, s).

[1112] **실시예 28: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (화합물 140)의 합성**



[1113]

[1114] **단계 1: 2-브로모-5,5-디메틸-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온**

[1115] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (1.21 g, 5.24 mmol) 및 톨루엔 (30 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 칼륨 tert-부톡사이드 (1.29 g, 11.5 mmol)를 부가하고 혼합물을 30분간 80℃에서 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (3 mL, 50 mmol)를 혼합물에 부가하고 이후 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (30 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 이후 EtOAc (50 mLx 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 이후 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하고 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여(40g RediSep 컬럼, 헥산 내 0% EA

내지 헥산 내 30% EA 구배) 생성물 (550 mg; 40%)을 황색 오일로서 얻었다: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.32 (s, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.04 (t, 2H), 1.19 (s, 6H).

[1116] **단계 2: 5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온**

[1117] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-브로모-5,5-디메틸-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (550 mg, 2.1 mmol), 피리딘-4-보론산 (326 mg, 2.65 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 디클로로메탄 (96 mg, 0.12 mmol) 및 1,4-디옥산 (30 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 세슘 카르보네이트 (3.08 g, 9.45 mmol) 및 물 (20 mL)을 부가하였다. 혼합물을 16시간 동안 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 EtOAc (100 mL)로 희석시켰다,. 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고 물 (50 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 수성 상을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (40g RediSep 컬럼, 헥산 내 30% EA 내지 헥산 내 100% EA 구배) 생성물 (420 mg; 77%)을 무색 결정질 고체로서 얻었다: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.60 (dd, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.24 (s, 6H).

[1118] **단계 3: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올**

[1119] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7-디히드로-1-벤조티오펜-4(5H)-온 (380 mg, 1.5 mmol) 및 THF (30 mL)를 배치하였다. 상기 혼합물에 에테르 (1.0 M, 3.5 mL, 3.5 mmol) 내 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드의 용액을 부가하고 이후 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. LCMS가 출발 물질이 여전히 잔여함을 표시하였고, 따라서 추가의 에테르 (1.0M, 2.5 mL, 2.5 mmol) 내 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 부가하고 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하고 이후 10시간 동안 70 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 추가의 에테르 (1.0M, 5 mL, 5 mmol) 내 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 부가하고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 이후 NH_4Cl의 포화 수성 용액 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24g RediSep 컬럼, 헥산 내 30% EA 내지 헥산 내 100% EA 구배) 생성물 (530 mg; 97%)을 무색 거품으로서 얻었다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.48 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

[1120] **단계 4: 4-[4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘**

[1121] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올 (240 mg, 0.65 mmol) 및 1,2-디클로로에탄 (10 mL)을 배치하였다. 상기 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL, 10 mmol) 및 트리에틸실란 (1 mL, 6 mmol)을 부가하였다. 생성된 황색 용액을 16시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc 로 희석하고, 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24g RediSep 컬럼, 헥산 내 30% EA 내지 헥산 내 100% EA 구배) 생성물 (215 mg, 94%)을 무색 시럽으로서 얻었다: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.49 (dd, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.03 (br d, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

[1122] **단계 5: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온**

[1123] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-[4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-2-일]피리딘 (215 mg, 0.608 mmol), 1,4-디옥산 (5 mL) 및 아세토니트릴 (5 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 물 (10 mL) 내 구리(II) 설페이트 5수화물 (672 mg, 2.69 mmol) 및 칼륨 퍼설페이트 (669 mg, 2.47 mmol)의 갓 제조된 용액을 부가하였다. 생성된 푸른빛의 회색 현탁액을 16시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 이후 물 (50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액(약 12까지 pH를 조정하기 위해, 약 50 mL)을 부가하여 염기성화하고, 이후 NH_4Cl의 포화 수성 용액(Cu 염을 용해시

키기 위해 약 50 mL)을 부가하였다. 생성된 진한 청색 수성 용액을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 $NaHSO_3$ (100 mL)의 갓 제조된 10% 수성 용액, 이후 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하고, 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1124] 상기 제조된 잔사를 메틸렌 클로라이드 (50 mL)에 용해하고 이후 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (515 mg, 1.22 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 이후 CH_2Cl_2 (50 mL) 로 희석하고 이후 $NaHSO_3$ (50 mL)의 10% 수성 용액으로 세척하였다. 수성 상을 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (약 100 mL)을 첨가함으로써 염기성화하고 이후 CH_2Cl_2 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)으로 세척하고 이후 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24g RediSep 컬럼, 헥산 내 30% EA 내지 헥산 내 100% EA 구배) 생성물 (170 mg; 76%)을 무색 거품으로서 얻었다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.62 (dd, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (d, 3H).

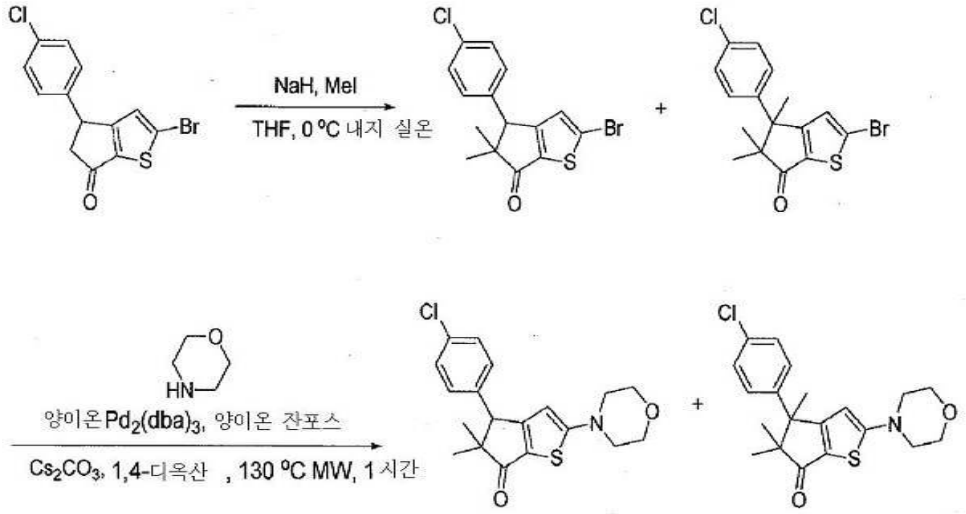
[1125] **단계 6: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온**

[1126] 100mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-피리딘-4-일-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (160 mg, 0.43 mmol), THF (5 mL) 및 에탄올 (5 mL)을 배치하였다. 상기 혼합물에 나트륨 아세테이트 (183.4 mg, 2.236 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (160.3 mg, 2.307 mmol)를 부가하였다.

[1127] 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 감압하에 농축하였다. 잔사를 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액 (50 mL)에 현탁시키고, 이후 CH_2Cl_2 (50 mL x 2)로 추출하였다. 추출물을 조합하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 옥심 중간체를 다음 단계 (150 mg; 90%)에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1128] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 상기 제조된 옥심 중간체 및 폴리인산 (7.60 g, 31.7 mmol)을 배치하였다. 혼합물을 4시간 동안 130℃에서 교반하였고 그 동안 혼합물을 때때로 손으로 뒤집어 주었다. 반응물이 뜨거울 동안 분쇄 얼음 (약 30 g)을 이후 첨가하였다. 얼음이 녹으면, 혼합물을 5N aq NaOH를 첨가하여 중화시키고 이후 CH_2Cl_2 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사 (144 mg)를 HPLC 로 정제하여 표제 화합물 (70 mg; 40%)을 노란빛 회-백색 고체로서 얻었다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (dd, 2H), 8.24 (t, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

[1129] **실시예 29: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-모르폴리노-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 (화합물 161) 및 4-(4-클로로페닐)-4,5,5-트리메틸-2-모르폴리노-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 (화합물 118) 의 합성**



[1130]

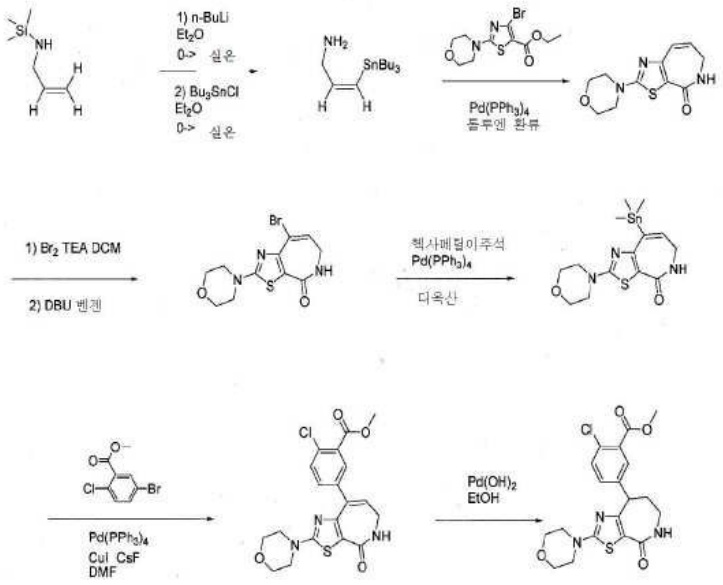
[1131] **단계 1: 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 및 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5,5-트리메틸-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온의 제조.**

[1132] 20 mL 바이알에 테트라하이드로푸란 (4.00 mL, 49.3 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.1350 g, 0.4120 mmol)의 용액을 부가하고 0 ℃까지 냉각시켰다. 광물 오일 내 NaH 60% (60:40, 수소화나트륨:광물 오일, 0.09888 g, 2.472 mmol)을 부가하고 주황색 현탁액을 30 분의 기간에 걸쳐 주변 온도까지 천천히 가온하였다. 메틸 아이오다이드 (0.2565 mL, 4.120 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 4 시간 동안 지속하여 교반하였다. 반응물을 암모늄 클로라이드의 포화 수성 용액 (5.0 mL)을 점적하여 부가함으로써 퀀칭시키고 EtOAc (10.00 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수 (10.0 mL)로 세척하였고, 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 ISCO (12g 카트리지, 구배 헥산 내지 30% EtOAc 30분에 걸쳐) 를 이용하여 정제하여 생성물을 분리되지 않는 혼합물 (1:2 생성물:부차-생성물) (0.0780 g, 53%)로 황색 오일로서 얻었고 추가의 분리 없이 사용하였다. LC/MS (AA) ES+ 355, 357, 359 및 369, 371, 373. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: d 7.55 (1H, s), 7.42-7.38 (2H, m), 7.15-7.07 (2H, m), 4.42 (0.5H, s), 1.61 (2H, s), 1.30 (1H, s), 0.52 (1H, s).

[1133] **단계 2: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-모르폴리노-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온 및 4-(4-클로로페닐)-4,5,5-트리메틸-2-모르폴리노-4H-시클로펜타[b]티오펜-6(5H)-온의 제조.**

[1134] 10-20 mL 마이크로파 바이알에 무수 1,4-디옥산 (20.00 mL, 256.3 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (1.2610 g, 3.5453 mmol) 및 모르폴린 (1.546 mL, 17.73 mmol)의 용액을 부가하고 생성된 용액을 질소하에 10분간 탈기시켰다. 세슘 카르보네이트 (4.100 g, 12.58 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (0.615 g, 1.06 mmol)를, 이후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.325 g, 0.354 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 마이크로파를 통해 140 ℃까지 가열하고 45 분간 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (50.00 mL)의 용액을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (50.00 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 정제로 처리하여 라세미 트리메틸 생성물 (0.0300 g, 6%)을 백색 분말로서 얻었고 에난티오머를 얻기 위해 디메틸 생성물을 Chiralpak IC 20x250 컬럼 상에서 90/10/01% 헥산/EtOH/DEA, 1.0 mL/분을 이용하여 60분간 분리하였다. 피크 1 RT = 13.84 분 (0.0600 g, 4%) 및 피크 2 RT = 14.28 분 (0.0300 g, 2%) 둘다 백색 고체로서 얻었다. 수득된 에난티오머의 절대 배열은 미지이다. 디메틸 생성물: LC/MS (AA) ES+ 362, 364, 365, 366. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): d 7.40-7.38 (2H, m), 7.09-7.07 (2H, m), 6.11 (1H, s), 4.22 (1H, s), 3.72-3.70 (4H, m), 3.33-3.29 (4H, m), 1.24 (3H, s), 0.53 (3H, s). 트리메틸 생성물: LC/MS (AA) ES+ 376, 378, 379. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: d 7.38-7.36 (2H, m), 7.17-7.15 (2H, m), 6.25 (1H, s), 3.74-3.72 (4H, m), 3.33-3.30 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.14 (3H, s), 0.47 (3H, s).

[1135] **실시예 30: 메틸 2-클로로-5-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조에이트 (화합물 174) 의 합성**



[1136]

[1137] **단계 1: Z-3-(트리부틸스탄닐)-2-프로펜-1-아민**

[1138] 디에틸 에테르 (323 mL) 내 N-트리메틸실릴알릴아민 (21.0 mL, 125. mmol)의 용액에 0℃에서 질소의 대기 하에서 헥산 내 2.5M n-부틸리튬 (100. mL, 250. mmol)을 부가하였다. 용액을 0℃에서 15분간 교반하고 이후 반응물을 실온까지 가온되게 하고 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 디에틸 에테르 (158 mL) 내 트리부틸주석 클로라이드 (33.6 mL, 124. mmol)의 용액을 천천히 0℃에서 부가하고, 이후 반응물을 실온까지 가온되게 하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭시키고 이후 디에틸 에테르로 두 차례 추출하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 이후 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (400 gr Analogix 컬럼, 30분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 10% MeOH 구배) 생성물 (30.6 g, 71%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.81 - 6.37 (m, 1H), 6.03 - 5.76 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 1.60 - 1.22 (m, 12H), 1.00 - 0.79 (m, 15H).

[1139] **단계 2: 2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온**

[1140] 톨루엔 (136 mL) 내Z-3-(트리부틸스탄닐)-2-프로펜-1-아민 (30.0 g, 86.7 mmol) 및 4-브로모-2-모르폴린-4-일-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (27.8 g, 86.7 mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징하고, 이후 테트라키스(트리페닐포스핀팔라듐(0) (5.01 g, 4.33 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 아르곤의 대기 하에서 5일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 이후 잔사를 실리카 겔 상에 흡수시키고 이후 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (600 gr Analogix 컬럼, 40 분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 5% MeOH 구배) 생성물 (3.44 g, 16%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 252. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.73 (s, 1H), 6.63 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 4H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 4H).

[1141] **단계 3: 8-브로모-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온**

[1142] DCM (42.0 mL) 내 2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 (3.41 g, 13.6 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (1.02 mL, 7.33 mmol)을 부가하고, 이후 DCM (21.0 mL) 내 브롬 (1.15 mL, 22.4 mmol)의 용액을 점적하여 부가하고 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 벤젠 (80.0 mL)에 용해하고 이후 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (6.09 mL, 40.7 mmol)을 부가하고 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 물로 희석하고, 침전물이 형성되었고 이를 여과하고 건조하여 생성물 (2.90 g)을 얻었다. 추가의 생성물을 얻기 위해 층을 분리하고 수성 층을 EA로 두 차례 추출하였다. 조합된 유기 층을 이후 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에 흡수시키고 이후 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (40 gr Analogix 컬럼, 15분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 5% MeOH 구배) 0.223 g 추가의 생성물 (총 생성물: 3.02 g, 67%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 331, 333. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.14 - 7.89 (m, 1H), 6.69 (t, J =

7.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 4H), 3.55 - 3.38 (m, 6H).

[1143] **단계 4: 2-(모르폴린-4-일)-8-(트리메틸스탄닐)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온**

[1144] 아르곤의 대기 하에서 1,4-디옥산 (46 mL) 내 8-브로모-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 (2.02 g, 6.12 mmol)의 용액에 헥사메틸이주석 (1.52 mL, 7.34 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀팔라듐(0) (0.353 g, 0.306 mmol)를 부가하고 95℃ 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에 흡수시키고 이후 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (120 gr Analogix 컬럼, 25분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 5% MeOH 구배) 생성물 (1.90 g, 75%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 415. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.79 - 7.64 (m, 1H), 6.43 - 6.17 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 3.56 - 3.36 (m, 6H), 0.31 - 0.01 (m, 9H).

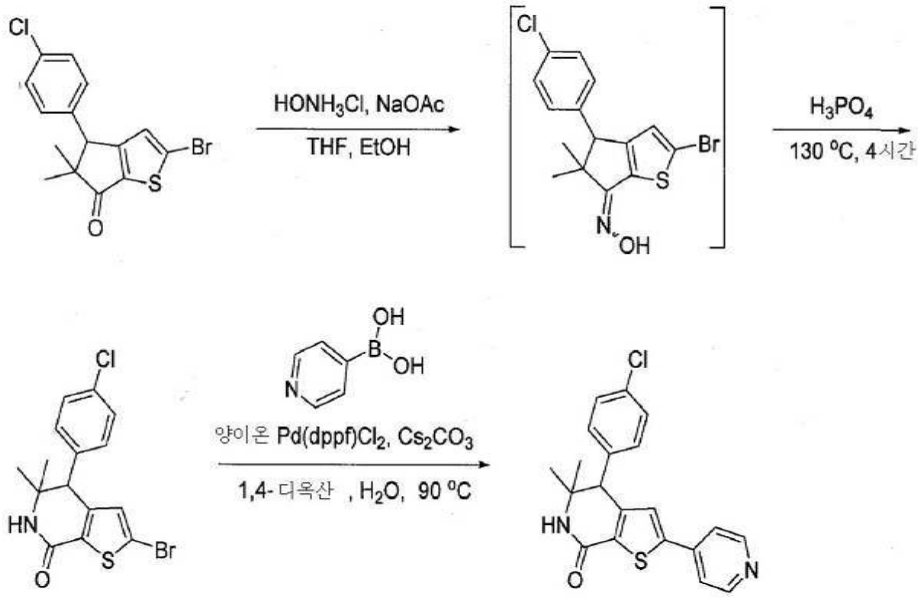
[1145] **단계 5: 메틸 2-클로로-5-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조에이트**

[1146] DMF (3.74 mL) 내 2-(모르폴린-4-일)-8-(트리메틸스탄닐)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 (0.160 g, 0.386 mmol) 및 메틸-5-브로모-2-클로로벤조에이트 (0.116 g, 0.464 mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징하고, 이후 세슘 플루오라이드 (0.205 g, 1.35 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.0184 g, 0.0966 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.0446 g, 0.0386 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 실온까지 냉각시키고 용매 중 일부를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EA 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EA로 두 차례 추출하였다. 조합된 유기 층을 이후 물 및 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (12 gr Analogix 컬럼, 15분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 60% EA 구배) 생성물 (0.129 g, 80%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 420, 422. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.05 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 6.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 4H).

[1147] **단계 6: 메틸 2-클로로-5-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조에이트**

[1148] 아르곤의 대기 하에서 파(Parr) 병 내 에탄올 (8 mL) 내 메틸 2-클로로-5-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조에이트 (0.130 g, 0.310 mmol)의 용액에 팔라듐 히드록사이드 (0.073 g, 0.52 mmol)를 부가하였다. 플라스크를 파(Parr) 장치에 배치하고 이후 플라스크를 수차례 아르곤으로 퍼징하고 60 psi 수소로 채웠다. 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응은 LC/MS에 의해 완료되었다. 추가적인 분량의 팔라듐 히드록사이드 (0.025 g, 0.18 mmol)를 부가하고 파(Parr) 장치에서 실온에서 60 psi 수소하에서 16시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의한 추가적 진행이 존재하였으나 여전히 미완결 반응이었고, 따라서 추가적인 분량의 팔라듐 히드록사이드 (0.025 g, 0.18 mmol)를 부가하고 파(Parr) 장치에서 실온에서 60 psi 수소하에서 2시간 동안 계속하여 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 (메탄올로 셀라이트를 세정) 이후 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 생성물 (0.070 g, 54%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 422, 424. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.97 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 4H), 3.40 - 3.20 (m, 4H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H).

[1149] **실시예 31: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 191)의 합성**



[1150]

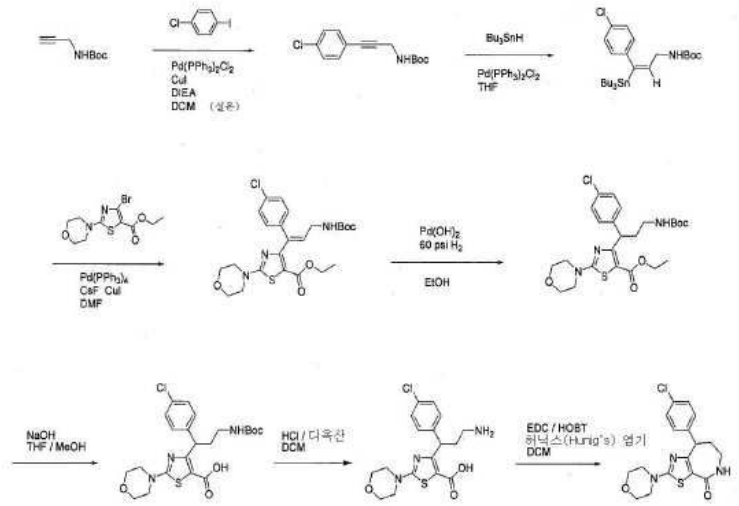
[1151] **단계 1: 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1152] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란 (4.00 mL, 49.3 mmol) 및 에탄올 (4.00 mL, 68.5 mmol) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.277 g, 0.779 mmol)의 용액을 부가하였다. 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.274 g, 3.94 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (0.314 g, 3.83 mmol)를 부가하고 생성된 노란빛 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 하였다. 반응물을 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (5.00 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. EtOAc (5.00 mL)를 부가하고 혼합물을 격렬하게 30분간 교반하였다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc (10 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. 20 mL 바이알을 미정제 (6Z)-2-브로모-4-(4-클로로페닐)-N-히드록시-5,5-디메틸-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-이민으로 채웠다. 폴리인산 (4.0 g, 16.67 mmol)을 부가하고 혼합물을 130 ℃까지 가열하고 4시간 동안 교반되게 두었다. 흑색 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 K_2CO_3 (20.0 g)를 조금씩 나누어 첨가함으로써 부가하여 pH 9까지 염기성화하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x3)로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 이후 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (12g Isco 컬럼, 30분에 걸쳐 헥산 내 0% 내지 75% EtOAc 구배) 생성물 (0.0440 g, 14.4%)을 갈색 오일로서 얻었다. LC/MS (AA) ES+ 370, 372, 374, 375. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): d 9.59 (1H, s), 7.40-7.38 (2H, m), 7.21-7.18 (2H, m), 6.29 (1H, s), 1.74 (3H, s), 1.62 (3H, s).

[1153] **단계 2: 4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-2-(피리딘-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1154] 20 mL 바이알에 1,4-디옥산 (3.0 mL) 및 물 (0.300 mL) 내 2-브로모-4-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.0440 g, 0.119 mmol) 및 피리딘-4-보론산 (0.02726 g, 0.2218 mmol)의 용액을 부가하였다. 세슘 카르보네이트 (0.1160 g, 0.3561 mmol) 이후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 (0.0117 g, 0.0142 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃까지 가열하고 18시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 분취 HPLC로 정제하여 생성물 (0.0060 g, 13%)을 황색 고체로서 얻었다. LC/MS (AA) ES+ 369, 371, 373. 1H NMR (dmso-d6, 400 MHz): d 8.59-8.57 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.68-7.66 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.40-7.38 (2H, m), 7.19-7.17 (2H, m), 4.21 (1H, s), 1.36 (3H, s), 0.94 (3H, s).

[1155] **실시예 32: 8-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 (화합물 180)의 합성**



[1156]

[1157] **단계 1: tert-부틸 [3-(4-클로로페닐)프로프-2-인-1-일]카르바메이트**

[1158] 디클로로메탄 (117 mL) 내 1-클로로-4-아이오도벤젠 (6.40 g, 26.8 mmol) 및 N-boc 프로파르길아민 (5.00 g, 32.2 mmol)의 용액에 구리 (I) 아이오다이드 (0.204 g, 1.07 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.754 g, 1.07 mmol)를 부가하였다. 용액을 10분간 아르곤으로 탈기시키고, 이후 N,N-디이소프로필에틸아민 (14.3 mL, 81.9 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 이후 잔사를 EA 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EA로 두 차례 더 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 이후 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 헥산 내지 헥산 내 20% EA 구배) 생성물 (5.97 g, 84%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 210, 212 (Boc 기 단편화). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 3.97 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1159] **단계 2: tert-부틸 [(2E)-3-(4-클로로페닐)-3-(트리부틸스탄닐)프로프-2-엔-1-일]카르바메이트**

[1160] 아르곤의 대기 하에서 THF (240 mL) 내 tert-부틸 [3-(4-클로로페닐)프로프-2-인-1-일]카르바메이트 (5.97 g, 22.5 mmol)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.788 g, 1.12 mmol) 및 트리-n-부틸주석 하이드라이드 (9.55 mL, 35.5 mmol)를 부가하였다. 용액을 실온에서 90분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (220g Analogix 컬럼, 30분에 걸쳐 헥산 내지 헥산 내 20% EA 구배) 생성물 (11.2 g, 90%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 556, 558. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.37 - 7.31 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.83 - 5.60 (m, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 6H), 1.34 (m, 9H), 1.26 - 1.15 (m, 6H), 0.89 - 0.77 (m, 15H).

[1161] **단계 3: 에틸 4-[(1E)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로프-1-엔-1-일]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트**

[1162] DMF (38 mL) 내 tert-부틸 [(2E)-3-(4-클로로페닐)-3-(트리부틸스탄닐)프로프-2-엔-1-일]카르바메이트 (2.17 g, 3.89 mmol) 및 4-브로모-2-모르폴린-4-일-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (1.50 g, 4.67 mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징하고, 이후 세슘 플루오라이드 (2.07 g, 13.6 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.185 g, 0.973 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.450 g, 0.389 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 이후 용매 중 일부를 증발시켰다. 잔사를 EA 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EA로 두 차례 더 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 헥산 내지 헥산 내 40% EA 구배) 생성물 (0.743 g, 38%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 508, 510. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.60 (m, 6H), 3.57 - 3.39 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.14 - 1.03 (m, 3H).

[1163] **단계 4: 에틸 4-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트**

[1164] 아르곤의 대기 하에서 파(Parr) 병 내 에탄올 (8 mL) 내 에틸 4-[(1E)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로프-1-엔-1-일]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.328 g, 0.646 mmol)의 용액에 팔라듐 히드록사이드 (0.0323 g, 0.230 mmol)를 부가하였다. 플라스크를 아르곤으로 수 차례 퍼징하고 이후 수소로 60 psi까지 채우고 실온에서 3시간 동안 빠르게 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 미완결이었다. 추가적인 분량의 팔라듐 히드록사이드 (0.0300 g, 0.214 mmol)를 부가하고 반응물을 실온에서 60 psi 수소 하에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 추가적 진행이 존재하였으나 여전히 미완결 반응이었고, 따라서 추가적인 분량의 팔라듐 히드록사이드 (0.0300 g, 0.214 mmol)를 부가하고 반응물을 실온에서 60 psi 수소 하에서 3일간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 메탄올로 세척하여 모든 생성물을 추출하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24g Analogix 컬럼, 15분에 걸쳐 헥산 내지 헥산 내 40% EA 구배) 생성물 (0.286 g, 87%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 510, 512. ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH) δ: 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.61 - 3.45 (m, 4H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.42 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1165] **단계 5: 4-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실산**

[1166] THF (7.8 mL) 및 MeOH (2.6 mL) 내 에틸 4-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (0.322 g, 0.631 mmol)의 용액에 물 내 수산화 나트륨의 용액(1 M, 7.76 mL, 7.76 mmol) 을 부가하였다. 용액을 실온에서 3일간 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 물로 희석하고 이후 1N 수소 클로라이드 수성 용액을 pH 7에 도달할 때까지 부가하였다. 혼합물을 EA로 두 차례 추출하였고 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 생성물 (0.321 g, 105%)을 얻었으며 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: (AA) ES+ 482, 484.

[1167] **단계 6: 4-[3-아미노-1-(4-클로로페닐)프로필]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실산 히드로클로라이드**

[1168] DCM (5.9 mL) 내 4-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실산 (0.304 g, 0.631 mmol)의 용액에 디옥산 내 수소 클로라이드 (4 M, 3.1 mL, 12 mmol)의 용액을 부가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 이후 톨루엔과 공비혼합하고 진공하에서 건조하여 생성물 (0.284 g, 108%)을 얻고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: (AA) ES+ 382, 384.

[1169] **단계 7: 8-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온**

[1170] DCM (12.7 mL) 내 4-[3-아미노-1-(4-클로로페닐)프로필]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-카르복실산 히드로클로라이드 (0.264 g, 0.631 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (0.103 g, 0.763 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.239 g, 1.24 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.320 mL, 1.84 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 이후 층을 분리하고 유기 층을 물 이후 염수로 세척하였고 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 이후 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (12 gr Analogix 컬럼, 15분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 10% MeOH 구배) 생성물을 얻었다. 라세미 생성물을 Chiralpak IA 20x250mm 컬럼 상에서 70/10/20 헥산/IPA/EtOH 혼합물을 이용하여 에난티오머로 분리하였고, 체류 시간은 피크 1 (53 mg, 23%)에 대해 10.4분이고 피크 2 (53 mg, 23%)에 대해 14.5분이었다. 에난티오머의 절대 배열은 미지이다. LCMS: (AA) ES+ 364, 366. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.95 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H).

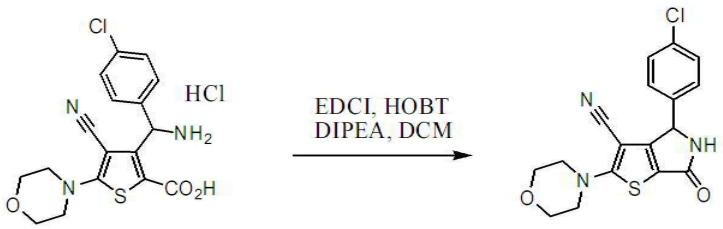
[1171] 다음 표의 화합물은 실시예 32와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1172]

152	LC/MS: (AA) ES+ 371, 373
165	LC/MS: (FA) ES+ 381
167	LC/MS: (AA) ES+ 407, 409
173	LC/MS: (AA) ES+ 398, 400
195	LC/MS: (AA) ES+ 379, 381

[1173] **실시예 33: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피롤-3-카르보니트릴 (화합물 134)의 합성**

[1174]



[1175] **단계 1: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피롤-3-카르보니트릴**

[1176] 건조 메틸렌 클로라이드 (10.0 mL, 156 mmol) 내 3-[아미노(4-클로로페닐)메틸]-4-시아노-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실산·HCl(0.206 g, 0.497 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (92.1 mg, 0.601 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (188 mg, 0.981 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.252 mL, 1.45 mmol)을 부가하였다. 생성된 맑은 용액을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM (~ 30 mL)으로 희석하고, 물 (3X), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 회전증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. MeOH/DCM (0/100 내지 3/97)를 이용하는 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피로 라세미 생성물을 얻었다 (0.138 g, 수율 74.8%).

[1177] **단계 2: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피롤-3-카르보니트릴로의 에난티오머 분리**

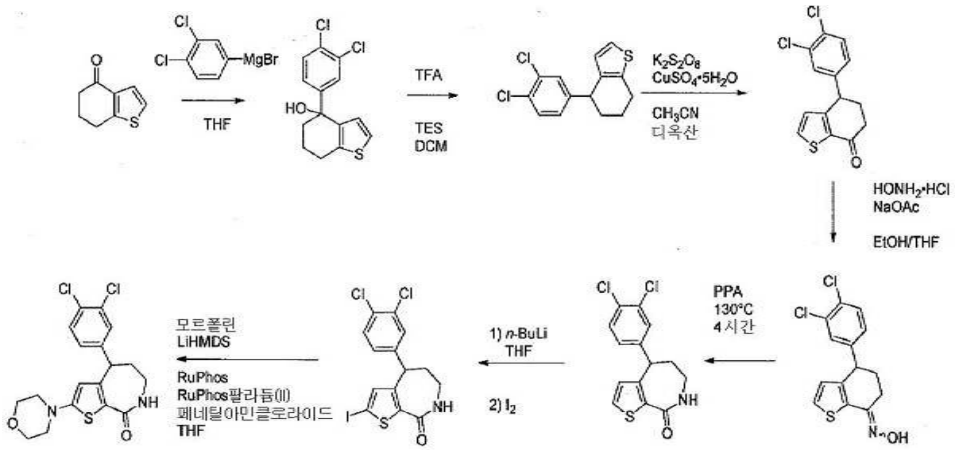
[1178] 라세미 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피롤-3-카르보니트릴을 Chiralpak IA 5 μ 20x250 컬럼에서 70/10/20 헥산-iPrOH-EtOH 혼합물, 실온을 이용하여 에난티오머로 분리하였다. 4.6x250 mm 컬럼 내 동일 조건에서 체류 시간은 21.1 분 (45.1 mg, 32.7%) 및 27.1 분 (53.6 mg, 38.4%)이었다. 수득된 에난티오머의 절대 배열은 미지였다. LCMS: (FA) ES^+ 360, 362. ^1H NMR (400 MHz, *d*-클로로포름) δ: 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.57-3.54 (m, 4H).

[1179] 다음 표의 화합물은 실시예 33와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1180]

134	LC/MS: (FA) ES+ 360, 362
169	LC/MS: (FA) ES+ 376
187	LC/MS: (FA) ES+ 392, 394

[1181] 실시예 34: **4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (화합물 185)** 의 합성

[1182] 

[1183] **단계 1: 4-(3,4-디클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올**

[1184] 교반바가 구비된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 6,7-디히드로-4-벤조[b]티오페논 (3.17 g, 20.8 mmol) 및 건조 테트라하이드로푸란 (100 mL, 2000 mmol)을 배치하였다. 생성된 용액을 질소의 대기 하에서 교반하면서 테트라하이드로푸란 (0.50M, 0.0 mL, 25.0 mmol) 내 3,4-디클로로페닐마그네슘브로마이드의 용액을 ~10 분의 시간에 걸쳐 느린 흐름으로 부가하였다 (매우 약한 발열이 관찰됨). 반응물을 2.5시간 동안 실온에서 교반하였고 이후 NH_4Cl의 포화 용액을 천천히 첨가함으로써 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 짧게 교반하고, 이후 에틸 아세테이트를 부가하고 혼합물을 분리 깔대기로 옮겼다. 층을 분리하고 수성 층을 추가적인 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하고, 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 미정제 생성물을 보랏빛 오일로서 남겼다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (120g RediSep 컬럼, 30분에 걸쳐 헥산 내 0% EA 내지 헥산 내 20% EA 구배) 생성물 (4.53 g, 73% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다. LCMS: (FA) ES^+ 281, 283 (생성물 - H_2O). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.86 - 5.74 (s, 1H), 2.88 - 2.74 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 1H).

[1185] **단계 2: 4-(3,4-디클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜**

[1186] 메틸렌 클로라이드 (75 mL) 내 4-(3,4-디클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-4-올 (4.50 g, 15.0 mmol)의 교반하는 용액에 트리에틸실란 (11 mL, 69 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (12.0 mL, 156 mmol)을 부가하였다. 용액은 붉은 주황색이 되었으나 어떠한 발열도 관찰되지 않았다. 반응물을 2.5시간 동안 실온에서 질소의 대기 하에서 교반하였다. 생성된 약간 형광의 붉은 주황색 용액을 회전증발기에서 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 부가하고 (각각 ~100 ml), 혼합물을 교반하고, NaHCO3의 포화 용액을 혼합물이 염기성으로 될 때까지 천천히 부가하였다. 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 미정제 생성물을 밝은 갈색 오일로서 얻었다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g RediSep 컬럼, 용리액 100% 헥산) 생성물 (3.25 g, 76% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다. LCMS: (FA) 생성물은 이온화 피크를 나타내지 않았다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 - 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.48 - 6.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.71 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.62 (m, 3H).

[1187] **단계 3: 4-(3,4-디클로로페닐)-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온**

[1188] 4-(3,4-디클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜 (3.25 g, 11.5 mmol), 1,4-디옥산 (93 mL), 아세토니트릴 (93 mL), 물 (100 mL), 구리(II) 설페이트 5수화물 (11.46 g, 45.90 mmol), 및 칼륨 퍼설페이트 (12.41 g, 45.90 mmol)를 교반바가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 조합하였다. 혼합물을 밤새 90℃에서 질소의 대기 하에서 교반하였고 그 동안 반응물의 청색 색상이 사라져서 약간 밝은 녹색빛 고체를 가진 밝은 갈색 용액을 남겼다. 반응물을 실온까지 냉각하고 이후 추가적인 구리(II) 설페이트 5수화물 (11.46 g, 45.90 mmol) 및 칼륨 퍼

설페이트 (12.41 g, 45.91 mmol)를 부가하고 반응물을 90℃에서 질소의 대기 하에서 추가의 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 포화 나트륨 바이설파이트의 용액으로 퀀칭하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 혼합물이 염기성이 될 때까지 부가하고, 이후 에틸 아세테이트를 부가하고, 이상성 혼합물을 분리 깔대기로 옮겨 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 추가적인 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 미정제 생성물을 짙은 주황색 오일로서 남겼다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (330g RediSep 컬럼, 30분에 걸쳐 헥산 내 0% EA 내지 헥산 내 25% EA 구배) 생성물 1.29g (38% 수율) 생성물을 밝은황갈색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES^+ 297, 299. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 - 7.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H).

[1189] **단계 4: 4-(3,4-디클로로페닐)-N-히드록시-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-이민**

[1190] 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 4-(3,4-디클로로페닐)-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-온 (1.29 g, 4.34 mmol), 테트라하이드로푸란 (11.0 mL) 및 에탄올 (12.5 mL)로 채웠다. 혼합물을 교반하였고 나트륨 아세테이트 (1.117 g, 13.62 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.9242 g, 13.30 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 16시간 동안 50℃에서 질소의 대기 하에서 교반하였다. 반응물을 이후 실온까지 냉각하고, 훨씬 백색인 ppt를 갖는 옅은 황색 용액을 얻었다. 반응물을 ~75 ml 식염수 용액으로 교반하면서 퀀칭시키고 생성된 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고 에틸 아세테이트 (2X)로 추출하였다. 추출물을 조합하고, 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 1.27 g (94% 수율) 생성물을 옅은 황색 분말로서 남겼다. LCMS: (FA) ES^+ 312, 314. 1H NMR은 상기 생성물이 기하학적 옥심 이성질체의 ~3:1 혼합물이었음을 표시하였다.

[1191] **단계 5: 4-(3,4-디클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온**

[1192] 교반바가 구비된 250-ml 둥근 바닥 플라스크에 4-(3,4-디클로로페닐)-N-히드록시-5,6-디히드로-1-벤조티오펜-7(4H)-이민 (1.25 g, 4.00 mmol) 및 폴리인산 (40 g, 200 mmol)을 배치하였다. 생성된 혼합물을 질소의 대기 하에서 교반하면서 ~4 시간 동안 130℃로 가열하여, 짙은 갈색 혼합물을 얻었다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 물 및 에틸 아세테이트를 부가하였다. 혼합물을 짧게 교반하고 이후 분리 깔대기에 옮겼다. 유기 층을 분리하고 이후 수성 층을 추가적인 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 미정제 생성물을 갈색 오일로서 남겼다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (120g RediSep 컬럼, 20분에 걸쳐 디클로로메탄 내 0% 에틸 아세테이트 내지 디클로로메탄 내 90% 에틸 아세테이트 구배) 생성물 1.08 g (86% 수율) 생성물을 밝은 황갈색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES^+ 312, 314. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 - 8.12 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.64 - 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H).

[1193] **단계 6: 4-(3,4-디클로로페닐)-2-아이오도-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온**

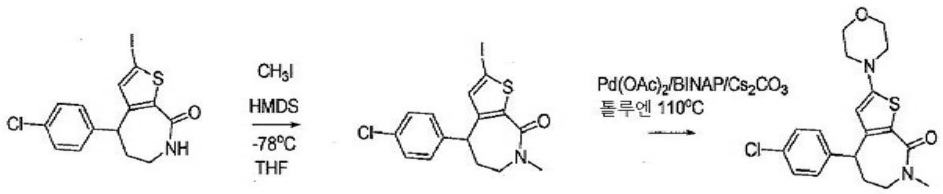
[1194] -78℃에서 테트라하이드로푸란 (30 mL) 내 4-(3,4-디클로로페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (1.05 g, 3.36 mmol)의 교반하는 용액에 헥산 내 *n*-부틸리튬의 용액(2.5 M, 6.73 mL, 16.82 mmol)을 아르곤의 대기 하에서 빠르게 적하하여 부가하였다. 반응 용액은 ~2 ml를 부가한 후에 보랏빛으로 변하였고 첨가의 마지막에는 짙은 보라색이 되었다. 반응 용액을 -78 ℃에서 30분간 교반하고 이후 요오드 (7.95 g, 31.3 mmol)를 잘 교반하면서 한 번에 고체로서 부가하였고 - 상기 보라색은 즉시 소광되어 붉은빛 갈색 혼합물이 되었다. 생성된 혼합물을 -78 ℃에서 5분간 교반하고 이후 드라이 아이스/아세톤 수조를 제거하고 반응물을 교반하면서 한 시간 동안 실온까지 가온되게 하였다. 포화 나트륨 바이설페이트 용액 (150 mL)을 상기 반응 혼합물에 잘 교반하면서 부가하였고 - 대부분의 색상이 옅어져서 노랑색 혼합물을 얻었다. 에틸 아세테이트를 부가하고 혼합물을 분리 깔대기에 옮겼다. 유기 층을 분리된하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 층을 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 미정제 생성물을 밝은 주황색 고체로서 얻었다. 상기 미정제 생성물을 DCM과 함께 교반하였고 - 대부분의 고체가 용해되지 않았다. 혼합물을 초음파분해하고, t-부틸 메틸 에테르로 희석하고, 백색 침전물을 소결 깔대기에서 단리하였다. 이를 추가적인 TBME로 세척하고 공기-건조하여 787 mg 생성물을 백색 분말로서 남겼다. 여액을 증발시켜 주황색 잔사를 남기고 이를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g RediSep 컬럼, 30분에 걸쳐 헥산

내 0% 에틸 아세테이트 내지 헥산 내 100% 에틸 아세테이트 구배) 440 mg 추가적인 생성물을 백색 고체로서 얻었다. 총 수율 1.227 g (83% 수율). LCMS: (FA) ES^+ 438, 440. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 - 8.20 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.75 (s, 1H), 4.51 - 4.41 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.05 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, J = 7.9 Hz, 1H).

[1195] **단계 7: 4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온**

[1196] RuPhos팔라듐(II)페네틸아민클로라이드 (37.01 mg, 0.05079 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-바이페닐 (23.70 mg, 0.05079 mmol), 4-(3,4-디클로로페닐)-2-아이오도-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (445.0 mg, 1.016 mmol) 및 테트라하이드로푸란을 교반바가 구비된 둥근 바닥 플라스크에서 조합하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고 이후 세 차례 탈기하고 아르곤으로 다시 채웠다. 모르폴린 (155 uL, 1.78 mmol)을 시린지를 통해 부가하고 (모든 고체가 용해되어 맑은 옅은 황색 용액을 제공함) 이후 테트라하이드로푸란 (1.0M, 2.23 mL, 2.23 mmol) 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액을 부가하였다. 밀봉된 반응물을 @ 40℃에서 격렬하게 교반하였다. 2시간 가열한 후에, 반응물은 맑은 붉은빛 주황색 색상이었다. 반응물을 추가로 한 시간 동안 50℃에서 가열하고 이후 실온까지 냉각하고 식염수로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2X) 로 추출하였고, 추출물을 조합하고, 식염수로 세척하고, 건조하고 여과하여 미정제 생성물을 옅은 주황생 반고체로서 남기고 이를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g RediSep 컬럼, 12.5 분에 걸쳐 디클로로메탄 내 0% 에틸 아세테이트 내지 디클로로메탄 내 100% 에틸 아세테이트 구배) 생성물 89 mg (22% 수율) 생성물을 옅은 황색 분말로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 397, 399. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 - 7.73 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.66 - 5.56 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 1H).

[1197] **실시예 35: 4-(4-클로로페닐)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (화합물 141)의 합성**

[1198] 

[1199] **단계 1, 4-(4-클로로페닐)-2-아이오도-7-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온의 제조.**

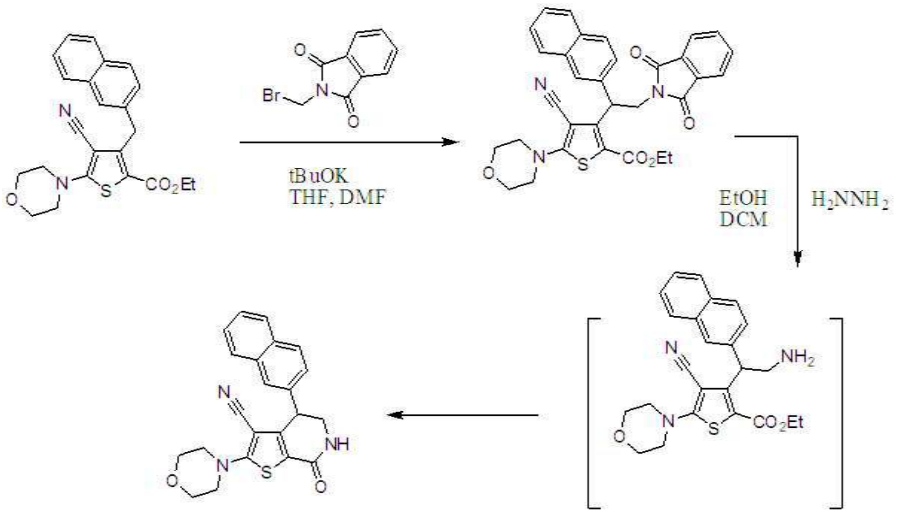
[1200] 아르곤의 대기 하에서 -78 ℃에서 테트라하이드로푸란 (8.6 mL) 내 4-(4-클로로페닐)-2-아이오도-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (95.0 mg, 0.235 mmol, 실시예 33에 기술된 바와 유사하게 제조됨)의 용액에 헥산 내 LiHMDS (1 M, 0.259 mL, 0.259 mmol)를 부가하였다. 5분간 -78 ℃에서 교반한 후에, 메틸 아이오다이드 (0.293 mL, 4.70 mmol)를 부가하고 생성된 황색 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 수성 용액으로 퀀칭하고, 휘발물질을 제거하고 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-50% EA/헥산으로 용리) 로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (52.8 mg, 53% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 417/419. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 30.3, 15.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.34 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.38 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 1H).

[1201] **단계 2, 4-(4-클로로페닐)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온의 제조.**

[1202] 톨루엔 (0.4 mL) 내 4-(4-클로로페닐)-2-아이오도-7-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (45.6 mg, 0.109 mmol), 1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일비스(디페닐포스핀) (2.080 mg, 0.0033 mmol), 디세슘 카르보네이트 (51.4 mg, 0.158 mmol)의 혼합물에 모르폴린 (0.01 mL, 0.1 mmol)을 부가하고 N_2로 세 차례 퍼징하였다. 상기 혼합물에 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (0.96 mg, 0.0017 mmol)을 부가하고 대기를 다시 N_2로

퍼징하고, 이후 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 두고 이후 에틸 아세테이트 (2 mL) 및 물 (2 mL)로 희석하였다. 생성된 2-상성 혼합물을 30분간 격렬하게 교반하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (3x5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 상기 미정제 혼합물을 분취용 HPLC 로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (7.4 mg, 17.9% 수율). LCMS: (FA) ES^+, 376.9/378.8. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 4H), 3.38 (dd, *J* = 16.9, 11.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.26 (dd, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.10 - 1.77 (m, 1H).

[1203] **실시예 36: 2-(모르폴린-4-일)-4-(2-나프틸)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카르보니트릴 (화합물 135)**



[1204]

[1205] **단계 1: 에틸 4-시아노-3-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(2-나프틸)에틸]-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실레이트**

[1206] 건조 40mL 바이알을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 내 칼륨 tert-부톡사이드 (0.110 g, 0.984 mmol)의 혼합물로 채우고 아세토니트릴-드라이 아이스 수조를 이용하여 질소 하에서 -50℃까지 냉각시켰다. 상기 바이알에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 내 에틸 4-시아노-5-모르폴린-4-일-3-(2-나프틸메틸)티오펜-2-카르복실레이트 (0.200 g, 0.492 mmol)의 현탁액을 점적하여 부가하였다. 생성된 흑색 용액을 10분간 교반한 후에, 무수 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 내 N-브로모메틸프탈리미드 (0.142 g, 0.590 mmol)의 용액을 점적하여 부가하고 혼합물을 -52℃ ~ -45℃에서 90분간 교반하였다. 반응물을 아세트산 (0.084 mL, 1.5 mmol)으로 퀀칭시키고 실온까지 가온하였다. 용액을 물 (~ 30 mL)로 희석하고, 생성된 옅은 황색 고체를 여과하여 수집하였다. 상기 미정제 고체를 DCM (30 mL)에 용해하였고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카 겔 컬럼 상의 정제 (EtOAc/헥산 0~50%의 연속 구배)로 표제 생성물 (0.126 g, 수율 45.3%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES^+ 566. ^1H NMR (400 MHz, *d*-클로로포름) δ: 7.95 (s, 1H), 7.90-7.75 (m, 5H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.03 (m, 1H), 4.87-4.73 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 1.20-1.13 (m, 3H).

[1207] **단계 2: 2-(모르폴린-4-일)-4-(2-나프틸)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카르보니트릴**

[1208] 에탄올 (4.0 mL) 및 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 내 에틸 4-시아노-3-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-(2-나프틸)에틸]-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실레이트 (0.126 g, 0.223 mmol)의 용액에 히드라진 (23.3 mg, 0.727 mmol)을 부가하였다. 실온에서 40시간 교반한 후에, 히드라진 (25 mg, 0.78 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 추가의 22시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 실리카 겔 컬럼 상의 정제 (MeOH/DCM 0-20%의 연속 구배)로 백색 고체 생성물을 얻었다 (0.0672 g, 수율 77.1%). LCMS: (FA) ES^+ 390. ^1H NMR (400 MHz, *d*-클로로포름) δ: 7.86 - 7.71 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H),

3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.62 (ddd, J = 12.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 4H).

[1209] 다음 표의 화합물은 실시예 36와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

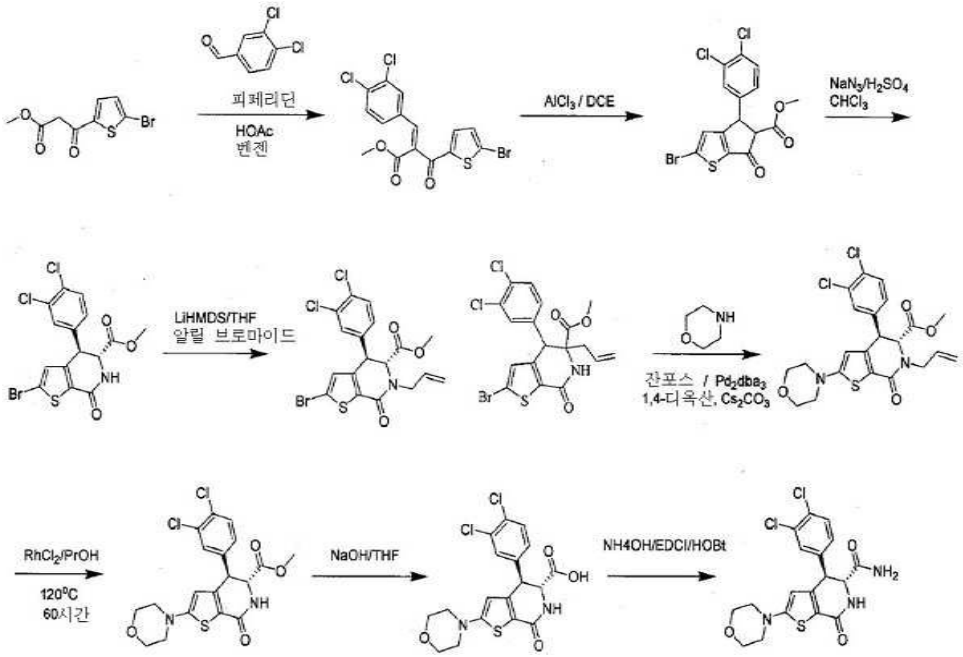
124	LC/MS: (FA) ES+ 350, 352
135	LC/MS: (FA) ES+ 390
149	LC/MS: (FA) ES+ 374, 376
159	LC/MS: (FA) ES+ 408, 410
179	LC/MS: (FA) ES+ 372

[1210]

189	LC/MS: (FA) ES+ 367
190	LC/MS: (FA) ES+ 388, 390
194	LC/MS: (FA) ES+ 363, 365
205	LC/MS: (FA) ES+ 363, 365

[1211]

[1212] **실시예 37: rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복사미드 (화합물 146)의 합성**



[1213]

[1214] **단계 1: 메틸 (2Z)-2-[(5-브로모-2-티에닐)카르보닐]-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴레이트**

[1215] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 무수 벤젠 (682 mL) 내 메틸 3-(5-브로모-2-티에닐)-3-옥소프로파노에이트 (25.11 g, 95.44 mmol), 3,4-디클로로-벤즈알데히드 (21.71 g, 124.1 mmol) 및 피페리딘 (0.944 mL, 9.54 mmol)의 용액을 부가하였다. 아세트산 (3.80 mL, 66.8 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 딘-스타르크(Dean-Stark) 트랩에 장착하였다. 오일 조를 110 ℃까지 가열하고 반응물을 환류에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 황색 오일로서 얻었다 (36.7g, 91.6%). LCMS: (AA) ES+: 421. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[1216] **단계 2: 메틸 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜- 5-카르복실레이트**

[1217] 1,2-디클로로에탄 (687.2 mL) 내 메틸 (2Z)-2-[(5-브로모-2-티에닐)카르보닐]-3-(3,4-디클로로페닐)아크릴레이트 (36.64 g, 87.22 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드 (14.0 g, 105 mmol)의 혼합물을 80℃로 아르곤 하에서

밤새 가열하였다. 혼합물을 이후 실온까지 냉각하고 및 물 (20.4 mL)을 부가하였다. 혼합물을 30분간 교반하고 이후 실리카 겔 상에 건조 로딩하였다. 두 개의 ISCO 컬럼에서, 헥산 내 400g, EtOAc, 0-80%로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (31.6g, 81.3%). LCMS: (AA) ES-: 417, 419. 1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 4.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[1218] **단계 3: 메틸 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트**

[1219] 황산 (5.01 mL, 94.0 mmol) 및 클로로포름 (49.6 mL, 6.20E2 mmol)의 혼합물에 메틸 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트 (5.01 g, 11.9 mmol) 이후 나트륨 아지드 (3.72 g, 57.2 mmol)를 적은 양씩 3시간에 걸쳐 격렬하게 교반하면서 15 ℃에서 부가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 얼음으로 퀀칭시키고, 나트륨 바이카르보네이트로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. DCM 층을 염수, 이후 나트륨 바이카르보네이트 용액 및 염수로 세척하였다. 건조하고 증발시켜 미정제 생성물을 얻었고 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 회-백색 고체로서 얻었다 (2.50g, 48.2%). LCMS: (AA) ES+: 435, 437, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.92 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

[1220] **단계 4: 메틸 6-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트 및 메틸 5-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트**

[1221] 테트라하이드로푸란 (19 mL, 230 mmol) 내 메틸 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.320 g, 0.735 mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란 (0.956 mL, 11.8 mmol) 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.103 mmol, 1.103 mmol)를 -78 ℃에서 아르곤 하에서 부가하였다. 알릴 브로마이드 (1.27 mL, 14.7 mmol)를 부가하기 전에 혼합물을 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl를 첨가하여 퀀칭시키고 이후 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조하고, *진공에서* 농축하였다.. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 **메틸 6-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트**, 첫 번째 분획을, 백색 고체로서 얻었다 (58 mg, 16%). LCMS: (AA) ES-: 474, 476, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 2H), 4.71 (ddt, J = 15.2, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 1H).

[1222] **메틸 5-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트**, 두 번째 분획을 백색 고체로서 얻었다 (119 mg, 34%). LCMS: (AA) ES+: 476, 478, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.65 (ddt, J = 17.3, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.14 (ddd, J = 18.2, 13.5, 1.2 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.75 (ddd, J = 61.1, 13.6, 7.4 Hz, 2H).

[1223] **단계 5: 메틸 6-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7- 테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (화합물 166)**

[1224] 메틸 6-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.63 g, 1.3 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (64.7 mg, 0.0706 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (80.7 mg, 0.139 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (1.30 g, 3.98 mmol)의 혼합물을 탈기하고 아르곤으로 채우고, 이후 1,4-디옥산 (37 mL) 및 모르폴린 (0.347 mL, 3.98 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 밀봉된 마이크로파 튜브에서 100℃로 10시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (0.398g, 62%). LCMS: (AA) ES+: 481, 483, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.36 - 5.22 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 2H), 4.78 (dd, J = 15.2, 4.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.12 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 4H), 3.73 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.18

(dd, J = 12.0, 7.1 Hz, 4H).

[1225] **단계 6: 메틸 rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (화합물 127)**

[1226] 1-프로판올 (9.0 mL) 내 메틸 rel-(4R,5R)-6-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.344 g, 0.714 mmol) 및 로듐(III)클로라이드의 혼합물, (22.2 mg, 0.106 mmol)을 밀봉된 튜브에서 아르곤 하에서 120℃로 50시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (0.278 g, 88%). LCMS: (AA), ES+: 441, 443, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.20 - 3.18 (m, 4H).

[1227] **단계 7: rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실산 (화합물 142)**

[1228] 테트라하이드로푸란 (10.0 mL) 내 메틸 rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (274.0 mg, 0.6208 mmol) 및 물 (4.50 g) 내 수산화 나트륨 (4.50 mmol, 4.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 4시간 후에, 혼합물을 1N HCl로 산성화하고 침전물을 순수한 생성물로서 수집하였다 (0.250 g, 94%). LCMS: (AA), ES+: 425, 427.

[1229] **단계 8: rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복사미드**

[1230] 메틸렌 클로라이드 (4 mL) 내 rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실산 (0.100 g, 0.234 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.090 g, 0.47 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.072 g, 0.47 mmol)의 혼합물에 물 (0.40 mL, 4.7 mmol) 내 33% 암모늄 히드록사이드의 용액을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. HPLC에 의한 최종 정제로 생성물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: (AA), ES+: 426, 428, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 3.12 (d, J = 5.6 Hz, 4H).

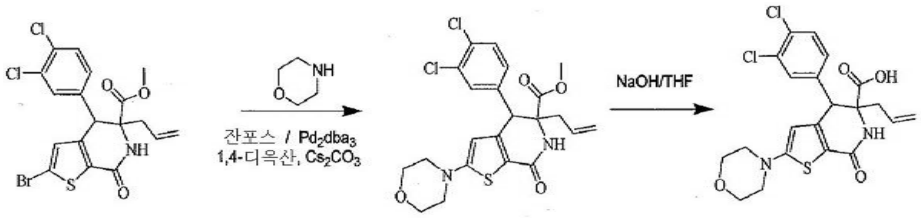
[1231] 다음 표의 화합물은 실시예 37와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

123	LC/MS: (AA) ES+ 406, 408
125	LC/MS: (AA) ES+ 420, 422
126	LC/MS: (FA) ES+ 393, 395
132	LC/MS: (AA) ES+ 440, 442, 444
136	LC/MS: (FA) ES+ 436, 438
153	LC/MS: (AA) ES+ 436, 438
157	LC/MS: (AA) ES+ 406, 408
162	LC/MS: (AA) ES+ 434, 436
168	LC/MS: (AA) ES+ 404, 406
170	LC/MS: (AA) ES+ 450, 452
177	LC/MS: (FA) ES+ 450, 452
197	LC/MS: (AA) ES+ 420, 422
200	LC/MS: (AA) ES+ 450, 452
203	LC/MS: (AA) ES+ 420, 422
204	LC/MS: (AA) ES+ 436, 438
212	LC/MS: (AA) ES+ 406, 408

[1232]

[1233] **실시예 38: 5-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘**

-5-카르복실산 (화합물 196)의 합성

[1234] 

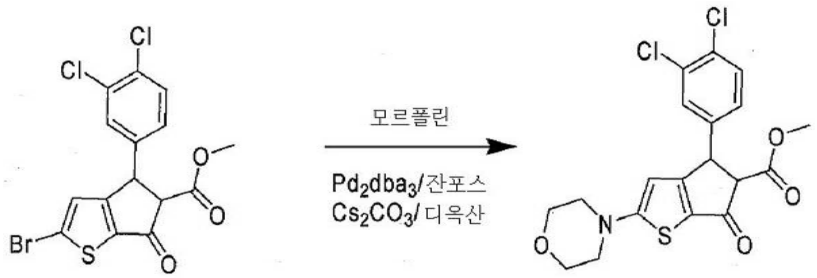
[1235] **단계 1: 메틸 5-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7- 테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (화합물 154)**

[1236] 메틸 5-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.51 g, 1.1 mmol),트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (98.3 mg, 0.107 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (124 mg, 0.215 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (1.29 g, 3.97 mmol)의 혼합물을 탈기하고 아르곤으로 채우고, 이후 1,4-디옥산 (12 mL) 및 모르폴린 (0.281 mL, 3.22 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 100 ℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 이후 진공에서 농축하고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. HPLC에 의한 최종 정제로 순수한 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (0.136 g, 26%). LCMS (AA) ES+: 482, 484. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.70 (dt, J = 17.0, 7.2 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.68 (ddd, J = 31.0, 13.9, 7.4 Hz, 2H).

[1237] **단계 2: 5-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실산**

[1238] 메틸 5-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.118 g, 0.245 mmol), 메탄올 (2.0 mL), 테트라하이드로푸란 (2.0 mL) 및 물 내 1.0 M 수산화 나트륨 용액 (1.50 mL, 1.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가적인 메탄올 (2.0 mL) 및 물 내 1.0 M 수산화 나트륨 (1.50 mL, 1.50 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분의 휘발성 용매를 제거하고 이후 1M HCl로 산성화하였다. 침전물을 수집하고 공기에서 건조하여 미정제 생성물을 얻었다. HPLC에 의한 최종 정제로 순수한 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (43.3mg, 23%). LCMS (FA) ES+: 467, 469. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 - 5.63 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.12 (br s, 4H), 2.54-2.50 (m, 2H, DMSO 피크와 겹침).

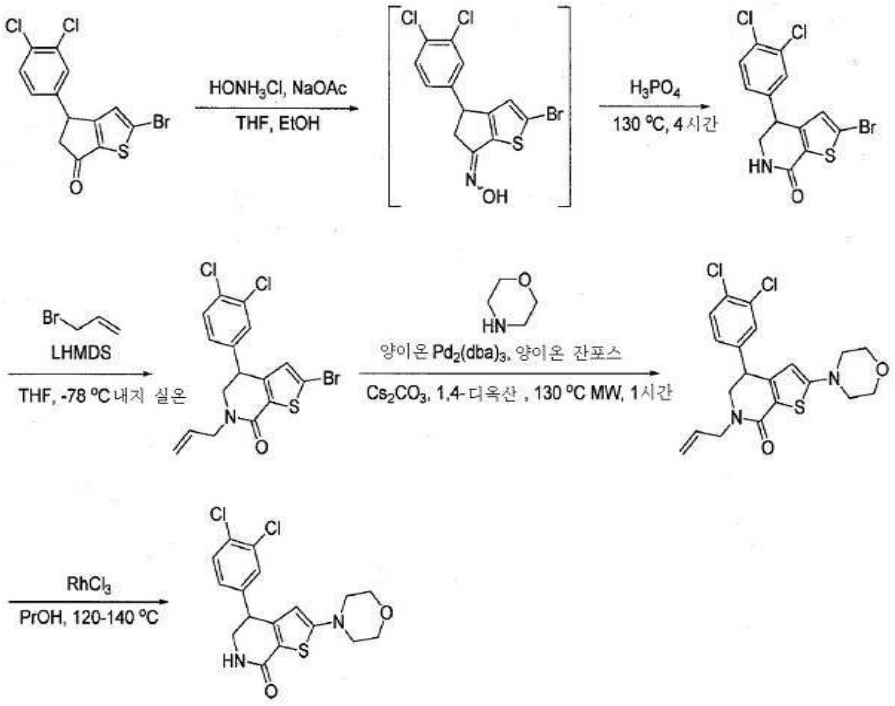
[1239] **실시예 39: 메틸 4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트 (화합물 139)의 합성**

[1240] 

[1241] 1,4-디옥산 (5.96 mL) 내 메틸 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-6-옥소-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[b]티오펜-5-카르복실레이트 (0.25 g, 0.59 mmol), 모르폴린 (0.26 g, 2.94 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (26.9 mg, 0.03 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (34.0 mg, 0.06 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (0.58 g, 1.76 mmol)의 혼합물을 80℃로 아르곤 하에서 3시간 동안 가열하였다. 그리고 온도를 100 ℃까지 높이고 밤새 유지하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에 건조 로딩시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(12 g 카트리지, 헥산 내지 헥산 내 60%EtOAc 구배) 이후 분취용 HPLC로 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (0.8 mg, 0.3%). LCMS: (FA) ES+ 426, 428, 430. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J =

2.1 Hz, 1H) , 6.99 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 7H), 3.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 4H).

[1242] **실시예 40: 4-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴리노-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 176) 의 합성**



[1243]

[1244] **단계 1, 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1245] 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-온 (0.65 g, 1.79 mmol)을 테트라하이드로푸란 (5.00 mL, 61.6 mmol) 및 에탄올 (5.00 mL, 85.6 mmol)에 용해하였다. 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.63 g, 9.02 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (0.72 g, 8.77 mmol)를 부가하고 생성된 황색 현탁액을 18시간 동안 교반되게 하였다. 반응물을 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10.0 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. EtOAc (5.00 mL)를 부가하고 혼합물을 30분간 격렬하게 교반하였다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc (10.0 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 황색 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. 미정제 (6Z)-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-N-히드록시-4,5-디히드로-6H-시클로펜타[b]티오펜-6-이민 및 폴리인산 (5.00 g, 20.8 mmol)의 혼합물을 130 ℃까지 가열하고 2.5시간 동안 교반되게 두었다. 흑색 반응을 주변 온도까지 냉각시키고 물 (10.0 mL)로 희석하였다. 혼합물을 K_2CO_3 (15.0 g)를 조금씩 나누어 부가하여 첨가함으로써 pH 9까지 염기성화하였다. 혼합물을 EtOAc (10.0 mL x3)로 추출하고 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(24 g 카트리지, 헥산 내지 헥산 내 75% EtOAc 구배)로 정제하여 생성물 (0.27 g, 36% 두 단계)을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS (AA): ES^- 374, 376, 378, 380. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.91 (br s, 1H,), 7.61 (d, J = 8.0 Hz 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz 1H), 7.07 (s, 1H,), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 12.8, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 12.8, 5.6, 2.8 Hz, 1H).

[1246] **단계 2, 6-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1247] 무수 테트라하이드로푸란 (3.00 mL,) 내 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.27 g, 0.72 mmol)의 용액을 -78 ℃까지 냉각하였다. 테트라하이드로푸란 (0.87 mL, 0.87 mmol) 내 1.0 M의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액을 점적하여 부가하고 혼합물을 -78 ℃에서 30분간 교반되게 하였다. 알릴 브로마이드 (0.12 mL, 1.44 mmol)를 시린지를 통해 점적하여 부가하고 반응 혼합물을 주변 온도까지 천천히 가온하고 18시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (2.00 mL)의 용액을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.0 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과

하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (24 g 카트리지, 헥산 내지 헥산 내 50% EtOAc 구배) 바람직한 생성물 (0.29 g, 87%)을 주황색 오일로서 얻었다. LCMS (AA): ES- 414, 416, 418, 420. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 2H), 4.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03-3.87 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H).

[1248] **단계 3, 6-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴리노-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

[1249] 무수 1,4-디옥산 (2.00 mL) 내 6-알릴-2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.02 g, 0.05 mmol) 및 모르폴린 (0.01 mL, 0.14 mmol)의 용액을 질소하에 10분간 탈기시켰다. 세슘 카르보네이트 (72.7 mg, 0.22 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (8.32 mg, 0.01 mmol) 이후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (4.4 mg, 0.0048 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 1 시간 동안 140 ℃까지 가열하였다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10.0 mL)의 용액을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (10.0 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (4g 카트리지, 헥산 내지 100% EtOAc 구배) 생성물 (22.9 mg, 68%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (AA): ES+ 423, 425, 427. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.66-5.59 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 5H), 3.70-3.45 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H).

[1250] **단계 4, 4-(3,4-디클로로페닐)-2-모르폴리노-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온의 제조.**

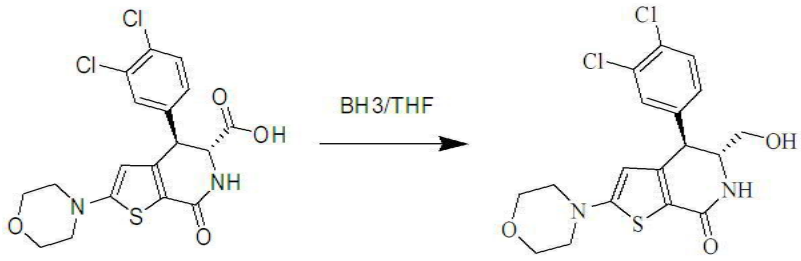
[1251] 1-프로판올 (10.0 mL, 134 mmol) 내 6-알릴-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.26 g, 0.60 mmol)의 용액을 10분간 탈기하였다. 로듐(III)클로라이드, (87.0 mg g, 0.41 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 120 ℃까지 가열하였다. 18시간 후에, 로듐(III)클로라이드 (59.6 mg g)를 부가하고 혼합물을 추가적인 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고 나트륨 바이카르보네이트의 포화 수성 용액 (10.0 mL)의 용액을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc (20.0 mL x3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (12 g 카트리지, 헥산 내지 100% EtOAc 구배) 순수한 생성물 (114 mg g, 49%)을 백색 고체로서 얻었다. 정제된 라세미 혼합물을 Chiralpak IA 4.6x250 컬럼 상에서 70/15/15/01% 헥산/IPA/EtOH/DEA, 1.0 mL/분을 이용하여 40분간 에난티오머로 분리하였다. 피크 제1 (13.8 mg, 43.7%)은 14.9 분의 체류시간으로 수집하였다. 그리고 피크 제2 (14.8 mg, 46.9%)는 21.5 분의 체류시간으로 수집하였고, 둘다 백색 고체로서 얻었다. 수득된 에난티오머의 절대 배열은 미지이다. LCMS (AA): ES+ 383, 385, 387.^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 5H), 3.37 (ddd, J = 12.4, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.13-3.11 (m, 4H).

[1252] 다음 표의 화합물은 실시예 40와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1253]

128	LC/MS: (AA) ES+ 349, 351
208	LC/MS: (AA) ES+ 383, 385, 387
211	LC/MS: (AA) ES+ 349, 351

[1254] **실시예 41: rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-5-(히드록시메틸)-2-(모르폴린-4-일)- 5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 192)의 합성**



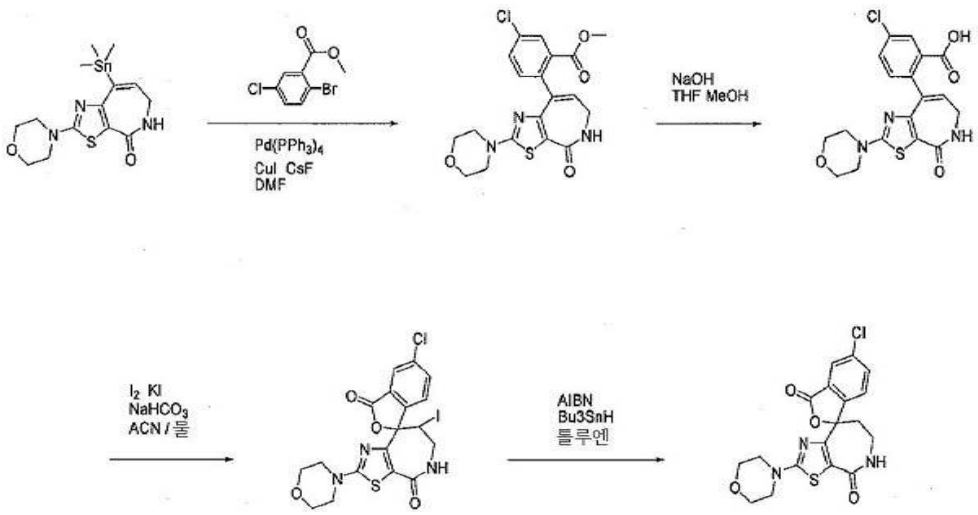
[1255] 플라스크를 rel-(4R,5R)-4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실산 (0.100 g, 0.234 mmol)로 채우고 THF 내 보란(1M, 2.34 mmol, 2.34 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올을 부가하여 퀀칭시키고 이후 분취용 HPLC를 이용하여 정제하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (25.7mg, 26.3%). LCMS (AA) ES+: 413.4, 415.4, 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.18 - 3.11 (m, 4H).

[1256] 다음 표의 화합물은 실시예 41와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1257]

133	LC/MS: (AA) ES+ 379, 381

[1258] **실시예 42: 5-클로로-2'-(모르폴린-4-일)-6',7'-디히드로-3H-스피로[2-벤조푸란-1,8'-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀]-3,4'(5'H)-디온 (화합물 172)의 합성**



[1259]

[1260] **단계 1: 메틸 5-클로로-2-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조에이트**

[1261] DMF (3.74 mL) 내 2-(모르폴린-4-일)-8-(트리메틸스탄닐)-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 (0.160 g, 0.386 mmol) 및 메틸-2-브로모-5-클로로벤조에이트 (0.116 g, 0.464 mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징하고, 이후 세슘 플루오라이드 (0.205 g, 1.35 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.0184 g, 0.0966 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.0446 g, 0.0386 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 이후 용매의 일부를 증발시켰다. 잔사를 EA 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EA로 두 차례 더 추출하였다. 조합된 유기 층을 이후 물 및 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24 gr Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 5% MeOH 구배) 생성물을 얻었다 (0.129 g, 80%). LCMS: (AA) ES+ 420, 422. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 7.95 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 4H).

[1262] **단계 2: 5-클로로-2-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조산**

[1263] THF (3.7 mL) 및 MeOH (1.2 mL) 내 메틸 5-클로로-2-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조에이트 (0.125 g, 0.298 mmol)의 용액에 물 내 1M 수산화 나트륨의 용액(3.66 mL, 3.66 mmol)을 부가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 물로 희석하고 이후 pH 7에 도달할 때까지 1N 수소 클로라이드 수성 용액을 부가하였다. EA로 두 차례 추출하고 조합된 유기 층을 이후 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 생성물 (0.100 g, 83%)을 얻었고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: (AA) ES+ 406, 408. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 12.79 (s, 1H), 7.86 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 6H), 3.30 - 3.26 (m, 4H).

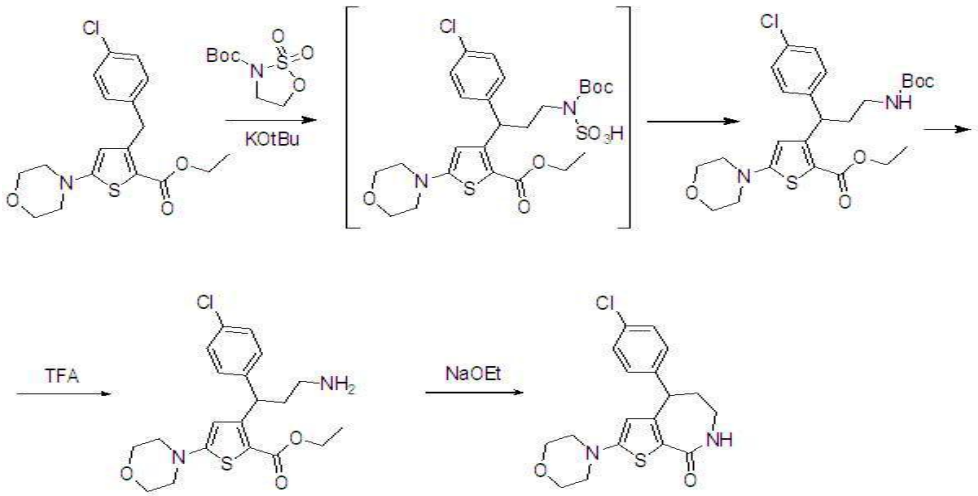
[1264] **단계 3: 5-클로로-7'-아이오도-2'-(모르폴린-4-일)-6',7'-디히드로-3H-스피로[2-벤조푸란-1,8'-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀]-3,4'(5'H)-디온**

[1265] 5-클로로-2-[2-(모르폴린-4-일)-4-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀-8-일]벤조산 (0.0500 g, 0.123 mmol)을 아세토니트릴 (0.50 mL) 및 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (2.5 mL)에 용해하였고, 이후 물 (1.0 mL) 내 칼륨 아이오다이드 (0.102 g, 0.616 mmol) 및 요오드 (0.0406 g, 0.160 mmol)의 용액을 점적하여 부가하고 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 15% 수성 나트륨 티오설페이트 용액으로 희석하고 혼합물을 20분간 교반하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EA로 두 차례 더 추출하였다. 조합된 유기 층을 이후 물 및 염수로 세척하고 이후 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (12 gr Analogix 컬럼, 15분에 걸쳐 DCM 내지 DCM 내 60% EA 구배) 생성물 (0.0540 g, 82%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 532, 534. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.90 (m, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 2H), 5.12 - 4.91 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 4H), 3.23 - 3.08 (m, 4H).

[1266] **단계 4: 5-클로로-2'-(모르폴린-4-일)-6',7'-디히드로-3H-스피로[2-벤조푸란-1,8'-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀]-3,4'(5'H)-디온**

[1267] 톨루엔 (2.0 mL) 내 5-클로로-7'-아이오도-2'-(모르폴린-4-일)-6',7'-디히드로-3H-스피로[2-벤조푸란-1,8'-[1,3]티아졸로[5,4-c]아제핀]-3,4'(5'H)-디온 (0.0430 g, 0.0809 mmol) 및 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴 (0.000664 g, 0.00404 mmol)의 용액을 80℃로 10분간 가열하고, 이후 트리-n-부틸주석 하이드라이드 (0.0644 mL, 0.239 mmol)를 점적하여 부가하였다. 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS 및 TLC에 의해 미완결이었고, 따라서 추가적인 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴 (2 mg) 및 트리-n-부틸주석 하이드라이드 (0.050 mL)를 부가하고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 생성물 (0.0100 g, 31%)을 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 406, 408. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8.50 - 8.28 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H).

[1268] **실시예 43: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3- c]아제핀-8-온 (화합물 201)의 합성**



[1269]

[1270] **단계 1: 에틸 3-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실레이트**

[1271] 유리 기구는 사용전에 화염-건조시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (16.0 mL) 및 테트라하이드로푸란 (4.00 mL) 내 에틸 3-(4-클로로벤질)-5-모르폴린-4-일티오펜-2-카르복실레이트 (0.872 g, 2.38 mmol)의 용액을 격렬하게 교반하면서 -78 ℃까지 냉각시켰다. 용액을 고진공하에서 탈기하고 아르곤으로 퍼징하였다 (x4). 테트라하이드로푸란 내 1.00 M 나트륨 헥사메틸디실라잔(2.62 mL, 2.62 mmol)을 부가하고; 용액이 진한 보라색으로 변하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 아르곤 하에서 10분간 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (4.00 mL) 내 tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드 (1.06 g, 4.77 mmol)의 용액을 ~1분에 걸쳐 점적하여 부가하였다. 용액은 밝은 적색이 되고, 이후 ~1분 내에 살짝 진한 녹색이 되었다. 15분 안에, 반응물을 0 ℃까지 가온하고, 이후 1시간 안에, 이를 실온까지 가온하였다. 실온에서 교반하고 15분 후에, 반응물을 퀀칭시키고 NH_4Cl 포화 용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(x2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 10% LiCl 수성 용액 (x2) 및 염수로 세척하였고, 건조시키고, 농축하였다. 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 (30분에 걸쳐 5% EtOAc/헥산 내지 25% EtOAc/헥산의 연속 구배로) 776mg의 에틸 3-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실레이트 (64% 수율) 및 303mg의 미반응된 에틸 3-(4-클로로벤질)-5-모르폴린-4-일티오펜-2-카르복실레이트 (35% 수율)를 얻었다. LCMS: (AA) ES+ 510, 512; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 - 7.21 (s, 4H), 5.88 - 5.82 (s, 1H), 5.21 - 5.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.94 (s, 1H), 4.34 - 4.22 (qd, J = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.29 - 3.19 (s, 1H), 3.22 - 3.12 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (s, 1H), 1.47 - 1.41 (s, 9H), 1.36 - 1.31 (m, 3H).

[1272] **단계 2: 에틸 3-[3-아미노- 1-(4-클로로페닐) 프로필]-5-(모르폴린- 4-일)티오펜- 2-카르복실레이트 · TFA**

[1273] 메틸렌 클로라이드 (20.0 mL) 내 에틸 3-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(4-클로로페닐)프로필}-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실레이트 (821 mg, 1.61 mmol)의 용액에 실온에서 트리플루오로아세트산 (2.00 mL, 26.0 mmol)를 부가하였다. 용액이 어둡게 변하였다. 1시간 내에, 용액을 농축하였다. 에틸 3-[3-아미노- 1-(4-클로로페닐) 프로필]-5-(모르폴린- 4-일)티오펜- 2-카르복실레이트 · TFA 염을 보라색 시럽으로서 단리하였고 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: (AA) ES+ 409, 411; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, br, 3H), 7.33 - 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.71 - 5.60 (s, 1H), 5.19 - 5.07 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.99 - 2.84 (s, 1H), 2.60 - 2.41 (ddt, J = 15.3, 9.4, 4.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.23 (td, J = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H).

[1274] **단계 3: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온**

[1275] 100mL 둥근 바닥 플라스크를 에탄올 (10.0 mL) 및 21% 나트륨 에톡사이드 (21:79, 나트륨 에톡사이드: 에탄올, 4.81 mL, 12.9 mmol) 내 에틸 3-[3-아미노-1-(4-클로로페닐)프로필]-5-(모르폴린-4-일)티오펜-2-카르복실레이트 · TFA (842 mg, 1.61 mmol)의 용액으로 채웠다. 상기 둥근 바닥 플라스크를 환류 응축기에 장착하고 반응물을

80 ℃까지 가열하였다. 3시간 내에, 용액을 냉각하고 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(x2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(x2)로 세척하였고, 건조하고, 농축하여 황색 고체를 제공하였다. 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 (CH_2Cl_2 내지 8% MeOH/CH2C12의 연속 구배로) 420mg의 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3- c]아제핀-8-온을 황색 고체로서 얻었다 (71.9% 수율). LCMS: (AA) ES+ 363, 365; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.71 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.64 - 5.55 (s, 1H), 4.38 - 4.27 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.14 - 3.06 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.96 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H). 라세미 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (0.42 g)을 Chiralpak IA 30x250mm 5마이크론 컬럼 상에서 60/40/0.1 헥산-EtOH-DEA 혼합물 및 35 mL/분의 유속을 이용하여 에난티오머로 분리하였다. 피크 제1 (195 mg)은 10-18분의 체류 시간으로 수집하였고 피크 제2 (208 mg)는 26.5-38.5분의 체류 시간으로 수집하였다. 수득된 에난티오머의 절대 배열은 미지이다.

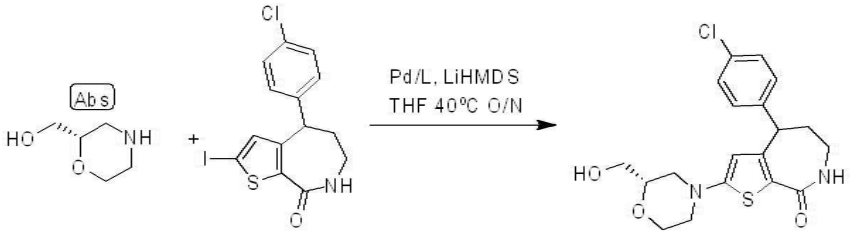
[1276] 다음 표의 화합물은 실시예 43와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1277]

116	LC/MS: (FA) ES+ 422, 424
120	LC/MS: (AA) ES+ 410
131	LC/MS: (AA) ES+ 380
150	LC/MS: (FA) ES+ 388, 390
155	LC/MS: (AA) ES+ 424, 426
175	LC/MS: (AA) ES+ 379
188	LC/MS: (FA) ES+ 404
199	LC/MS: (FA) ES+ 422, 424
201	LC/MS: (AA) ES+ 363, 365
202	LC/MS: (AA) ES+ 410
209	LC/MS: (AA) ES+ 380

[1278] **실시예 44: 4-(4-클로로페닐)-2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (화합물 163)의 합성**

[1279]

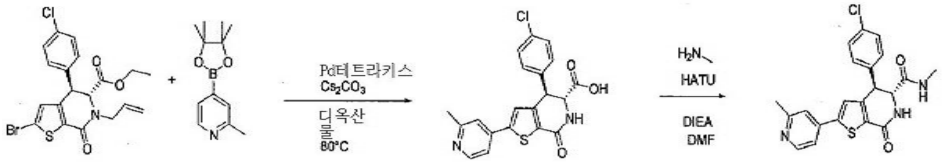


[1280] **단계 1: 4-(4-클로로페닐)-2-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온**

[1281] RuPhos팔라듐(II)페네틸아민클로라이드 (2.83 mg, 0.00388 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-바이페닐 (1.81 mg, 0.00388 mmol), 4-(4-클로로페닐)-2-아이오도-4,5,6,7-테트라히드로-8H-티에노[2,3-c]아제핀-8-온 (31.3 mg, 0.0776 mmol), (2S)-모르폴린-2-일메탄올 (16.0 mg, 0.137 mmol), 및 테트라하이드로푸란 (0.63 mL)을 교반바가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 조합하였다. 플라스크를 격막으로 밀봉하고 이후 탈기하고 아르곤으로 세 차례 재충전하였다. 상기 용액에 테트라하이드로푸란 (1.0 M, 0.31 mL, 0.31 mmol) 내 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드)의 용액을 부가하였다. 밀봉된 반응물을 @ 40℃에서 19시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 식염수로 퀀칭하고, EA로 추출하고, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 상기 미정제 오일을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24 g ISCO 컬럼, 50 분에 걸쳐 100% DCM 내지 100% EA 구배; 미반응된 출발 물질 및 탈할로겐화된 출발 물질이 용리된 후, 용리액을 EA 내 5% MeOH로 교환하였다) 표제 화합물 (4.8 mg, 16%)을 부분입체이

성질체의 혼합물로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 393, 395. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.61 - 3.35 (m, 6H), 3.24 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H).

[1282] **실시예 45: rel-(4R,5R)-4-(4-클로로페닐)-N-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복사미드 (화합물 138)의 합성**

[1283] 

[1284] **단계 1: rel-(4R,5R)-4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실산의 제조.**

[1285] 1,4-디옥산 (14.6 mL, 187 mmol) 및 물 (1.9 mL, 110 mmol) 내 에틸 rel-(4R,5R)-6-알릴-2-브로모-4-(4-클로로페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (505.0 mg, 1.11 mmol) 및 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)피리딘 (486 mg, 2.22 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (64.2 mg, 0.055 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (1.08 g, 3.33 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 용매를 증발시키고 수득된 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 0-100%로 용리 [(60/20/20/20) EA/ACN/ MeOH/물)] / EA 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (428.7 mg, 73 % 수율). LCMS: (AA) ES^+, 399/401. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 24.7, 7.7 Hz, 3H), 4.98 - 4.59 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

[1286] **단계 2: rel-(4R,5R)-4-(4-클로로페닐)-N-메틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복사미드의 제조.**

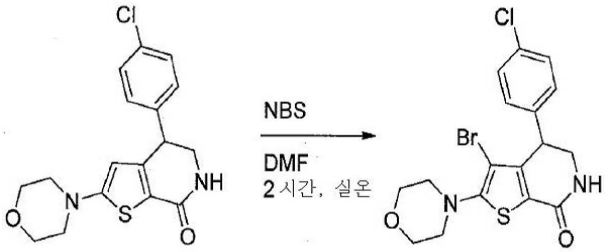
[1287] N,N-디메틸포름아미드 (4.28 mL, 55.3 mmol) 내 rel-(4R,5R)-4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실산 (326.0 mg, 0.817 mmol) 및 HATU (435.1 mg, 1.144 mmol)의 혼합물에 테트라하이드로푸란 (1.64 mL, 3.27 mmol) 내 2M 용액으로서 메틸아민을, 이후 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.427 mL, 2.45 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (4 mL)로 희석하고 침전물을 여과하였다. 수성 용액을 DCM (3x6 mL)로 추출하였다. 고체 케이크 및 DCM 층을 조합하고 물 (3 mL) 및 염수 (3 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다. 수득된 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었고 (140 mg) 이후 라세미 혼합물을 키랄 분취용 HPLC로 분리하여 피크 1에 대한 30.6 mg (9.0% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES^+, 412/414. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). 피크 2에 대해 37.0 mg (11% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES^+, 412. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 4.3, 2.3 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H).

[1288] 다음 표의 화합물은 실시예 45와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1289]

121	LC/MS: (FA) ES+ 403, 405
160	LC/MS: (FA) ES+ 398, 400
206	LC/MS: (FA) ES+ 398, 400
207	LC/MS: (FA) ES+ 403, 405

[1290] **실시예 46: 3-브로모-4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 181)의 합성**

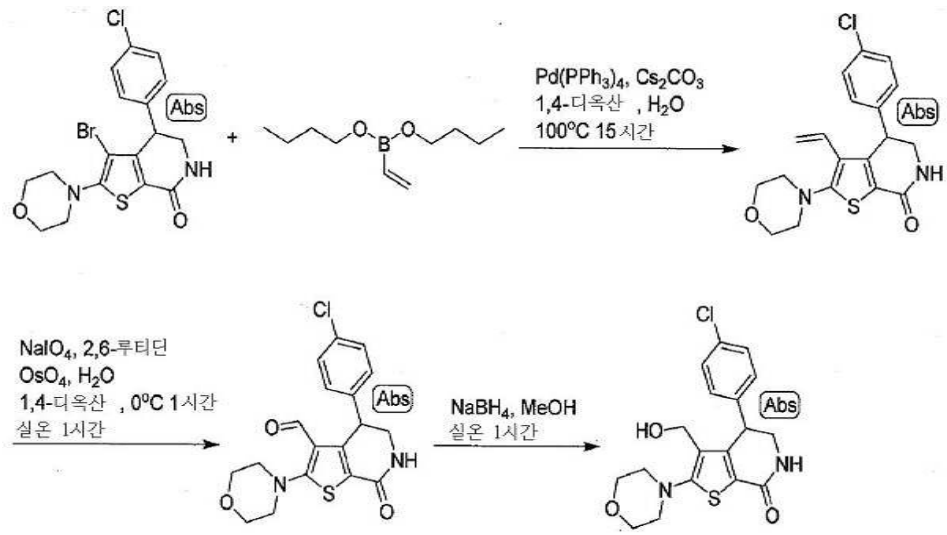


[1291]

[1292] **단계 1: 3-브로모-4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온**

[1293] DMF (8.9 mL, 110 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (0.478 g, 1.37 mmol, 미지의 절대 배열의 단일 에난티오머)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (0.2561 g, 1.439 mmol)를 부가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 수성 나트륨 티오설페이트 용액 (30 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, 이후 EtOAc (100 mL) 및 물 (10 mL)로 희석시키고 고체의 완전한 용해를 촉진하기 위해 초음파 처리하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 1 x EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 1 x 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 상기 미정제 잔사를 셀라이트 (15 mL)에 흡수시키고 실리카 겔 컬럼 상에 건조 로딩하였다. 컬럼 크로마토그래피로(용리액: 0-100% EtOAc:헥산) 이후 3-브로모-4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (526 mg, 90%)을 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 427, 429, 431. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 4.6, 4.6 Hz, 4H), 3.52 (dt, J = 14.4, 3.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 2H).

[1294] **실시예 47: 4-(4-클로로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 178)의 합성**



[1295]

[1296] **단계 1: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-3-비닐-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 143)**

[1297] 20 mL 마이크로파 바이알에서 3-브로모-4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (493.0 mg, 1.152 mmol, 미지 배열의 단일 에난티오머), 디세슘 카르보네이트 (1.13 g, 3.46 mmol), 1,4-디옥산 (4.0 mL, 51 mmol), 물 (1.41 mL, 78.4 mmol) 및 비닐보론산 디부틸 에스테르 (381 uL, 1.73 mmol)의 혼합물을 혼합물을 통해 아르곤의 기포를 내어 10분간 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (66.6 mg, 0.0576 mmol)을 부가하고, 바이알을 밀봉하고, 반응물을 100 ℃로 15시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, EA로 두 차례 추출하였다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 상기 미정제 물질을 (셀라이트 상에 건조 로딩하고 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (40g ISCO 컬럼, 60 분에 걸쳐 100% 헥산 내지

100% EA 구배) 표제 화합물 (264 mg 황색 고체, 61%)을 얻었다. HPLC에 의해 상기 물질 50 mg을 최종 정제하여 30 mg의 순수한 생성물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 375, 377. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 18.0, 11.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 18.0, 1.7 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 11.8, 1.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.29 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H).

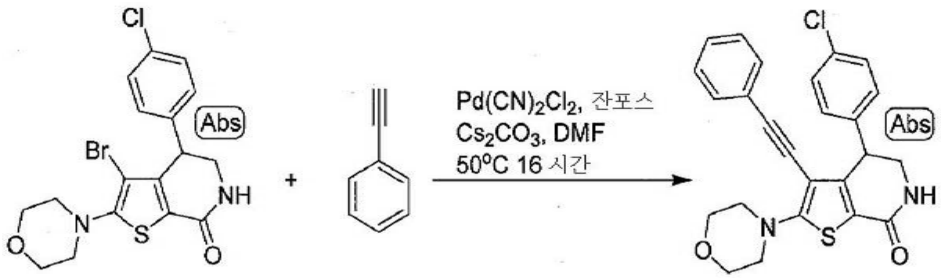
[1298] **단계 2: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카르발데히드 (화합물 193)**

[1299] 1,4-디옥산 (8.46 mL) 및 물 (2.12 mL, 117 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-3-비닐-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (209.0 mg, 0.5575 mmol, 미지 배열의 단일 에난티오머)의 현탁액을 0℃까지 냉각시켰다. 상기 혼합물에 나트륨 메타페리오데이트 (0.477 g, 2.23 mmol), 2,6-루티딘 (0.258 mL, 2.23 mmol), 및 물 내 4% 오스뮴 테트록사이드의 용액 (68.1 uL, 0.0112 mmol)을 부가하였다. 반응물을 격렬하게 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, 얼음-물 수조를 제거하고, 반응물을 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 1N HCl (x2), 염수로 세척하였고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 상기 미정제 혼합물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (40 g ISCO 컬럼, 60 분에 걸쳐 100% 헥산 내지 100% EA의 연속 구배) 표제 화합물을 얻었다 (176 mg 주황색 오일, 84%). 26 mg의 상기 물질을 HPLC로 최종 정제하여 16 mg 순수한 생성물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS: (FA) ES+ 377, 379. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 7.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 3H H_2O 피크와 겹침).

[1300] **단계 3: 4-(4-클로로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온**

[1301] 메탄올 (1.30 mL, 32.0 mmol) 내 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카르발데히드 (52.4 mg, 0.139 mmol, 미지 배열의 단일 에난티오머)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (10.5 mg, 0.278 mmol)를 조금씩 나누어 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였고, 이후 조심스럽게 1M HCl의 수성 용액을 첨가하여 퀀칭시켜 pH를 ~3-4로 낮추었다. 혼합물을 EA로 두 차례 추출하였고, 추출물을 조합하고,, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고,진공에서 농축하였다. HPLC 정제로 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (33 mg, 62%). LCMS: (FA) ES+ 379, 381. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 4.97 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H).

[1302] **실시예 48: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-3-(페닐에티닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (화합물 137)의 합성**



[1303]

[1304] **단계 1: 4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-3-(페닐에티닐)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온**

[1305] 10-mL 마이크로파 바이알에서, N,N-디메틸포름아미드 (0.750 mL) 내 3-브로모-4-(4-클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (69.5 mg, 0.162 mmol, 미지 배열의 단일 에난티오머), 세슘 카르보네이트 (0.146 g, 0.448 mmol) 및 페닐아세틸렌 (0.107 mL, 0.975 mmol)의 현탁액을 아르곤 풍선으로 5-10분간 기포를 내어 탈기시키고, 이후 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (12.6 mg, 0.0265 mmol) 및 비스(아세토니트릴)팔라듐(II) 클로라이드 (2.11 mg, 0.00812 mmol)를 부가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 50℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 동일한 규모의 이전 반

응물과 조합하였다. 반응물을 EA가 담긴 분리 깔대기에 옮겼다. 물을 부가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EA로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 상기 미정제 혼합물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (40 g ISCO 컬럼, 60 분에 걸쳐 100% 헥산 내지 100% EtOAc 구배 순수하지 않은 생성물 (51 mg)을 얻었다. HPLC에 의한 최종 정제로 표제 생성물을 회-백색 고체로서 얻었다 (10 mg, 7%). LCMS: (FA) ES+ 449, 451. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H).

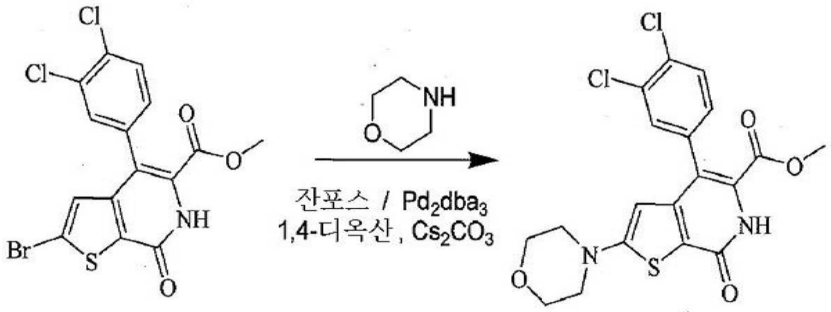
[1306] 다음 표의 화합물은 실시예 48와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[1307]

122	LC/MS: (FA) ES+ 450, 452
130	LC/MS: (FA) ES+ 430, 432

[1308] **실시예 49: 메틸 4-(3,4-디클로로페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2, 3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (화합물 184)의 합성**

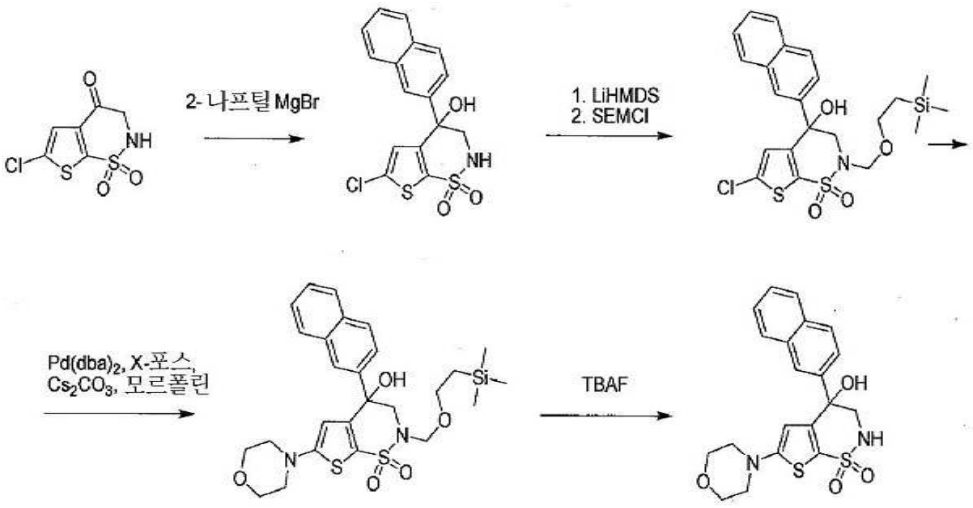
[1309]



[1310] 1,4-디옥산 (3.0 mL, 38 mmol) 내 메틸 2-브로모-4-(3,4-디클로로페닐)-7-옥소-6,7-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.081 g, 0.19 mmol), 모르폴린 (0.0489 g, 0.561 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (17.1 mg, 0.0187 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (21.6 mg, 0.0374 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (183 mg, 0.561 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 20분간 140 ℃까지, 이후 추가의 90분간 150 ℃까지 가열하였다. 혼합물을 농축하고 크로마토그래피 이후 분취용 HPLC로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다(5.3mg, 6.4%). LCMS (FA) ES+: 439.4, 441.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.09 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.23 - 3.06 (m, 4H).

[1311] **실시예 50: 6-(모르폴린-4-일)-4-(2-나프틸)-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}- 3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (화합물 144)의 합성**

[1312]



[1313] **단계 1: 6-클로로-4-(2-나프틸)-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1, 1-디옥사이드**

[1314] 6-클로로-2,3-디히드로-4H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (0.800 g, 3.36 mmol)를 THF (30 mL)에 용해하고 2-나프틸마그네슘 브로마이드 (THF 내 0.5 M, 33.6 mL, 16.8 mmol)를 부가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH (20 mL)를 첨가하여 퀀칭시키고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (80g Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 헥산 내 10% EA 내지 헥산 내 40% EA 구배) 표제 화합물을 얻었다 (235 mg, 18%). LCMS (FA) ES-: 364, 366. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46-8.42 (m, 1H), 7.97-7.89 (m, 4H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H).

[1315] **단계 2: 6-클로로-4-(2-나프틸)-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,4-디히드로- 2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드**

[1316] -78 ℃에서 THF (5.2 mL) 내 6-클로로-4-(2-나프틸)-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (0.235 g, 0.642 mmol)의 용액에 THF 내 1.00 M 리튬 헥사메틸디실라지드 (0.771 mL, 0.771 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30분간 교반하고, [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드 (0.341 mL, 1.93 mmol)를 동일한 온도에서 부가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하고 실온까지 가온하였다. 실온에서 30분간 교반한 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl에 의해 퀀칭시키고, EA로 추출하고, 건조하고 증발시켰다. 잔사를 Isco 실리카 겔 크로마토그래피 (24g 카트리지), 헥산 내 EA, 고체 로드를 이용하여 0-30%로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (0.140g, 42%). LCMS (FA) ES-: 494, 496. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95-7.92 (m, 4H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

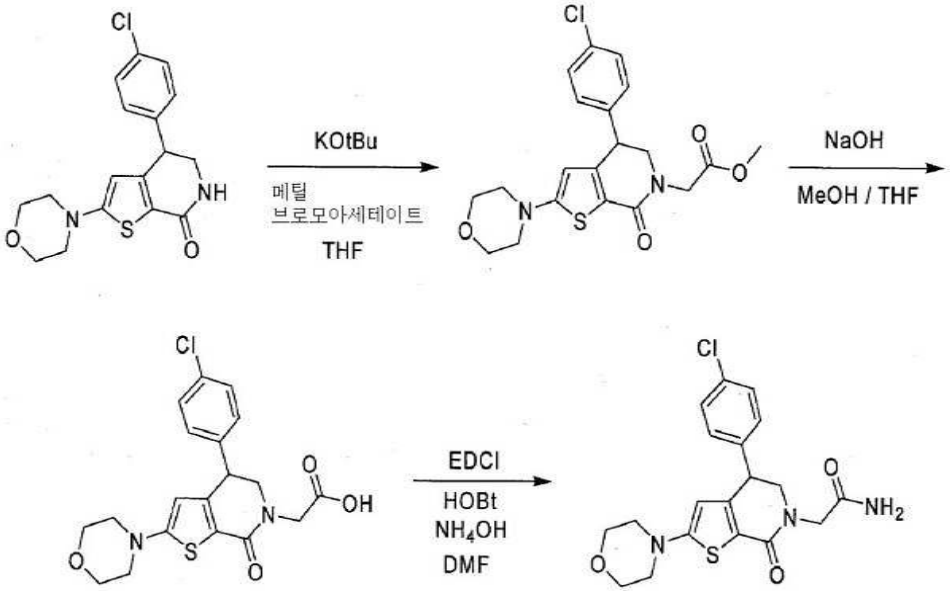
[1317] **단계 3: 6-(모르폴린-4-일)-4-(2-나프틸)-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드**

[1318] 5 mL 마이크로파 바이알을 6-클로로-4-(2-나프틸)-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (0.140 g, 0.282 mmol, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.0129 g, 0.0141 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (0.0163 g, 0.0282 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (0.2758 g, 0.8466 mmol)로 채웠다. 바이알을 Ar으로 헹궈내고 1,4-디옥산 (4.4 mL) 및 모르폴린 (0.0738 mL, 0.847 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 마이크로파 조사로 140 ℃까지 1 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 (24g Analogix 컬럼, 20분에 걸쳐 헥산 내지 헥산 내 50% EA 구배) 표제 화합물 (0.030 g, 18%)을 얻었다. LCMS (FA) ES+: 547. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94-7.88 (m, 4H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 4H), 0.79-0.74 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

[1319] **단계 4: 6-(모르폴린-4-일)-4-(2-나프틸)-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진- 4-올 1,1-디옥사이드**

[1320] 6-(모르폴린-4-일)-4-(2-나프틸)-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,4-디히드로-2H-티에노[3,2-e][1,2]티아진-4-올 1,1-디옥사이드 (0.030 g, 0.055 mmol)를 THF (2.0 mL)에 용해하고 THF 내 1.00 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (0.549 mL, 0.549 mmol)를 부가하였다. 용액을 40 ℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(12g 실리카 겔 컬럼, 15분에 걸쳐 헥산 내 20% EA 내지 100% EA 구배)를 이용하여 정제하여 생성물 (14 mg, 55%)을 얻었다. LCMS (FA) ES+: 417. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.62 (d, 1H), 3.09-3.05 (m, 4H).

[1321] **실시예 51: 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세트산 (화합물 213) 및 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세트아미드(화합물 214)의 합성**



[1322]

[1323] **단계1, 메틸 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세테이트의 제조**

[1324] 얼음 조에서 THF (7.0 mL) 내 4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-5,6-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온 (451 mg, 1.29 mmol)의 혼합물에 THF 내 1.00 M 칼륨 t-부톡사이드 (1.42 mL, 1.42 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 얼음 조에서 30분간 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트 (184 uL, 1.94 mmol)를 부가하고 용액을 1 시간 동안 얼음 조에서 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/DCM = 0/100→40/60)로 정제하여 455 mg (84 % 수율)의 표제 화합물을.밝은 황색 오일로서 얻었다. LC/MS (FA) ES+ 421. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.15-7.12 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.09 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.99 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.63-3.61 (m, 4H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.99-2.97 (m, 4H).

[1325] **단계 2, 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세트산 (화합물 213)의 제조**

[1326] THF (13.7 mL) 및 메탄올 (6.9 mL) 내 메틸 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세테이트 (520 mg, 1.24 mmol)의 용액에 1.0 M 수성 NaOH (10.3 mL, 10.3 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 pH = 2까지 산성화하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/DCM = 0/100→20/80)로 정제하여 299 mg의 황색 고체를 얻었다. 상기 물질을 분석용 크로마토그래피로 정제하여 161 mg (32 % 수율)의 표제 화합물을.백색 고체로서 얻었다. LC/MS (FA) ES+ 407. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.69 (bs, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.11 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.95 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 4H).

[1327] **단계 3, 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세트아미드(화합물 214)의 제조**

[1328] DMF (3.0 mL) 내 2-(4-(4-클로로페닐)-2-모르폴리노-7-옥소-4,5-디히드로티에노[2,3-c]피리딘-6(7H)-일)아세트산 (95.2 mg, 0.234 mmol)의 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (39.4 mg, 0.297 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)- N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (80.7 mg, 0.421 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 30분간 교반하였다. 33% NH_4OH (202 uL, 2.34 mmol)를 부가하고 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (40 mL) 및 물 (15 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 유기 층을 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다.

유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 77 mg 미정제물을 얻었다. 잔사를 분석용 크로마토그래피로 정제하여 50 mg (53 % 수율)의 표제 화합물을.백색 고체로서 얻었다. LC/MS (FA) ES+ 406. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.42-7.39 (m, 2H), 7.28-7.26 (m 및 bs, 전부 3H), 7.01 (bs, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.04 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H).

[1329] 제제화 실시예 1 (정제 당 양)

[1330] (1) 실시예 1에서 얻어진 화합물 10.0 mg

[1331] (2) 락토스 60.0 mg

[1332] (3) 옥수수 전분 35.0 mg

[1333] (4) 젤라틴 3.0 mg

[1334] (5) 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg

[1335] 10.0 mg의 실시예 1에서 얻어진 화합물, 60.0 mg의 락토스 및 35.0 mg의 옥수수 전분의 혼합물을 0.03 ml의 중량으로 10%의 젤라틴 수용액 (3.0 mg의 젤라틴)을 사용하여 1 mm-메쉬 체를 통해 과립화하고, 이후 상기 과립을 40℃에서 건조시키고 다시 여과시켰다. 상기 얻어진 과립을 2.0 mg의 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 압축하였다. 상기 얻어진 코어 정제를 수크로스, 티타늄 디옥사이드, 탈크 및 아라비아검의 현탁액을 포함하는 당 코팅으로 코팅하고 밀랍으로 닦아서 당-코팅된 정제를 얻었다.

[1336] 제제화 실시예 2 (정제 당 용량)

[1337] (1) 실시예 1에서 얻어진 화합물 10.0 mg

[1338] (2) 락토스 70.0 mg

[1339] (3) 옥수수 전분 50.0 mg

[1340] (4) 수용성 전분 7.0 mg

[1341] (5) 마그네슘 스테아레이트 3.0 mg

[1342] 10.0 mg의 실시예 1에서 얻어진 화합물 및 3.0 mg의 마그네슘 스테아레이트를 0.07 ml의 수용성 전분의 수용액 (7.0 mg의 수용성 전분)을 사용하여 과립화하고, 이후 이들 과립을 건조시키고 70.0 mg의 락토스 및 50.0 mg의 옥수수 전분과 혼합시켰다. 이 혼합물을 압축하여 정제를 얻었다.

[1343] **생물학적 데이터:**

[1344] **PI3K 및 VPS34 효소 어세이**

[1345] **클로닝, 발현, 및 PI3K 및 VPS34의 정제**

[1346] PI3K의 촉매적 하위단위를 게이트웨이(Gateway) 시스템 (Invitrogen, pDEST8 에 대해 카탈로그# 11804-010 및 pDEST10 에 대해11806-015) 을 사용하여 N-말단 His 태그된 융합 단백질로서 pDEST8(p110 알파) 또는 pDEST10(p110베타, p110델타, 및 p110감마) 내로 클로닝한다. 상기 서열을 재조합 단백질 발현 이전에 상기 배큘로바이러스 발현 시스템을 사용하여 Gateway® Technology로 확인한다. 상기 하위단위에 대한 수탁번호는 다음과 같다:

[1347] **p110 알파 (GB:U79143)**

[1348] **p110베타 (GB:S67334)**

[1349] **p110델타 (GB: U86453)**

[1350] **p110감마 (GB: X83368)**

[1351] PI3K의 조절 하위단위를 게이트웨이(Gateway) 시스템(카탈로그#11804-010)을 사용하여 비-태그된 단백질로서의 pDEST8 내로 클로닝한다. Gateway® Technology로 배큘로바이러스 발현 시스템을 사용하여 재조합 단백질 발현

이전에 서열을 확인한다. 상기 하위단위에 대한 수탁번호는 다음과 같다:

[1352] p85 알파 (GB: BC030815)

[1353] p101(GB: AB028925)

[1354] VPS34 (수탁 번호 GB:BC033004)은 게이트웨이(Gateway) 시스템 (Invitrogen, 카탈로그# 11804-013)을 사용하여 N-말단 GST 태그된 융합 단백질로서 pDEST20-Thombin 내로 클로닝한다. 상기 서열은 Gateway® Technology을 사용하여 배큘로바이러스 발현 시스템을 사용하여 재조합 단백질 발현 이후 확인하였다.

[1355] 상기 p110 복합체의 발현을 위해, 상기 p85 (4의 MOI)은 SF9 세포 내에서 p110 알파, 베타, 및 델타 각각 (1MOI)과 공-감염시키고 공-감염 후 60 시간에서 수확한다. P110 감마를 1 MOI에서 감염시키고 감염 후 60 시간에서 수확한다.

[1356] 정제를 위해, PI3K는 Ni-NTA Agarose (Qiagen #30250)에 의해 정제하고 이후 모노 Q 10/100 GL (Ge Healthcare #17-5167-01)에 의해 정제한다. VPS34은 Glutathione Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03)에 의해 정제하고 이후 HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)에 의해 정제한다.

[1357] 발현을 위해 VPS34 1MOI에서 SF9 세포 내에서 및 감염시키고 감염 후 72 시간에서 수확한다.

[1358] 정제를 위해, VPS34은 Glutathione Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03)에 의해 정제하고 이후 HiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)에 의해 정제한다.

[1359] **PI3K 및 VPS34 어세이 조건**

[1360] 1) 인간 PI3Kα 효소 어세이 방법

[1361] DMSO 내 0.5uL 화합물을 384 웰 미세적정 플레이트 (Corning 3575)의 웰에 부가한다. 실온에서: ATP (25uM, Promega)을 함유하는 10ul PI3K 반응 완충액 (50 mM Hepes, 5mM DTT, 150mM NaCl, 10mM 베타-글리세로포스페이트, 10mM MgCl2, 0.25mM 소듐 콜레이트 및 0.001% CHAPS, pH 7.00)을 부가하고 이후 즉시 디-C8 PI(4,5)P2 (3.5uM, CellSignals) 및 PI3K알파 (0.4875nM, Millennium Protein Sciences Group)을 함유하는 10ul PI3K 반응 완충액을 부가하고 상기 혼합물을 교반하면서 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한다. 이후 5ul PI3K 중단 혼합물 (50mM Hepes, 5mM DTT, 150 mM NaCl, 0.01% Tween-20, 15 mM EDTA 및 25nM 비오틴-PI(3,4,5)P3 (Echelon)을 부가하여 상기 반응을 소광하고 이후 즉시 5ul HTRF 검출 혼합물 (50mM Hepes, 5mM DTT, 150 mM NaCl, 0.01% Tween-20, 40mM KF, 10nM GST:GRP-1 PH 도메인 (Millennium Protein Sciences Group), 15nM Streptavidine-XL (CisBio) 및 0.375nM 항-GST Eu++ 항체 (CisBio) pH 7.00에서)을 부가한다. 상기 플레이트를 이후 1 시간 동안 실온에서 교반하면서 인큐베이션하고 이후 BMG PheraStar 플러스 판독기 상에서 판독한다.

[1362] 2) 인간 PI3K 베타, 델타 및 감마 이소폼을 다음 변화와 함께 PI3K 알파에 대해 기술된 상기 절차를 사용하여 시험한다: PI3K 베타 (5.25nM), PI3K 델타 (0.75nM) 및 PI3K 감마 (5nM). 모든 이소폼은 Millennium Protein Science Group에 의해 공급된다.

[1363] 3) VPS34은 Adapta™ Universal 키나제 어세이 키트 (Invitrogen)을 사용하여 시험한다.

[1364] 4) 인간 VPS34 효소 어세이 방법

[1365] DMSO 내 100nL 화합물을 384 웰 미세적정 플레이트 (Greiner 780076)의 웰에 부가하였다. 실온에서: ATP (20uM, Promega) 및 200uM PI-PS 기질 (Invitrogen PV5122)을 함유하는 5ul VPS34 반응 완충액 (Invitrogen Assay Buffer Q (나노순수 물로 5 내 1로 희석하고) 플러스 2mM DTT 및 2mM MnCl2)을 부가하고 이후 즉시 VPS34 (5nM, Millennium Protein Sciences Group)을 함유하는 5ul VPS34 반응 완충액 (상기한 바와 같은)을 부가하고 상기 혼합물을 교반하면서 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션한다. 이후 5ul VPS34 중단-검출 혼합물 (Invitrogen Adapta Assay Kit (PV5009) 설명서에 따라 (키나제 소광 완충액, TR-FRET 완충액, Adapta Eu 항-ADP 항체 및 Alexa Fluor 647 ADP 추적자를 함유한다))을 부가하여 상기 반응을 소광한다. 상기 플레이트를 이후 30 분 동안 실온에서 교반하면서 인큐베이션하고 이후 BMG PheraStar 플러스 판독기 상에서 판독한다.

[1366] **PI3K 세포 어세이**

[1367] **1) 세포-내 웨스턴 어세이**

[1368] pSer473 AKT LI-COR 세포-내 웨스턴 어세이는 세포 배양물 내에서 증식하는 WM266.4 및 SKOV3 종양 세포주에서

세린 473 AKT (pSer473 AKT)의 인산화를 측정하는 정량적 면역형광 어세이이다.

[1369] WM266.4 세포를 L-글루타민, 10% 태아 소혈청, 1 mM MEM 소듐 피루베이트, 및 0.1 mM MEM 비-필수 아미노 산을 함유하는 최소 필수 배지 (MEM) (Invitrogen) 내에서 증식시키고 SKOV3 세포를 L-글루타민 및 10% 태아 소혈청을 함유하는 McCoy 5A 배지 (변형) (Invitrogen) 내에서 증식시킨다. 두 세포주 모두를 습윤 체임버 내에 37℃에서 5% CO_2와 함께 보존한다. 상기 pSer473 AKT LI-COR 세포-내 웨스턴 어세이를 위해, 1.5 x 10^4 WM266.4 및 1.5 x 10^4 SKOV3 세포를 조직 배양-처리된 흑색-벽, 투명한 바닥 Optilux 96-웰 플레이트 (BD Biosciences) 내에서 16-20시간 동안 웰 당 100 μl의 배지 내에서 배양한다. 화합물의 부가 이전에, 세포 배지를 제거하고 75 μl의 신선한 배지로 대체한다. DMSO 내 시험 화합물을 배지 내에서1:100 희석한다. 상기 희석된 시험 화합물을 0.0015 내지 10 μM의 최종 농도 범위로 3-배 희석액 내 상기 세포 (웰 당 25 μl)에 부가한다. 상기 세포를 2 시간 동안 습윤 체임버 내에 37℃에서 5% CO_2와 함께 인큐베이션한다. 화합물 인큐베이션 이후 즉시, 모든 액체를 상기 웰로부터 제거하고 세포를 PBS 내 4% 파라포름알데히드 (웰 당150 μl)로 20분 동안 실온에서 고정한다. 파라포름알데히드 용액을 웰로부터 제거하고 상기 세포를 웰 당 PBS 내 200 μl 0.1% Triton X-100으로 10분 동안 x 3 실온에서 투과성으로 만든다. PBS + 0.1% Triton X-100의 제거 후, 150 μl Odyssey 블로킹 완충액 (LI-COR Biosciences)을 각각의 웰에 부가하고 플레이트를 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션한다. 블로킹 완충액을 상기 웰로부터 제거하고 Odyssey 블로킹 완충액 내에서 희석된 일차 항체 (Phospho-AKT (Ser473) (D9E) XP™ 토끼 mAb 및 AKT (pan) (40D4) 마우스 mAb, Cell Singnaling Technology)를 부가한다 (웰 당 50 μl). 플레이트를 4℃에서 밤새 인큐베이션한다. 상기 세포를 20 분 동안 x 3 PBS + 0.1% Tween-20 (웰 당 200 μl)로 세척한다. 이차 항체 (IRDye 680 염소 항-토끼 IgG (H+L) 및 IRDye 800CW 염소 항-마우스 IgG (H+L), LI-COR Biosciences)를 Odyssey 블로킹 완충액 내에서 희석하고 웰 (웰 당 50 μl)에 부가하고 이후 광으로부터 보호하면서 1시간 실온에서 인큐베이션한다. 세포를 20분 동안 x 3 PBS + 0.1% Tween-20 (웰 당 200 μl)로 세척한다. 세척 완충액을 마지막 세척 후 웰로부터 완전히 제거하고, 플레이트를 Odyssey 적외선 영상화 시스템 (LI-COR Biosciences)으로 스캐닝하고 분석할 때까지 광으로부터 보호한다. pS473 AKT 및 AKT 모두를 적색에 의해 나타나는 680 nm 형광과 녹색에 의해 나타나는 800 nm 형광을 사용하여 동시에 가시화한다. 상기 스캔으로부터 유리된 상대적인 형광 단위는 라벨링된 단백질 둘다의 정량적 분석을 가능하게 하고, AKT에 대한 pS473 AKT의 비를 계산한다. 농도 반응 곡선은 DMSO-처리된 대조구에 상대적인 PI3K 저해제-처리된 샘플의 평균 비를 플로팅함에 의해 생성하여 pS473 AKT 발현에 있어서의 백분율 변화를 결정한다.

[1370] **2) ATPlite 생존성 어세이**

[1371] ATPLite™ 어세이 (Perkin-Elmer)는 ATP-의존성 효소 초파리 루시퍼라제로부터 형성된 발광 신호의 생성을 통해 세포성 아데노신-트리포스페이트 (ATP)을 측정한다. 발광 신호 강도는 세포성 증식의 측정값으로서 사용될 수 있고, PI3K 저해제의 항-증식성 효과를 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[1372] L-글루타민, 10% 태아 소혈청, 1 mM MEM 소듐 피루베이트, 및 0.1 mM MEM 비-필수 아미노 산을 함유하는 최소 필수 배지 (MEM) (Invitrogen) 내에서 증식된 WM266.4 세포를 75 μl 부피로 습윤 체임버 내에 37℃에서 5% CO_2와 함께 24시간 동안 웰 당 1 x 10^3 세포에서 384-웰 조직 배양-처리된 Black/Clear 플레이트 (Falcon) 내에서 배양한다. 시험 화합물 (100% DMSO 내 2 μl)을 95 μl의 세포 배양 배지 내에서 희석한다. 상기 희석된 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 부가한다 (웰 당 8 μl). 화합물의 3-배 일련의 희석액의 최종 농도 범위는 0.001 내지 20 μM이다. 플레이트를 72 시간 동안 습윤 체임버 내에 37℃에서 5% CO_2와 함께 인큐베이션한다. 화합물 부가 없는 하나의 대조 플레이트를 어세이 시작시 세포 생존성의 정량적 평가에 대한 "시간 제로" 판독으로서 72 시간 인큐베이션의 시작시에 처리한다. 72 시간 후, 모든 25 μl의 세포 배양 배지를 각각의 웰로부터 제거하고, 이후 25 μl의 ATPlite 1단계 시약 (Perkin Elmer)을 각각의 웰에 부가한다. LEADSeeker 발광 카운터 (GE Healthcare Life Sciences) 상에서 발광을 측정한다. 농도 반응 곡선은 DMSO-처리된 대조구에 상대적인 시험 화합물-처리된 샘플 내 발광 감소를 계산함에 의해 생성하고, 성장 저해 (IC_{50}) 값은 그러한 곡선으로부터 결정한다.

[1373] 위에서 상세히 설명한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PI3K을 저해한다. 특정의 구체예에서, 화합물은 PI3K의 하나 이상의 이소폼을 저해한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 PI3K베타를 저해하고 IC_{50} > 1.0 μM을 가진다. 예를 들면, 이들 화합물은 4, 5, 14를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 < 1.0 μM 이지

만 > 0.1 μM인 IC_{50}을 가진다. 예를 들면, 이들 화합물은 화합물 3, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 19, 20, 23, 25, 27, 29, 31을 포함한다. 또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 < 1.0 μM인 IC_{50}을 가진다. 예를 들면, 이들 화합물은 화합물 1, 2, 6, 8, 13, 17, 18, 21, 22, 24, 26, 28, 30을 포함한다. 표 2는 또한 본 발명의 특정 화합물에 대해 1.11 μM에서의 예시적 효능 데이터를 도시한다.

[1374] 표 2: 1.11 μM에서의 효능 데이터:

화합물	PI3K알파 %저해	PI3K베타 %저해	PI3K감마 %저해	PI3K델타 %저해	VPS34 %저해
1	49.800	100.100	63.400	103.300	29.300
2	3.200	110.400	21.200	63.100	4.300
3	10.800	65.700			-2.500
4	-0.100	14.400			
5	-3.800	32.800			
6	27.000	97.900	14.000	70.700	10.100
7	20.500	64.600	6.500	91.300	9.600
8	2.050	101.950	21.900	59.200	2.550
9	3.600	67.200	3.300	41.900	-2.200
10	0.200	71.000	6.700	32.400	0.100
11	36.000	71.600	5.200	60.300	-4.200
12	9.400	73.200	31.000	69.000	-6.000
13	3.100	102.100	10.800	55.700	6.600
14	8.700	31.900			
15	3.100	65.000	4.000	26.400	2.000
16	24.500	54.550			
17	12.400	96.800	8.600	47.900	28.500
18	18.800	104.400	21.500	53.800	-4.100
19	-0.400	86.500	8.100	43.100	-6.800
20	23.600	68.200	6.600	60.400	0.900
21	6.067	111.967	24.700	79.150	9.100
22	0.600	97.500	14.200	44.500	4.400
23	3.100	92.800	10.900	23.000	-2.000
24	13.800	98.100	16.900	54.200	-6.900
25	3.700	69.800	4.500	31.200	10.900
26	6.600	105.000	11.700	37.900	1.200
27	4.900	98.300	12.300	46.000	8.500
28	15.650	104.750	23.550	75.050	8.600
29	6.000	87.800	4.600	20.900	1.400
30	6.300	94.900	11.200	36.000	-0.200
31	16.600	83.300	6.900	50.500	2.000
화합물 번호	PI3K알파 %저해	PI3K베타 %저해	PI3K감마 %저해	PI3K델타 %저해	VPS34 %저해
116	36.43	66.61			
117	26.64	100.52	35.49	81.15	6.21
118	19.67	62.95	5.03	54.64	9.51
119	42.40	106.60	60.26	99.78	
120	12.90	44.05			
121	40.77	104.98			

[1375]

122	97.85	127.80			
123	32.28	101.46	10.42	49.58	
124	12.16	93.50	9.41	59.24	
125	22.55	71.83	16.66	44.54	24.38
126	39.72	98.08	36.62	75.35	26.74
127	31.36	75.79			
128	18.03	107.54	45.90	86.97	36.29
129	2.32	59.86	3.89	26.46	-2.80
130	58.08	116.45			
131	9.87	85.03			
132	54.02	114.65			
133	35.04	110.07	30.69	102.10	
134	33.04	93.80	32.17	76.47	9.44
135	89.78	121.40			
136	17.00	87.47	4.11	35.35	
137	16.10	80.82			
138	7.29	64.59			
139	14.38	95.64			
140	8.99	98.34	18.05	67.86	19.51
141	4.69	76.97	6.82	47.20	15.11
142	16.73	72.00			
143	10.03	82.45			
144	41.58	100.66	67.80	110.90	5.73
145	18.36	101.66	50.45	88.59	-1.31
146	40.44	107.09	50.72	99.66	
147	3.15	65.70	2.45	9.91	9.65
148	24.59	118.63	13.18	98.18	
149	46.13	107.80	29.11	80.94	4.85
150	26.81	108.10	21.48	99.94	
151	43.14	102.63	41.05	89.96	
152	12.54	101.56	51.77	96.67	
153	20.40	87.14	9.08	39.78	
154	10.88	75.49			
155	64.67	113.45	42.58	104.50	11.64
156	6.34	94.95	11.17	36.03	-0.21
157	30.11	110.65			
158	12.95	108.45	65.33	100.04	5.41
159	67.17	118.45			
160	11.18	76.80			
161	12.09	92.64	19.28	59.27	10.78
162	7.94	70.58	3.59	41.79	

[1376]

163	5.98	99.63	11.94	71.42	
164	-2.24	76.85	5.01	14.04	8.39
165	13.35	108.75			
166	7.59	69.25			
167	5.27	81.18			
168	74.55	117.05			
169	50.56	99.74	71.33	98.20	
170	22.53	83.73	12.47	51.65	
171	48.14	105.95	64.41	110.62	16.77
172	16.14	49.29			
173	24.12	102.95	41.53	109.53	41.77
174	4.56	82.54			
175	66.93	112.20	43.76	112.40	
176	28.06	105.20	60.09	107.75	
177	29.59	58.45			
178	4.71	40.19			
179	21.57	107.30			
180	13.95	97.40	28.66	87.34	55.81
181	8.59	69.53			
182	2.99	61.19	3.51	48.48	14.02
183	26.88	90.44	20.55	60.11	9.00
184	6.62	77.50			
185	27.72	106.30	53.39	109.53	47.78
186	15.14	92.30	23.31	74.92	26.79
187	38.40	103.85			
188	102.25	117.23	62.33	109.60	12.91
189	25.85	115.90			
190	57.47	122.80	35.76	101.40	
191	9.58	79.44	6.39	30.34	7.04
192	39.59	105.67	52.88	104.81	
193	11.08	79.13			
194	38.65	113.05			
195	16.47	62.54			
196	13.67	84.31			
197	19.34	84.06	9.08	47.39	
198	8.93	86.62	14.93	62.90	8.01
199	65.98	115.55			
200	48.20	53.94			
201	16.74	79.38			
202	88.75	113.55			
203	40.46	66.37			

[1377]

204	51.34	60.14			
205	28.04	96.83			
206	41.75	58.49			
207	42.91	62.94			
208	18.37	96.82			
209	81.32	114.75	49.45	110.40	42.07
210	5.17	72.97	5.88	34.62	-0.70
211	20.46	62.33			
212	54.25	65.59			
213	5.63	99.34			
214	5.13	110.10			

[1378]

[1379] 본발명의 수 많은 구체예가 기술되었지만, 본발명의 화합물과 방법을 사용하여, 다른 구체예를 제공하도록 기본적인 실시예를 변경할 수 있음은 명백하다. 따라서, 예시로서 제시된 특정의 구체예보다는, 첨부된 청구범위에 의해 본발명의 범위가 한정됨을 이해할 것이다.