



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0028268
(43) 공개일자 2023년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A01N 43/90 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61K 31/695 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01) A61P 33/10 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A01N 43/90 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7043222
(22) 출원일자(국제) 2021년05월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/033072
(87) 국제공개번호 WO 2021/242581
국제공개일자 2021년12월02일
(30) 우선권주장
63/031,656 2020년05월29일 미국(US)

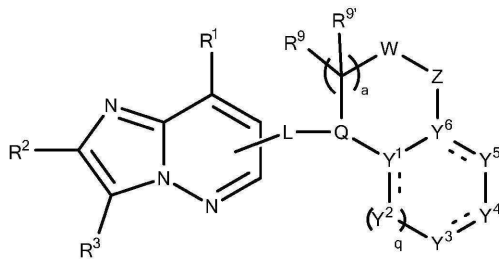
(71) 출원인
비링거 잉겔하임 애니멀 헬스 유에스에이 인코포레이티드
미국 30096 조지아주 델루스 세털라이트 볼러바드 3239
베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게
독일 55216 잉겔하임 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
쿨만 하네스 피프코
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 베트메디카 게엠베하 글로벌 페턴츠
헤를레 바르트
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 베트메디카 게엠베하 글로벌 페턴츠
롱 앨런
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 잉겔하임 베트메디카 게엠베하 글로벌 페턴츠
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 구충성 헤테로시클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 식 (I) 의 화합물:



(I)

[식 중에서, 변수는 본원에서 정의됨], 또는 이의 염, 이들 화합물을 포함하는 조성물, 및 기생충 침입 또는 감염의 치료, 방제 또는 예방을 필요로 하는 동물에게 유효량의 이들 화합물을 투여함으로써 상기 동물에서의 기생충 침입 또는 감염의 치료, 방제 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

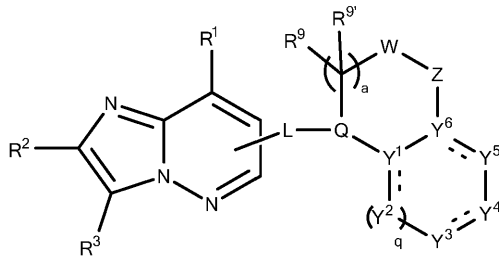
A01P 7/02 (2021.08)
A01P 7/04 (2021.08)
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/538 (2013.01)
A61K 31/695 (2013.01)
A61P 33/00 (2018.01)
A61P 33/10 (2018.01)
C07F 7/0816 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

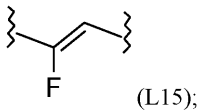
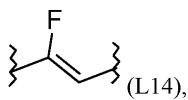
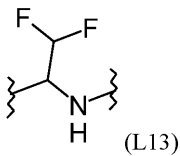
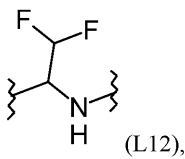
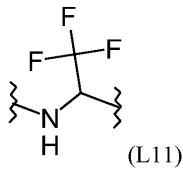
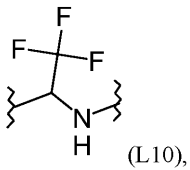
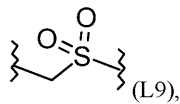
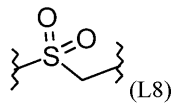
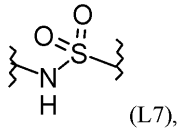
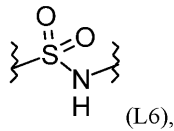
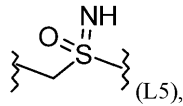
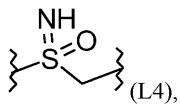
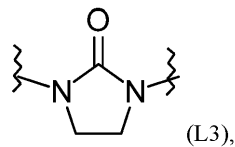
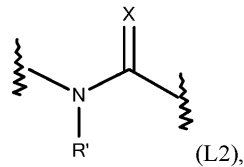
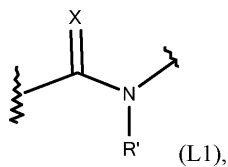
식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

[식 중:

L 은 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14 또는 L15 이고:



R' 는 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬 또는 임의 치환된 아릴이고;

R¹은 수소, 시아노, 할로, 히드록실, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 알케닐옥시, 임의 치환된 알키닐옥시, 임의 치환된 알콕시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 알킬아미노알킬, 임의 치환된 디알킬아미노알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 시클로알콕시, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카

르보닐, 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디알킬아미노카르보닐, $-SO_p$ (임의 치환된 알킬 또는 할로알킬), $-SF_5$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^2 는 수소, 시아노, 할로, 히드록실, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 시클로알콕시, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디알킬아미노카르보닐, $-SO_p$ (임의 치환된 알킬 또는 할로알킬), $-SF_5$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^3 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디알킬아미노카르보닐, $-S(O)_p$ (임의 치환된 알킬), $-SF_5$, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 6- 내지 10-원 아릴, 임의 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기, 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알콕시, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 또는 디(알킬)아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬카르보닐옥시, 임의 치환된 알킬카르보닐아미노, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, $-SF_5$, $-SO_p$ (임의 치환된 알킬 또는 할로알킬); (또는 R^4 와 $R^{4'}$ 는 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함); 또는 $-NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^8 은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알키닐이고;

R^9 및 $R^{9'}$ 는 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시 또는 시클로알콕시이거나, R^9 와 $R^{9'}$ 는 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

Q 는 N 또는 $C-R^8$ 이고;

X 는 O, S 또는 $N-R^{1'}$ 이고;

Y^1 및 Y^6 은 각각 독립적으로 N, C 또는 $-CR^4$ 이고;

Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 는 각각 독립적으로 N, NR', S, O, $-CR^4-$ 또는 $CR^4R^{4'}$ 이고;

W 는 CR^5R^6 , O, SO_p 또는 $N-R^7$ 이고,

Z 는 CR^5R^6 , O, SO_p 또는 $N-R^7$ 이고,

여기서,

R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시 또는 시클로알콕시이거나; R^5 와 R^6 은 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^7 은 수소 또는 C_1-C_4 -알킬이고;

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 및 Y^6 중 최대 3 개는 헤테로원자이고;

a 는 0 또는 1 이고;

q 는 0 또는 1 이고;

p 는 각 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

점선 결합 (----) 은 단일 또는 이중 결합을 의미함].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 수소, 시아노, 할로, 히드록실, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, 히드록시- C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 아미노- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐옥시, C_2-C_6 -할로알케닐옥시, C_2-C_6 -알킬닐옥시, C_2-C_6 -할로알킬닐옥시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알킬닐, C_2-C_6 -할로알킬닐, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬옥시, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬) 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^2 가 수소, 시아노, 할로, 히드록실, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알킬닐, C_2-C_6 -할로알킬닐, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 페닐옥시, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬옥시, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함), C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, $-SO_p$ (임의 치환된

C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬), SF_5 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^3 이 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_2-C_6 -할로알키닐, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, $-SF_5$, $-S(O)_p(C_1-C_6$ -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬), 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함); 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 가 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 가 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^4 및 $R^{4'}$ 가 각 경우에 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_2-C_6 -할로알키닐, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬옥시, 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬카르보닐, 임의 치환된 C_1-C_6 -알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노카르보닐, 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬카르보닐옥시, 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬카르보닐아미노, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, $-SF_5$, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬); (또는 R^4 와 $R^{4'}$ 는 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함); 또는 $-NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^8 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_3-C_8 -시클로알킬, C_2-C_6 -알케닐 또는 C_2-C_6 -알키닐이고;

R^9 및 $R^{9'}$ 가 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시 또는 C_3-C_8 -시클로알콕시이거나, R^9 와 $R^{9'}$ 가 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R' 가 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬 또는 임의 치환된 페닐인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 이 수소, 시아노, 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, 임의 치환된 C_1-C_4 -알콕시, 임의 치환된 C_2-C_4 -알케닐, 임의 치환된 C_2-C_4 -알키닐, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된, 포화 또는 불포화 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬카르보닐, 임의 치환된 C_1-C_4 -알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 C_1-C_4 -디알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬-SO_p-, 할로알킬-SO_p-, 아미노, -NH-임의 치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있으며 이는 임의 치환될 수 있고;

R¹가 수소 또는 C_1-C_4 -알킬이고;

R²가 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, 임의 치환된 C_1-C_4 -알콕시, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 아미노, NH-임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, -SF₅ 또는 -NR^aR^b (여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 임의 치환될 수 있음), -SO_p(임의 치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 할로알킬) 이고;

R³이 C_1-C_4 -알킬, 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_8 -시클로알킬, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기, 또는 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기 이고, 이의 각각은 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있고;

각각의 R⁴가 독립적으로 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, 임의 치환된 C_1-C_4 -알콕시, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 아미노, NH-임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, -SF₅ 또는 -NR^cR^d (여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬이거나; R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 임의 치환될 수 있음), SO_p(임의 치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 할로알킬) 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Q 가 N 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, Q 가 C-R⁸ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 0 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 S 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, a 가 1 이고, q 가 1 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, a 가 0 이고, q 가 0 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가

능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, a 가 1 이고, q 가 0 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가 능한 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

L 이 L1 이고;

R' 가 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고;

R¹이 할로, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 히드록시-C₁-C₄-알킬, 히드록시-C₁-C₄-할로알킬, 알콕시-C₁-C₄-알킬, 알콕시-C₁-C₄-할로알킬, C₂-C₄-알케닐, C₂-C₄-할로알케닐, C₂-C₄-알키닐, C₂-C₄-할로알키닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, C₁-C₄-할로알킬카르보닐, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, C₁-C₄-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클릴 (1 내지 3 개의 N, S 또는 O 헤테로 원자를 함유함) 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5- 또는 6-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R²가 수소, 할로, -SF₅, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시, C₂-C₄-알케닐, C₂-C₄-할로알케닐, C₂-C₄-알키닐, C₂-C₄-할로알키닐, 임의 치환된 C₃-C₆-시클로알킬, C₁-C₄-알킬카르보닐, C₁-C₄-할로알킬카르보닐, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, C₁-C₄-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₄-할로알킬아미노카르보닐, -SO_p(임의 치환된 C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬) 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬이고;

R³이 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬, C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-할로알킬카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, C₁-C₆-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, -SO_p(임의 치환된 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬), -SF₅, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함); 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기 (여기서 상기 스피로시클릭 기의 각각의 고리는 3, 4, 5 또는 6 개의 고리 원자를 함유함); 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R⁴가 각 경우에 독립적으로, 수소, 할로젠, -SF₅, C₁-C₆-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시, -SO_p(임의 치환된 C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬) 또는 -NR^cR^d 이고, 여기서 R^c 및 R^d 가 독립적으로 H, C₁-

C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬이고;

R⁸이 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬이고;

X 가 0 또는 S 이고;

Z 가 0 이고;

W 가 CR⁵R⁶ 인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

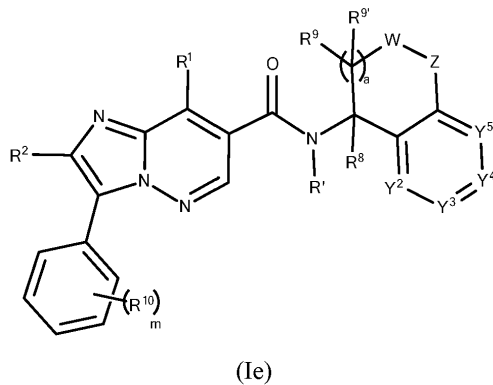
제 11 항에 있어서, a 가 1 이고, q 가 1 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 11 항에 있어서, a 가 0 또는 1 이고, q 가 0 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 11 항에 있어서, 식 (Ie) 의 화합물로 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[식 중:

각각의 R¹⁰은 독립적으로 할로, 시아노, 히드록실, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬 옥시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₃-C₈-할로시클로알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-할로알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₂-C₆-할로알키닐, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알콕시-C₁-C₆-알킬, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 페닐옥시, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함), C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-할로알킬카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, C₁-C₆-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, -SO_p (임의 치환된 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬) (여기서 p 는 0, 1 또는 2 임), SF₅ 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R¹이 할로, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 히드록시-C₁-C₄-알킬, 알콕시-C₁-C₄-알킬, C₂-C₄-알케닐, C₂-C₄-할로알케닐, C₂-C₄-알키닐, C₂-C₄-할로알키닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, C₁-C₄-할로알킬카르보닐, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, C₁-C₄-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₄-알킬

아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클릴 (1 내지 3 개의 N, S 또는 O 헤테로원자를 함유함) 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5- 또는 6-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R^2 가 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬), $-SF_5$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬 이고;

R^4 가 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬), $-SF_5$ 또는 $-NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬 이고;

R^5 및 R^6 이 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이고;

R^7 가 수소 또는 C_1-C_3 -알킬이고;

R^8 이 수소이고;

R^9 및 $R^{9'}$ 가 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이고;

Z 가 CR^5R^6 또는 O 이고;

Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 가 독립적으로 CR^4 또는 N 이고;

a 가 0 또는 1 이고;

m 이 0, 1, 2 또는 3 임].

청구항 15

제 14 항에 있어서, 각각의 R^{10} 이 독립적으로 할로젠이고, m 이 2 또는 3 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제 14 항에 있어서, 각각의 R^{10} 이 독립적으로 클로로 또는 플루오로이고, m 이 2 또는 3 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

각각의 R^{10} 이 독립적으로 클로로 또는 플루오로이고;

m 이 2 또는 3 이고;

R^1 이 C_1-C_3 -알킬 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

R^2 가 수소, 할로젠, C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이고;

W 가 CH₂ 이고;

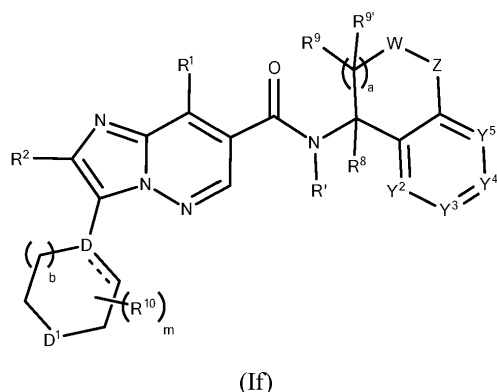
Z 가 O 이고;

R⁹ 및 R^{9'} 가 각각 수소인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 11 항에 있어서, 식 (If) 의 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(If)

[식 중:

R¹⁰ 은 독립적으로 시아노, 할로, 히드록실, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-할로알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₂-C₆-할로알키닐, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알콕시-C₁-C₆-알킬, 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 페닐옥시, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬옥시, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함), C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-할로알킬카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, C₁-C₆-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, -SO_p(임의 치환된 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬) (여기서 p 는 0, 1 또는 2 임), SF₅ 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R¹ 은 할로, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 히드록시-C₁-C₄-알킬, 알콕시-C₁-C₄-알킬, C₂-C₄-알케닐, C₂-C₄-할로알케닐, C₂-C₄-알키닐, C₂-C₄-할로알키닐, C₁-C₄-알킬카르보닐, C₁-C₄-할로알킬카르보닐, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, C₁-C₄-할로알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, 디-C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로시클릴 (1 내지 3 개의 N, S 또는 O 헤테로원자를 함유함) 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5- 또는 6-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

R² 는 수소, 할로, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시, -SO_p(임의 치환된 C₁-C₄-알킬 또는

는 C_1-C_4 -할로알킬), $-SF_5$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬 이고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로 할로, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬), $-SF_5$ 또는 $-NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬이고;

R' 는 수소 또는 C_1-C_3 -알킬이고;

R^8 은 수소이고;

R^9 및 $R^{9'}$ 는 각각 수소이고;

D 는 N, SiR^{11} 이고, 여기서 R^{11} 은 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬, C 또는 $C-R^4$ 이고;

D^1 은 N, O, $SiR^{11}R^{12}$ 이고, 여기서 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬, $-CR^4R^{4'}$, $S(O)_p$ 이고 이 때 p 는 0, 1 또는 2 이거나;

D^1 은 $CR^4R^{4'}$ 이고, 여기서 R^4 및 $R^{4'}$ 는 함께 사슬에서 N 및 O 에서 선택되는 하나의 헤테로원자로 임의 치환된 2- 내지 5-원 사슬을 형성함으로써 스피로시클릭 기를 형성하고;

Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 는 독립적으로 CR^4 또는 N 이고;

m 은 0, 1, 2 또는 3 이고;

b 는 0 또는 1 임].

청구항 19

제 14 항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_4 -알킬, C_2-C_4 알케닐, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 디(C_1-C_4 -알킬)아미노, 모르폴리노, 피라닐, 테트라히드로피라닐 또는 디히드로피라닐이고;

R^2 가 수소, 할로젠, 시아노, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 할로알킬이고;

R^4 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_4 -알킬, 디(C_1-C_4 -알킬)아미노, 모르폴리노, 피라닐, 테트라히드로피라닐 또는 디히드로피라닐이고;

R^2 가 수소, 할로젠, C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이고;

R^4 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이고;

R^{10} 이 클로로 또는 플루오로이고;

m 이 2 또는 3 인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 18 항에 있어서,

R^1 이 C_1 - C_4 -알킬, C_2 - C_4 알케닐, 아미노, C_1 - C_4 -알킬아미노, 디(C_1 - C_4 -알킬)아미노, 모르폴리노, 피라닐, 테트라히드로피라닐 또는 디히드로피라닐이고;

R^2 가 수소, 할로젠, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_1 - C_4 할로알킬이고;

D 가 N 또는 CH 이고;

D^1 이 O, $Si(CH_3)_2$ 또는 CH_2 이고;

R^4 가 각 경우에 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_4 -알킬 또는 C_1 - C_4 할로알킬인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 가 독립적으로 $-C-R^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 가 N 이고; Y^3 , Y^4 및 Y^5 가 독립적으로 $-C-R^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 이 N 이고; Y^2 , Y^4 및 Y^5 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^4 가 N 이고, Y^2 , Y^3 및 Y^5 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^5 가 N 이고, Y^2 , Y^3 및 Y^4 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 및 Y^3 이 N 이고; Y^4 및 Y^5 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 및 Y^4 가 N 이고; Y^2 및 Y^5 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^4 및 Y^5 가 N 이고; Y^2 및 Y^3 이 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 및 Y^4 가 N 이고; Y^3 및 Y^5 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

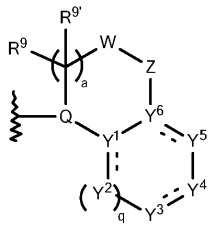
제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 및 Y^5 가 N 이고; Y^2 및 Y^4 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 및 Y^4 가 N 이고; Y^2 및 Y^5 가 독립적으로 $-CR^4$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

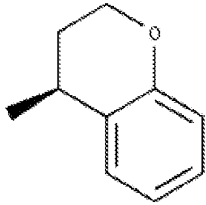
청구항 33

제 1 항에 있어서, 화합물이 하기 표에서 나타낸 구조를 가지며, 여기서 X 가 산소이고, R' 가 수소이고;

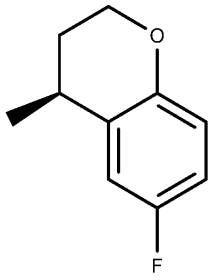


기

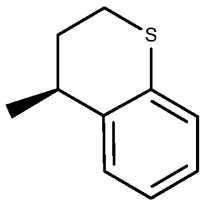
가 하기 기를 나타내는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



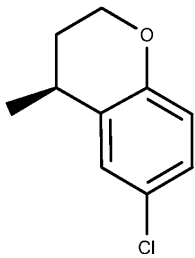
고리계 A;



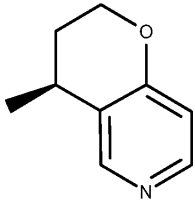
고리계 B;



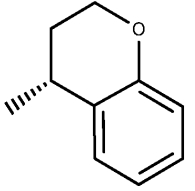
고리계 C;



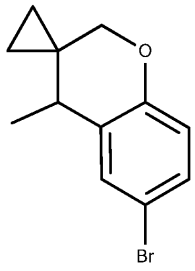
고리계 D;



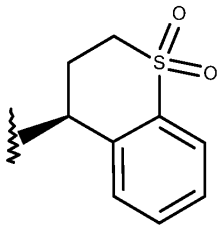
고리계 E;



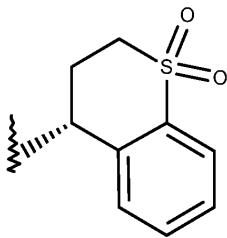
고리계 F;



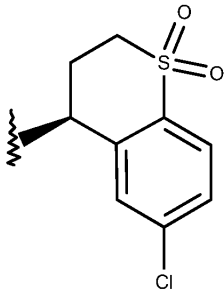
고리계 G;



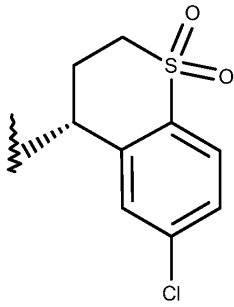
고리계 H;



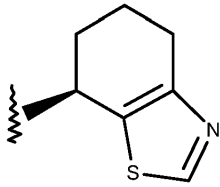
고리계 I;



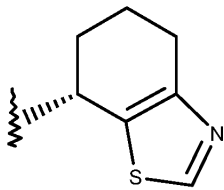
고리계 J;



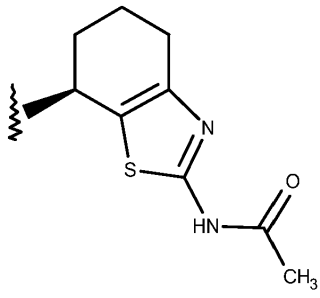
고리계 K;



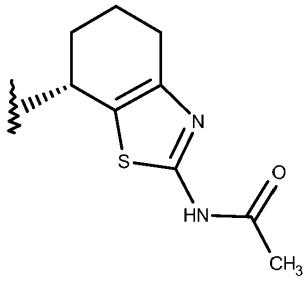
고리계 L;



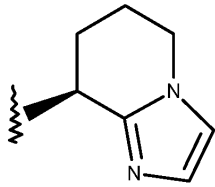
고리계 M;



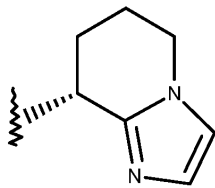
고리계 N;



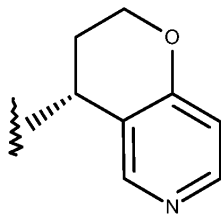
고리계 O;



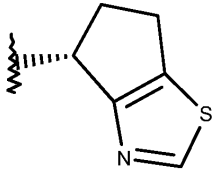
고리계 P;



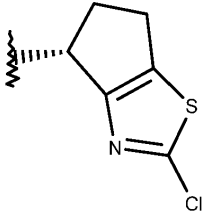
고리계 Q;



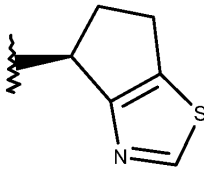
고리계 R;



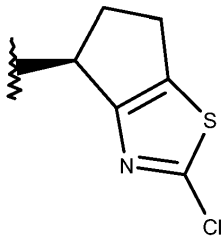
고리게 S;



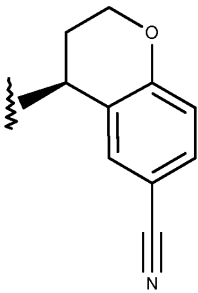
고리게 T;



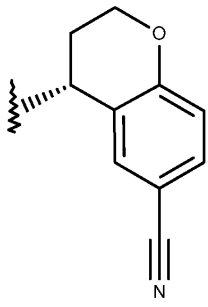
고리게 U;



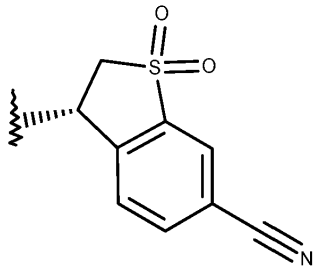
고리게 V;



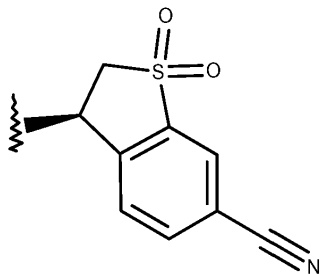
고리게 X;



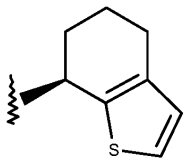
고리계 Y;



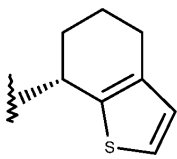
고리계 Z;



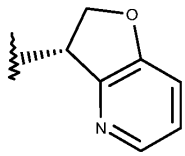
고리계 AA;



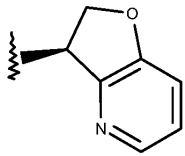
고리계 AB;



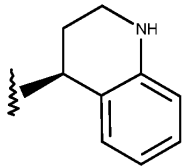
고리계 AC;



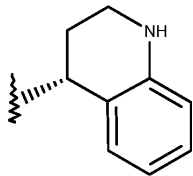
고리계 AD;



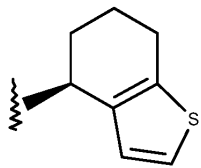
고리계 AE;



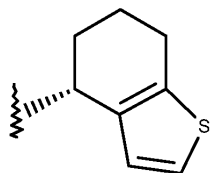
고리계 AF;



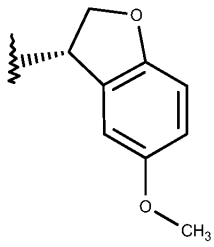
고리계 AG;



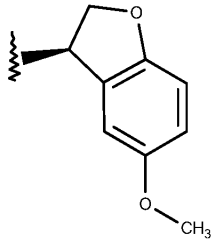
고리계 AH;



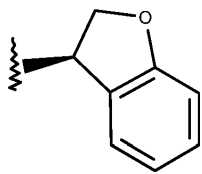
고리계 AJ;



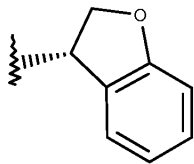
고리계 AK;



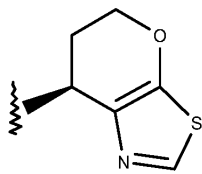
고리계 AL;



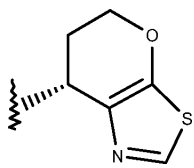
고리계 AM;



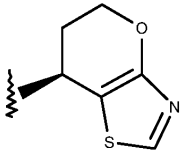
고리계 AN;



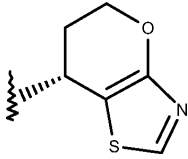
고리계 AO;



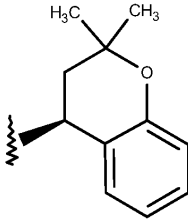
고리계 AP;



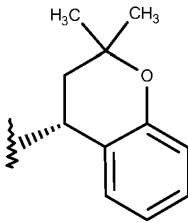
고리계 AQ;



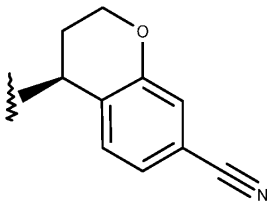
고리계 AR;



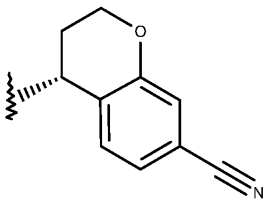
고리계 AS;



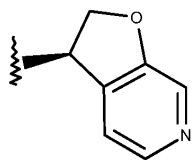
고리계 AT;



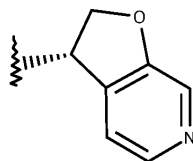
고리계 AU;



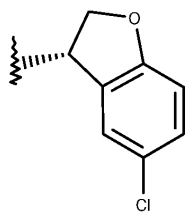
고리계 AV;



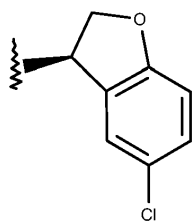
고리계 AW;



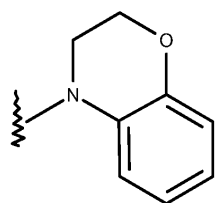
고리계 AX;



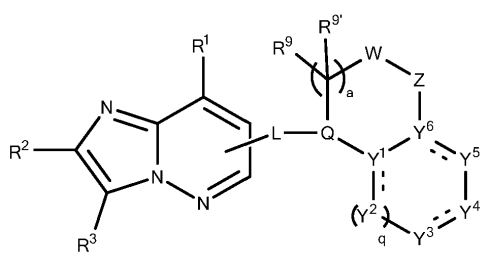
고리계 AY;



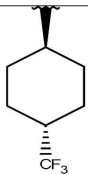
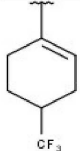
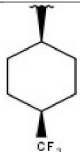
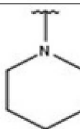
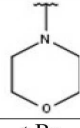
고리계 AZ;

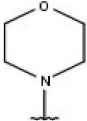
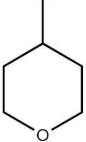
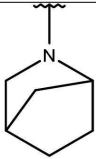


고리계 AAA;

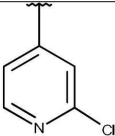
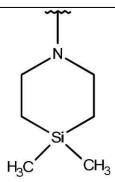


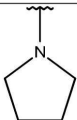
식 (I)

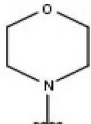
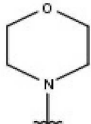
화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
271	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
326	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
327	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
326-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
324	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
325	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
323	L1	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	A
175	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	A
A407	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-□-F-Ph	A
A406	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-□-Cl-Ph	A

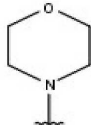
화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
A413	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4-□-F-Ph	A
A408	L1		Me	3,5-□-Cl-Ph	A
A412	L1	<i>i</i> -Pr	Me	4-F-Ph	A
A410	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-4-F-Ph	A
A411	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	C
A409	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
A414	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	D
306	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
297	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-□-Cl-Ph	B
365	L1	<i>i</i> -Pr	Me	시클로프로필	A
371	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
370	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
366	L1	<i>i</i> -Pr	Me	CN	A
369	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A

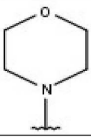
화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
308	L1	프로프-1-엔-2-일	Me	3,5-□-Cl-Ph	B
364	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	E
352	L1	<i>i</i> -Pr	H	3,5-□-Cl-Ph	A
320-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	F
345	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-트리-F-Ph	A
344	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-트리-F-Ph	B
294	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	B
320	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	A
277	L1	2-F-프로프-2-일	Me	3,5-□-F-Ph	A
323-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	- CH ₂ CH(CH ₃) ₂	A
298-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	B
299-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	A
299	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	B
298	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A
304-0	L1	<i>i</i> -Pr	3,5-□-Cl-Ph	Cl	B
321	L1	<i>i</i> -Pr	4-F-Ph	3,5-□-F-Ph	A

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
322	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
304	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-□-Cl-Ph	B
307	L1	프로프-1-엔-2-일	Me	3,5-□-F-Ph	B
296	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	B
295	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A
293	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-□-Cl-Ph	B
276	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-□-F-Ph	A
274	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-□-Cl-Ph	A
273	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-F-Ph	A
272	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-5-F-Ph	A
275	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	B
279	L1	프로프-1-엔-2-일	Me	3,5-□-F-Ph	A
174	L1	H	H	2,6-□-F-Ph	A
A400	L1	1,1-디플루오로에틸	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
A401	L1	CF ₃	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
373	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
372-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A
A402	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	G
A403	L1	<i>i</i> -Pr	-CH ₂ OH	3,5-□-Cl-Ph	A
A404	L1	<i>i</i> -Pr	-CF ₂ CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A
394	L1	-OCH ₃	H	3,5-□-Cl-Ph	A
398	L1	-OCH ₂ CH ₃	H	3,5-□-Cl-Ph	A
A405	L1	-CHF ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
573	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3,5-트리-F- Ph	A
559	L1	<i>i</i> -Pr	-CN	3,5-□-Cl-Ph	A
614	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-□-Cl-Ph	AAA
451	L1	-N(CH ₃) ₂	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A
572	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,5-□-Cl-4-F- Ph	A
528	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,5-□-Cl-4-F- Ph	A
571	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,4,5-트리-F- Ph	A
574	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3-□-Cl-5-F- Ph	A

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
A415	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	H
A416	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	I
A417	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	J
A418	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	K
A419	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	L
A420	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	M
560	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-□-Cl-Ph	A
305	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-□-Cl-Ph	B
A421	L1		Me	2,6-□-Cl-4-F	A
A422	L1		Me	2,3,5-트리-F- Ph	A
420	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	3,5-□-Cl-Ph	A
A423	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	N
A424	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	O
523	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,6-□-Cl-4-F- Ph	A
A425	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	P
A426	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	Q
526	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3-□-Cl-5-F-	A

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
				Ph	
527	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4,6-트리-F- Ph	A
524	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,4,6-트리-F- Ph	A
525	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3,5-트리-F- Ph	A
414-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	R
514	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	E
A427	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	S
A428	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	T
A429	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	U
A430	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	V
418	L1	<i>t</i> -Bu	H	3,5-□-Cl-Ph	A
513	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
513-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	F
511	L1		H	3,5-□-Cl-Ph	A
512	L1	-N(CH ₃) ₂	H	3,5-□-Cl-Ph	A
A431	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	W

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
450	L1		CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A
A432	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	X
A473	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	Y
A433	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	Z
A434	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AA
A435	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AB
A436	L1	L1	<i>i</i> -Pr	Me	N/A (H)
A437	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AC
A438	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AD
A439	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AF
A440	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AG
A441	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AH
A442	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AE
A443	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AJ
A445	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AK
A446	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AL
A447	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AM
A448	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AO

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
A449	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AQ
A450	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AR
A451	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AP
A452	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AS
A472	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AT
A453	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AN
A454	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AU
419	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-□-Cl-Ph	A
397-0	L1	OCH ₂ CH=CH ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
A455	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AW
A456	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AX
A457	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AY
A458	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AZ
395	L1	-OCHF ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A
A459	L1		Me	3,5-□-Cl-Ph	A
A464	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,6-□-Cl-4-F- Ph	A
A462	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,4,6-트리-F- Ph	A

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계
A463	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3-디-Cl-5-F- Ph	A
A460	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-트리-F- Ph	A
A461	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-트리-Cl- Ph	A
558	L1	i-Pr	-C(O)CH ₃	3,5-디-Cl-Ph	A

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염 및 수의학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 수의학 조성물.

청구항 35

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 추가적인 활성제(들), 및 수의학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 수의학 조성물.

청구항 36

기생충 감염 또는 침입의 치료, 방제 및/또는 예방을 필요로 하는 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료, 방제 및/또는 예방을 위한 방법으로서, 유효량의 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 37

동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료, 방제 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 38

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료, 방제 및/또는 예방을 위한 방법에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 특허 출원은 신규한 항기생충 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 그의 제조 방법, 및 동물 및 인간에게 유해한 기생충을 방제하기 위해 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0003] 본 출원은 2020 년 5 월 29 일에 출원한 미국 가출원 번호 63/031,656 에 대해 우선권의 이득을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0004] 동물, 예컨대 포유동물 및 조류는 종종 기생충 침입을 받기 쉽다. 이들 기생충은 벼룩 및 진드기와 같은 외부기생충일 수 있다. 동물 및 인간은 또한 내부기생충 감염을 겪으며, 이에 포함되는 것은, 예를 들어, 연충충이며, 이는 선충 또는 회충으로 기재되는 기생충 벌레의 군에 의해 가장 빈번히 야기된다. 이들 기생충

은 돼지, 양, 말 및 소에서 심각한 경제적 손실을 초래할 뿐만 아니라, 반려 동물 (예를 들어, 고양이 및 개) 및 가금류에 영향을 미친다. 다른 기생충은 동물 및 인간의 위장관에서 발생하는 것들, 예컨대 안실로스토마 (Ancylostoma), 네카토르 (Necator), 아스카리스 (Ascaris), 스트롱길로이데스 (Strongyloides), 트리키넬라 (Trichinella), 카필라리아 (Capillaria), 독소카라 (Toxocara), 독사스카리스 (Toxascaris), 트리쿠리스 (Trichuris) 및 엔테로비우스 (Enterobius) 를 포함한다. 혈액 또는 다른 조직 및 기관에서 발견되는 다른 기생충은 사상충 및 스트롱길로이데스 (Strongyloides) 및 트리키넬라 (Trichinella) 의 장관외 단계를 포함한다.

[0005] 포유동물에 심각하게 해를 끼치는 내부기생충의 한 유형은 디로필라리아 임미티스 (Dirofilaria immitis) 이며, 이는 또한 심장사상충으로서 알려져 있다. 다른 사상충성 내부기생충은 디로필라리아 레펜스 (Dirofilaria repens) 및 디로필라리아 혼콘젠시스 (Dirofilaria honkongensis) 를 포함하며, 이들은 또한 인간을 감염시킬 수 있다. 가장 일반적인 숙주는 개 및 고양이이지만, 페릿 및 너구리와 같은 다른 포유동물도 또한 감염될 수 있다. 심장사상충은, 숙주 포유동물의 폐 동맥을 감염시키는 성충이 되기 전에, 여러 생애 단계를 거친다. 상기 사상충은 이들의 수명 주기를 완료하기 위해서, 중간 숙주로서 모기를 필요로 한다. 개가 모기에 물렸을 때의 초기 감염과 사상충이 심장 및 폐 동맥에 사는 성충으로 성숙하는 사이의 기간은, 개에서 6 내지 7 개월이며, "선행 기간" 으로서 알려져 있다. L3 유충은 모기의 혈액 섭취 동안에 모기의 입 부분 (아래턱) 의 끝으로 이동하고, 모기를 떠나서 개의 피부 상에 정착하며, 이후에 물린 상처를 통해 숙주로 이동한다. 대부분의 L3 유충은 감염 후 1-3 일 이내에, 송곳니 피하 조직에서 4-단계 유충 (L4) 으로 탈피한다. 그 후, 이들은 가슴 및 복부의 근육으로 이동하고, 감염 후 45 내지 60 일에, 5-단계 (L5, 미성숙 성충) 로 탈피한다. 감염 후 75 내지 120 일 사이에, 이들 미성숙 심장사상충은 혈류에 진입하며, 심장을 통해 운반되어 폐 동맥에 머무르게 된다. 감염 후 약 7 개월에, 디로필라리아 임미티스 (Dirofilaria immitis) 성충은 폐 동맥 및 우심실에서 성숙에 도달하고, 성적으로 번식한다. 성체 수컷은 길이가 대략 15cm 이고, 암컷은 길이가 대략 25cm 이고, 성체로서의 그들의 보통 수명은 약 5 년인 것으로 계산된다.

[0006] 심장사상충 감염은 심각하고 생명을 위협하는 질환이다. 송곳니 심장사상충 감염은 예방가능하며, 심장사상충 특유의 영역에서는 예방 치료가 우선 순위이다. 성충 살충제 (예를 들어, 멜라르소민 디히드로클로라이드) 에 의한 성숙한 심장사상충 감염의 치료는 비용이 많이 들며, 심각한 유해 부작용을 일으킬 수 있으므로, 유충 발달을 방해하는 약물의 월별 투여에 의한 예방이 널리 사용된다. 개에서의 출시된 심장사상충 예방 치료요법의 목적은, 디로필라리아 임미티스 (Dirofilaria immitis) 수명 주기 후-감염을 방해함으로써, 기생충이 성충 심장사상충으로 발달하는 것을 방지하는 것이다.

[0007] 마크로시클릭 락톤 (ML, 예를 들어 이버멕틴, 에프리노멕틴, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 및 셀라멕틴) 은 가장 통상적으로 사용되는 화학예방제이며, 매월 또는 6 개월 간격으로 투여된다. 이들 약물은, 모기에 의해 정착되는 디로필라리아 임미티스 (Dirofilaria immitis) 감염성 3-단계 유충 (L3) 뿐만 아니라, 성숙한 4-단계 유충 (L4) 에 대해 효과적이다. 매월 투여하는 경우, ML 은 이전의 30 일 이내에 획득한 L3 및 L4 유충을 사멸시켜, 성충에 의해 발생하는 질병을 방지한다. ML 은 또한 감염된 개에서 매월 사용되어, 성충의 번식을 억제하고, 미세 사상충을 제거함으로써, 전달을 감소시키고, 서서히 성충의 감소를 야기할 수 있다 (Vet. Parasitol. 2005 Oct 24 133(2-3) 197-206).

[0008] 최근에, 마크로시클릭 락톤 약물의 매월 예방적 용량을 받았음에도 불구하고, 개가 성숙 심장사상충 감염을 일으키는, 효능의 결여 (LOE) 사례의 수가 증가하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, Atkins et al., (Vet. Parasitol. 206 (2014) 106-113) 은 최근에, 디로필라리아 임미티스 (Dirofilaria immitis) 의 일부 개체군이 심장사상충 예방제에 대한 선택적 저항성을 나타내었다는 것을 제안하는, 심장사상충 예방 약물을 받으면서 심장사상충 항원 양성으로 시험된 개의 사례 수가 증가하는 것으로 보고하였다 (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, pp. 5.). 따라서, 디로필라리아 임미티스 (Dirofilaria immitis) 및 다른 내부기생충에 대해 개선된 활성을 갖는 신규한 구충제를 개발할 필요성이 계속하여 존재한다.

[0009] WO 2017/178416 A1 은 연충의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한 피라졸로피리미딘 유도체를 제공하고 있다. WO 2018/197401 A1 은 연충의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한 바이시클릭 피라졸 유도체를 제공하고 있다. WO 2018/087036 A1 은 연충의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한 퀴놀론-3-카르복사미드 유도체를 제공하고 있다. WO 2019/025341 은 연충 감염의 치료, 제어 및/또는 예방을 위한 퀴놀린 화합물을 제공하고 있으며, WO 2019/002132 A1 은 연충의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한 아자퀴논 유도체를 제공하고 있다. 이들 모

든 간행물은 Bayer Animal Health GmbH 에 대한 것이며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0010] 보다 최근에 WO 2020/014068 A1 (본원에 참조로 포함됨) 은 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) 에 대해 활성인 것으로 발견된 구충성 헤테로시클릭 화합물을 기재하고 있다.

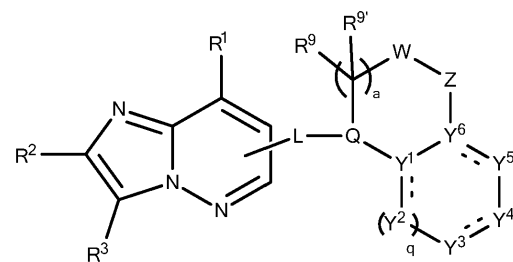
[0011] 본 출원에서의 임의의 문헌의 인용 또는 식별은, 이러한 문헌이 본 상세한 설명에 대한 선행 기술로서 이용가능하다는 것을 인정하는 것이 아님은 명백하다. 임의의 이전 출원들과 여기에서 또는 심사 동안 인용된 모든 문헌 ("출원 인용 문헌") 및 이 출원 인용 문헌에 인용 또는 참조되는 문헌들 모두, 그리고 본원에 인용 또는 참조되는 문헌 모두 ("본원 인용 문헌"), 그리고 본원 인용 문헌에 인용 또는 참조되는 모든 문헌은, 본원에서 또는 본원에 참조로서 포함된 임의의 문헌에서 언급된 임의의 제품에 대한 임의의 제품 설명서, 제품 사양서, 설명서 및 제조자의 지침과 함께, 본원에 참조로 포함되어 있고, 본 상세한 설명의 실시예에 이용될 수 있다.

발명의 내용

[0012] **발명의 개요**

[0013] 본 출원은 내부기생충 및 외부기생충에 대해 개선된 활성을 갖는 신규한 구충성 및 항기생충 헤테로시클릭 화합물을 제공한다. 본 출원은 또한 화합물을 포함하는 조성물, 인간을 포함하는 동물에서의 기생충 감염 및/또는 침입을 박멸, 방제 및/또는 예방하기 위한 방법, 및 인간을 포함하는 동물에서의 기생충 감염 및/또는 침입을 박멸, 방제 및/또는 예방하기 위한 화합물의 용도에 관한 것이다. 화합물은 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하기 위해 동물, 특히 포유동물, 어류 및 조류에 투여될 수 있다.

[0014] 본 발명의 양태는 식 (I) 의 화합물, 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 수화물, 용매화물 또는 염을 포함하며:



(I)

[0016] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , L , Q , W , Z , a 및 q 는 본원에서 정의되고, 점선 결합 (---) 은 단일 또는 이중 결합을 의미한다.

[0017] 본 발명은 또한 식 (I) 의 화합물 및 수의학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 수의학적으로 허용가능한 조성물, 및 화합물, 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 연충을 포함하는 기생충의 방제 방법을 포함한다. 본 발명의 한 구현에는 동물 또는 인간에서의 기생충 감염 및/또는 침입을 박멸, 방제 및/또는 예방하기 위한 식 (I) 의 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명의 화합물은 기생충 감염 및/또는 침입을 예방 및/또는 치료하기 위해서, 동물, 특히 포유동물, 어류 및 조류에 투여될 수 있다.

[0018] 화합물 및 화합물을 포함하는 조성물은, 이러한 내부기생충의 숙주를 실질적으로 자유롭게 하는 것을 목표로, 포유동물, 어류 및 조류, 및 특히 고양이, 개, 말, 닭, 돼지, 양 및 소에서의 내부 기생충의 치료 및/또는 예방에 매우 효과적이다.

[0019] 한 구현예에서, 식 (I) 의 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물은 내부기생충, 예컨대 동물 및 인간의 소화관의 필라리아 (예를 들어, 심장사상충), 및 구충, 편충 및 회충에 대해 실질적으로 효과적이다. 특정 구현예에서, 식 (I) 의 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물은 마크로시클릭 락톤으로의 치료에 덜 민감한 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) (심장사상충) 단리물에 대해 효과적이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 시판되거나 공지된 활성제로의 치료에 덜 민감한 선충으로의 동물 감염을 치료하고/하거나 예방하는데 효과적이다.

- [0020] 한 구현예에서, 상세한 설명은 내부기생충 및/또는 외부기생충에 대해 동물에 제공되는 보호 범주를 넓힐 수 있는, 식 (I)의 화합물과 적어도 하나의 제 2 활성제의 조합을 포함한다.
- [0021] 또 다른 구현예는 식 (I)의 화합물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 및/또는 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 포함한다. 또 다른 구현예는 동물에서의 기생충 감염 및/또는 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 식 (I)의 화합물의 용도 및 동물에서의 기생충 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 식 (I)의 화합물의 용도를 포함한다.
- [0022] 따라서, 본 발명은 하기의 비제한적 구현예를 포함한다:
- [0023] (a) 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염, 이는 활성 내부기생충 박멸제이고, 일부 경우에 또한 외부기생충에 대해 활성임;
- [0024] (b) 기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합으로 포함하는 수의학 조성물;
- [0025] (c) 기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 추가적인 활성제 (즉, 식 (I)에 의해 포함되지 않는 활성 성분) 및 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합으로 포함하는 수의학 조성물;
- [0026] (d) 기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염을 임의로는 하나 이상의 추가적인 활성제 (즉, 식 (I)에 의해 포함되지 않는 활성 성분)와 함께, 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물 내에서 또는 동물 상에서 기생충 감염 및/또는 침입의 치료 방법;
- [0027] (e) 기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염을 임의로는 하나 이상의 추가적인 활성제 (즉, 식 (I)에 의해 포함되지 않는 활성 성분)와 함께, 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물의 기생충 감염 및/또는 침입의 예방 방법;
- [0028] (f) 동물에서의 기생충 감염 및 가능하게는 또한 기생충 침입의 치료 및/또는 예방을 위한, 임의로는 하나 이상의 추가적인 활성제 (즉, 식 (I)에 의해 포함되지 않는 활성 성분)와 함께, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염의 용도;
- [0029] (g) 동물에서의 기생충 감염 및/또는 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 수의학 약제의 제조를 위한, 임의로는 하나 이상의 추가적인 활성제 (즉, 식 (I)에 의해 포함되지 않는 활성 성분)와 함께, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염의 용도; 및
- [0030] (h) 식 (I)의 화합물의 제조 방법.
- [0031] 이들 및 다른 구현예는 하기 상세한 설명에 개시되어 있거나 이로부터 명백해지고 이에 의해 포함된다.
- [0032] **정의:**
- [0033] 이러한 개시물 및 특히 청구범위 및/또는 단락에서, 용어 예컨대 "포함하다", "포함된", "포함하는" 등은 "포괄하다", "포괄되는", "포괄하는" 등을 의미할 수 있고; 용어 예컨대 "~로 본질적으로 이루어지는" 및 "~로 본질적으로 이루어지다"는 명백하게 인용되지 않은 요소들을 허용하지만, 선행 기술에서 발견되거나 본 발명의 기본 또는 신규 특징에 영향을 미치는 요소들은 배제하는 것으로 해석된다.
- [0034] 본원에서 사용되는 용어는 달리 명시하지 않는 한, 당업계에서의 이들의 통상적인 의미를 가질 것이다. 화합물, 예를 들어 식 (I)의 화합물의 변수의 정의에서 언급되는 유기 모이어티는, 용어 할로젠 - 즉, 개별적인 기 구성원의 개별 목록에 대한 집합적 용어 - 할로젠에 관한 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도와 같다. 접두어 C_n-C_m 은 각 경우에, 정수 n 내지 또 다른 정수 m 의, 기에서의 가능한 탄소 원자의 수를 나타낸다.
- [0035] 본 명세서 및 청구범위에서, 용어 "포함하지만 이에 제한되지는 않음"은 "포함함"과 동등하다.
- [0036] 용어 "식 (I)의 화합물"은 임의의 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 수화물, 용매화물 또는 염을 포함한다.
- [0037] 용어 "임의 치환된"은 하기 모이어티 중 하나 이상에 의해 임의 치환되는 라디칼을 의미한다: 할로젠, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 카르복실, 아실, 아실옥시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 할로알킬아미노카르보닐, 디할로알킬아

미노카르보닐, 아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아미도, 아릴아미노, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 아지도, 티올, 티오아미드, 이미노, 아미딘, 구아니딘, 카르보네이트, 실릴, 실릴 에테르, SF₅, 술폰산, 술페이트, 술폰일, 알콕시술폰일, 술파닐, 술피닐, 술파모일, 술폭시민, 술펜이민, 술폰이미드아미드, 술폰디이민, 에스테르, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 포스포나미데이트, 포스핀아미데이트, 포스피네이트, 포스핀 옥시드, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 무수물, 옥심, 히드라진, 카르바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 아릴 및 헤테로아릴.

[0038] 일부 구현예에서, 용어 "임의 치환된" 은 할로젠 (클로로, 플루오로, 브로모, 요오도), C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, 3- 내지 8-원 시클로알킬, 아미노, C₁-C₆-알킬아미노, C₁-C₆-디알킬아미노, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, 시아노, 니트로, SF₅, 아세틸, C₁-C₆-알콕시카르보닐, C₁-C₆-할로알콕시카르보닐, C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-할로알킬카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-디알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-할로알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-디할로알킬아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬티오, C₁-C₆-알킬술피닐, C₁-C₆-알킬술포닐, C₁-C₆-할로알킬티오, C₁-C₆-할로알킬술피닐, C₁-C₆-할로알킬술포닐, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 5- 또는 6-원 헤테로시클릴로의 코어 기의 치환을 포함한다.

[0039] 다른 구현예에서, 용어 "임의 치환된" 은 할로젠 (클로로, 플루오로, 브로모, 요오도), C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-할로알킬, 3- 내지 8-원 시클로알킬, 아미노, C₁-C₃-알킬아미노, C₁-C₃-디알킬아미노, C₁-C₃-알콕시, C₁-C₃-할로알콕시, 시아노, 니트로, SF₅, 아세틸, C₁-C₃-알콕시카르보닐, C₁-C₃-할로알콕시카르보닐, C₁-C₃-알킬카르보닐, C₁-C₃-할로알킬카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₃-알킬아미노카르보닐, C₁-C₃-디알킬아미노카르보닐, C₁-C₃-할로알킬아미노카르보닐, C₁-C₃-디할로알킬아미노카르보닐, C₁-C₃-알킬티오, C₁-C₃-알킬술피닐, C₁-C₃-알킬술포닐, C₁-C₃-할로알킬티오, C₁-C₃-할로알킬술피닐, C₁-C₃-할로알킬술포닐, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 5- 또는 6-원 헤테로시클릴로의 코어 기의 치환을 포함한다.

[0040] 특정 구현예에서, 용어 "임의 치환된" 은 할로젠 (클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도), 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 히드록실, 티올, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, CF_3 , CF_2CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, 모르폴리노, 피페리디닐, 피리딜 및 페닐에 의한 치환을 포함한다.

[0041] 일부 구현예에서 화합물은 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999] 에서 교시된 바와 같이, 당업자에게 공지되는 바와 같이, 보호되지 않거나 필요에 따라 보호되는, 상세한 설명의 화합물의 생물학적 활성을 억제하지 않는 실행가능 작용기로 치환될 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해, "임의 치환된 알킬" 은 할로알킬 및 히드록시알킬을 포함한다.

[0042] 달리 나타내지 않은 한, "알킬" 은 단독으로 또는 헤테로원자와 조합하여, 예를 들어, 알콕시, 티오알킬, 알킬아미노 등, 포화 직쇄, 분지형, 1 차, 2 차 또는 3 차 탄화수소, 예컨대 1 내지 12 개의 원자를 갖는 것들을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_3 알킬 기를 포함할 것이다. C_1-C_{10} 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실, 노닐 및 데실, 및 이들의 이성질체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. C_1-C_4 -알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 1,1-디메틸에틸을 의미한다.

[0043] 시클릭 알킬 기는 "시클로알킬" 로서 지칭될 수 있으며, 단일 또는 다중 융합 고리를 갖는 3 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 것들을 포함한다. 시클로알킬 기의 비제한적 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 시클로옥틸 등을 포함한다.

- [0044] "카르보시클릭" 기는 배타적으로 탄소로 구성되는 시클릭 기이다. 카르보시클릭 기는 페닐과 같은 방향족 고리 및 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하는 시클로알킬 고리와 같은 비-방향족 고리를 모두 포함하며, 단일 또는 다중 융합 고리를 갖는 3 내지 14 개의 탄소 원자를 갖는 것들을 포함한다.
- [0045] 용어 "알케닐" 은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 및 분지형 탄소 사슬을 모두 나타낸다. 일부 구현예에서, 알케닐 기는 C_2 - C_{12} 알케닐 기를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 알케닐은 C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 , C_2 - C_4 또는 C_3 - C_4 알케닐 기를 포함한다. 알케닐의 한 구현예에서, 이중 결합의 수는 1-3 이고, 알케닐의 또 다른 구현예에서, 이중 결합의 수는 1 이다. 분자 상의 알케닐 모이어티의 위치에 따라, 다른 범위의 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소 수가 또한 고려된다. "알케닐" 기는 사슬 내에 하나 초과와 이중 결합을 포함할 수 있다. 알케닐 또는 이의 특정 범위의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸-에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐; 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-1-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-1-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-1-펜테닐, 2-메틸-1-펜테닐, 3-메틸-1-펜테닐, 4-메틸-1-펜테닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1-메틸-3-펜테닐, 2-메틸-3-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 2-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-디메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-3-부테닐, 1,2-디메틸-1-부테닐, 1,2-디메틸-2-부테닐, 1,2-디메틸-3-부테닐, 1,3-디메틸-1-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1,3-디메틸-3-부테닐, 2,2-디메틸-3-부테닐, 2,3-디메틸-1-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-3-부테닐, 3,3-디메틸-1-부테닐, 3,3-디메틸-2-부테닐, 1-에틸-1-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-1-프로페닐 및 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0046] "알킬닐" 은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 및 분지형 탄소 사슬을 모두 나타낸다. 알킬닐의 한 구현예에서, 삼중 결합의 수는 1-3 이고; 알킬닐의 또 다른 구현예에서, 삼중 결합의 수는 1 이다. 일부 구현예에서, 알킬닐 기는 2 내지 12 개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬닐 기는 C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 or C_2 - C_4 알킬닐 기를 포함할 수 있다. 분자 상의 알킬닐 모이어티의 위치에 따라, 다른 범위의 탄소-탄소 삼중 결합 및 탄소 수가 또한 고려된다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 용어 " C_2 - C_{10} -알킬닐" 은 2 내지 10 개의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지형 불포화 탄화수소 기, 예컨대 에티닐, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, n-부트-1-인-1-일, n-부트-1-인-3-일, n-부트-1-인-4-일, n-부트-2-인-1-일, n-펜트-1-인-1-일, n-펜트-1-인-3-일, n-펜트-1-인-4-일, n-펜트-1-인-5-일, n-펜트-2-인-1-일, n-펜트-2-인-4-일, n-펜트-2-인-5-일, 3-메틸부트-1-인-3-일, 3-메틸부트-1-인-4-일, n-헥스-1-인-1-일, n-헥스-1-인-3-일, n-헥스-1-인-4-일, n-헥스-1-인-5-일, n-헥스-1-인-6-일, n-헥스-2-인-1-일, n-헥스-2-인-4-일, n-헥스-2-인-5-일, n-헥스-2-인-6-일, n-헥스-3-인-1-일, n-헥스-3-인-2-일, 3-메틸펜트-1-인-1-일, 3-메틸펜트-1-인-3-일, 3-메틸펜트-1-인-4-일, 3-메틸펜트-1-인-5-일, 4-메틸펜트-1-인-1-일, 4-메틸펜트-2-인-4-일 또는 4-메틸펜트-2-인-5-일 등을 지칭한다.
- [0047] 용어 "할로알킬" 은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는, 본원에서 정의되는 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어 C_1 - C_4 -할로알킬은 클로로메틸, 브로모메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 1-클로로에틸, 1-브로모에틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-클로로-2-플루오로에틸, 2-클로로-2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "플루오로알킬" 은 수소 원자 중 하나 이상이 플루오린 원자로 대체되는 알킬, 예를 들어 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에틸 또는 펜타플루오로에틸을 지칭한다.
- [0048] 용어 "할로알케닐" 은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는, 본원에서 정의되는 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다.
- [0049] 용어 "할로알킬닐" 은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는, 본원에서 정의되는 바와 같은 알킬닐 기를 지

칭한다.

[0050] 용어 "알콕시" 는, 알킬이 상기 정의되는 바와 같은 것인 알킬-O- 를 지칭한다. 유사하게, 용어 "알케닐옥시," "알키닐옥시," "할로알콕시," "할로알케닐옥시," "할로알키닐옥시," "시클로알콕시," "시클로알케닐옥시," "할로시클로알콕시" 및 "할로시클로알케닐옥시" 는 각각, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로시클로알킬 및 할로시클로알케닐이 상기 정의되는 바와 같은 것인 기 알케닐-O-, 알키닐-O-, 할로알킬-O-, 할로알케닐-O-, 할로알키닐-O-, 시클로알킬-O-, 시클로알케닐-O-, 할로시클로알킬-O- 및 할로시클로알케닐-O- 를 지칭한다. C₁-C₆-알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, OCH₂-C₂H₅, OCH(CH₃)₂, n-부톡시, OCH(CH₃)-C₂H₅, OCH₂-CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, n-펜톡시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 3-메틸부톡시, 1,1-디메틸프로폭시, 1,2-디메틸프로폭시, 2,2-디메틸-프로폭시, 1-에틸프로폭시, n-헥소시, 1-메틸펜톡시, 2-메틸펜톡시, 3-메틸펜톡시, 4-메틸펜톡시, 1,1-디메틸부톡시, 1,2-디메틸부톡시, 1,3-디메틸부톡시, 2,2-디메틸부톡시, 2,3-디메틸부톡시, 3,3-디메틸부톡시, 1-에틸부톡시, 2-에틸부톡시, 1,1,2-트리메틸프로폭시, 1,2,2-트리메틸프로폭시, 1-에틸-1-메틸프로폭시, 1-에틸-2-메틸프로폭시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0051] 용어 "아릴" 은 단일 고리 또는 다중 융합 고리를 갖는 6 내지 14 개의 탄소 원자의 1 가 방향족 카르보시클릭 기를 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 바이페닐 및 나프틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서 아릴은 테트라히드로나프틸, 페닐시클로프로필 및 인다닐을 포함한다. 아릴 기는 미치환될 수 있거나 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, 할로알키닐옥시, 시클로알콕시, 시클로알케닐옥시, 할로시클로알콕시, 할로시클로알케닐옥시, 알킬티오, 할로알킬티오, 시클로알킬티오, 할로시클로알킬티오, 알킬술피닐, 알케닐술피닐, 알키닐-술피닐, 할로알킬술피닐, 할로알케닐술피닐, 할로알키닐술피닐, 알킬술폰, 알케닐술폰, 알키닐술폰, 할로알킬-술폰, 할로알케닐술폰, 할로알키닐술폰, -SF₅, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 디(알킬)아미노, 디(알케닐)-아미노, 디(알키닐)아미노 또는 트리알킬실릴에서 선택되는 하나 이상의 모이어티에 의해 치환될 수 있다.

[0052] 용어 "아르알킬" 은 디라디칼 알킬렌 브릿지, (-CH₂-)_n (n 은 1-12 임) 을 통해 부모 화합물에 결합하는 아릴 기를 지칭하며, 여기서 "아릴" 은 상기 정의된 바와 같다.

[0053] 용어 "헤테로아릴" 은 고리 내에 하나 이상의 산소, 질소 및 황 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자, 또는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는, 1 내지 15 개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10 개의 탄소 원자의 1 가 방향족 기를 지칭한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. 헤테로아릴 기는 전형적으로 5- 또는 6-원 방향족 고리를 포함할 것이다. 이러한 헤테로아릴 기는 단일 고리 (예를 들어, 피리딘 또는 푸릴) 또는 다중 융합 고리를 가질 수 있으며, 단, 부착 지점은 헤테로아릴 고리 원자를 통한다. 헤테로아릴의 예는 피리딘, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀라지닐, 푸라닐, 티오펜, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딜 또는 피롤로피리미딜을 포함한다. 헤테로아릴 고리는 미치환될 수 있거나, 상기 아릴에 대해 기재한 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 치환될 수 있다.

[0054] 용어 "헤테로시클릭", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로" 는, 고리 내에 하나 이상의 산소, 황, 규소 또는 질소 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개 또는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는, 완전 포화 또는 부분 불포화지만 비-방향족인 시클릭 기, 예를 들어 3 내지 7-원 모노시클릭, 7 내지 11-원 바이시클릭, 또는 10 내지 15-원 트리시클릭 고리계를 지칭한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4 차화될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 고리 또는 고리계의 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있으며, 미치환될 수 있거나 상기 아릴 기에 대해 기재한 바와 같은 하나 이상의 모이어티에 의해 치환될 수 있다.

[0055] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릭 기는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴

리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 숏폭시드, 티아모르폴리닐 숏폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴, 트리아지닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0056] 예시적인 바이시클릭 헤테로시클릭 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조티에닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐) 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라히드로퀴놀리닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0057] 바이시클릭 및 트리시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리계는 계 내의 고리 중 적어도 2 개가 단일 탄소 원자를 통해 연결되는 스피로시클릭계를 포함한다. 스피로시클릭 고리계는 공통의 탄소 원자에서 이어지는 3- 내지 8-원 카르보시클릭 및/또는 헤테로시클릭 고리계의 조합을 포함할 것이다. 따라서, 스피로시클릭 고리계는 또 다른 3-원 고리 (카르보시클릭 또는 헤테로시클릭) 에 결합된 3-원 고리 내지 또 다른 8-원 고리에 결합된 8-원 고리 및 그 사이의 상이한 고리 크기의 모든 조합을 포함할 수 있다. 스피로시클릭 고리계의 헤테로시클릭 고리 성분은 N, O, Si 또는 S 에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함할 것이다.

[0058] 용어 "알킬티오" 는 알킬-S- 를 지칭하며, 여기서 "알킬" 은 상기 정의되는 바와 같다. 일부 구현예에서, 알킬티오 기의 알킬 성분은 C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_3 알킬 기를 포함할 것이다. 예를 들어, C_1-C_4 -알킬티오는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 1-메틸에틸티오, 부틸티오, 1-메틸프로필티오, 2-메틸프로필티오 또는 1,1-디메틸에틸티오를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0059] 유사하게, 용어 "할로알킬티오," "시클로알킬티오," "할로시클로알킬티오" 는, 각각 기 -S-할로알킬, -S-시클로알킬 및 -S-할로시클로알킬을 지칭하며, 여기서 용어 "할로알킬," "시클로알킬" 및 "할로시클로알킬" 은 상기 정의되는 바와 같다.

[0060] 용어 "알킬술피닐" 은 기 알킬-S(=O)- 를 지칭하며, 여기서 "알킬" 은 상기 정의되는 바와 같다. 일부 구현예에서, 알킬술피닐 기에서의 알킬 성분은 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_3 알킬 기를 포함할 것이다. 예는 $-SO-CH_3$, $-SO-C_2H_5$, *n*-프로필술피닐, 1-메틸에틸술피닐, *n*-부틸술피닐, 1-메틸프로필술피닐, 2-메틸프로필술피닐, 1,1-디메틸에틸술피닐, *n*-펜틸술피닐, 1-메틸부틸술피닐, 2-메틸부틸술피닐, 3-메틸부틸술피닐, 1,1-디메틸프로필술피닐, 1,2-디메틸프로필술피닐, 2,2-디메틸프로필술피닐, 1-에틸프로필술피닐, *n*-헥실술피닐, 1-메틸펜틸술피닐, 2-메틸펜틸술피닐, 3-메틸펜틸술피닐, 4-메틸펜틸술피닐, 1,1-디메틸부틸술피닐, 1,2-디메틸부틸술피닐, 1,3-디메틸부틸술피닐, 2,2-디메틸부틸술피닐, 2,3-디메틸부틸술피닐, 3,3-디메틸부틸술피닐, 1-에틸부틸술피닐, 2-에틸부틸술피닐, 1,1,2-트리메틸프로필술피닐, 1,2,2-트리메틸프로필술피닐, 1-에틸-1-메틸프로필술피닐 또는 1-에틸-2-메틸프로필술피닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다..

[0061] 유사하게, 용어 "알케닐술피닐," "알키닐술피닐," "할로알킬술피닐," "할로알케닐술피닐" 및 "할로알키닐술피닐" 은 기 알케닐-S(=O)-, 알키닐-S(=O)-, 및 할로알킬-S(=O)-, 할로알케닐-S(=O)-, 및 할로알키닐-S(=O)- 를 지칭하며, 여기서 용어 "알케닐," "알키닐," "할로알킬," "할로알케닐" 및 "할로알키닐" 은 상기 정의되는 바와 같다.

[0062] 용어 "알킬술포닐" 은 기 알킬-S(=O)₂- 를 지칭하며, 여기서 용어 "알킬" 은 상기 정의되는 바와 같다. 일부 구현예에서, 알킬술포닐 기에서의 알킬 성분은 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬 기를 포함할 것이다. 예는 $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-C_2H_5$, *n*-프로필술포닐, $-SO_2-CH(CH_3)_2$, *n*-부틸술포닐, 1-메틸프로필술포닐, 2-메틸프로필술포닐, $-SO_2-C(CH_3)_3$, *n*-펜틸술포닐, 1-메틸부틸술포닐, 2-메틸부틸술포닐, 3-메틸부틸술포닐, 1,1-디메틸프로필술포닐, 1,2-디메틸프로필술포닐, 2,2-디메틸프로필술포닐, 1-에틸프로필술포닐, *n*-헥실술포닐, 1-메틸펜틸술포닐, 2-메틸펜틸술포닐, 3-메틸펜틸술포닐, 4-메틸펜틸술포닐, 1,1-디메틸부틸술포닐, 1,2-디메틸부틸술포닐, 1,3-디메틸부틸술포닐, 2,2-디메틸부틸술포닐, 2,3-디메틸부틸술포닐, 3,3-디메틸부틸술포닐, 1-에틸부틸술포닐, 2-에틸부틸술포닐, 1,1,2-트리메틸프로필술포닐, 1,2,2-트리메틸프로필술포닐, 1-에틸-1-메틸프로필술포닐 또는 1-에틸-2-메틸프로필술포닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0063] 용어 "알케닐술포닐," "알키닐술포닐," "할로알킬술포닐," "할로알케닐술포닐" 및 "할로알키닐술포닐" 은 기 알케닐-S(=O)₂-, 알키닐-S(=O)₂-, 및 할로알킬-S(=O)₂-, 할로알케닐-S(=O)₂-, 및 할로알키닐-S(=O)₂- 를 지칭하며,

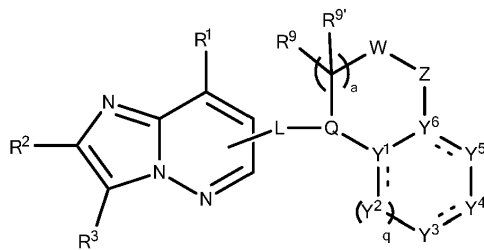
여기서 용어 "알케닐", "알키닐", "할로알킬", "할로알케닐", 및 "할로알키닐" 은 상기 정의되는 바와 같다.

[0064] 용어 "알킬아미노", "디알킬아미노", "알케닐아미노", "알키닐아미노", "디(알케닐)아미노" 및 "디(알키닐)아미노" 는 기 $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알케닐})$, $-NH(\text{알키닐})$, $-N(\text{알케닐})_2$ 및 $-N(\text{알키닐})_2$ 를 나타내며, 여기서 용어 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐" 은 상기 정의되는 바와 같다. 일부 구현예에서, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 기에서의 알킬 성분은 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬 기를 포함할 것이다.

[0065] 용어 "알킬카르보닐", "알콕시카르보닐", "알킬아미노카르보닐" 및 "디알킬아미노카르보닐" 은 알킬- $C(=O)-$, 알콕시- $C(=O)-$, 알킬아미노- $C(=O)-$ 및 디알킬아미노- $C(=O)-$ 를 지칭하며, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노는 상기 정의되는 바와 같다. 유사하게, 용어 "할로알킬카르보닐", "할로알콕시카르보닐", "할로알킬아미노카르보닐" 및 "디할로알킬아미노카르보닐" 은 기 할로알킬- $C(=O)-$, 할로알콕시- $C(=O)-$, 할로알킬아미노- $C(=O)-$ 및 디할로알킬아미노- $C(=O)-$ 를 지칭하며, 여기서 할로알킬, 할로알콕시, 할로알킬아미노 및 디할로알킬아미노는 상기 정의되는 바와 같다.

[0066] **상세한 설명:**

[0067] 본 발명의 한 구현예는 식 (I) 의 화합물, 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 수화물, 용매화물 또는 염을 포함한다:

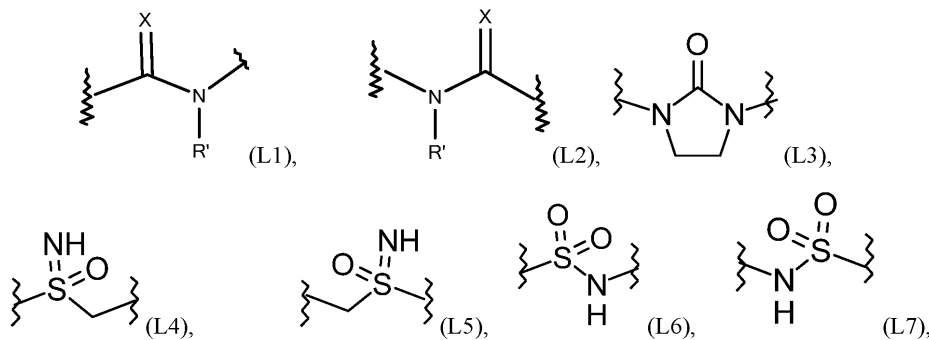


(I)

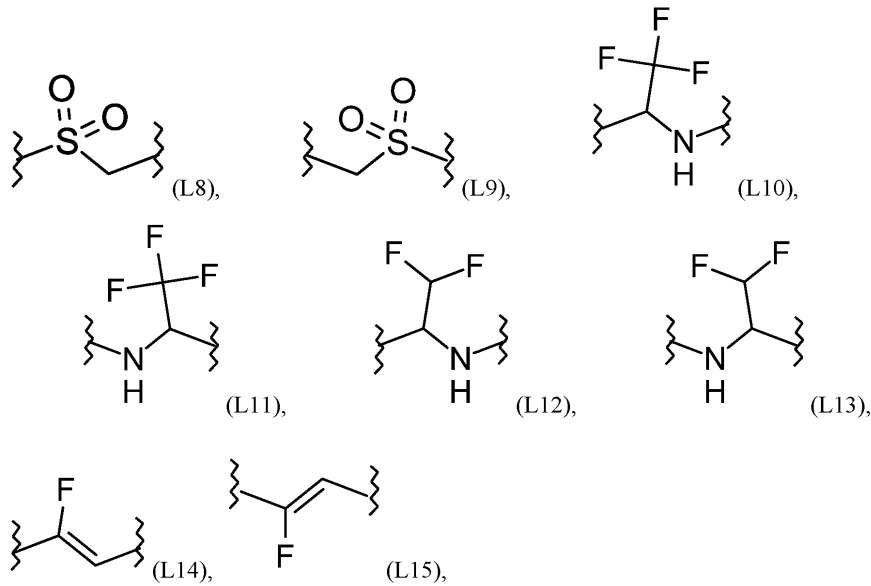
[0068]

[0069] 식 중에서:

[0070] L 은 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14 또는 L15 이고:



[0071]



[0072]

[0073] R'는 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬 또는 임의 치환된 아릴이고;

[0074] R¹은 수소, 시아노, 할로, 히드록실, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 알케닐옥시, 임의 치환된 알킬닐옥시, 임의 치환된 알콕시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 알킬아미노알킬, 임의 치환된 디알킬아미노알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 시클로알콕시, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디알킬아미노카르보닐, -SO_p(임의 치환된 알킬 또는 할로알킬), -SF₅ 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고,

[0075] R²는 수소, 시아노, 할로, 히드록실, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 알콕시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 알킬아미노알킬, 임의 치환된 디알킬아미노알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 시클로알콕시, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디알킬아미노카르보닐, -SO_p(임의 치환된 알킬 또는 할로알킬), -SF₅ 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

[0076] R³은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디알킬아미노카르보닐, -S(O)_p(임의 치환된 알킬), -SF₅, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 6- 내지 10-원 아릴, 임의 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기, 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수

있으며 임의 치환될 수 있고;

- [0077] R^4 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 알콕시알킬, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 알킬아미노알킬, 임의 치환된 디알킬아미노알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알콕시, 임의 치환된 알킬카르보닐, 임의 치환된 알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 디(알킬)아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬카르보닐옥시, 임의 치환된 알킬카르보닐아미노, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, $-SF_5$, $-SO_p$ (임의 치환된 알킬 또는 할로알킬); (또는 R^4 와 $R^{4'}$ 는 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함); 또는 $-NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 알킬이거나; R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릭 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;
- [0078] R^8 은 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알키닐이고;
- [0079] R^9 및 $R^{9'}$ 는 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시 또는 시클로알콕시이거나, R^9 와 $R^{9'}$ 는 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 사슬에서의 탄소 또는 질소 원자는 임의 치환될 수 있고;
- [0080] Q 는 $C-R^8$ 또는 N 이고;
- [0081] X 는 O, S 또는 $N-R^1$ 이고;
- [0082] Y^1 및 Y^6 은 각각 독립적으로 N, C 또는 $-CR^4-$ 이고;
- [0083] Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 는 각각 독립적으로 N, NR^1 , S, O, $-CR^4-$ 또는 $CR^4R^{4'}$ 이고;
- [0084] W 는 CR^5R^6 , O, SO_p 또는 $N-R^7$ 이고,
- [0085] Z 는 CR^5R^6 , O, SO_p 또는 $N-R^7$ 이고,
- [0086] 여기서,
- [0087] R^5 및 R^6 은 각 경우에 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -할로알콕시 또는 시클로알콕시이거나, R^5 와 R^6 은 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에서의 각각의 탄소 또는 질소는 임의 치환될 수 있고;
- [0088] R^7 은 수소 또는 C_1-C_4 -알킬이고;
- [0089] Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 및 Y^6 중 최대 3 개는 헤테로원자이고;
- [0090] a 는 0 또는 1 이고;
- [0091] q 는 0 또는 1 이고;
- [0092] p 는 각 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;
- [0093] 점선 결합 (---) 은 단일 또는 이중 결합을 의미한다.

[0094] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기와 같은 식 (I) 의 화합물을 제공한다:

[0095] R' 는 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬 또는 임의 치환된 페닐이고;

[0096] R^1 은 수소, 시아노, 할로, 히드록실, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, 히드록시- C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 아미노- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_2-C_6 -알케닐옥시, C_2-C_6 -할로알케닐옥시, C_2-C_6 -알키닐옥시, C_2-C_6 -할로알키닐옥시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_2-C_6 -할로알키닐, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬옥시, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴, $-SF_5$, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬) 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

[0097] R^2 는 수소, 시아노, 할로, 히드록실, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_2-C_6 -할로알키닐, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 페닐옥시, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬옥시, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함), C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬), SF_5 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

[0098] R^3 은 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_2-C_6 -할로알키닐, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, $-SF_5$, $-S(O)_p(C_1-C_6$ -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬), 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함); 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

[0099] R^4 및 $R^{4'}$ 는 각 경우에 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, C_2-

C₆-알케닐, C₂-C₆-할로알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₂-C₆-할로알키닐, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알콕시-C₁-C₆-알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬옥시, 임의 치환된 C₁-C₆-알킬카르보닐, 임의 치환된 C₁-C₆-알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬아미노카르보닐, 디(C₁-C₆-알킬)아미노카르보닐, 임의 치환된 C₁-C₆-알킬카르보닐옥시, 임의 치환된 C₁-C₆-알킬카르보닐아미노, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, -SF₅, -SO_p(임의 치환된 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬); (또는 R⁴ 와 R^{4'} 는 함께 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함); 또는 -NR^cR^d 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이거나; R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

[0100] R⁸은 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₃-C₈-시클로알킬, C₂-C₆-알케닐 또는 C₂-C₆-알키닐이고;

[0101] L, Q, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, W, Z, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R^{9'}, a, q, p 및 점선 결합 (---) 은 식 (I) 의 화합물에 대해 상기 정의되는 바와 같다.

[0102] 한 구현예에서, L 은 L1 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L2 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L3 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L4 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L5 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L6 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L7 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L8 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L9 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L10 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L11 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L12 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L13 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L14 이다. 또 다른 구현예에서, L 은 L15 이다.

[0103] 일부 구현예에서:

[0104] R¹ 은 수소, 시아노, 임의 치환된 C₁-C₄-알킬, 임의 치환된 C₁-C₄-알콕시, 임의 치환된 C₁-C₄-알케닐, 임의 치환된 C₁-C₄-알키닐, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알케닐, 임의 치환된, 포화 또는 부분불포화 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클 기, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 C₁-C₄-알킬카르보닐, 임의 치환된 C₁-C₄-알콕시카르보닐, 임의 치환된 아미노카르보닐, 임의 치환된 C₁-C₄-알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 C₁-C₄-디알킬아미노카르보닐, 임의 치환된 알킬-SO_p⁻, 할로알킬-SO_p⁻, 아미노, -NH-임의 치환된 C₁-C₄-알킬 또는 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 임의 치환된 알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있고;

[0105] R' 는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고;

[0106] R² 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, 임의 치환된 C₁-C₄-알킬, 임의 치환된 C₁-C₄-알콕시, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬, 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알케닐, -아미노, NH-임의 치환된 C₁-C₄-알킬, -SF₅ 또는 -NR^aR^b (여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 임의 치환된 C₁-C₄-알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 임의 치환될 수 있음), SO_p(임의 치환된 C₁-C₄-알킬 또는 할로알킬) 이고;

[0107] R³ 은 C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, 임의 치환된 C₅-C₇-시클로알케닐, 4- 내지 6-원-헤테로시클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있고;

- [0108] R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, 임의 치환된 C_1-C_4 -알콕시, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, -아미노, NH-임의 치환된 C_1-C_4 -알킬, -SF₅; (또는 R^4 와 $R^{4'}$ 는 함께 O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 임의로 함유하거나 기 NR' 를 함유하는 2-6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함); 또는 -NR^cR^d (여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬이거나; R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 기를 형성할 수 있고 이는 임의 치환될 수 있음), SO_p(임의 치환된 C_1-C_4 -알킬 또는 할로알킬) 이다.
- [0109] 일부 구현예에서, R^1 은 수소이다.
- [0110] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노 또는 디-(C_1-C_4 -알킬)아미노이다.
- [0111] 또 다른 구현예에서, R^1 은 할로젠이다.
- [0112] 또 다른 구현예에서, R^1 은 C_1-C_4 -알킬-SO_p-, C_1-C_4 -할로알킬-SO_p- 또는 -SF₅ 이다.
- [0113] 다른 구현예에서, R^1 은 히드록시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알콕시- C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알콕시- C_1-C_4 -할로알킬이다.
- [0114] 또 다른 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 이소프로필 (*i*-Pr), tert-부틸 (*t*-부틸), 프로프-1-엔-2-일, 2-플루오로프로프-2-일, 1,1-디플루오로에틸 또는 2-히드록시프로프-2-일이다.
- [0115] 또 다른 구현예에서, R^1 은 C_1-C_3 -알콕시 또는 C_1-C_3 -할로알콕시이다.
- [0116] 또 다른 구현예에서, R^1 은 OCH₃ 또는 OCH₂CH₃ 이다.
- [0117] 또 다른 구현예에서, R^1 은 OCF₃ 또는 SCF₃ 이다.
- [0118] 또 다른 구현예에서, R^1 은 CF₃, -CH₂CF₃, -CHFCH₃ 또는 -CF₂CH₃ 이다.
- [0119] 일부 구현예에서, R^1 은 C_2-C_4 -알케닐 또는 C_2-C_4 -할로알케닐이다.
- [0120] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 시클로펜틸 또는 임의 치환된 시클로헥실이다.
- [0121] 다른 구현예에서, R^1 은 시클로프로필 또는 시클로부틸이다.
- [0122] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된, 포화 또는 불포화 6-원 헤테로시클릭 기이다.
- [0123] 한 구현예에서, R^1 은 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 또 다른 구현예에서 R^1 은 -NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릭 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있다.
- [0124] 또 다른 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, C_1-C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1-C_6 -할로알킬아미노카르보닐이다.
- [0125] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 테트라히드로푸릴, 디히드로푸릴, 모르폴리노, 피라닐, 디히드로피라닐, 피

페리디닐, 디히드로피페리디닐, 디히드로티오펜 또는 테트라히드로티오펜이다.

[0126] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 페닐이다.

[0127] 일부 구현예에서, R^1 은 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 티오피라닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴 또는 트리아지닐이다.

[0128] 일부 구현예에서, R^1 은 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피롤릴 또는 모르폴리닐이며, 이의 모두는 하나 이상의 할로겐에 의해 임의 치환된다.

[0129] 일부 구현예에서, R^2 는 수소, C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, 아미노, C_1 - C_4 -알킬아미노 또는 디-(C_1 - C_4 -알킬)아미노이다.

[0130] 또 다른 구현예에서, R^2 는 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *o*/소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *o*/소-부틸 또는 *tert*-부틸이다.

[0131] 또 다른 구현예에서, R^2 는 수소, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$ 또는 $-CF_2CF_3$ 이다.

[0132] 일부 구현예에서, R^2 는 수소이다.

[0133] 일부 구현예에서, R^2 는 할로겐이다.

[0134] 또 다른 구현예에서, R^2 는 플루오로 또는 클로로이다.

[0135] 또 다른 구현예에서, R^2 는 수소, C_1 - C_4 -알콕시, C_1 - C_4 -할로알콕시 또는 $S(O)_p(C_1-C_4$ -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬)이고, 여기서 p 는 0, 1 또는 2 이다.

[0136] 또 다른 구현예에서, R^2 는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시이다.

[0137] 또 다른 구현예에서, R^2 는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 또는 부틸티오이다.

[0138] 또 다른 구현예에서, R^2 는 $-OCF_3$ 또는 $-SCF_3$ 이다.

[0139] 일부 구현예에서, R^2 는 C_1 - C_4 -알케닐 또는 C_1 - C_4 -할로알케닐이다.

[0140] 일부 구현예에서, R^2 는 임의 치환된 시클로펜틸 또는 임의 치환된 시클로헥실이다.

[0141] 일부 구현예에서, R^2 는 임의 치환된, 포화 또는 불포화 6-원 헤테로시클릴 기이다.

[0142] 일부 구현예에서, R^2 는 임의 치환된 테트라히드로푸릴, 디히드로푸릴, 모르폴리노, 피라닐, 디히드로피라닐, 피페리디닐, 디히드로피페리디닐, 디히드로티오펜 또는 테트라히드로티오펜이다.

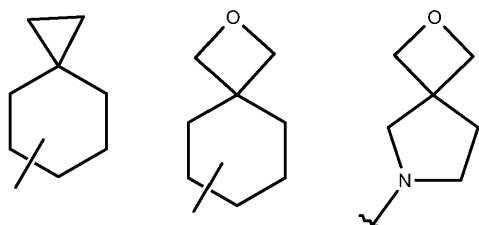
[0143] 일부 구현예에서, R^2 는 임의 치환된 페닐이다.

[0144] 다른 구현예에서, R^2 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술폰, 할로알킬술폰, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1, 2 또는 3 개의 치환기로

치환된 페닐이다.

- [0145] 또 다른 구현예에서, R^2 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술폰닐, 할로알킬술폰닐, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알킬닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다.
- [0146] 한 구현예에서, R^2 는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -할로알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -할로알콕시 또는 $(C_1-C_3$ -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬) $S(0)_p$ 로 임의 치환된 피리디닐이다.
- [0147] 일부 구현예에서, R^2 는 임의 치환된 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴 또는 트리아지닐이다.
- [0148] 일부 구현예에서, R^2 는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피롤릴 또는 모르폴리닐이며, 이의 모든 하나 이상의 할로겐에 의해 임의 치환된다.
- [0149] 일부 구현예에서, R^3 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기로 임의 치환된 6- 내지 10-원 아릴이다.
- [0150] 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_4 -알킬 또는 C_1-C_4 -할로알킬이다.
- [0151] 일부 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸, *이소*-프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸 또는 *이소*-부틸이다.
- [0152] 다른 구현예에서, R^3 은 CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$ 또는 $-CF_2CF_3$ 이다.
- [0153] 일부 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알케닐 또는 C_3-C_6 -시클로알케닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 시클로프로필 또는 시클로부틸이다.
- [0154] 한 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬에 의해 임의 치환된 시클로헥실이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 1 또는 2 개의 플루오로, 클로로 또는 CF_3 에 의해 치환된 시클로헥실이다.
- [0155] 일부 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐 또는 디히드로푸라닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 할로, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬로 치환된 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐 또는 디히드로푸라닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 메틸, 클로로 또는 플루오로로 치환된 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐 또는 디히드로푸라닐이다.
- [0156] 일부 구현예에서, R^3 은 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기로 임의 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 한 구현예에서, 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 푸라닐, 티오펜, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 이미다조피리디, 이미다조피리미딜 또는 피롤로피리미딜이다.

[0157] 다른 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 임의 치환된 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 임의 치환된 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기 또는 임의 치환된 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기이다. 다른 구현예에서, R^3 은 5- 내지 11-원 임의 치환된 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 임의 치환된 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 5- 내지 11-원 임의 치환된 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기 또는 5- 내지 11-원 임의 치환된 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기이다. 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴, 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 및 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기의 비제한적 예를 예시로 하기에 나타낸다.



[0158]

[0159] 그러나, 스피로시클릭 기의 제 2 고리가 제 1 고리의 임의의 이용가능한 탄소에서 연결될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 스피로시클릭 기의 제 1 고리가 임의의 이용가능한 원자에서 분자에 결합될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 제 1 고리의 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 제 2의 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 연결된 본원에서 정의된 바와 같은 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 포함한다.

[0160] 일부 구현예에서, R^3 은 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0161] 일부 구현예에서, R^3 은 파라-치환된 페닐이다.

[0162] 일부 구현예에서, R^3 은 메타-치환된 페닐이다.

[0163] 일부 구현예에서, R^3 은 오르토-치환된 페닐이다.

[0164] 일부 구현예에서, R^3 은 할로페닐이다.

[0165] 일부 구현예에서, R^3 은 할로알킬페닐이다.

[0166] 일부 구현예에서, R^3 은 할로알콕시페닐이다.

[0167] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 2 개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0168] 일부 구현예에서, R^3 은 2,3-이중치환된 페닐이다.

[0169] 일부 구현예에서, R^3 은 2,4-이중치환된 페닐이다.

[0170] 일부 구현예에서, R^3 은 2,5-이중치환된 페닐이다.

[0171] 일부 구현예에서, R^3 은 2,6-이중치환된 페닐이다.

- [0172] 일부 구현예에서, R^3 은 3,5-이중치환된 페닐이다.
- [0173] 다른 구현예에서, R^3 은 3,4-이중치환된 페닐이다.
- [0174] 다른 구현예에서, R^3 은 3,6-이중치환된 페닐이다.
- [0175] 일부 구현예에서, R^3 은 디할로페닐, 예를 들어 디클로로; 디플루오로; 또는 클로로, 플루오로이다.
- [0176] 일부 구현예에서, R^3 은 2,3-디할로페닐이다.
- [0177] 일부 구현예에서, R^3 은 클로로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 플루오로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 디클로로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 디플루오로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 3,5-디클로로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 3,5-디플루오로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 2,6-디클로로페닐이다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 2,6-디플루오로페닐이다.
- [0178] 일부 구현예에서, R^3 은 할로 및 할로알킬로 치환된 페닐이다.
- [0179] 일부 구현예에서, R^3 은 할로 및 할로알콕시로 치환된 페닐이다.
- [0180] 일부 구현예에서, R^3 은 할로알킬 및 할로알콕시로 치환된 페닐이다.
- [0181] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 3 개의 치환기로 치환된 페닐이다.
- [0182] 일부 구현예에서, R^3 은 트리할로페닐, 예를 들어 트리클로로; 트리플루오로; 또는 클로로, 클로로, 플루오로, 또는 플루오로, 플루오로, 클로로이다.
- [0183] 일부 구현예에서, R^3 은 2 개의 할로 및 할로알킬로 치환된 페닐이다.
- [0184] 일부 구현예에서, R^3 은 2 개의 할로 및 할로알콕시로 치환된 페닐이다.
- [0185] 일부 구현예에서, R^3 은 1 개의 할로알킬, 1 개의 할로 및 1 개의 할로알콕시로 치환된 페닐이다.
- [0186] 일부 구현예에서, R^3 은 1 개의 할로 및 2 개의 할로알킬로 치환된 페닐이다.
- [0187] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴이다.
- [0188] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 6-원 헤테로아릴이다.
- [0189] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 2-피리딜이다.
- [0190] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알

콕시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 3-피리딜이다.

[0191] 일부 구현예에서, R^3 은 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술폰닐, 할로알킬술폰닐, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알킬닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 4-피리딜이다.

[0192] 또 다른 구현예에서, R^3 은 미치환되거나 1 또는 2 개의 클로로 또는 플루오로로 치환된 4-피리딜이다. 또 다른 구현예에서 R^3 은 미치환되거나 1 또는 2 개의 클로로 또는 플루오로로 치환된 3-피리딜이다.

[0193] 다른 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로사이클이다. 일부 구현예에서, R^3 은 임의 치환된 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴 또는 트리아지닐이다.

[0194] 또 다른 구현예에서, R^3 은 임의 치환될 수 있는 헤테로시클릭, 브릿지연결된 바이시클릭 기일 수 있다.

[0195] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 수소이다.

[0196] 일부 구현예에서, 각각의 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -할로알킬, 아미노, C_1 - C_4 -알킬아미노 또는 디- $(C_1$ - C_4 -알킬)아미노이다.

[0197] 또 다른 구현예에서, 각각의 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*/소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *이*/소-부틸 또는 *tert*-부틸이다.

[0198] 또 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF CF_3$ 또는 $-CF_2CF_3$ 이다.

[0199] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.

[0200] 또 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 플루오로 또는 클로로이다.

[0201] 또 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 -알콕시, C_1 - C_4 -할로알콕시 또는 $S(O)_p(C_1$ - C_4 -알킬 또는 C_1 - C_4 -할로알킬) 이고, 여기서 *p* 는 0, 1 또는 2 이다.

[0202] 또 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시이다.

[0203] 또 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 또는 부틸티오이다.

[0204] 또 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, $-OCF_3$ 또는 $-SCF_3$ 이다.

[0205] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 -알케닐 또는 C_1 - C_4 -할로알케닐이다.

[0206] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 -알킬카르보닐 또는 C_1 - C_4 -알콕시카르보닐이다.

[0207] 다른 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 -알킬카르보닐아미노이다.

[0208] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 시클로펜틸 또는 임의 치환된 시클로헥실

다.

- [0209] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 테트라히드로푸릴, 디히드로푸릴, 모르폴리노, 피라닐, 디히드로피라닐, 피페리딘, 디히드로피페리딘, 디히드로티오펜 또는 테트라히드로티오펜이다.
- [0210] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 페닐이다.
- [0211] 다른 구현예에서, 독립적으로 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알콕시, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐, 수소이다.
- [0212] 다른 구현예에서, 독립적으로 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시 또는 할로알케닐옥시인 1 또는 2 개의 치환기를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 수소이다.
- [0213] 일부 구현예에서, R^4 및/또는 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 아지리딘, 아제티딘, 옥세타닐, 피롤리딘, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리딘, 옥사졸릴, 옥사졸리딘, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리딘, 이소티아졸릴, 이소티아졸리딘, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딘, 2-옥소피롤리딘, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딘, 피라지닐, 피리미딘, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포시드, 티아모르폴리닐 술포, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴 또는 트리아지닐이다.
- [0214] 일부 구현예에서, R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 아지리딘, 아제티딘, 옥세타닐, 피롤리딘, 피롤릴 또는 모르폴리닐이며, 이의 모두는 하나 이상의 할로겐에 의해 임의 치환된다.
- [0215] 한 구현예에서, R^8 는 H 이다. 또 다른 구현예에서, R^8 은 C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이다.
- [0216] 한 구현예에서, R^9 및 $R^{9'}$ 는 각각 수소이다. 또 다른 구현예에서, R^9 및 $R^{9'}$ 는 함께 2- 내지 6-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로시클릭 고리 치환기를 형성한다. 또 다른 구현예에서, R^9 및 $R^{9'}$ 는 함께 2- 내지 5-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로시클릭 고리 치환기를 형성한다. 또 다른 구현예에서, R^9 및 $R^{9'}$ 는 함께 2- 내지 4-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로시클릭 고리 치환기를 형성한다. 또 다른 구현예에서, R^9 및 $R^{9'}$ 는 함께 2- 또는 3-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로시클릭 고리 치환기를 형성한다. 또 다른 구현예에서, R^9 및 $R^{9'}$ 는 함께 2-원 사슬을 형성함으로써 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 스피로시클릭 고리 치환기를 형성한다.
- [0217] 일부 구현예에서, a 는 0 이다.
- [0218] 일부 구현예에서, a 는 1 이다.
- [0219] 일부 구현예에서, Q 는 N 이다.
- [0220] 다른 구현예에서, Q 는 $C-R^8$ 이다.
- [0221] 일부 구현예에서, X 는 0 이다.
- [0222] 일부 구현예에서, X 는 S 이다.
- [0223] 일부 구현예에서, X 는 NR^1 이다.
- [0224] 일부 구현예에서, W 는 CH_2 이다.

[0225] 다른 구현예에서, W 는 $C(C_1-C_3\text{-알킬})_2$ 또는 $C(C_1-C_3\text{-할로알킬})_2$ 이다.

[0226] 다른 구현예에서, W 는 $C(CH_3)_2$, $C(C_2H_5)_2$ 또는 $C(CF_3)_2$ 이다.

[0227] 일부 구현예에서, Z 는 CH_2 이다.

[0228] 일부 구현예에서, Z 는 O 이다.

[0229] 일부 구현예에서, Z 는 SO_p 이다.

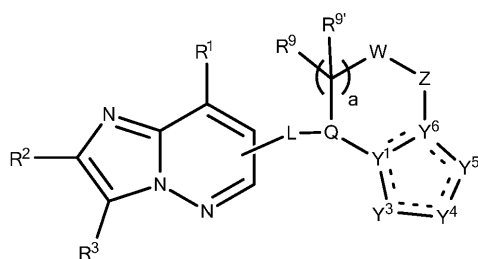
[0230] 일부 구현예에서, Z 는 SO_2 이다.

[0231] 다른 구현예에서, Z 는 SO 이다.

[0232] 일부 구현예에서, Z 는 NH 이다.

[0233] 다른 구현예에서, Z 는 $N(C_1-C_3\text{-알킬})$ 또는 $N(C_1-C_3\text{-할로알킬})$ 이다.

[0234] 일부 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (I-1) 의 화합물이다:



(I-1)

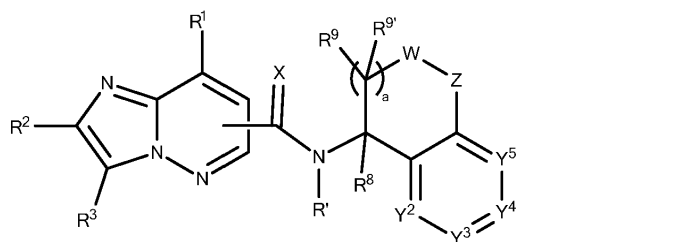
[0235]

[0236] 식 중에서, 변수 L, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Q, W, Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같다.

[0237] 식 (I-1) 의 한 구현예에서, W 는 CH_2 이고, Z 는 O 이다. 한 구현예에서, Q 는 N 이다. 또 다른 구현예에서, Q 는 $C-R^8$ 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, W 는 CH_2 이고, Z 는 CH_2 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, W 는 CR^5R^6 이고, 여기서 R^5 및 R^6 은 C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이고, Z 는 O 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, W 는 CR^5R^6 이고, Z 는 CR^5R^6 이고, 여기서, 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 C_1-C_3 -알킬 또는 C_1-C_3 -할로알킬이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, W 는 CR^5R^6 이고, 여기서 R^5 및 R^6 은 함께 2- 내지 5-원 사슬을 형성함으로써 고리를 형성하고, Z 는 O 이다. 또 다른 구현예에서, a 는 0 이고, Z 는 O 이다. 또 다른 구현예에서, a 는 0 이고, Z 는 O 이고 W 는 CH_2 이다.

[0238] 식 (I-1) 의 한 구현예에서, Y^3 은 S 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, Y^5 는 S 이다. 또 다른 구현예에서, Y^3 은 N 이다. 또 다른 구현예에서 Y^5 는 N 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, Y^5 는 N 이고, Y^3 은 S 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, Y^5 는 S 이고, Y^3 은 N 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, Y^6 및 Y^3 은 각각 N 이다. 식 (I-1) 의 또 다른 구현예에서, Y^6 은 N 이고, Y^3 은 N 이다. 또 다른 구현예에서, Y^1 은 N 이고, Y^5 는 N 이다.

[0239] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (I-2)의 화합물이다:

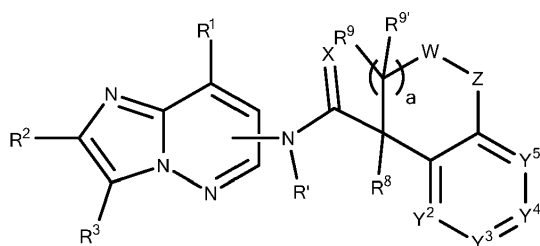


(I-2)

[0240]

[0241] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , X , W , Z 및 a 는 식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0242] 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (I-3)의 화합물이다:

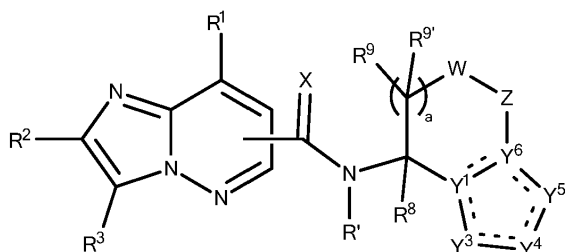


(I-3)

[0243]

[0244] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , X , W , Z 및 a 는 식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0245] 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (I-4)의 화합물이다:

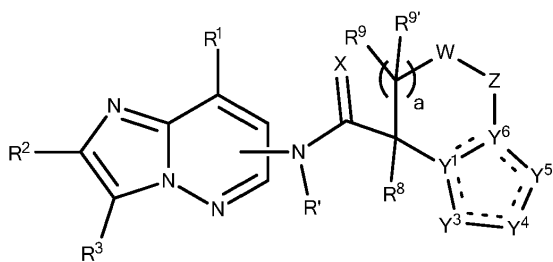


(I-4)

[0246]

[0247] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , X , W , Z 및 a 는 식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0248] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (I-5)의 화합물이다:

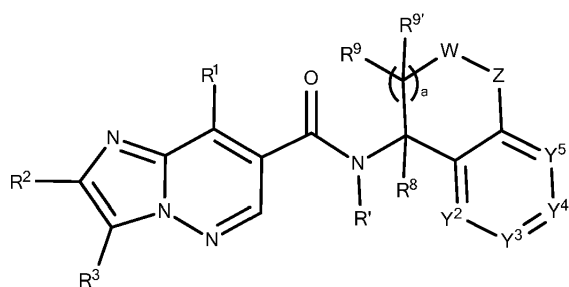


(I-5)

[0249]

[0250] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , X , W , Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같다.

[0251] 일부 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (Ia) 의 화합물이다:

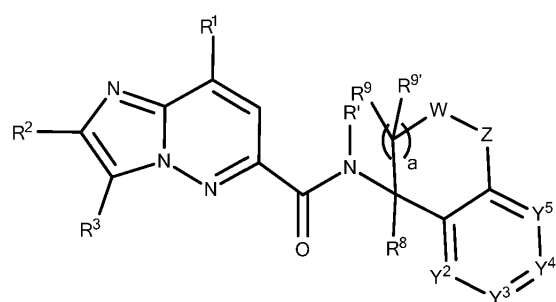


(Ia)

[0252]

[0253] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, W , Z , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같다.

[0254] 일부 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (Ib) 의 화합물이다:

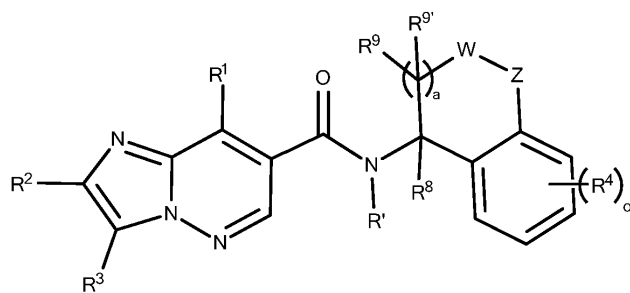


(Ib)

[0255]

[0256] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , W , Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같다.

[0257] 일부 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (Ic) 의 화합물이다:

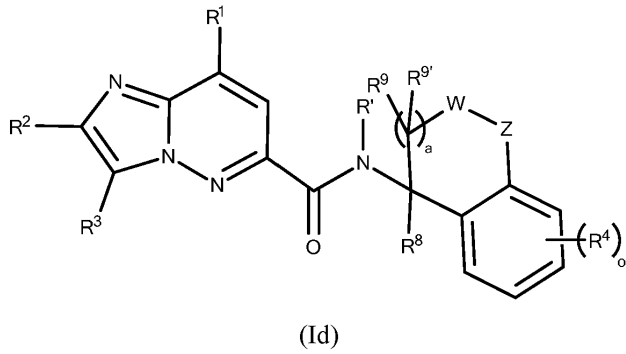


(Ic)

[0258]

[0259] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^4 , W , Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같고; o 는 0, 1, 2, 3 또는 4 이다.

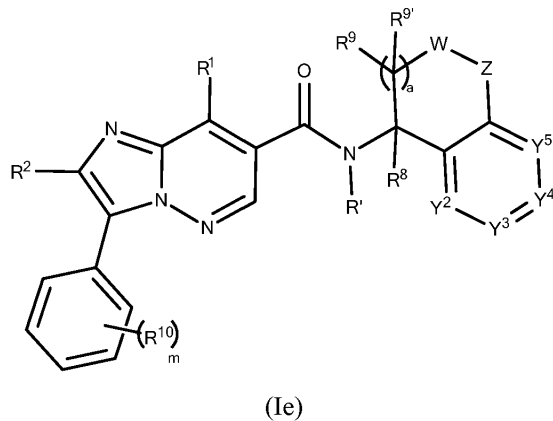
[0260] 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (Id) 의 화합물이다:



[0261]

[0262] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^4 , W, Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같고; o 는 0, 1, 2, 3 또는 4 이다.

[0263] 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (Ie) 의 화합물이다:



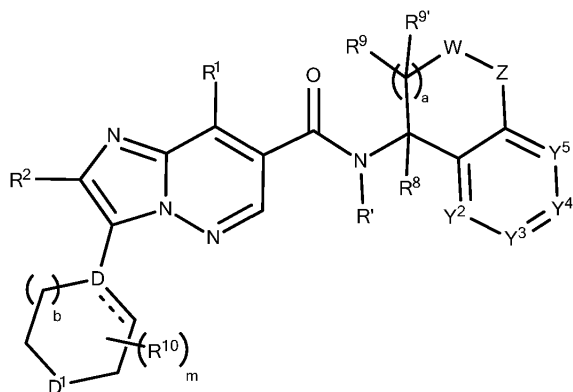
[0264]

[0265] 식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R^4 , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , W, Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같고; m 은 0, 1, 2, 3 또는 4 이고; 각각의 R^{10} 은 시아노, 할로, 히드록실, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -할로알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -할로알콕시, C_2 - C_6 -알케닐, C_2 - C_6 -할로알케닐, C_2 - C_6 -알키닐, C_2 - C_6 -할로알키닐, C_1 - C_6 -알콕시- C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -할로알콕시- C_1 - C_6 -알킬, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 페닐옥시, 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 임의 치환된 C_3 - C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 C_3 - C_8 -시클로알킬옥시, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유함), C_1 - C_6 -알킬카르보닐, C_1 - C_6 -할로알킬카르보닐, C_1 - C_6 -알콕시카르보닐, C_1 - C_6 -할로알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1 - C_6 -알킬아미노카르보닐, C_1 - C_6 -할로알킬아미노카르보닐, 디- C_1 - C_6 -알킬아미노카르보닐, 디- C_1 - C_6 -할로알킬아미노카르보닐, $-SO_p$ (임의 치환된 C_1 - C_6 -알킬 또는 C_1 - C_6 -할로알킬) (여기서 p 는 0, 1 또는 2 임), SF_5 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 -알킬 또는 C_1 - C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O, Si 및 S 로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있다.

[0266] 식 (Ie) 의 한 구현예에서, R^{10} 은 할로이다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 클로로이다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 플루오로이다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 클로로 또는 플루오로이고, m 은 1, 2 또는 3 이다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 플루오로이고, m 은 2 이다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 클로로이고, m 은 2 이다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 플루오로 또는 클로로이고, m 은 2 이고, 플루오로

또는 클로로는 페닐 고리의 3- 및 5-위치에서 치환된다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 플루오로 또는 클로로이고, m 은 2 이고, 플루오로 또는 클로로는 2- 및 6-위치에서 치환된다.

[0267] 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (If) 의 화합물이다:



(If)

[0268]

[0269]

식 중에서, 변수 R^1 , R^2 , R' , R^8 , R^9 , $R^{9'}$, R^4 , $R^{4'}$, Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , W , Z 및 a 는 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같고; R^{10} 및 m 는 식 (Ie) 에 대해 정의된 바와 같고; b 는 0 또는 1 이고; 점선 결합 ($\cdots$) 은 단일 또는 이중 결합을 의미하고; D 는 N , SiR^{11} 이고, 여기서 R^{11} 은 C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬, C 또는 $C-R^4$ 이고; D^1 은 N , O , $SiR^{11}R^{12}$ 이고, 여기서 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬, $-CR^{4'}R^{4'}$, $S(O)_p$ 이고, 여기서 p 는 0, 1 또는 2 이거나, D^1 은 $CR^{4'}R^{4'}$ 이고, 여기서 R^4 및 $R^{4'}$ 는 함께 사슬에서 하나의 헤테로원자로 임의 치환된 2- 내지 5-원 사슬을 형성함으로써 스피로시클릭 기를 형성한다.

[0270]

일부 구현예에서, 본 발명은 점선 결합이 단일 결합인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0271]

일부 구현예에서, 본 발명은 점선 결합이 이중 결합인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0272]

일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 CH , C -할로 또는 N 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0273]

일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 C , CH , $C-F$ 또는 N 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0274]

일부 구현예에서, 본 발명은 D^1 이 $CR^{4'}R^{4'}$ 이고, 여기서 R^4 및 $R^{4'}$ 가 함께 사슬에서 하나의 헤테로원자로 임의로 갖는 2- 내지 5-원 사슬을 형성함으로써 스피로시클릭 기를 형성하는 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0275]

일부 구현예에서, 본 발명은 D^1 이 CH_2 , 독립적으로 C -(할로) $_2$, $CH(C_1-C_3$ -알킬) 또는 $CH(C_1-C_3$ -할로알킬) 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0276]

일부 구현예에서, 본 발명은 D^1 이 CH_2 , 독립적으로 CF_2 , $CH(CH_3)$ 또는 $CH(CF_3)$ 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0277]

일부 구현예에서, 본 발명은 D^1 이 O , S , $S(O)$ 또는 $S(O)_2$ 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0278]

일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 CH 또는 C -할로이고; D^1 이 CH_2 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0279]

일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 N 이고; D^1 이 CH_2 , O 또는 S 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0280]

또 다른 구현예에서, 본 발명은 D 가 N 이고, D^1 이 $SiR^{11}R^{12}$ 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다. 식 (If) 의 또 다른 구현예에서, D 는 CH_2 이고, D^1 은 $SiR^{11}R^{12}$ 이다. 또 다른 구현예에서, D 는 N 이고, D^1 은 $Si(CH_3)_2$ 이다.

[0281] 일부 구현예에서, 본 발명은 점선이 이중 결합이고; D 가 C 이고; D¹ 이 CH₂, CF₂, O 또는 S 인 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

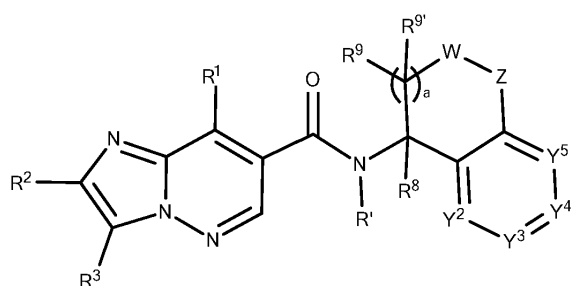
[0282] 일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 N 이고; D¹ 이 CR⁴R^{4'} 이고, 여기서 R⁴ 및 R^{4'} 가 함께 사슬에서 하나의 산소를 임의로 갖는 2- 내지 4-원 사슬을 형성함으로써 스피로시클릭 기를 형성하는 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0283] 일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 CH 이고; D¹ 이 CR⁴R^{4'} 이고, 여기서 R⁴ 및 R^{4'} 가 함께 사슬에서 하나의 산소를 임의로 갖는 2- 내지 4-원 사슬을 형성함으로써 스피로시클릭 기를 형성하는 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0284] 일부 구현예에서, 본 발명은 D 가 C 이고, 점선 결합이 이중 결합을 의미하고; D¹ 이 CR⁴R^{4'} 이고, 여기서 R⁴ 및 R^{4'} 가 함께 사슬에서 하나의 산소를 임의로 갖는 2- 내지 4-원 사슬을 형성함으로써 스피로시클릭 기를 형성하는 식 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0285] 변수 R⁴ 가 방향족 고리 상에서 치환기로서 (예를 들어 (R⁴)). 기, 여기서 o 는 0, 1, 2, 3 또는 4 임) 존재하는 것으로 표시되는 상기 식 (Ic) 및 (Id) 에서, o 가 0 인 구현예에서 R⁴ 가 존재하지 않을 것이므로, 이들이 비-수소 치환기를 나타낼 것임이 당업자에 의해 이해될 것이다. 식 (Ie) 및 (If) 의 화합물에서 변수 R¹⁰ 에 동일한 원리가 적용된다.

[0286] 다른 구현예에서, 변수 R¹, R², R³, R', R⁴, R⁹, R^{9'}, W, Z, R⁸ 및 a 가 상기 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같고, Y², Y³, Y⁴ 및 Y⁵ 가 표 1 에서 나타낸 바와 같은 것인 식 (Ia) 의 화합물을 제공한다:



(Ia)

[0287]

[0288] 표 1

식	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵
Ia-1	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ia-2	N	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ia-3	CR ⁴	N	CR ⁴	CR ⁴
Ia-4	CR ⁴	CR ⁴	N	CR ⁴
Ia-5	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	N
Ia-6	N	N	CR ⁴	CR ⁴
Ia-7	CR ⁴	N	N	CR ⁴
Ia-8	CR ⁴	CR ⁴	N	N
Ia-9	N	CR ⁴	N	CR ⁴
Ia-10	CR ⁴	N	CR ⁴	N
Ia-11	N	CR ⁴	CR ⁴	N

[0289]

[0290] 다른 구현예에서, 본 발명은 변수 R¹, R², R³, R⁴, R', R⁹, R^{9'}, W, Z, R⁸ 및 a 가 상기 식 (I) 에 대해 정의된 바와 같고, Y², Y³, Y⁴ 및 Y⁵ 가 표 2 에서 나타낸 바와 같은 것인 식 (Ib) 의 화합물을 제공한다:

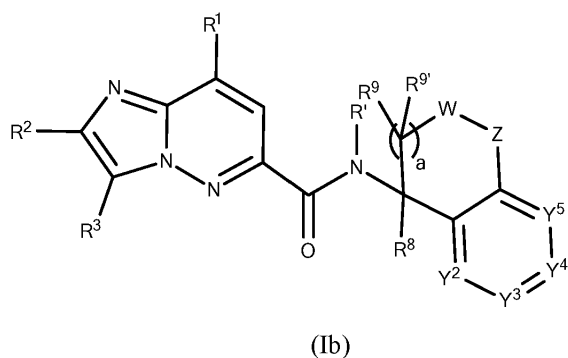


표 2

식	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵
Ib-1	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ib-2	N	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴
Ib-3	CR ⁴	N	CR ⁴	CR ⁴
Ib-4	CR ⁴	CR ⁴	N	CR ⁴
Ib-5	CR ⁴	CR ⁴	CR ⁴	N
Ib-6	N	N	CR ⁴	CR ⁴
Ib-7	CR ⁴	N	N	CR ⁴
Ib-8	CR ⁴	CR ⁴	N	N
Ib-9	N	CR ⁴	N	CR ⁴
Ib-10	CR ⁴	N	CR ⁴	N
Ib-11	N	CR ⁴	CR ⁴	N

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R²가 독립적으로 H, 할로, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시 또는 S(O)_p(C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬)인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R²가 독립적으로 H, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *이*소-부틸 또는 *tert*-부틸인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R²가 독립적으로 H, CF₃, -CH₂CF₃, -CHFCH₃ 또는 -CF₂CH₃인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R²가 독립적으로 H, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R²가 독립적으로 H, -OCF₃ 또는 -SCF₃인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R⁴ 및/또는 R^{4'}가 독립적으로 H, 할로, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-할로알콕시 또는 S(O)_p(C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-할로알킬)인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R⁴ 및/또는 R^{4'}가 독립적으로 H, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *이*소-부틸 또는 *tert*-부틸인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

(Ib), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

[0301] 일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 가 독립적으로 H, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_3$ 또는 $-CF_2CF_3$ 인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

[0302] 일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 가 독립적으로 H, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

[0303] 일부 구현예에서, 본 발명은 각각의 R^4 및/또는 $R^{4'}$ 가 독립적으로 H, $-OCF_3$ 또는 $-SCF_3$ 인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

[0304] 다른 구현예에서, 본 발명은 R^1 및 R^8 이 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 -알킬인 식 (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공한다.

[0305] 다른 구현예에서, 본 발명은 a가 1이고, W가 CH_2 이고, Z는 0인 식 (Ia) ~ (If)의 화합물을 제공한다.

[0306] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If)의 화합물을 제공하며, 이때 R^1 은 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알콕시- C_1-C_6 -알킬, 아미노- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알콕시, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -할로알케닐, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5- 또는 6-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있다.

[0307] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물을 제공하며, 이때 R^3 은 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -할로알킬, 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬, 임의 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클릴 (N, O 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함); 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 헤테로시클릴-헤테로시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-카르보시클릴 기, 5- 내지 11-원 스피로시클릭 카르보시클릴-헤테로시클릴 기 또는 $-NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -할로알킬이거나; R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 질소와 함께, 3-, 4-, 5- 또는 6-원-헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고 이는 N, O 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며 임의 치환될 수 있다.

[0308] 다른 구현예에서, 본 발명은 R^3 이 임의 치환된 페닐인 상기 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물을 제공한다. 또 다른 구현예에서 R^3 이 하나 이상의 할로겐으로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^3 이 1개의 할로겐으로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^3 이 2개의 할로겐으로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^3 이 3 또는 4개의 할로겐으로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이 제공된다.

[0309] 또 다른 구현예에서, R^3 이 하나 이상의 클로로 또는 플루오로로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^3 이 1개의 클로로 또는 플루오로로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)의 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^3 이 2개의 클로로 또는 플루오로로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-

2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id) 의 화합물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, R^3 이 3 또는 4 개의 클로로 또는 플루오로로 치환된 페닐인 식 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id) 의 화합물이 제공된다.

[0310] 다른 구현예에서, 본 발명은 R^1 및 R^8 이 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 -알킬이고; W 가 CH_2 이고, Z 가 0 이고, a 가 1 인 식 (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 또는 (If) 의 화합물을 제공한다.

[0311] 식 (I), (I-2), (I-3), (Ia), (Ib) 및 (Ie) 의 다른 구현예에서 각각의 Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 는 CH 이다.

[0312] 식 (I), (I-2), (I-3), (Ia), (Ib) 및 (Ie) 및 다른 구현예에서 각각의 Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^4 이고, 여기서 R^4 는 비-수소 치환기이다.

[0313] 식 (I-1), (I-4) 및 (I-5) 의 다른 구현예에서 각각의 Y^3 , Y^4 및 Y^5 는 CH 이다.

[0314] 식 (I), (I-2), (I-3), (Ia), (Ib) 및 (Ie) 의 다른 구현예에서 각각의 Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 는 독립적으로 CH 또는 C-할로젠이다.

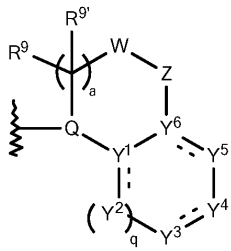
[0315] 상기 식 (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 및 (If) 의 임의의 구현예에서, a 는 1 이고, W 는 $-CH_2-$ 이고, Z 는 0 이다.

[0316] 상기 식 (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 및 (If) 의 임의의 구현예에서, R^1 은 C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 알케닐, C_1-C_4 -시클로알킬, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 디(C_1-C_4 -알킬)아미노, 모르폴리노, 피라닐, 테트라히드로피라닐 또는 디히드로피라닐이다.

[0317] 상기 식 (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 및 (If) 의 임의의 구현예에서, R^4 는 다른 R^4 와 독립적으로, 할로젠, 시아노, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 -시클로알킬, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 디(C_1-C_4 -알킬)아미노, 또는 할로 또는 C_1-C_4 -알킬에 의해 1 또는 2 회 임의 치환된 페닐이다.

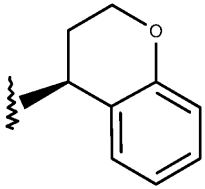
[0318] 다른 구현예에서, 본 발명은 기가 하기와 같은 식 (I) 의 화합물을 포함한다:

[0319] 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 표 3 에서 나타낸 식 (I) 의 화합물을 제공하며, 이때 L, R^1 , R^2 및 R^3 은 표에서 정의된 바와 같고, X 는 0 이고, R' 는 수소이고, 여기서 기:

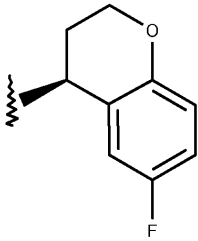


[0320]

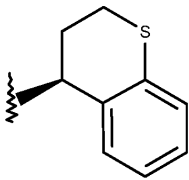
은 하기 고리계 중 하나이다:



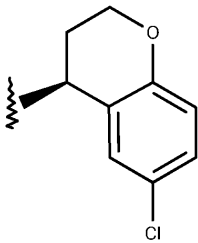
고리계 A;



고리계 B;

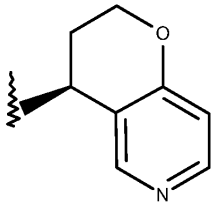


고리계 C;

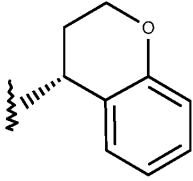


고리계 D;

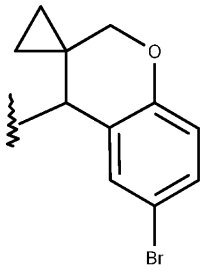
[0321]



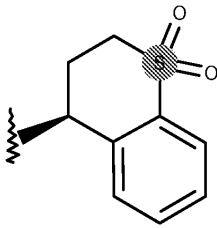
고리계 E;



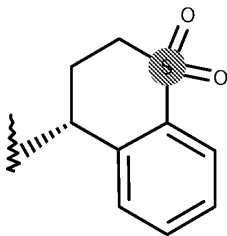
고리계 F;



고리계 G;

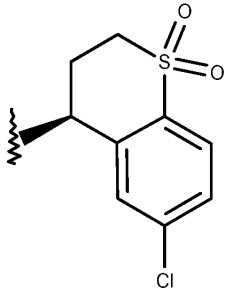


고리계 H;

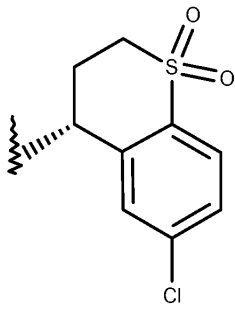


고리계 I;

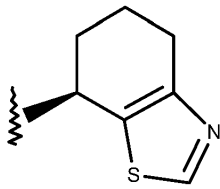
[0322]



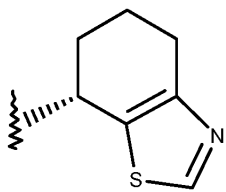
고리계 J;



고리계 K;

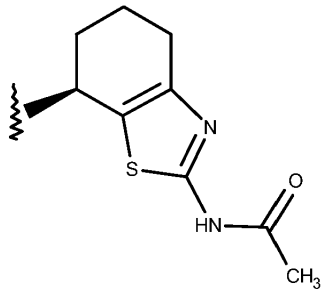


고리계 L;

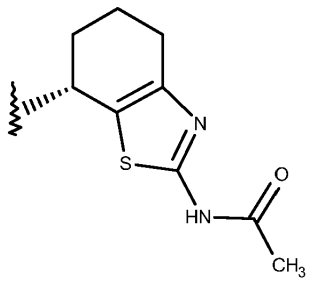


고리계 M;

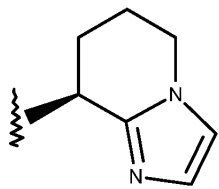
[0323]



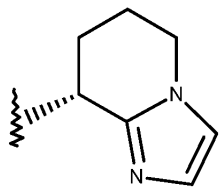
고리계 N;



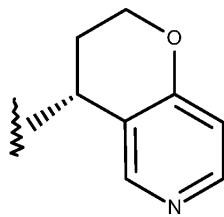
고리계 O;



고리계 P;

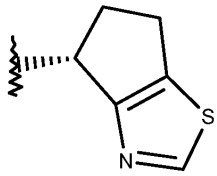


고리계 Q;

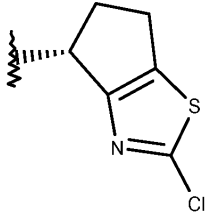


고리계 R;

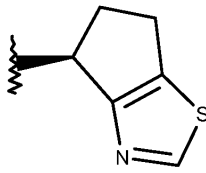
[0324]



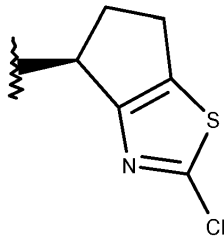
고리계 S;



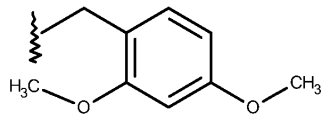
고리계 T;



고리계 U;

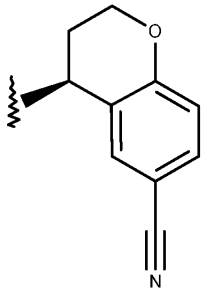


고리계 V;

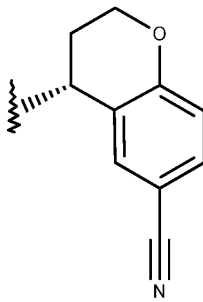


고리계 W;

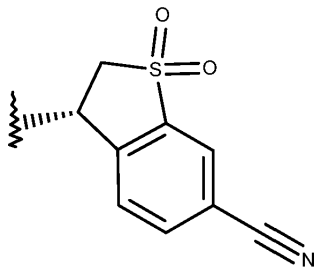
[0325]



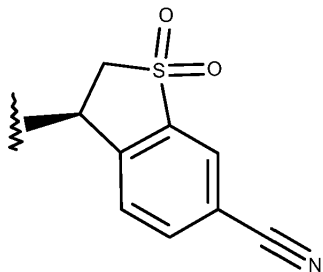
고리계 X;



고리계 Y;

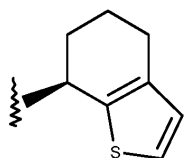


고리계 Z;

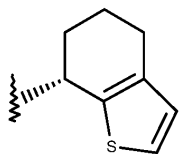


고리계 AA;

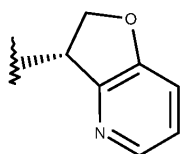
[0326]



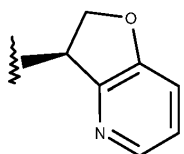
고리계 AB;



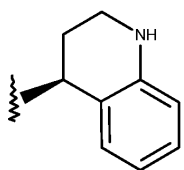
고리계 AC;



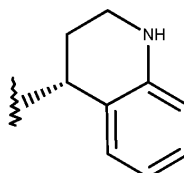
고리계 AD;



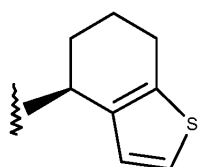
고리계 AE;



고리계 AF;

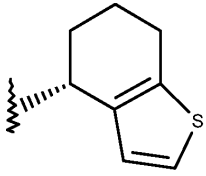


고리계 AG;

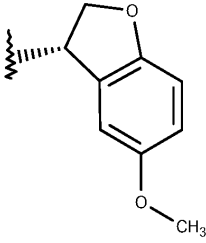


고리계 AH;

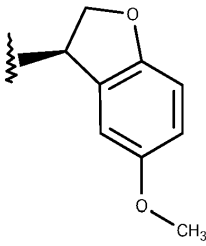
[0327]



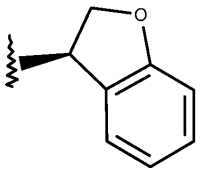
고리계 AJ;



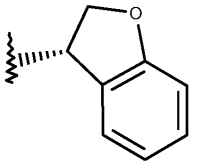
고리계 AK;



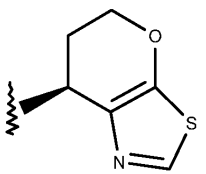
고리계 AL;



고리계 AM;

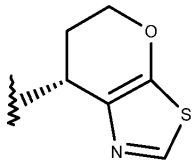


고리계 AN;

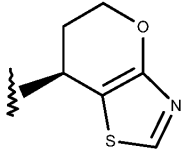


고리계 AO;

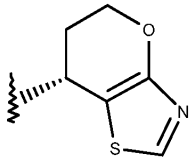
[0328]



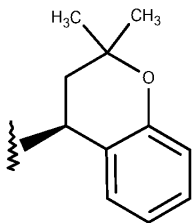
고리계 AP;



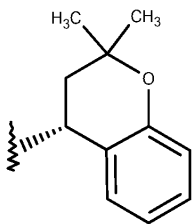
고리계 AQ;



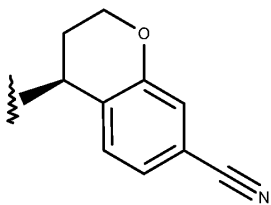
고리계 AR;



고리계 AS;

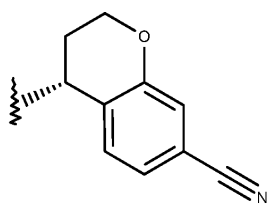


고리계 AT;

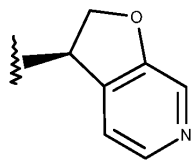


고리계 AU;

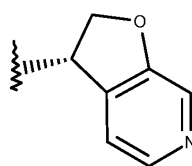
[0329]



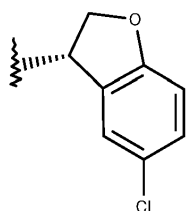
고리계 AV;



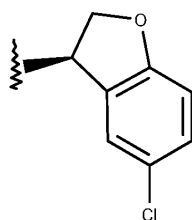
고리계 AW;



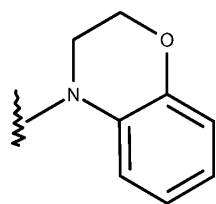
고리계 AX;



고리계 AY;



고리계 AZ;



고리계 AAA;

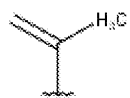
[0330]

[0331]

표 3 에서, "Me" 는 메틸을 나타내고, 표현 "3,5-디-F-Ph" 는 3,5-디플루오로페닐 기를 나타내고; "3,5-디-Cl-Ph" 는 3,5-디클로로페닐을 나타내고; "2,3,5-트리-F-Ph" 는 2,3,5-트리플루오로페닐을 나타내고; "3-F-Ph" 는 3-플루오로페닐을 나타내고; "2,6-디-F-Ph" 는 2,6-디플루오로페닐을 나타내고; "2,6-디-Cl-Ph" 는 2,6-디클로로페닐을 나타내고; "2,4-디-F-Ph" 는 2,4-디플루오로페닐을 나타내고; "4-F-Ph" 는 4-플루오로페닐을 나타내고; "3-Cl-4-F-Ph" 는 3-클로로-4-플루오로페닐을 나타내고; "3-Cl-Ph" 는 3-클로로페닐을 나타내고; "2,3-디-F-Ph" 는 2,3-디플루오로페닐을 나타내고; 등;

[0332]

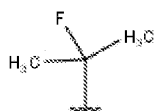
프로프-1-엔-2-일은 기



를 나타내고;

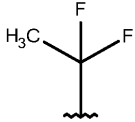
[0333]

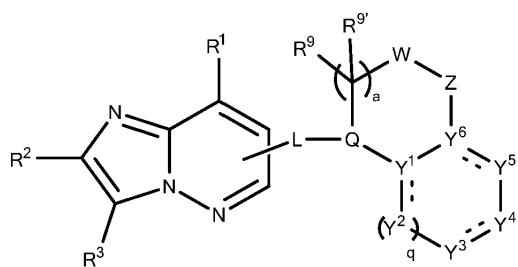
2-F-프로프-2-일은 기



를 나타내고,

[0334]

1,1-디플루오로에틸은 기  를 나타낸다.

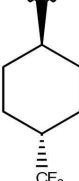
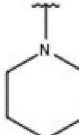
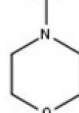


식 (I)

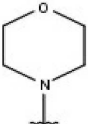
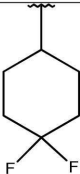
[0335]

표 3

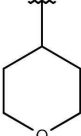
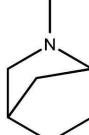
[0336]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
271	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	596 [M+H] ⁺
326	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	502 [M+H] ⁺
327	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	500 [M+H] ⁺
326-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	502 [M+H] ⁺
324	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	435 [M+H] ⁺
325	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	437 [M+H] ⁺
323	L1	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	A	408 [M+H] ⁺
175	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺
A407	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-□-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺

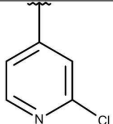
[0337]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
A406	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,6-□-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
A413	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4-□-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺
A408	L1		Me	3,5-□-Cl-Ph	A	538 [M+H] ⁺
A412	L1	<i>i</i> -Pr	Me	4-F-Ph	A	445 [M+H] ⁺
A410	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-4-F-Ph	A	479 [M+H] ⁺
A411	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	C	511 [M+H] ⁺
A409	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	496 [M+H] ⁺
A414	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	D	529 [M+H] ⁺
306	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	510 [M+H] ⁺
297	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-□-Cl-Ph	B	528 [M+H] ⁺
365	L1	<i>i</i> -Pr	Me	시클로프로필	A	391 [M+H] ⁺
371	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	470 [M+H] ⁺

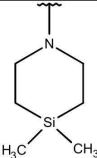
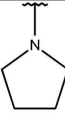
[0338]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
370	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	436 [M+H] ⁺
366	L1	<i>i</i> -Pr	Me	CN	A	376 [M+H] ⁺
369	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	447 [M+H] ⁺
308	L1	프로프-1-엔-2-일	Me	3,5-□-Cl-Ph	B	512 [M+H] ⁺
364	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	E	470 [M+H] ⁺
352	L1	<i>i</i> -Pr	H	3,5-□-Cl-Ph	A	481 [M+H] ⁺
320-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	F	463 [M+H] ⁺
345	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-트리-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
344	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3,5-트리-F-Ph	B	499 [M+H] ⁺
294	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	B	514 [M+H] ⁺
320	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	A	463 [M+H] ⁺
277	L1	2-F-프로프-2-일	Me	3,5-□-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
323-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	A	407

[0339]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
						[M+H] ⁺
298-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	B	548 [M+H] ⁺
299-0	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3-Cl-Ph	A	530 [M+H] ⁺
299	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	B	582 [M+H] ⁺
298	L1	<i>t</i> -Bu	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A	564 [M+H] ⁺
304-0	L1	<i>i</i> -Pr	3,5-□-Cl-Ph	Cl	B	535 [M+H] ⁺
321	L1	<i>i</i> -Pr	4-F-Ph	3,5-□-F-Ph	A	544 [M+H] ⁺
322	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	463 [M+H] ⁺
304	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-□-Cl-Ph	B	535 [M+H] ⁺
307	L1	프로프-1-엔-2-일	Me	3,5-□-F-Ph	B	478 [M+H] ⁺
296	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	B	568 [M+H] ⁺
295	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A	550 [M+H] ⁺
293	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-□-Cl-Ph	B	514 [M+H] ⁺
276	L1	<i>i</i> -Pr	CF ₃	3,5-□-F-Ph	A	517 [M+H] ⁺
274	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,3-□-Cl-Ph	A	496

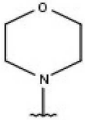
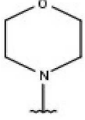
[0340]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
						[M+H] ⁺
273	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-F-Ph	A	446 [M+H] ⁺
272	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3-Cl-5-F-Ph	A	480 [M+H] ⁺
275	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-F-Ph	B	481 [M+H] ⁺
279	L1	프로프-1-엔- 2-일	Me	3,5-□-F-Ph	A	461 [M+H] ⁺
174	L1	H	H	2,6-□-F-Ph	A	407 [M+H] ⁺
A400	L1	1,1- 디플루오로 에틸	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	517 [M+H] ⁺
A401	L1	CF ₃	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	521 [M+H] ⁺
373	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	479 [M+H] ⁺
372-0	L1	<i>i</i> -Pr	Me		A	421 [M+H] ⁺
A402	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	G	599 [M+H] ⁺
A403	L1	<i>i</i> -Pr	-CH ₂ OH	3,5-□-Cl-Ph	A	511 [M+H] ⁺
A404	L1	<i>i</i> -Pr	-CF ₂ CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A	599

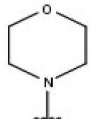
[0341]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
						[M+H] ⁺
394	L1	-OCH ₃	H	3,5-□-Cl-Ph	A	470 [M+H] ⁺
398	L1	-OCH ₂ CH ₃	H	3,5-□-Cl-Ph	A	484 [M+H] ⁺
A405	L1	-CHF ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	503 [M+H] ⁺
573	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3,5-트리-F-Ph	A	515 [M+H] ⁺
559	L1	<i>i</i> -Pr	-CN	3,5-□-Cl-Ph	A	504 [M+H] ⁺
614	L1	<i>t</i> -Bu	Me	3,5-□-Cl-Ph	AAA	510 [M+H] ⁺
451	L1	-N(CH ₃) ₂	CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A	550 [M+H] ⁺
572	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,5-□-Cl-4-F-Ph	A	547 [M+H] ⁺
528	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,5-□-Cl-4-F-Ph	A	513 [M+H] ⁺
571	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,4,5-트리-F-Ph	A	515 [M+H] ⁺
574	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	2,3-□-Cl-5-F-Ph	A	547 [M+H] ⁺
A415	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	H	543 [M+H] ⁺
A416	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	I	543 [M+H] ⁺
A417	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	J	578 [M+H] ⁺

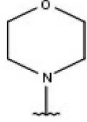
[0342]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
A418	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	K	578 [M+H] ⁺
A419	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	L	500 [M+H] ⁺
A420	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	M	500 [M+H] ⁺
560	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-□-Cl-Ph	A	530 [M+H] ⁺
305	L1	<i>i</i> -Pr	-CHF ₂	3,5-□-Cl-Ph	B	548 [M+H] ⁺
A421	L1		Me	2,6-□-Cl-4-F	A	556 [M+H] ⁺
A422	L1		Me	2,3,5-트리-F-Ph	A	524 [M+H] ⁺
420	L1	<i>t</i> -Bu	Cl	3,5-□-Cl-Ph	A	572 [M+H+ CH ₃ CN] ⁺
A423	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	N	557 [M+H] ⁺
A424	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	O	557 [M+H] ⁺
523	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,6-□-Cl-4-F-Ph	A	527 [M+H] ⁺
A425	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	P	483 [M+H] ⁺
A426	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	Q	483 [M+H] ⁺

[0343]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
526	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3-□-Cl-5-F-Ph	A	527 [M+H] ⁺
527	L1	<i>i</i> -Pr	Me	2,4,6-트리-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
524	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,4,6-트리-F-Ph	A	495 [M+H] ⁺
525	L1	<i>t</i> -Bu	Me	2,3,5-트리-F-Ph	A	495 [M+H] ⁺
414-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	R	496 [M+H] ⁺
514	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	E	496 [M+H] ⁺
A427	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	S	487 [M+H] ⁺
A428	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	T	522 [M+H] ⁺
A429	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	U	487 [M+H] ⁺
A430	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	V	522 [M+H] ⁺
418	L1	<i>t</i> -Bu	H	3,5-□-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
513	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
513-0	L2	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	F	496 [M+H] ⁺
511	L1		H	3,5-□-Cl-Ph	A	524 [M+H] ⁺

[0344]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
512	L1	-N(CH ₃) ₂	H	3,5-□-Cl-Ph	A	482 [M+H] ⁺
A431	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	W	513 [M+H] ⁺
450	L1		CF ₃	3,5-□-Cl-Ph	A	592 [M+H] ⁺
A432	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	X	520 [M+H] ⁺
A473	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	Y	520 [M+H] ⁺
A433	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	Z	554 [M+H] ⁺
A434	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AA	554 [M+H] ⁺
A435	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AB	499 [M+H] ⁺
A436	L1	L1	<i>i</i> -Pr	Me	N/A (H)	363 [M+H] ⁺
A437	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AC	499 [M+H] ⁺
A438	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AD	482 [M+H] ⁺
A439	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AF	494 [M+H] ⁺
A440	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AG	494 [M+H] ⁺
A441	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AH	499 [M+H] ⁺

[0345]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
A442	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AE	482 [M+H] ⁺
A443	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AJ	499 [M+H] ⁺
A445	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AK	511 [M+H] ⁺
A446	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AL	511 [M+H] ⁺
A447	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AM	482 [M+H] ⁺
A448	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AO	502 [M+H] ⁺
A449	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AQ	502 [M+H] ⁺
A450	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AR	502 [M+H] ⁺
A451	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AP	502 [M+H] ⁺
A452	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AS	523 [M+H] ⁺
A472	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AT	523 [M+H] ⁺
A453	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AN	482 [M+H] ⁺
A454	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AU	520 [M+H] ⁺
419	L1	<i>i</i> -Pr	Cl	3,5-□-Cl-Ph	A	558 [M+CH ₃ C N] ⁺

[0346]

화합물 #	L	R ¹	R ²	R ³	고리계	ESI-MS
397-0	L1	OCH ₂ CH=CH ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	495 [M+H] ⁺
A455	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AW	482 [M+H] ⁺
A456	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AX	482 [M+H] ⁺
A457	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AY	515 [M+H] ⁺
A458	L1	<i>i</i> -Pr	Me	3,5-□-Cl-Ph	AZ	515 [M+H] ⁺
395	L1	-OCHF ₂	Me	3,5-□-Cl-Ph	A	568 [M+CH ₃ C N+Na] ⁺
A459	L1		Me	3,5-□-Cl-Ph	A	570 [M+H] ⁺
A464	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,6-□-Cl-4-F-Ph	A	514 [M+H] ⁺
A462	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,4,6-트리-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
A463	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3-□-Cl-5-F-Ph	A	514 [M+H] ⁺
A460	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-트리-F-Ph	A	481 [M+H] ⁺
A461	L1	-N(CH ₃) ₂	Me	2,3,5-트리-Cl-Ph	A	531 [M+H] ⁺
558	L1	<i>i</i> -Pr	-C(O)CH ₃	3,5-□-Cl-Ph	A	523 [M+H] ⁺

[0347]

[0348]

[0349]

[0350]

의심의 여지를 없애기 위해, 표 3 에 나타난 각각의 화합물을 제조하였다.

입체이성질체 및 다형체 형태

당업자는 화합물이 광학 활성 및 라세미 형태로 존재하며, 분리될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 황 원자에서의 것을 포함하여 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물은, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서, 또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 술폭시드 화합물은 광학적으로 활성일 수 있으며, 단일 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다는 것이 당업계에 충분히 공지되어 있다. 또한, 상세한 설명의 화합물은 이론적인 수의 광학 활성 이성질체를 초래하는 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있다. 본 경우에, 식 (I) 의 화합물은 Q 가 C-R⁸ 일 때 변수 R⁸ 을 가지는 탄소 원자에서 적어도 하나의 키랄 중심을 포함한다. 상세한 설명의 화합물이 n 개의 키랄 중심을 포함하는 경우, 화합물은 2ⁿ 개 이하의 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 본 발명에 의해 포함되는 적어도 2 개의 거울상이성질체를 포함한다. 상세한 설명은 각각의 화합물의 특정한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 뿐만 아니라, 본원에 기재된 유용한 특성을 보유하는 화합물의 상이한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 광학 활성 형태는, 예를 들어 선택적 결정화 기법에 의한 라세미 형태의 분할, 광학 활성 전구체로부터의 합성, 키랄 합성, 키랄 정지 상을 사용하는 크

로마토그래피 분리, 또는 효소적 분할에 의해 제조될 수 있다.

[0351] 화합물은 또한 상이한 결정질 형태와 같은 상이한 고체 형태로, 또는 비정질 고체의 형태로 존재할 수 있다. 상세한 설명은 화합물의 상이한 결정질 형태 및 비정질 형태를 포함한다.

[0352] 또한, 화합물은, 특정한 화학량론적 양의 물 또는 용매가 결정질 형태의 분자와 회합되는 수화물 또는 용매화물로서 존재할 수 있다. 화합물의 수화물 및 용매화물은 또한 상세한 설명의 주제이다.

[0353] 염

[0354] 중성 화합물에 추가로, 화합물의 염 형태는 또한 내부기생충에 대해 활성이다. 용어 "수의학적으로 허용가능한 염" 은, 수의학적 적용을 위한 투여에 허용가능하며, 투여시 활성 화합물을 제공하는 화합물의 임의의 염을 기재하기 위해서, 명세서 전반에 걸쳐 사용된다.

[0355] 화합물이 안정한 비-독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분히 염기성 또는 산성인 경우, 상기 화합물은 수의학적으로 또는 농업적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 수의학적으로 허용가능한 염은, 수의학적으로 또는 농업적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래하는 것들을 포함한다. 적합한 염은 리튬, 소듐 또는 포타슘과 같은 알칼리 금속, 칼슘, 마그네슘 및 바륨과 같은 알칼리 토금속을 포함하는 것들을 포함한다. 망간, 구리, 아연 및 철을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 전이 금속을 포함하는 염이 또한 적합하다. 또한, 암모늄 양이온 (NH_4^+) 뿐만 아니라, 수소 원자 중 하나 이상이 알킬 또는 아릴 기에 의해 대체되는 치환된 암모늄 양이온을 포함하는 염이 상세한 설명에 포함된다.

[0356] 할로젠화 수소산 (HCl, HBr, HF, HI), 황산, 질산, 인산 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 무기 산으로부터 유래하는 염이 특히 적합하다. 적합한 무기 염은 또한 바이카르보네이트 및 카르보네이트 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 수의학적으로 및 농업적으로 허용가능한 염의 예는, 말레에이트, 디말레에이트, 푸마레이트, 토실레이트, 메탄술포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트 및 α -글리세로포스페이트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 유기 산으로 형성된 유기 산 부가 염이다. 물론, 다른 허용가능한 유기 산이 사용될 수 있다.

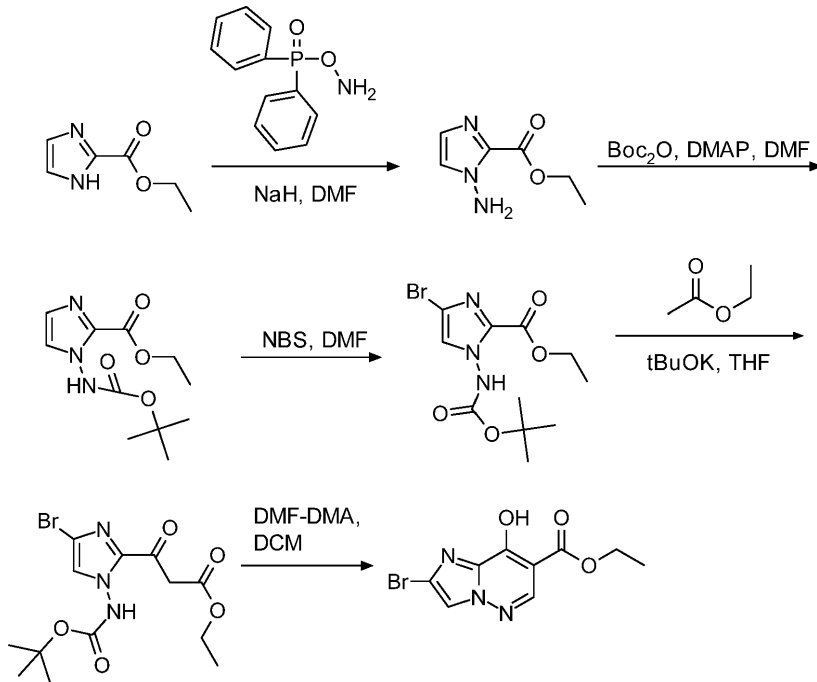
[0357] 화합물의 알칼리 금속 (예를 들어, 소듐, 포타슘 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 염은, 또한 화합물 상의 충분한 산성 잔기를 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 수산화물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0358] 수의학적으로 허용가능한 염은, 당업계에서 널리 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들어 아민과 같은 충분한 염기성 화합물을 화합물 내에 존재하는 적합한 산 작용기와 반응시킴으로써, 또는 적합한 산을 상세한 설명의 화합물 상의 적합한 염기성 작용기와 반응시킴으로써 수득할 수 있다.

[0359] 화합물의 제조 방법

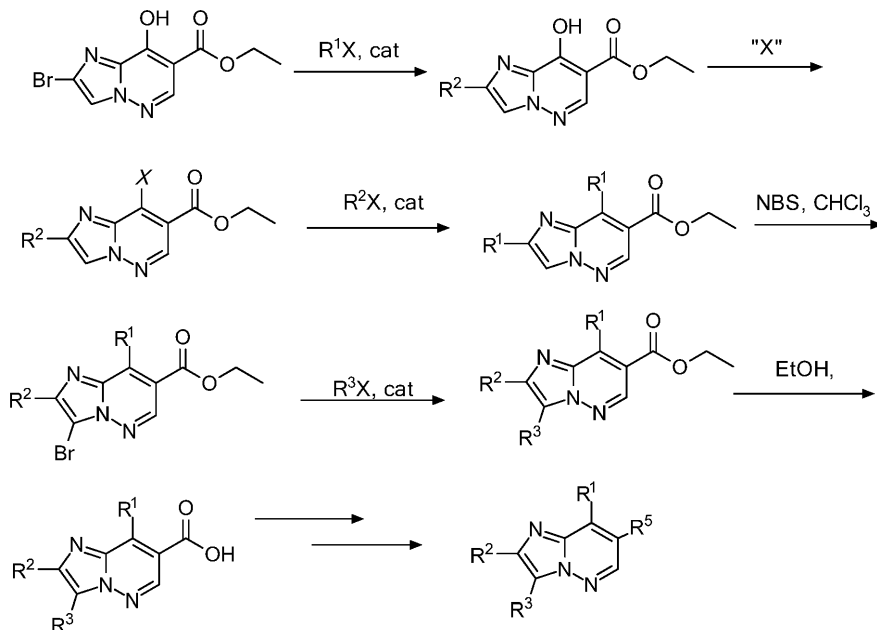
[0360] 식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염은 하기 모식도 1 및 2 와 실시예에서의 절차를 채택함으로써 제조될 수 있다:

[0361] 모식도 1



[0362]

[0363] 모식도 2



[0364]

[0365] 모식도 2 에서 변수 R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 식 (I) 에서 정의된 기를 나타내고, 금속-촉매화된 교차 결합 반응에 의해 도입될 수 있다. 예는 Heck (Heck) 반응, 네기시 (Negishi) 커플링 반응, 스틸 (Stille) 교차 결합 반응, 스즈키 (Suzuki) 반응, 및 당업계에 잘 알려진 다른 것들을 포함한다. 변수 R^5 는 바이사이클릭 코어의 이 위치에서 식 (I) 에 나타낸 바이사이클릭 고리 중 하나에 결합된 링커 L 을 나타낸다. 본 발명의 특정화합물을 합성하기 위해 이들 모식도를 조정하는 것은 당업계의 숙련자의 숙련도 내에 있다. 또한, 출발 물질은 쉽게 이용가능하거나 공지된 절차를 통해 제조될 수 있다.

[0366] 수의학 조성물

[0367] 화합물 및 화합물을 포함하는 조성물은 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 예방 및/또는 치료에 유용하다. 상세한 설명의 조성물은, 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 임의로 비-활성 부형제와의

조합으로, 유효량의 화합물 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 조성물은 동물에 대한 다양한 형태의 적용 또는 투여에 적합한 다양한 고체 및 액체 형태일 수 있다. 예를 들어, 화합물을 포함하는 수의학 조성물은 경구 투여, 피하 및 비경구 투여를 포함하는 주사 투여, 및 국소 투여 (예를 들어, 스폿-온 (spot-on) 또는 푸어-온 (pour-on)), 진피 또는 피하 투여에 적합한 조성물일 수 있다. 조성물은 포유동물, 조류 및 어류를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 동물에게 투여되도록 의도된다. 포유동물의 예는 인간, 소, 양, 염소, 라마, 알파카, 돼지, 말, 당나귀, 개, 고양이 및 다른 가축 또는 사육용 포유동물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 조류의 예는 칠면조, 닭, 타조 및 다른 가축 또는 사육용 조류를 포함한다. 반려 동물 예컨대 개 및 고양이를 내부기생충으로부터 보호하기 위한 화합물의 사용이 특히 유용하다.

[0368] 상기에서 논의한 바와 같이, 상세한 설명의 조성물은 경구 사용에 적합한 형태 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 4,564,631 참조), 식이 보충제, 트로키, 로젠지, 츄어블, 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 볼루스, 에멀전, 수성 또는 유성 현탁액, 수성 또는 유성 용액, 경구 드렌치 조성물, 분산성 분말 또는 과립, 프리믹스, 시럽 또는 엘릭시르, 장용 조성물 또는 페이스트일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도되는 조성물은 약학 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라서 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 입맛에 맞는 제제를 제공하기 위해서, 하나 이상의 감미제, 고미제, 향미제, 착색제 및 방부제를 함유할 수 있다.

[0369] 정제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 비-독성의, 약학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 이들 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 과립화제 및 봉해제, 결합제, 및 윤활제일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 위장관에서의 붕괴 및 흡수를 지연시킴으로써 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 이들은 또한 미국 특허 번호 4,256,108; 4,166,452; 및 4,265,874 (그 전문이 본원에 참조로 모두 포함됨) 에 기재되어 있는 기법에 의해 코팅되어, 제어된 방출을 위한 삼투성 치료 정제를 형성할 수 있다.

[0370] 경구 조성물은 경질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 캡슐은 또한 연질 젤라틴 캡슐일 수 있으며, 여기서 활성 성분은 물 또는 수혼화성 용매, 또는 오일 매질과 혼합된다.

[0371] 한 구현예에서, 화합물은 US 2013/0203692 A1, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7,955,632 (이들 모두는 본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 것들과 같은, 츄어블 정제 조성물 또는 연질 츄어블 조성물로 투여될 수 있다. 수의학 조성물은, 동물에게 맛있고 허용가능한 연질 츄어블 조성물 ("연질 츄잉제") 의 형태일 수 있다. 활성 성분(들) 이외에, 상세한 설명의 연질 츄잉제는 이들 투약 형태에 대해 당업계에 공지된 하기의 성분 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 용매 또는 용매의 혼합물, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 보습제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 붕괴제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향균제, 하나 이상의 산화방지제, 하나 이상의 pH 조정제 및 하나 이상의 향미제.

[0372] 조성물은 또한 산화방지제, 보존제 또는 pH 안정화제와 같은 다른 불활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 화합물은 조성물 분야에서 널리 공지되어 있다. 산화방지제는 활성제의 분해를 억제하기 위해 상세한 설명의 조성물에 첨가될 수 있다.

[0373] 상세한 설명의 조성물은 또한 하나 이상의 윤활제 및/또는 가공 보조제를 포함할 수 있다. 일부 경우, 윤활제/가공 보조제는 또한 용매로서 작용할 수 있으며, 따라서 본 발명의 조성물의 성분 중 일부는 이중 기능을 가질 수 있다.

[0374] 많은 향미제가 경구용 수의학 조성물의 기호성을 개선시키기 위해 상세한 설명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 향미제는 동물 공급원에서 유래하지 않는 것들이다. 다양한 구현예에서, 과일, 육류 (돼지고기, 소고기, 닭고기, 어류, 가금류 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않음), 야채, 치즈, 베이컨, 치즈-베이컨 및/또는 인공 향미제에서 유래하는 향미 성분이 사용될 수 있다. 향미 성분은 전형적으로 연질 츄잉제를 섭취할 유기체와 관련된 고려를 기반으로 하여 선택된다. 예를 들어, 말은 사과 향미 성분을 선호할 수 있는 한편, 개는 육류 향미 성분을 선호할 수 있다. 비-동물 공급원에서 유래하는 향미 성분이 바람직하지만, 일부 구현예에서, 소고기 또는 간 추출물 등을 함유하는 천연 향미제, 그 중에서도, 예컨대 브레이즈드 비프 향미제, 인공 분말 비프 향미제, 로스트 비프 향미제 및 콘 비프 향미제가 사용될 수 있다.

[0375] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 활성 조성물은 드렌치를 통해 투여될 수 있으며, 국소적 또는 경구적으로 투여될 수 있다. 드렌치 조성물은, 상세한 설명의 액체-함유 조성물이 동물의 입 또는 목에 투여되거나, 동물의 피부 또는 코트에 부어지는 것들이다.

- [0376] 상세한 설명의 조성물은 또한 당업계에 공지된 유화제를 포함할 수 있는 수중유 또는 유중수 에멀전의 형태일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제, 고미제, 향미제, 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0377] 한 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 마이크로에멀전의 형태일 수 있다. 마이크로에멀전은 액체 담체 비히클로서 충분히 적합하다. 마이크로에멀전은 수성 상, 유성 상, 계면활성제 및 공-계면활성제를 포함하는 4 차 계이다. 이들은 반투명성 및 등장성 액체이다.
- [0378] 마이크로에멀전은 유성 상 중의 수성 상의 미세액적의 안정한 분산액, 또는 반대로 수성 상 중의 유성 상의 미세액적의 안정한 분산액으로 구성된다.
- [0379] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일에 현탁시킴으로서 제형될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제를 함유할 수 있다. 감미제, 고미제 및 향미제는 구미에 맞는 경구 제제를 제공하기 위해서 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 산화방지제, 또는 다른 공지된 보존제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0380] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유할 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제 및/또는 고미제를 함유할 수 있다.
- [0381] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을, 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로 제공할 수 있다. 또한, 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 고미제, 향미제 및 착색제가 존재할 수 있다.
- [0382] 시럽 및 엘릭시르는 감미제와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 완화제, 보존제, 향미제(들) 및/또는 착색제(들)를 함유할 수 있다.
- [0383] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 페이스트 형태일 수 있다. 페이스트 형태의 구현예의 예는 미국 특허 번호 6,787,342 및 7,001,889 (각각 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상세한 설명의 화합물에 추가로, 페이스트는 또한 흡드 실리카; 점도 개질제; 담체; 임의로는 흡수제; 및 임의로는 착색제, 안정화제, 계면활성제, 또는 보존제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0384] 일부 구현예에서, 조성물은 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여, 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능 제제는 또한 비독성 비경구 허용가능 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액일 수 있다.
- [0385] 또한, 멸균의, 고정 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다.
- [0386] 국소용, 피부용 및 피하용 조성물은, 비제한적인 예로서, 에멀전, 크림, 연고, 겔, 페이스트, 분말, 샴푸, 푸어-온 조성물, 즉시 사용가능 조성물, 스프트-온 용액 및 현탁액, 딥 (dip) 및 스프레이를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 그 안에 활성제(들) 중에서 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함하는, 스프트-온, 스프레이-온 또는 푸어-온 조성물의 형태의 조성물의 국소 적용은, 본 발명의 조성물이 피부를 통해 흡수되어 전신 수준을 달성할 수 있도록 하며, 피지선을 통해 또는 피부의 표면 상에 분배되어 코트 전체에서 수준을 달성할 수 있도록 한다. 스프트-온 조성물은 전형적으로, 전체 동물 이외의 부위를 지칭하는 국소화된 영역에서 적용된다. 한 구현예에서, 그 위치는 어깨 사이일 수 있다. 또 다른 구현예에서 국소용 조성물은 동물의 표면 상 줄무늬, 예를 들어 동물의 머리에서 꼬리까지의 줄무늬로서 투여될 수 있다.
- [0387] 푸어-온 조성물은 본원에 또한 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,010,710에 기재되어 있다. 푸어-온 조성물은 유리하게는 유상일 수 있으며, 일반적으로 활성 성분을 위한 희석제 또는 비히클, 및 또한 활성 성분이 희석제에 불용성인 경우, 용매 (예를 들어, 유기 용매)를 포함한다. 다른 구현예에서, 푸어-온 조성물은 수 혼화성 유기 용매를 포함할 수 있다.
- [0388] 용매는 활성제 화합물의 농도 및 이러한 용매 중에서의 이의 용해도에 비례하여 사용될 것이다. 가능한 한 가장 적은 부피를 갖는 것이 요구될 것이다. 비히클은 100%까지의 차액을 구성한다.
- [0389] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 연화제 및/또는 확산제 및/또는 필름 형성제가 국소용 조성물에 첨가될 수 있다.
- [0390] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,395,765에서 기재된 바와 같이, 조성물은 즉시 사용가능 용액 형태일 수 있다. 상세한 설명의 화합물 이외에, 즉시 사용가능 용액은 결정화 억제제 및 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 물은 유기 용매와 함께

포함될 수 있다.

- [0391] 조성물은 또한 공기 중에서의 산화를 억제하기 위한 것으로 의도되는 산화방지제를 포함할 수 있으며, 이 작용제는 약 0.005 내지 약 1% (w/v), 약 0.01 내지 약 0.1% (w/v), 또는 약 0.01 내지 약 0.05% (w/v) 의 비율로 존재할 수 있다.
- [0392] 상기에서 토의된 조성물 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 상업적으로 또는 공지된 기법을 통해 수득될 수 있다. 이들 조성물은 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 구성성분의 단순 혼합에 의해 제조되며; 유리하게는, 출발점은 주 용매에 활성 물질을 혼합한 다음, 다른 성분 또는 아췌반트를 첨가하는 것이다.
- [0393] 적용되는 조성물의 부피는 동물의 유형 및 크기 뿐만 아니라 조성물의 농도 및 활성제의 효능에 따라 좌우될 것이다. 한 구현예에서, 약 0.1 내지 약 20 ml 의 양의 조성물이 동물에 적용될 수 있다. 부피에 대한 다른 구현예에서, 부피는 약 0.1 내지 약 10 ml, 약 0.1 내지 약 5 ml, 약 0.5 ml 내지 약 10 ml, 또는 약 0.3 내지 약 3 ml 일 수 있다.
- [0394] 스폿-온 조성물은 활성 성분을 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 비히클에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 스폿-온 조성물은 동물의 표면 상에 치료제의 잔류물을 남기기 위해 활성 성분을 캡슐화시킴으로써 제조될 수 있다. 이들 조성물은 치료하고자 하는 숙주 동물의 종류, 감염의 중증도 및 유형, 및 숙주의 체중에 따라, 조합에서의 치료제의 중량에 따라서 변화될 것이다.
- [0395] 투약 형태는 전형적으로 약 0.1 mg 내지 약 5 g 의 활성제를 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 투약 형태는 약 0.5 mg 내지 약 5 g 의 활성제를 함유할 수 있다. 투약 형태의 한 구현예에서, 투약 형태는 약 1 mg 내지 약 500 mg 의 활성제, 전형적으로 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1000 mg 의 활성제를 함유할 수 있다.
- [0396] 상세한 설명의 한 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 약 0.05 내지 약 50% 중량/중량의 농도로 조성물에 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 약 0.1 내지 약 30% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 약 0.5 내지 약 30% (w/w), 약 1 내지 약 20% (w/w) 또는 약 0.05 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 약 10 내지 약 50% (w/w), 약 10 내지 약 30% (w/w), 약 10 내지 약 20% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 약 1 내지 10% (w/w) 또는 약 5 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 활성제는 약 0.1 내지 약 2% w/w 의 농도로 조성물에 존재할 수 있다. 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 활성제는 약 0.25 내지 약 1.5% w/w 의 농도로 조성물에 존재할 수 있다. 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 활성제는 약 1% w/w 의 농도로 조성물에 존재할 수 있다.
- [0397] 치료 방법
- [0398] 상기에서 토의한 바와 같이, 식 (I) 의 화합물은 내부 기생충에 대해 효과적이며, 동물 내에서의 기생충 감염을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 본 상세한 설명은 내부기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I) 의 화합물 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염, 또는 상세한 설명의 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물 (예를 들어, 포유동물 또는 조류) 내 또는 동물 상에서의 내부기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.
- [0399] 본 상세한 설명은 또한 동물에서 기생충 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도를 제공한다. 본 상세한 설명은 또한 동물에서의 기생충 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 식 (I) 의 화합물을 제공한다.
- [0400] 특정 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 또한 외부기생충에 대해 효과적일 수 있으며 동물 상의 외부기생충 침입을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 상세한 설명은 외부기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I) 의 화합물 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염, 또는 상세한 설명의 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물 (예를 들어, 포유동물 또는 조류) 상에서의 외부 기생충 침입의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.
- [0401] 동물에서 외부기생충 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도가 또한 제공된다. 본 상세한 설명은 또한 동물에서의 외부기생충 침입의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 식 (I) 의 화합물을 제공한다.
- [0402] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명은 유효량의 적어도 제 2 활성제와의 조합으로, 유효량의 식 (I) 의 화합물,

또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물 내 및 동물 상에서의 내부기생충 감염 및 외부기생충 침입의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0403] 또한, 내부기생충 감염 및 외부기생충 침입의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 적어도 제 2 활성제와 조합된 식 (I) 의 화합물이 본원에 제공된다. 또한, 내부기생충 감염 및 외부기생충 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 약제의 제조에서의 적어도 제 2 활성제와 조합된 식 (I) 의 화합물의 용도가 제공된다.

[0404] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 기생충 박멸에 유효한 양의 식 (I) 의 화합물, 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염을 장소에 투여 또는 적용하는 것을 포함하는, 장소에서의 기생충 침입의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다. 동물 건강 적용과 관련하여, "장소" 는, 동물 내 또는 동물 상에서를 제외하고, 기생충이 성장하거나 성장할 수 있는 서식지, 번식지, 지역, 물질 또는 환경을 의미하는 것으로 의도된다.

[0405] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명은 식물 및 작물에서의 해충을 방제하거나, 목재 함유 구조물을 보호하기 위한 화합물의 용도 및 방법을 제공한다.

[0406] 일부 구현예에서, 치료될 수 있는 동물은 인간, 고양이, 개, 소, 닭, 젓소, 들소, 사슴, 염소, 말, 라마, 낙타, 돼지, 양 및 야크를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물이다. 상세한 설명의 한 구현예에서, 치료되는 포유동물은 인간, 고양이 또는 개이다.

[0407] 상세한 설명의 한 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 내부기생충, 특히 마크로시클릭 락톤 부류의 활성제에 저항성인 내부기생충에 대해 우수한 효능을 갖는 것으로 발견되었다. 한 구현예에서, 상세한 설명의 화합물 및 조성물은 포유동물 또는 조류에서의 해몬쿠스 콘토르투스 (*Haemonchus contortus*), 오스테르타기아 시르콕신크타 (*Ostertagia circumcincta*) 및 트리코스트롱길루스 콜루브리포르미스 (*Trichostrongylus colubriformis*) 를 방제하는데 효과적이다.

[0408] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명은 유효량의 상세한 설명의 구충성 화합물을, 유효량의 아버멕틴 또는 밀베마이신을 포함하는 무척추동물 GABA 수용체의 활성제와의 조합으로, 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입 또는 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0409] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 동물에서의 기생충 침입 또는 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 식 (I) 의 화합물의 용도를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 동물에서 기생충 감염 또는 침입을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I) 의 화합물을 제공한다.

[0410] 상세한 설명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 아버멕틴은, 아바멕틴, 디마멕틴, 도라멕틴, 에마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티멕틴, 레피멕틴, 및 셀라멕틴을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 상세한 설명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 밀베마이신 화합물은 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 목시멕틴 및 네마멕틴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 아버멕틴 및 밀베마이신의 5-옥소 및 5-옥심 유도체가 포함된다.

[0411] 한 구현예에서, 상세한 설명의 화합물 및 조성물은 하기 기생충의 내부기생충 감염을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다: 아나플로세팔라 (*Anaplocephala*) (아노플로세팔라 (*Anoplocephala*)), 안실로스토마 (*Ancylostoma*), 네카토르 (*Necator*), 아스카리스 (*Ascaris*), 브루기아 (*Brugia*), 부노스토뎀 (*Bunostomum*), 카필라리아 (*Capillaria*), 차베르티아 (*Chabertia*), 코오펜리아 (*Cooperia*), 시아토스토뎀 (*Cyathostomum*), 실리코시클루스 (*Cylicocycclus*), 실리코돈토포루스 (*Cylicodontophorus*), 실리코스테파누스 (*Cylicostephanus*), 크라테로스토뎀 (*Craterostomum*), 딕티오카울루스 (*Dictyocaulus*), 디페탈로네마 (*Dipetalonema*), 디필리디움 (*Dipylidium*), 디로필라리아 (*Dirofilaria*), 드라쿤쿨루스 (*Dracunculus*), 에키노코쿠스 (*Echinococcus*), 엔테로비우스 (*Enterobius*), 파스시올라 (*Fasciola*), 필라로이데스 (*Filaroides*), 하브로네마 (*Habronema*), 해몬쿠스 (*Haemonchus*), 메타스트롱길루스 (*Metastrongylus*), 모니에지아 (*Moniezia*), 네카토르 (*Necator*), 네마토디루스 (*Nematodirus*), 니포스트롱길루스 (*Nippostrongylus*), 오에소파고스토뎀 (*Oesophagostomum*), 온코세르카 (*Onchocerca*), 오스테르타기아 (*Ostertagia*), 옥시우리스 (*Oxyuris*), 파라스카리스 (*Parascaris*), 슈스토소마 (*Schistosoma*), 스트롱길루스 (*Strongylus*), 타에니아 (*Taenia*), 톡소카라 (*Toxocara*), 스트롱길로이데스 (*Strongyloides*), 톡사스카리스 (*Toxascaris*), 트리키넬라 (*Trichinella*), 트리쿠리스 (*Trichuris*), 트리코스트롱길루스 (*Trichostrongylus*), 트리온돈토포루스 (*Triodontophorus*), 운시나리아 (*Uncinaria*), 우케레리아 (*Wuchereria*), 및 이의 조합.

[0412] 상세한 설명의 특히 바람직한 구현예에서, 상세한 설명의 화합물 및 조성물은 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) 에 의한 감염을 치료 및/또는 예방하는데 사용된다. 화합물은 D. 임미티스 마이크로

필라리아 (*D. immitis microfilaria*) 및 L4 유충에 대해 매우 효과적인 것으로 발견되었다. 따라서 화합물은, 미성숙 단계의 *D. 임미티스* (*D. immitis*) 를 성충으로 발달할 수 있기 전에 사멸시킴으로써, 심장사상충 질환의 발병으로부터 동물을 보호하는데 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 화합물 및 이 화합물을 포함하는 조성물은, 마크로시클릭 락톤에 저항성인 미성숙 단계의 *D. 임미티스* (*D. immitis*) 를 사멸시킴으로써 심장사상충 질환의 발병을 방지하는데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 화합물 및 조성물은 디로필라리아 레펜스 (*Dirofilaria repens*) 또는 디로필라리아 홍콩젠시스 (*Dirofilaria hongkongensis*) 에 의한 감염을 치료 및/또는 예방하는데 사용된다.

[0413] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 기생충은 해몬쿠스 콘토르투스 (*Haemonchus contortus*), 오스테르타기아 시르쿰신크타 (*Ostertagia circumcincta*), 트리코스트롱길루스 악세이 (*Trichostrongylus axei*), 트리코스트롱길루스 콜루브리포르미스 (*Trichostrongylus colubriformis*), 코오펠리아 쿠르티세이 (*Cooperia curticei*), 네마토디루스 바투스 (*Nematodirus battus*) 및 이의 조합이다.

[0414] 외부기생충 박멸제와 조합될 때 내부기생충 및 외부기생충 모두에 대한 치료를 위한 또 다른 구현예에서, 외부기생충은, 속 크테노세팔리데스 (*Ctenocephalides*), 리피세팔루스 (*Rhipicephalus*), 데르마센토르 (*Dermacentor*), 익소데스 (*Ixodes*), 부필루스 (*Boophilus*), 암블리움마 (*Amblyomma*), 해마피살리스 (*Haemaphysalis*), 히알롬마 (*Hyalomma*), 사르코프테스 (*Sarcoptes*), 프소로프테스 (*Psoroptes*), 오토텍테스 (*Otodectes*), 코리오프테스 (*Chorioptes*), 히포데르마 (*Hypoderma*), 다말리니아 (*Damalinia*), 리노그나투스 (*Linognathus*), 해마토피누스 (*Haematopinus*), 솔레노프테스 (*Solenoptes*), 트리코텍테스 (*Trichodectes*) 및 펠리콜라 (*Felicola*) 의 것들을 포함하는, 하나 이상의 곤충 또는 거미류이다.

[0415] 외부기생충에 대한 치료를 위한 또 다른 구현예에서, 외부기생충은 속 크테노세팔리데스 (*Ctenocephalides*), 리피세팔루스 (*Rhipicephalus*), 데르마센토르 (*Dermacentor*), 익소데스 (*Ixodes*) 및/또는 부필루스 (*Boophilus*) 에서 유래한다. 치료되는 외부기생충은 벼룩, 참진드기, 진드기, 모기, 파리, 이, 검정파리 및 이의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 예는 고양이 및 개 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스 (*Ctenocephalides felis*), 크테노세팔리데스 종 (*Ctenocephalides* spp.) 등), 참진드기 (리피세팔루스 종 (*Rhipicephalus* spp.), 익소데스 종 (*Ixodes* spp.), 데르마센토르 종 (*Dermacentor* spp.), 암블리움마 종 (*Amblyomma* spp.) 등), 및 진드기 (데모텍스 종 (*Demodex* spp.), 사르코프테스 종 (*Sarcoptes* spp.), 오토텍테스 종 (*Otodectes* spp.) 등), 이 (트리코텍테스 종 (*Trichodectes* spp.), 체일레티엘라 종 (*Cheyletiella* spp.), 리노그나투스 종 (*Linognathus* spp.) 등), 모기 (아에테스 종 (*Aedes* spp.), 쿨렉스 종 (*Culex* spp.), 아노펠레스 종 (*Anopheles* spp.) 등) 및 파리 (헤마토비아 종 (*Haematobia* spp.), 무스카 종 (*Musca* spp.), 스토크시스 종 (*Stomoxys* spp.), 데르마토비아 종 (*Dermatobia* spp.), 코클리오마이아 종 (*Cochliomyia* spp.) 등) 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 외부기생충에 대한 치료를 위한 또 다른 구현예에서, 외부기생충은 벼룩 및/또는 참진드기이다.

[0416] 외부기생충의 추가적인 예는 참진드기 속 부필루스 (*Boophilus*), 특히 종 마이크로플루스 (*microplus*) (소 참진드기), 데콜라투스 (*decoloratus*) 및 아눌라투스 (*annulatus*) 의 것들; 구더기종 예컨대 데르마토비아 호미니스 (*Dermatobia hominis*) (브라질에서 베른 (Berne) 으로 알려져 있음) 및 코클리오마이아 호미니보락스 (그린보틀 (*greenbottle*)); 양 구더기종 예컨대 루실리아 세리카타 (*Lucilia sericata*), 루실리아 쿠프리나 (*Lucilia cuprina*) (호주, 뉴질랜드 및 남아프리카에서 검정파리 발작으로 알려져 있음) 를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 엄밀한 의미의 파리, 즉 그 성충이 기생충을 이루는 것들 예컨대 헤마토비아 이리탄스 (*Haematobia irritans*) (뿔파리); 이 예컨대 리노그나투스 비툴로룸 (*Linognathus vitulorum*) 등; 및 진드기 예컨대 사르코프테스 스카피에이 (*Sarcoptes scabiei*) 및 프소로프테스 오비스 (*Psoroptes ovis*) 가 있다. 상기 목록은 완전한 것이 아니며, 다른 외부기생충은 동물 및 인간에게 유해한 것으로 당업계에 널리 공지되어 있다. 이들은, 예를 들어 이주성 쌍시류 유충을 포함한다.

[0417] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 화합물 및 조성물은 블라텔라 게르마니카 (*Blatella germanica*), 헬리오티스 비레센스 (*Heliothis virescens*), 레프티노타르사 데셈리네아타 (*Leptinotarsa decemlineata*), 테트라모리움 캐스피툼 (*Tetramorium caespitum*) 및 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 곤충과 같은 해충을 방제하는데 적합하다.

[0418] 식물기생충 선충은 예를 들어, 안귀나 종 (*Anguina* spp.), 아펠렌코이데스 종 (*Aphelenchoides* spp.), 벨로노아이무스 종 (*Belonoaimus* spp.), 부르사펠렌쿠스 종 (*Bursaphelenchus* spp.), 디틸렌쿠스 디프사시 (*Ditylenchus dipsaci*), 글로보데라 종 (*Globodera* spp.), 헬리오코틸렌쿠스 종 (*Heliocotylenchus* spp.), 헤

테로테라 종 (*Heterodera* spp.), 롱기도루스 종 (*Longidorus* spp.), 멜로이도기네 종 (*Meloidogyne* spp.), 프라틸렌쿠스 종 (*Pratylenchus* spp.), 라도폴루스 시밀리스 (*Radopholus similis*), 로틸렌추스 종 (*Rotylenchus* spp.), 트리코도루스 종 (*Trichodorus* spp.), 틸렌코르힌쿠스 종 (*Tylenchorhynchus* spp.), 틸렌추루스 종 (*Tylenchulus* spp.), 틸렌추루스 세미페네트란스 (*Tylenchulus semipenetrans*), 지피네마 종 (*Xiphinema* spp.) 을 포함한다.

- [0419] 또한, 조성물에 첨가되는 다른 살충제를 사용하거나 사용하지 않고, 상세한 설명은 또한 하기의 해충을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 해충을 치료하는데 사용될 수 있다:
- [0420] (1) 쥐며느리목, 예를 들어 오니스쿠스 아셀루스 (*Oniscus asellus*), 아르마딜리디움 불가레 (*Armadillidium vulgare*) 및 포르셀리오 스카베르 (*Porcellio scaber*);
- [0421] (2) 노래기목, 예를 들어 블라니울루스 구툴라투스 (*Blaniulus guttulatus*);
- [0422] (3) 지네강목, 예를 들어, 게오필루스 카르포파구스 (*Geophilus carpophagus*) 및 스쿠티게라 종 (*Scutigera* spp.);
- [0423] (4) 결함목, 예를 들어 스쿠티게렐라 임마쿨라타 (*Scutigera immaculata*);
- [0424] (5) 줌목, 예를 들어 레피스마 사카리나 (*Lepisma saccharina*);
- [0425] (6) 톡토기목, 예를 들어 오니키우루스 아르마투스 (*Onychiurus armatus*);
- [0426] (7) 바퀴목, 예를 들어, 블라타 오리엔탈리스 (*Blatta orientalis*), 페리플라네타 아메리카나 (*Periplaneta americana*), 레우코파에아 마테레 (*Leucophaea maderae*) 및 블라텔라 게르마니카 (*Blattella germanica*);
- [0427] (8) 벌목, 예를 들어, 디프리콘 종 (*Diprion* spp.), 호플로캄파 종 (*Hoplocampa* spp.), 라시우스 종 (*Lasius* spp.), 모노모리움 파라오니스 (*Monomorium pharaonis*) 및 베스파 종 (*Vespa* spp.);
- [0428] (9) 벼룩목, 예를 들어, 제노프실라 체오피스 (*Xenopsylla cheopis*) 및 세라토피루스 종 (*Ceratophyllus* spp.);
- [0429] (10) 이목 (Phthiraptera), 예를 들어, 다마리니아 종 (*Damalinea* spp.), 헤마토피누스 종 (*Haematopinus* spp.), 리노그나투스 종 (*Linognathus* spp.), 페디쿨루스 종 (*Pediculus* spp.), 트리코덱테스 종 (*Trichodectes* spp.);
- [0430] (11) 거미강, 예를 들어, 아카루스 시로 (*Acarus siro*), 아세리아 셸도니 (*Aceria sheldoni*), 아쿨로프스 종 (*Aculops* spp.), 아쿨루스 종 (*Aculus* spp.), 암빌로마 종 (*Amblyomma* spp.), 아르가스 종 (*Argas* spp.), 부필루스 종 (*Boophilus* spp.), 브레비팔푸스 종 (*Brevipalpus* spp.), 브리오비아 프라에티오사 (*Bryobia praetiosa*), 코리오프테스 종 (*Chorioptes* spp.), 데르마니수스 갈리네 (*Dermanyssus gallinae*), 에오테트라니쿠스 종 (*Eotetranychus* spp.), 에피트리메루스 피리 (*Epitrimerus pyri*), 에우테트라니쿠스 종 (*Eutetranychus* spp.), 에리오피에스 종 (*Eriophyes* spp.), 헤미타르손에무스 종 (*Hemitarsonemus* spp.), 히알로마 종 (*Hyalomma* spp.), 이속데스 종 (*Ixodes* spp.), 라트로덱투스 막탄스 (*Latrodictus mactans*), 메타테트라니쿠스 종 (*Metatetranychus* spp.), 올리고니쿠스 종 (*Oligonychus* spp.), 오르니토도로스 종 (*Ornithodoros* spp.), 파노니쿠스 종 (*Panonychus* spp.), 필로코프트루타 올레이보라 (*Phyllocoptura oleivora*), 폴리파고타르손에무스 라투스 (*Polyphagotarsonemus latus*), 프소로프테스 종 (*Psoroptes* spp.), 리피세팔루스 종 (*Rhipicephalus* spp.), 리조글리푸스 종 (*Rhizoglyphus* spp.), 사르콥테스 종 (*Sarcoptes* spp.), 스크로피오마우루스 (*Scorpio maurus*), 스테노타르손에무스 종 (*Stenotarsonemus* spp.), 타르손에무스 종 (*Tarsonemus* spp.), 테트라니쿠스 종 (*Tetranychus* spp.), 바사테스 리코페리시 시 (*Vasates lycopersici*);
- [0431] (12) 이매패강, 예를 들어, 드레이세나 종 (*Dreissena* spp.);
- [0432] (13) 딱정벌레목, 예를 들어, 아칸토셀리데스 오브텍투스 (*Acanthoscelides obtectus*), 아도레투스 종 (*Adoretus* spp.), 아겔라스티카 알니 (*Agelastica alni*), 아그리오테스 종 (*Agriotes* spp.), 암피말론 솔스티티알리스 (*Amphimallon solstitialis*), 아노비움 푹타툼 (*Anobium punctatum*), 아노폴로포라 종 (*Anoplophora* spp.), 안토노무스 종 (*Anthonomus* spp.), 안트레누스 종 (*Anthrenus* spp.), 아포고니아 종 (*Apogonia* spp.), 아토마리아 종 (*Atomaria* spp.), 아타게누스 종 (*Attagenus* spp.), 브루치디우스 오브텍투스 (*Bruchidius obtectus*), 브루추스 종 (*Bruchus* spp.), 세우토린추스 종 (*Ceuthorhynchus* spp.), 클레오누스 멘디쿠스 (*Cleonus mendicus*), 코노데루스 종 (*Conoderus* spp.), 코스모폴리테스 종 (*Cosmopolites* spp.), 코스텔리트라

제알란디카 (*Costelytra zealandica*), 쿠르쿨리오 종 (*Curculio* spp.), 크립토린추스 라파티 (*Cryptorhynchus lapathi*), 데르메스테스 종 (*Dermestes* spp.), 디아브로티카 종 (*Diabrotica* spp.), 에필라추나 종 (*Epilachna* spp.), 파우스티누스 쿠배 (*Faustinus cubae*), 기비움 프실로이데스 (*Gibbium psyllodes*), 헤테로니쿠스 아라토르 (*Heteronychus arator*), 힐라모르파 엘레간스 (*Hylamorpha elegans*), 힐로트루페스 바줄루스 (*Hylotrupes bajulus*), 히페라 포스티카 (*Hypera postica*), 히포테네무스 종 (*Hypothenemus* spp.), 라크노스테르나 콘산귀네아 (*Lachnosterna consanguinea*), 랩티노타르사 데셈리네아타 (*Leptinotarsa decemlineata*), 리소롭트루스 오리조필루스 (*Lissorhoptrus oryzophilus*), 릭수스 종 (*Lixus* spp.), 리쿠투스 종 (*Lyctus* spp.), 멜리게테스 아에네우스 (*Meligethes aeneus*), 멜로론타 (*Melolontha*), 미그돌루스 종 (*Migdolus* spp.), 모노차무스 종 (*Monochamus* spp.), 나우팍투스 잔토그라푸스 (*Naupactus xanthographus*), 니프트루스 홀로레우쿠스 (*Niptus hololeucus*), 오리테스 리노세로스 (*Oryctes rhinoceros*), 오리제필루스 수리나멘시스 (*Oryzaephilus surinamensis*), 오티오린추스 술카투스 (*Otiorrhynchus sulcatus*), 옥시세토니아 주쿤다 (*Oxyctetonia jucunda*), 패돈 코클레아리아 (*Phaedon cochleariae*), 필로파가 종 (*Phyllophaga* spp.), 포필리아 자포니카 (*Popillia japonica*), 프렘노트리페스 종 (*Premnotrypes* spp.), 프실리오데스 치리소세팔라 (*Psylliodes chrysocephala*), 프티누스 종 (*Ptinus* spp.), 리조비우스 벤트랄리스 (*Rhizobius ventralis*), 리조페르타 도미니카 (*Rhizopertha dominica*), 시토틸루스 종 (*Sitophilus* spp.), 스페노포루스 종 (*Sphenophorus* spp.), 스테르네추스 종 (*Sternechus* spp.), 심필레테스 종 (*Symphyletes* spp.), 테네브리오 몰리토르 (*Tenebrio molitor*), 트리볼리움 종 (*Tribolium* spp.), 트로고데르마 종 (*Trogoderma* spp.), 티치우스 종 (*Tychius* spp.), 질로트레추스 종 (*Xylotrechus* spp.), 자브루스 종 (*Zabrus* spp.);

[0433] (14) 파리목, 예를 들어, 아에테스 종 (*Aedes* spp.), 아노펠레스 종 (*Anopheles* spp.), 비비오 호르툴라누스 (*Bibio hortulanus*), 칼리포라 에리트로세팔라 (*Calliphora erythrocephala*), 세라티티스 카피타타 (*Ceratitis capitata*), 치리소미아 종 (*Chrysomya* spp.), 코칠리오미아 종 (*Cochliomyia* spp.), 코르딜로비아 안트로파가 (*Cordylobia anthropophaga*), 쿨렉스 종 (*Culex* spp.), 쿠테레브라 종 (*Cuterebra* spp.), 다쿠스 올레에 (*Dacus oleae*), 데르마토비아 호미니스 (*Dermatobia hominis*), 드로소필라 종 (*Drosophila* spp.), 파니아 종 (*Fannia* spp.), 가스트로필루스 종 (*Gastrophilus* spp.), 힐레미아 종 (*Hylemyia* spp.), 히포보스카 종 (*Hyppobosca* spp.), 히포데르마 종 (*Hypoderma* spp.), 리리오미자 종 (*Liriomyza* spp.), 루실리아 종 (*Lucilia* spp.), 무스카 종 (*Musca* spp.), 네자라 종 (*Nezara* spp.), 오에스트루스 종 (*Oestrus* spp.), 오시넬라 프리트 (*Oscinella frit*), 페고미아 히오시아미 (*Pegomyia hyoscyami*), 포르비아 종 (*Phorbia* spp.), 스톱모시스 종 (*Stomoxys* spp.), 타바누스 종 (*Tabanus* spp.), 타니아 종 (*Tannia* spp.), 티폴라 팔루도사 (*Tipula paludosa*), 오라파르티아 종 (*Wohlfahrtia* spp.);

[0434] (15) 복족강, 예를 들어, 아리온 종 (*Arion* spp.), 비움팔라리아 종 (*Biomphalaria* spp.), 불리누스 종 (*Bulinus* spp.), 데로세라스 종 (*Deroceras* spp.), 갈바 종 (*Galba* spp.), 림나에아 종 (*Lymnaea* spp.), 온콤레니아 종 (*Oncomelania* spp.), 숙시네아 종 (*Succinea* spp.);

[0435] (16) 연충강, 예를 들어, 안실로스토타 두오데날레 (*Ancylostoma duodenale*), 안실로스토타 세일라니쿰 (*Ancylostoma ceylanicum*), 안실로스토타 브라질리엔시스 (*Ancylostoma braziliensis*), 안실로스토타 종 (*Ancylostoma* spp.), 아스카리스 루브리코이데스 (*Ascaris lubricoides*), 아스카리스 종 (*Ascaris* spp.), 브루기아 말라이 (*Brugia malayi*), 브루기아 티모리 (*Brugia timori*), 부노스토뭉 종 (*Bunostomum* spp.), 차베르티아 종 (*Chabertia* spp.), 클로노르치스 종 (*Clonorchis* spp.), 쿠퍼리아 종 (*Cooperia* spp.), 디크로코엘룸 종 (*Dicrocoelium* spp.), 디티오카울루스 필라리아 (*Dictyocaulus filaria*), 디필로보트리움 라툼 (*Diphyllbothrium latum*), 드라쿰쿨루스 메디넨시스 (*Dracunculus medinensis*), 에치노코커스 그라눌로수스 (*Echinococcus granulosus*), 에치노코커스 물틸로쿨라리스 (*Echinococcus multilocularis*), 엔테로비우스 베르미쿨라리스 (*Enterobius vermicularis*), 파시올라 종 (*Faciola* spp.), 해몬추스 종 (*Haemonchus* spp.), 헤테라키스 종 (*Heterakis* spp.), 히메노레피스 나나 (*Hymenolepis nana*), 효스트롱굴루스 종 (*Hyostrongylus* spp.), 로아 (*Loa*), 네마토디루스 종 (*Nematodirus* spp.), 오에소파고스토킴 종 (*Oesophagostomum* spp.), 오피스토르치스 종 (*Opisthorchis* spp.), 온초세르카 볼볼루스 (*Onchocerca volvulus*), 오스테르타기아 종 (*Ostertagia* spp.), 파라고니무스 종 (*Paragonimus* spp.), 슈이스토소멘 종 (*Schistosomen* spp.), 스트롱길로이데스 푸엘레보르니 (*Strongyloides fuelleborni*), 스트롱길로이데스 스테르코칼리스 (*Strongyloides stercoralis*), 스트롱길로이데스 종 (*Strongyloides* spp.), 타에니아 사기나타 (*Taenia saginata*), 타에니아 솔리움 (*Taenia solium*), 트리키넬라 스피랄리스 (*Trichinella spiralis*), 트리키넬라 나티바 (*Trichinella nativa*), 트리키넬라 브리토비 (*Trichinella britovi*), 트리키넬라 넬소니 (*Trichinella nelsoni*), 트리키넬라 슈도시랄리스 (*Trichinella pseudopsiralis*), 트리코스트로굴루스 종 (*Trichostrongylus* spp.), 트리쿠리스 트리쿠리아 (*Trichuris*

trichuria), 우체레리아 반크로프티 (*Wuchereria bancrofti*.);

[0436]

(17) 노린재목, 예를 들어, 아나사 트리스티스 (*Anasa tristis*), 안테스티오프시스 종 (*Antestiopsis* spp.), 블리수스 종 (*Blissus* spp.), 칼로코리스 종 (*Calocoris* spp.), 캄필로마 리비다 (*Campylomma livida*), 카벨레리우스 종 (*Cavelerius* spp.), 시멕스 종 (*Cimex* spp.), 크레온티아데스 딜루투스 (*Creontiades dilutus*), 다시누스 피페리스 (*Dasynus piperis*), 디켈롭스 푸르카투스 (*Dichelops furcatus*), 디코노코리스 휴웨티 (*Diconocoris hewetti*), 디스테르쿠스 종 (*Dysdercus* spp.), 에우쉬스투스 종 (*Euschistus* spp.), 에우리가스테르 종 (*Eurygaster* spp.), 헬리오펠티스 종 (*Heliopeltis* spp.), 호르시아스 노빌렐루스 (*Horcias nobilellus*), 렙토코리사 종 (*Leptocoris* spp.), 렙토글로수스 필로푸스 (*Leptoglossus phyllopus*), 리구스 종 (*Lygus* spp.), 마크로페스 엑스카바투스 (*Macropes excavatus*), 미리대 (*Miridae*), 네자라 종 (*Nezara* spp.), 오에발루스 종 (*Oebalus* spp.), 펜토미대 (*Pentomidae*), 피에스마 콰드라타 (*Piesma quadrata*), 피에조도루스 종 (*Piezodorus* spp.), 프살루스 세리아투스 (*Psallus seriatus*), 슈다시스타 페르세아 (*Pseudacysta perseae*), 로드니우스 종 (*Rhodnius* spp.), 살베르겔라 싱귤라리스 (*Sahlbergella singularis*), 스코티노포라 종 (*Scotinophora* spp.), 스테파니티스 나시 (*Stephanitis nashi*), 티브라카 종 (*Tibraca* spp.), 트리아토마 종 (*Triatoma* spp.);

[0437]

(18) 매미목, 예를 들어, 아시르토시폰 종 (*Acyrtosipon* spp.), 아에네오라미아 종 (*Aeneolamia* spp.), 아고노세나 종 (*Agonosceena* spp.), 알류로데스 종 (*Aleurodes* spp.), 알류로부스 바로덴시스 (*Aleurolobus barodensis*), 알류로트릭수스 종 (*Aleurothrixus* spp.), 암라스카 종 (*Amrasca* spp.), 아누라피스 카르두이 (*Anuraphis cardui*), 아오니디엘라 종 (*Aonidiella* spp.), 아파노스티그마 피리 (*Aphanostigma piri*), 아피스 종 (*Aphis* spp.), 아르보리디아 아피칼리스 (*Arboridia apicalis*), 아스피디엘라 종 (*Aspidiella* spp.), 아스피디오투스 종 (*Aspidiotus* spp.), 아타누스 종 (*Atanus* spp.), 아우라코르티움 솔라니 (*Aulacorthum solani*), 베미시아 종 (*Bemisia* spp.), 브라키카우두스 헬리치리시 (*Brachycaudus helichrysi*), 브라치콜루스 종 (*Brachycolus* spp.), 브레비코리네 브라시케 (*Brevicoryne brassicae*), 칼리기포나 마르기나타 (*Calligypona marginata*), 카르네오세팔라 풀기다 (*Carneiocephala fulgida*), 세라토바쿠나 라니게라 (*Ceratovacuna lanigera*), 세로피대 (*Cercopidae*), 세로플라스테스 종 (*Ceroplastes* spp.), 차에토시폰 프라개폴리 (*Chaetosiphon fragaefolii*), 치오나스피스 테갈렌시스 (*Chionaspis tegalensis*), 클로리타 오누키 (*Chlorita onukii*), 크로마피스 주글란디콜라 (*Chromaphis juglandicola*), 크리솜팔루스 피쿠스 (*Chrysomphalus ficus*), 시카둘리나 음빌라 (*Cicadulina mbila*), 코코미틸루스 할리 (*Coccomytilus halli*), 코커스 종 (*Coccus* spp.), 크립토미주스 리비스 (*Cryptomyzus ribis*), 달불루스 종 (*Dalbulus* spp.), 디아류로데스 종 (*Dialeurodes* spp.), 디아포리나 종 (*Diaphorina* spp.), 디아스피스 종 (*Diaspis* spp.), 도랄리스 종 (*Doralis* spp.), 드로시카 종 (*Drosicha* spp.), 디사피스 종 (*Dysaphis* spp.), 디스미코커스 종 (*Dysmicoccus* spp.), 엠포아스카 종 (*Empoasca* spp.), 에리오소마 종 (*Eriosoma* spp.), 이리트로뉴라 종 (*Erythroneura* spp.), 유스셀리스 빌로바투스 (*Euscelis bilobatus*), 제오코커스 코페에 (*Geococcus coffeae*), 호말로디스카 코아굴라타 (*Homalodisca coagulata*), 히알로프테루스 아룬디니스 (*Hyalopterus arundinis*), 아세리야 종 (*Icerya* spp.), 이디오세루스 종 (*Idiocerus* spp.), 이디오스코푸스 종 (*Idioscopus* spp.), 라우텔팍스 스트리애텔루스 (*Laodelphax striatellus*), 레카늄 종 (*Lecanium* spp.), 레피도사페스 종 (*Lepidosaphes* spp.), 리파피스 에리시미 (*Lipaphis erysimi*), 마크로시폼 종 (*Macrosiphum* spp.), 마하나르바 펴브리올라타 (*Mahanarva fimbriolata*), 멜라나피스 사카리 (*Melanaphis sacchari*), 메트칼피엘라 종 (*Metcalfiella* spp.), 메토폴로퓀 디르호둠 (*Metopolophium dirhodum*), 모넬리아 코스탈리스 (*Monellia costalis*), 모넬리오프시스 페카니스 (*Monelliopsis pecanis*), 미주스 종 (*Myzus* spp.), 나소노비아 리비스니그리 (*Nasonovia ribisnigri*), 네포테틱스 종 (*Nephotettix* spp.), 닐라파르바타 루겐스 (*Nilaparvata lugens*), 온코메토피아 종 (*Oncometopia* spp.), 오르테지아 프래롱가 (*Orthezia praelonga*), 파라베미시아 미리카 (*Parabemisia myricae*), 파라트리오자 종 (*Paratrioza* spp.), 파르라토리아 종 (*Parlatoria* spp.), 펴피구스 종 (*Pemphigus* spp.), 페레그리누스 마이디스 (*Peregrinus maidis*), 페나코커스 종 (*Phenacoccus* spp.), 플로에오미주스 파세리니 (*Phloeomyzus passerinii*), 포로돈 휴물리 (*Phorodon humuli*), 필록세라 종 (*Phylloxera* spp.), 핀나스피스 아스피디스트래 (*Pinnaspis aspidistrae*), 플라노코커스 종 (*Planococcus* spp.), 프로토폴비나리아 피리포르미스 (*Protopulvinaria pyrifomis*), 슈다우라카스피스 펜타고나 (*Pseudaulacaspis pentagona*), 슈도코커스 종 (*Pseudococcus* spp.), 사일라 종 (*Psylla* spp.), 프테로말루스 종 (*Pteromalus* spp.), 피릴라 종 (*Pyrilla* spp.), 쿠아드라스피디오투스 종 (*Quadraspidotus* spp.), 퀘사다 기가스 (*Quesada gigas*), 라스트로코커스 종 (*Rastrococcus* spp.), 로팔로시폼 종 (*Rhopalosiphum* spp.), 사이세티아 종 (*Saissetia* spp.), 스카포이데스 티타누스 (*Scaphoides titanus*), 쉬자피스 그라미눔 (*Schizaphis graminum*), 셀레나스피두스 아르티콜라투스

(*Selenaspidus articulatus*), 소가타 종 (*Sogata* spp.), 소가텔라 푸르시페라 (*Sogatella furcifera*), 소가토데스 종 (*Sogatodes* spp.), 스틱토크세팔라 페스티나 (*Stictocephala festina*), 테날라파라 말라엔시스 (*Tenalaphara malayensis*), 티노칼리스 카래폴리에 (*Tinocallis caryaefoliae*), 토마스피스 종 (*Tomaspis* spp.), 톡소프테라 종 (*Toxoptera* spp.), 트리아류로데스 바포르아리오룸 (*Trialeurodes vaporariorum*), 트리오자 종 (*Trioza* spp.), 티프로시바 종 (*Typhlocyba* spp.), 우나스피스 종 (*Unaspis* spp.), 비테우스 비티폴리 (*Viteus vitifolii*);

[0438] (19) 흰개미목, 예를 들어, 레티쿨리테르메스 종 (*Reticulitermes* spp.), 오돈토테르메스 종 (*Odontotermes* spp.);

[0439] (20) 인시목, 예를 들어, 아크로니크타 마조르 (*Acronicta major*), 아에디아 류코멜라스 (*Aedia leucomelas*), 아그로티스 종 (*Agrotis* spp.), 알라바마 아리길라세아 (*Alabama argillacea*), 안티카르시아 종 (*Anticarsia* spp.), 바라트라 브래시캐 (*Barathra brassicae*), 부쿨라트릭스 투르베리엘라 (*Bucculatrix thurberiella*), 부팔루스 피니아리우스 (*Bupalus piniarius*), 카오코에시아 포다나 (*Cacoecia podana*), 카푸아 레티쿨라나 (*Capua reticulana*), 카르포카프사 포모넬라 (*Carpocapsa pomonella*), 체이마토비아 브루마타 (*Cheimatobia brumata*), 칠로 종 (*Chilo* spp.), 초리스토뉴라 푸미페라나 (*Choristoneura fumiferana*), 실리시아 암비구엘라 (*Clysia ambiguella*), 크납할로세루스 종 (*Cnaphalocerus* spp.), 에아리아스 인슐라나 (*Earias insulana*), 에페스티아 쿠에니엘라 (*Ephestia kuehniella*), 유로프록티스 시리소르호에아 (*Euproctis chrysorrhoea*), 유숙사 종 (*Euxoa* spp.), 펠티아 종 (*Feltia* spp.), 갈레리아 멜로넬라 (*Galleria mellonella*), 헬리코베르파 종 (*Helicoverpa* spp.), 헬리오티스 종 (*Heliothis* spp.), 호프만노필라 슈도스프레텔라 (*Hofmannophila pseudospretella*), 호모나 마그나니마 (*Homona magnanima*), 히포노뮤타 파델라 (*Hyponomeuta padella*), 라피그마 종 (*Laphygma* spp.), 리토콜레티스 블란카르델라 (*Lithocolletis blancardella*), 리토판 안텐나타 (*Lithophane antennata*), 록사그로티스 알비코스타 (*Loxagrotis albicosta*), 리만트리아 종 (*Lymantria* spp.), 말라코소마 뉴스트리아 (*Malacosoma neustria*), 마메스트라 브래시캐 (*Mamestra brassicae*), 모시스 레판다 (*Mocis repanda*), 미탐나 세파라타 (*Mythimna separata*), 오리아 종 (*Oria* spp.), 오울레마 오리제 (*Oulema oryzae*), 파노리스 플라메아 (*Panolis flammea*), 펙티노포라 고시피엘라 (*Pectinophora gossypiella*), 필록니스티스 시트렐라 (*Phyllocnistis citrella*), 피에리스 종 (*Pieris* spp.), 플루텔라 질로스텔라 (*Plutella xylostella*), 프로데니아 종 (*Prodenia* spp.), 슈달레티아 종 (*Pseudaletia* spp.), 슈도플루시아 인클루덴스 (*Pseudoplusia includens*), 피라우스타 뉴빌라리스 (*Pyrausta nubilalis*), 스포도프테라 종 (*Spodoptera* spp.), 테르메시아 겐마탈리스 (*Thermesia gemmatilis*), 티네아 펠리오넬라 (*Tinea pellionella*), 티네올라 비셀리엘라 (*Tineola bisselliella*), 토르트릭스 비리다나 (*Tortrix viridana*), 트리초플루시아 종 (*Trichoplusia* spp.);

[0440] (21) 메뚜기목, 예를 들어, 아체타 도메스티쿠스 (*Acheta domesticus*), 블라타 오리엔탈리스 (*Blatta orientalis*), 블라텔라 게르마니카 (*Blattella germanica*), 그릴로탈파 종 (*Gryllotalpa* spp.), 류코파아 마데래 (*Leucophaea maderae*), 로쿠스타 종 (*Locusta* spp.), 멜라노플루스 종 (*Melanoplus* spp.), 페리플라네타 아메리카나 (*Periplaneta americana*), 쉬스토세라카 그레가리아 (*Schistocerca gregaria*);

[0441] (22) 총채벌레목, 예를 들어, 발리오텍스 비포르미스 (*Baliothrips biformis*), 에네오텍스 플라벤스 (*Enneothrips flavens*), 프란클리넬라 종 (*Frankliniella* spp.), 헬리오텍스 종 (*Heliothrips* spp.), 헤르시노트립스 페모랄리스 (*Hercinothrips femoralis*), 카코트립스 종 (*Kakothrips* spp.), 리피포르트립스 크류엔타투스 (*Rhipiphorothrips cruentatus*), 시르토텍스 종 (*Scirtothrips* spp.), 타에니오텍스 카르다모니 (*Taeniothrips cardamoni*), 트립스 종 (*Thrips* spp.);

[0442] (23) 원생동물강, 예를 들어, 에이메리아 종 (*Eimeria* spp.).

[0443] 상세한 설명의 각각의 양태에서, 상세한 설명의 화합물 및 조성물은 단일 해충 또는 이의 조합에 대해 적용될 수 있다.

[0444] 다른 활성제와의 혼합물

[0445] 또 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물을 포함하는 조성물은 또한 다른 수의학적 치료제를 포함할 수 있다. 상세한 설명의 조성물에 포함될 수 있는 수의학적 약학 작용제는 당업계에 잘 알려져 있고 (예를 들어, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) 또는 *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005) 참조), 아카르보스 (acarbose), 아세프로마진

(acepromazine) 말레에이트, 아세트아미노펜, 아세트아졸아미드, 아세트아졸아미드 소듐, 아세트산, 아세토히드록삼산, 아세틸시스테인, 아시트레틴 (acitretin), 아시클로비르 (acyclovir), 알벤다졸 (albendazole), 알부테롤 (albuterol) 술페이트, 알펜타닐 (alfentanil), 알로푸리놀 (allopurinol), 알프라졸람 (alprazolam), 알트레노게스트 (altrenogest), 아만타딘 (amantadine), 아미카신 (amikacin) 술페이트, 아미노카프로산, 아미노펜트아미드 히드로젠 술페이트, 아미노필린 (aminophylline)/테오필린 (theophylline), 아미오다론 (amiodarone), 아미트립틸린 (amitriptyline), 암로디핀 베실레이트 (amlodipine besylate), 암모늄 클로라이드, 암모늄 폴리브레네이트, 아목시실린 (amoxicillin), 클라불라네이트 (clavulanate) 포타슘, 암포테리신 (amphotericin) B 데속시콜레이트 (desoxycholate), 암포테리신 B 지질계, 암피실린 (ampicillin), 암프로륨 (amprolium), 안타시드 (antacid) (경구), 안티베닌 (antivenin), 아포모르피온 (apomorphine), 아프라마이신 (apramycin) 술페이트, 아스코르브산, 아스파라기나아제, 아스피링 (aspirin), 아테놀롤 (atenolol), 아티파메졸 (atipamezole), 아트라쿠륨 (atracurium) 베실레이트, 아트로핀 술페이트, 아우르노핀 (aurnofin), 아우로티오글루코스 (aurothioglucose), 아자페론 (azaperone), 아자티오프린 (azathioprine), 아지트로마이신 (azithromycin), 바클로펜 (baclofen), 바르비투에이트 (barbituates), 베나제프릴 (benazepril), 베타메타손 (betamethasone), 베타네콜 (bethanechol) 클로라이드, 비사코딜 (bisacodyl), 비스무트 서브살리실레이트, 블레오마이신 술페이트, 볼데논 (boldenone) 운데실레네이트, 브로마이드, 브로모크립틴 (bromocriptine) 메실레이트, 부데노시드 (budenoside), 부프레노르핀 (buprenorphine), 부스피론 (buspirone), 부술향 (busulfan), 부토르파놀 (butorphanol) 타르트레이트, 카베르골린 (cabergoline), 칼시토닌 살몬 (calcitonin salmon), 칼시트롤, 칼슘 염, 캅토프릴 (captopril), 카르베니실린 (carbenicillin) 인다닐 소듐, 카르비마졸 (carbimazole), 카르보플라틴 (carboplatin), 카르니틴, 카프로펜, 카르베딜롤 (carvedilol), 세파드록실 (cefadroxil), 세파졸린 (cefazolin) 소듐, 세픽심 (cefixime), 클로르술론, 세포페라존 (cefoperazone) 소듐, 세포탁심 (cefotaxime) 소듐, 세포테탄 (cefotetan) 디소듐, 세폭시틴 (cefoxitin) 소듐, 세프포독심 프록세틸 (cefepodoxime proxetil), 세프트아지딴 (ceftazidime), 세프트이오프루르 (ceftiofur) 소듐, 세프트이오프루르, 세프트이악손 (ceftioxone) 소듐, 세팔렉신 (cephalexin), 세팔로스포린스 (cephalosporins), 세파피린 (cephapirin), 목탄 (활성), 클로람부실 (chlorambucil), 클로람페니콜 (chloramphenicol), 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide), 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide) +/- 클리디늄 (clidinium) 브로마이드, 클로로티아지드, 클로르페니라민 (chlorpheniramine) 말레에이트, 클로르프로마진, 클로르프로파미드 (chlorpropamide), 클로르테트라시클린, 융모막 성 생식선 자극 호르몬 (chorionic gonadotropin) (HCG), 크로뮴, 시메티딘 (cimetidine), 시프로플록사신 (ciprofloxacin), 시스아프리드 (cisapride), 시스플라틴 (cisplatin), 시트레이트 염, 클라리트로마이신 (clarithromycin), 클레마스틴 (clemastine) 푸마레이트, 클렌부테롤 (clenbuterol), 클린다마이신 (clindamycin), 클로파지민 (clopazimine), 클로미프라민 (clomipramine), 클라오나제팜 (clonazepam), 클로니딘 (clonidine), 클로프로스테놀 (cloprostenol) 소듐, 클로라제페이트 (clorazepate) 디포타슘, 클로르술론 (clorsulon), 클록사실린 (cloxacillin), 코데인 (codeine) 포스페이트, 콜키신 (colchicine), 코르티코트로핀 (corticotropin) (ACTH), 코신티로핀 (cosyntropin), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 시클로스포린 (cyclosporine), 시프로헵타딘 (cyproheptadine), 시타라빈 (cytarabine), 다카르바진 (dacarbazine), 닥티노마이신 (dactinomycin)/악티노마이신 (actinomycin) D, 달테파린 (dalteparin) 소듐, 다나졸 (danazol), 단트롤렌 (dantrolene) 소듐, 답손 (dapsone), 데코퀴네이트 (decoquinate), 데페록사민 (deferoxamine) 메실레이트, 데라콕시브 (deracoxib), 데슬로렐린 (deslorelin) 아세테이트, 데스모프레신 (desmopressin) 아세테이트, 데속시코르티코스테론 (desoxycorticosterone) 피발레이트, 데토미딘 (detomidine), 텍사메타손 (dexamethasone), 텍스판테놀 (dexpanthenol), 텍스라아족산 (dexraazoxane), 텍스트란 (dextran), 디아제팜 (diazepam), 디아족시드 (diazoxide) (경구), 디클로르펜아미드 (dichlorphenamide), 디클로페낙 (diclofenac) 소듐, 디클록사실린 (dicloxacillin), 디에틸카르바마진 (diethylcarbamazine) 시트레이트, 디에틸stil베스트롤 (diethylstilbestrol) (DES), 디플록사신 (difloxacin), 디곡신 (digoxin), 디히드로타키스테롤 (dihydrotachysterol) (DHT), 딜티아젬 (diltiazem), 디멘히드르네이트 (dimenhydrinate), 디메르카프롤 (dimercaprol)/BAL, 디메틸 술폭시드, 디노프로스트 트로메타민 (dinoprost tromethamine), 디페닐히드라민, 디소피라미드 (disopyramide) 포스페이트, 도부타민 (dobutamine), 도쿠세이트 (docusate)/DSS, 도라세트론 (dolasetron) 메실레이트, 돔페리돈 (domperidone), 도파민, 도라멕틴 (doramectin), 독사프람 (doxapram), 독세핀 (doxepin), 독소루비신 (doxorubicin), 독시시클린 (doxycycline), 에테테이트 칼슘 디소듐, 칼슘 EDTA, 에드로포늄 (edrophonium) 클로라이드, 에날라프릴 (enalapril)/에날라프릴라트 (enalaprilat), 에녹사파린 (enoxaparin) 소듐, 엔로플록사신 (enrofloxacin), 에페드린 술페이트, 에피네프린, 에포에틴 (epoetin)/에리트로포이에틴 (erythropoietin), 에프린노멕틴 (eprinomectin), 엡시프란텔 (epsiprantel), 에리트로마이신 (erythromycin), 에스몰롤 (esmolol), 에스트라디

을 시피오네이트 (estradiol cypionate), 에타크린산 (ethacrynic acid)/에타크리네이트 (ethacrynate) 소듐, 에탄올 (알코올), 에티드로네이트 (etidronate) 소듐, 에토돌락 (etodolac), 에토미데이트 (etomidate), 안락사 제제 (euthanasia agents) w/펜토바르비탈 (pentobarbital), 파모티딘 (famotidine), 지방산 (필수/오메가), 펠바메이트 (felbamate), 펜타닐 (fentanyl), 황산제1철, 필그라스티민 (filgrastim), 피나스테리드 (finasteride), 피프로닐, 플로르페니콜 (florfenicol), 플루코나졸 (fluconazole), 플루시토신 (flucytosine), 플루드로코르티손 (fludrocortisone) 아세테이트, 플루마제닐 (flumazenil), 플루메타손 (flumethasone), 플루닉신 메글루민 (flunixin meglumine), 플루오로우라실 (5-FU), 플루옥세틴 (fluoxetine), 플루티카손 (fluticasone) 프로피오네이트, 플루복사민 (fluvoxamine) 말레에이트, 폼페피졸 (fomepizole) (4-MP), 푸라졸리돈 (furazolidone), 푸로세미드 (furosemide), 가바펜틴 (gabapentin), 겐시타빈 (gemcitabine), 겐타미신 (gentamicin) 술페이트, 글리메피리드 (glimepiride), 글리피지드 (glipizide), 글루카곤 (glucagon), 글루코코르티코이드제 (glucocorticoid agents), 글루코사민/콘드로이틴 술페이트, 글루타민, 글리부리드 (glyburide), 글리세린 (경구), 글리코피롤레이트 (glycopyrrolate), 고나도렐린 (gonadorelin), 그리스세오했빈 (griseofulvin), 구아이페네신 (guaifenesin), 할로탄 (halothane), 헤모글로빈 글루타머 (glutamer)-200 (OXYGLOBIN®), 헤파린, 헤타스타치 (hetastarch), 히알루로네이트 (hyaluronate) 소듐, 히드라잘린 (hydrazaline), 히드로클로로티아지드, 히드로코돈 비타르트레이트, 히드로코르티손, 히드로모르폰 (hydromorphone), 히드록시우레아, 히드록시진 (hydroxyzine), 이포스파미드 (ifosfamide), 이미다칼로프리드, 이미도카르브 (imidocarb) 디프로피네이트, 임페넴-실라스타틴 (imipenem-cilastatin) 소듐, 이미프라민 (imipramine), 이남리논 (inamrinone) 락테이트, 인슐린, 인터페론 알파-2a (인간 재조합), 요오다이드 (소듐/포타슘), 토근 (ipeccac) (시럽), 이포데이트 (ipodate) 소듐, 철 텍스트란, 이소플루란, 이소프로테레놀 (isoproterenol), 이소트레티노인 (isotretinoin), 이소수프린 (isoxsuprine), 이트라코나졸 (itraconazole), 이버멕틴 (ivermectin), 카올린/펙틴, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜 (ketoprofen), 케톨락 트로메타민 (ketorolac tromethamine), 락툴로오스 (lactulose), 류프롤리드 (leuprolide), 레바미솔 (levamisole), 레벤티라세탐 (levetiracetam), 레보티록신 (levothyroxine) 소듐, 리도카인, 린코마이신 (lincomycin), 리오티로닌 (lithothyronine) 소듐, 리시노프릴 (lisinopril), 로무스틴 (lomustine) (CCNU), 루페누론 (lufenuron), 리신, 마그네슘, 만니톨, 마르보플록사신 (marbofloxacin), 메클로레타민 (mechlorethamine), 메클리진 (meclizine), 메클로페남산 (meclofenamic acid), 메데토미딘 (medetomidine), 중간 사슬 트리글리세라이드, 메드록시프로게스테론 (medroxyprogesterone) 아세테이트, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트, 멜라르소민 (melarsomine), 멜라토닌, 멜록시칸 (meloxicam), 멜팔란 (melphalan), 메페리딘 (meperidine), 메르캅토푸린 (mercaptapurine), 메로페넴 (meropenem), 메트포민 (metformin), 메타돈 (methadone), 메타졸아미드 (methazolamide), 메텐아민 만델레이트/히푸레이트 (hippurate), 메티마졸 (methimazole), 메티오닌, 메토카르바몰 (methocarbamol), 메토헥시탈 (methohexital) 소듐, 메토트렉세이트 (methotrexate), 메톡시플루란, 메틸렌 블루, 메틸페니데이트 (methylphenidate), 메틸프레드니솔론, 메토클로프라미드, 메토프롤롤 (metoprolol), 메트로니다졸 (metronidazole), 맥실레틴 (mexiletine), 미볼레론 (mibolerone), 미다졸람 밀베마이신 옥시미드 (midazolam milbemycin oxime), 미네랄 오일, 미노시클린 (minocycline), 미소프로스톨 (misoprostol), 미토탄 (mitotane), 미톡산트론 (mitoxantrone), 모르핀 술페이트, 목시텍틴, 날록손 (naloxone), 만드롤론 (mandrolone) 데카노에이트, 나프록센 (naproxen), 마취용 (아편) 아고니스트 마취제, 네오마이신 술페이트, 네오스티그민 (neostigmine), 니아신아미드 (niacinamide), 니타족사니드 (nitazoxanide), 니텐피람 (nitenpyram), 니트로푸란토인 (nitrofurantoin), 니트로글리세린, 니트로프루시드 (nitroprusside) 소듐, 니자티딘 (nizatidine), 노보비오신 (novobiocin) 소듐, 니스타틴 (nystatin), 옥트레오티드 (octreotide) 아세테이트, 올살라진 (olsalazine) 소듐, 오메프라졸 (omeprazole), 온단세트론 (ondansetron), 아편 지사제 (antidiarrheals), 오르비플록사신 (orbifloxacin), 옥사실린 (oxacillin) 소듐, 옥사제팜 (oxazepam), 옥시부티닌 (oxibutynin) 클로라이드, 옥시모르폰 (oxymorphone), 옥시트레트라시클린 (oxytetracycline), 옥시토신, 파미드로네이트 (pamidronate) 디소듐, 판크레플리파아제 (pancrelipase), 판크로늄 (pancuronium) 브로마이드, 파로모마이신 (paromomycin) 술페이트, 파로제틴 (parozetine), 펜실라민 (pencillamine), 일반 정보 페니실린, 페니실린 G, 페니실린 V 포타슘, 펜타조신 (pentazocine), 펜토바르비탈 (pentobarbital) 소듐, 펜토산 (pentosan) 폴리술페이트 소듐, 펜토키필린 (pentoxifylline), 페르골리드 (pergolide) 메실레이트, 페노바르비탈 (phenobarbital), 페녹시벤즈아민, 페닐부타존 (phenylbutazone), 페닐에프린, 페니프로판올아민, 페니토인 (phenytoin) 소듐, 페로몬, 비경구 포스페이트, 피토나디온 (phytonadione)/비타민 K-1, 피모벤단 (pimobendan), 피페라진, 피릴리마이신 (pirilimycin), 피록시캠 (piroxicam), 폴리술페이트화 글리코사미노글리칸 (glycosaminoglycan), 포나주릴 (ponazuril), 포타슘 클로라이드, 프랄리독심 (pralidoxime) 클로라이드, 프라조신 (prazosin), 프레드니솔론 (prednisolone)/프레드니손 (prednisone), 프리미돈 (primidone), 프로카

인아미드 (procainamide), 프로카르바진 (procarbazine), 프로클로르페라진 (prochlorperazine), 프로판텔린 (propantheline) 브로마이드, 프로피오니박테륨 아크네스 (propionibacterium acnes) 주입, 프로포폴 (propofol), 프로프라놀롤 (propranolol), 프로타민 (protamine) 술페이트, 슈도에페드린, 입실룸 (psyllium) 친수성 무실로이드 (mucilloid), 피리도스티그민 (pyridostigmine) 브로마이드, 피릴라민 (pyrilamine) 말레에이트, 피리메타민, 퀴나크린 (quinacrine), 퀴니딘 (quinidine), 라니티딘 (ranitidine), 리팜핀 (rifampin), s-아테노실-메티오닌 (SAmE), 염수/고삼투압 설사제, 셀라멕틴 (selamectin), 셀레길린 (selegiline)/1-데프레닐 (deprenyl), 세르트랄린 (sertraline), 세벨라머 (sevelamer), 세보플루란 (sevoflurane), 실리마린 (silymarin)/큰엉겅퀴 (milk thistle), 소듐 바이카르보네이트, 소듐 폴리스티렌 술포네이트, 소듐 스티보글루코네이트 (stibogluconate), 소듐 술페이트, 소듐 티오술페이트, 소마토트로핀 (somatotropin), 소탈롤 (sotalol), 스펙티노마이신 (spectinomycin), 스피로놀락톤 (spironolactone), 스타노졸롤 (stanozolol), 스트렙토키나아제 (streptokinase), 스트렙토조신 (streptozocin), 숙시머 (succimer), 숙시닐콜린 (succinylcholine) 클로라이드, 수크랄페이트 (sucralfate), 수펜타닐 (sufentanil) 시트레이트, 술파클로르피리다진 (sulfachlorpyridazine) 소듐, 술파디아진 (sulfadiazine)/트리메트로프림 (trimethoprim), 술파메톡사졸 (sulfamethoxazole)/트리메트로프림 (trimethoprim), 술파디멘톡신 (sulfadimentoxine), 술파디메톡신 (sulfadimethoxine)/오르메토프림 (ormetoprim), 술파살라진 (sulfasalazine), 타우린, 테폭살린 (tepoxaline), 테르비나플린 (terbinafine), 테르부탈린 (terbutaline) 술페이트, 테스토스테론, 테트라시클린, 티아세타르사미드 (thiacetarsamide) 소듐, 티아민, 티오구아닌 (thioguanine), 티오펜탈 (thiopental) 소듐, 티오테파 (thiotepa), 티로트로핀 (thyrotropin), 티아물린 (tiamulin), 티카르실린 (ticarcilin) 디소듐, 틸레타민 (tiletamine)/졸라제팜 (zolazepam), 틸목신 (tilmoxsin), 티오프로닌 (tiopronin), 토브라마이신 (tobramycin) 술페이트, 토카이니드 (tocainide), 톨라졸린 (tolazoline), 텔페남산 (telfenamic acid), 토피라메이트 (topiramate), 트라마돌 (tramadol), 트림시놀론 아세토니드 (trimcinolone acetone), 트리엔틴 (trientine), 트릴로스탄 (trilostane), 트리메프락신 (trimepraxine) 타르트레이트 w/프레드니솔론, 트리펠렌아민 (tripelennamine), 틸로신 (tylosin), 우르도시올 (urdosiol), 발프로산 (valproic acid), 바나덤, 반코마이신 (vancomycin), 바소프레신 (vasopressin), 베쿠로늄 (vecuronium) 브로마이드, 베라파밀 (verapamil), 빈블라스틴 (vinblastine) 술페이트, 빈크리스틴 (vincristine) 술페이트, 비타민 E/셀레늄, 와파린 (warfarin) 소듐, 자일라진, 이오힘빈 (yohimbine), 자피를루카스트 (zafirlukast), 지도부딘 (zidovudine) (AZT), 징크 아세테이트/징크 술페이트, 조니사미드 (zonisamide) 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0446] 상세한 설명의 한 구현예에서, 페닐피라졸과 같은 아릴피라졸 화합물은 상세한 설명의 수의학 조성물에 포함될 수 있다. 아릴피라졸은 당업계에 공지되어 있으며, 상세한 설명의 조성물에서 식 (I) 의 화합물과의 조합에 적합할 수 있다. 이러한 아릴피라졸 화합물의 예는 미국 특허 번호 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 및 7,759,381 (모두 본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 아릴피라졸 활성제는 피프로닐이다.

[0447] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 살비제, 구충제 및/또는 살곤충제로서 작용하는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤은, 화합물과 조합으로 상세한 설명의 조성물에 포함될 수 있다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본원에서 사용되는 용어 "마크로시클릭 락톤" 은 자연적으로 발생하는 그리고 합성 또는 반-합성 아버멕틴 및 밀베마이신 화합물을 모두 포함한다.

[0448] 상세한 설명의 조성물에 사용될 수 있는 마크로시클릭 락톤은 자연적으로 생성되는 아버멕틴 (예를 들어, A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} 및 B_{2b} 로서 지정된 성분을 포함) 및 밀베마이신 화합물, 반-합성 아버멕틴 및 밀베마이신, 아버멕틴 단당 화합물 및 아버멕틴 아글리콘 화합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 조성물에 사용될 수 있는 마크로시클릭 락톤 화합물의 예는 아버멕틴, 디마멕틴, 도라멕틴, 에마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티멕틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, ML-1,694,554 및 밀베마이신 (밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시멕틴 및 네마멕틴을 포함하나 이에 제한되지 않음) 을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 또한, 상기 아버멕틴 및 밀베마이신의 5-옥소 및 5-옥심 유도체가 포함된다.

[0449] 마크로시클릭 락톤 화합물은 당업계에 공지되어 있으며, 상업적으로 또는 당업계에 공지된 합성 기법을 통해 용이하게 수득할 수 있다. 널리 이용가능한 기술적 및 상업적 문헌을 참조한다. 아버멕틴, 이버멕틴 및 아버멕틴의 경우, 예를 들어 "Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C.

Campbell, published by Springer Verlag., or Albers-Schonberg *et al.* (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221 을 참조할 수 있다. 도라멕틴의 경우, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 를 참조할 수 있다. 밀베마이신의 경우, 그 중에서도 Davies H.G. *et al.*, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mroziak H. *et al.*, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 미국 특허 번호 4,134,973 및 EP 0 677 054 (모두 본원에 참조로 포함됨) 를 참조할 수 있다.

[0450] 아버멕틴 및 밀베마이신의 구조는, 예를 들어, 복합 16-원 마크로시클릭 락톤 고리를 공유함으로써, 밀접하게 관련된다. 천연 생물 아버멕틴은 미국 특허 번호 4,310,519 에 개시되어 있고, 22,23-디히드로 아버멕틴 화합물은 미국 특허 번호 4,199,569 에 개시되어 있다. 그 중에서도 또한, 미국 특허 번호 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, 영국 특허 명세서 1 390 336, EP 0 002 916, 및 뉴질랜드 특허 번호 237 086 이 또한 언급된다. 자연적으로 발생하는 밀베마이신은 미국 특허 번호 3,950,360 뿐만 아니라 "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996) 에 인용된 각종 참조문헌에 기재되어 있다. 라티멕틴은 "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, vol. 17, no. 4, pp. 263-286, (2003) 에 기재되어 있다. 이들 부류의 화합물의 반-합성 유도체는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 모두 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 및 EP 0 667 054 에 기재되어 있다.

[0451] 한 구현예에서, 상세한 설명의 수의학 조성물은 유효량의, 아바멕틴, 디마멕틴, 도라멕틴, 에마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티멕틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시멕틴 또는 네마멕틴, 또는 이의 조합 중 적어도 하나를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상세한 설명은 유효량의, 아바멕틴, 에마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 수의학 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 수의학 조성물은 유효량의, 이버멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시멕틴, 또는 이의 조합 중 적어도 하나를 포함한다.

[0452] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물을, 곤충 성장 조절제 (IGR) 로서 공지된 살비제 또는 살곤충제의 부류와 조합으로 포함하는 조성물이 제공된다. 이 군에 속하는 화합물은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 광범위한 상이한 화학적 부류를 나타낸다. 이들 화합물은 모두, 곤충 해충의 발생 또는 성장을 방해함으로써 작용한다. 곤충 성장 조절제는 예를 들어, 미국 특허 번호 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 또는 U.K. 2 140 010 뿐만 아니라 미국 특허 번호 6,096,329 및 6,685,954 (모두 본원에 참조로 포함됨) 에 기재되어 있다.

[0453] 한 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은, 유충 호르몬을 모방하거나 곤충에서의 유충 호르몬의 수준을 조정하는 IGR 화합물을 포함할 수 있다. 유충 호르몬 모방제의 예는 아자디라크틴, 디오페놀란, 페녹시카르브, 히드로프렌, 키노프렌, 메토프렌, 피리프록시펜, 테트라히드로아자디라크틴 및 4-클로로-2-(2-클로로-2-메틸-프로필)-5-(6-요오도-3-피리디네톡시)피리다진-3(2H)-온을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 식 (I) 의 화합물을, 메토프렌 또는 피리프록시펜 및 약학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 포함한다.

[0454] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 키틴 합성 억제제인 IGR 화합물을 포함한다. 키틴 합성 억제제는 클로로플루아주론 (chlorofluazuron), 사이로마진 (cyromazine), 디플루벤주론 (diflubenzuron), 플루아주론 (fluazuron), 플루사이클록수론 (flucycloxuron), 플루페녹수론 (flufenoxuron), 헥사플루모론 (hexaflumoron), 루페누론 (lufenuron), 테부페노지드 (tebufenozide), 테플루벤주론 (teflubenzuron), 트리플루모론 (triflumoron), 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐우레아, 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)-페닐우레아 및 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐우레아를 포함한다.

[0455] 일부 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 벤즈이미다졸, 이미다조티아졸, 테트라히드로피리미딘 및 오르가노포스페이트 부류의 화합물에서의 활성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 향선충제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 티아벤다졸, 캄벤다졸, 파르벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 플루벤다졸, 펜벤다졸, 옥스벤다졸, 알벤다졸, 시클로벤다졸, 페반텔, 티오파네이트 및 이의 *o,o*-디메틸 유사체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 벤즈이미다졸이 조성물에 포함될 수 있다.

- [0456] 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 테트라미솔, 레바미솔 및 부타미솔을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이미다조티아졸 화합물을 포함할 수 있다.
- [0457] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 피란텔, 옥산텔 및 모란텔을 포함하지만 이에 제한되지 않는 테트라히드로피리미딘 활성제를 포함할 수 있다.
- [0458] 적합한 오르가노포스페이트 활성제는 쿠마포스, 트리클로르폰, 할록손, 나프탈로포스 및 디클로르보스, 헵테노포스, 메빈포스, 모노크로토포스, TEPP 및 테트라클로르빈포스를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0459] 다른 구현예에서, 조성물은 향선충 화합물 페노티아진, 피페라진 (천연 화합물 및 다양한 염 형태로서), 디에틸 카르바마진, 페놀 예컨대 디소페놀, 비소 화합물 예컨대 아르센아미드, 에탄올아민 예컨대 베페늄, 테늄 클로실레이트, 및 메틸리딘; 피르비늄 클로라이드, 피르비늄 파모에이트 및 디티아자닌 요오다이드를 포함하는 시아닌 염료; 비토스카네이트를 포함하는 이소티오시아네이트, 수라민 소듐, 프탈로핀, 및 히그로마이신 B, α-산토닌 및 카인산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 천연 생성물을 포함할 수 있다.
- [0460] 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 항흡충제 (antitrematodal agent) 를 포함할 수 있다. 적합한 항흡충제는 미라실 예컨대 미라실 D 및 미라산; 프라지쿠안텔, 클로나제팜 및 이의 3-메틸 유도체, 올티프라즈, 루칸톤, 히칸톤, 옥삼니퀸, 아모스카네이트, 니리다졸, 니트록시닐, 헥사클로로펜, 비티오놀, 비티오놀 술폰시드 및 메니클로폴란을 포함하는 당업계에 공지된 다양한 비스페놀 화합물; 트리브롬살란, 옥시클로자나이드, 클리옥사나이드, 라폭사나이드, 브로티아나이드, 브로목사나이드 및 클로산텔을 포함하는 다양한 살리실라릴라이드 화합물; 트리클라벤다졸, 디암페네타이드, 클로르술론, 헤톨린 및 에메틴을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0461] 또한, 다양한 염 형태의 아레콜린, 부나미딘, 니클로사미드, 니트로스카네이트, 파로모마이신, 파로모마이신 II, 프라지쿠안텔 및 에프시프란텔을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항촌충성 화합물은, 상세한 설명의 조성물에 유리하게 사용될 수 있다.
- [0462] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 절지동물 기생충에 대해 효과적인 다른 활성제를 포함할 수 있다. 적합한 활성제는 브로모시클렌, 클로르단, DDT, 엔도수판, 린단, 메톡시클로르, 톡사펜, 브로모포스, 브로모포스-에틸, 카르보페노티온, 클로르펜빈포스, 클로르피리포스, 크로톡시포스, 시티오에이트, 디아지논, 디클로렌티온, 디엠포에이트, 디옥사티온, 에티온, 팜푸르, 페니트로티온, 펜티온, 포스피레이트, 요오도펜포스, 말라티온, 날레드, 포살론, 포스메트, 폭심, 프로페탐포스, 론넬, 스티로포스, 알레트린, 시할로트린, 시페르메트린, 델타메트린, 펜발레레이트, 플루시트리네이트, 페르메트린, 페노트린, 피레트린, 레스메트린, 벤질 벤조에이트, 카본 디술피드, 크로타미돈, 디플루벤주론, 디페닐아민, 디술피람, 이소보르닐 티오시아네이트, 아세테이트, 메토프렌, 모노술피람, 피레노닐부톡시드, 로테논, 트리페닐주석 아세테이트, 트리페닐주석 히드록시드, 디트, 디메틸 프탈레이트, 및 화합물 1,5a,6,9,9a,9b-헥사히드로-4a(4H)-디벤조푸란카르복스알데히드 (MGK-11), 2-(2-에틸헥실)-3a,4,7,7a-테트라히드로-4,7-메타노-1H-이소인돌-1,3(2H)디온 (MGK-264), 디프로필-2,5-피리딘디카르복실레이트 (MGK-326) 및 2-(옥틸티오)에탄올 (MGK-874) 을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다..
- [0463] 또 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물을 함유하는 수의학 조성물에 포함될 수 있는 항기생충제는, 화합물 이의의 텡시펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적 활성 펩티드 또는 단백질일 수 있다. 이들은 PF1022A 또는 이의 유사체 및 에모텡시드를 포함한다. 식 (I) 의 화합물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 다른 시클릭 텡시펩티드 화합물은, 모두 본원에 참조로 포함되는 WO 2016/187534 A1 및 WO 2017/116702 A1 에 기재된 것들이다. 이들 화합물은, 기생충의 마비 및 사멸을 초래하는 세크레틴 수용체 부류에 속하는 시냅스 전 수용체를 자극함으로써 신경근 접합부에서 작용한다. 텡시펩티드의 한 구현예에서, 텡시펩티드는 에모텡시드이다 (Wilson *et al.*, *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86 참조).
- [0464] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 네오니코티노이드 부류의 기생충 박멸제로부터의 활성제를 포함할 수 있다. 네오니코티노이드는 곤충 특이적 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하고, 이를 억제한다. 한 구현예에서, 상세한 설명의 조성물에서 식 (I) 의 화합물과 조합될 수 있는 네오니코티노이드 살곤충제는 이미다클로프리드이다. 이 부류의 작용제는, 예를 들어 미국 특허 번호 4,742,060 또는 EP 0 892 060 (모두 본원에 참조로 포함됨) 에 기재되어 있다. 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은, 네오니코티노이드 부류의 살곤충제의 또 다른 활성제인 니텐피람을 포함할 수 있다. 벼룩을 방제하기 위한 니텐피람의 용도가 미국 특허 번호 5,750,548 에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0465] 상세한 설명의 특정한 다른 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 상세한 설명의 조성물과 조합될 수 있으며, 세미카르바존, 예컨대 메타플루미존이다.
- [0466] 또 다른 구현예에서, 상세한 설명의 조성물은 유리하게는 당업계에 공지된 하나 이상의 이속사졸린 화합물을 포함할 수 있다. 이속사졸린 활성제는 다양한 외부기생충에 대해 매우 효과적이고, 식 (I) 의 화합물과의 조합은 이러한 기생충에 대한 효능의 범주를 확장시킬 것이다. 화합물과 조합될 수 있는 특히 유용한 이속사졸린 활성제는 아폭솔라네르 (실질적으로 순수한 활성 거울상이성질체, 에사폭솔라네르 포함), 사롤라네르, 플루랄라네르 (실질적으로 순수한 활성 거울상이성질체 포함), 로틸라네르 및 티골라네르를 포함한다. 이들 활성제는 US 7,964,204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US 8383659, US 8853186, US 9221835, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 8410153, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7951828 & US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 2015/0126523, WO 2010/003923, WO 2010/003877, WO 2010/072602, WO 2014/134236, WO 2017/147352, US 7897630, U.S. 7951828, WO 2020/007704 A1, WO 2021/028479 A1, WO 2014/122083 A1, WO 2016/177619 A1, WO 2014/012975 A1, WO 2015/078846 A1, WO 2015/078847 A1, WO 2015/150302 A1, WO 2015/181139 A1 및 WO 2016/026789 A1 에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0467] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 노둘리스포르산 및 이의 유도체는 상세한 설명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 화합물은 인간 및 동물에서의 감염을 치료 또는 예방하는데 사용되고, 예를 들어 미국 특허 번호 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 및 6,399,786 에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 조성물은, 상기 인용된 문헌에 기재된 것들과 같은 모든 입체이성질체를 포함하는, 당업계에 공지된 노둘리스포르산 유도체 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0468] 또 다른 구현예에서, 모네판텔 (ZOLVIX) 등과 같은, 아미노 아세토니트릴 부류 (AAD) 의 화합물의 구충성 화합물은 상세한 설명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 US 7,084,280 내지 Ducray *et al.* (본원에 참조로 포함됨); Sager *et al.*, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky *et al.*, *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181 에 기재되어 있다.
- [0469] 상세한 설명의 조성물은 또한 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 화합물 예컨대 미국 특허 번호 8,088,801 내지 Soll *et al.* (본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 것들, 및 미국 특허 번호 7,964,621 (본원에 또한 참조로 포함됨) 에 기재된 바와 같은 이들 화합물의 티오아미드 유도체를 포함할 수 있다. 내부기생충에 대해 전신적으로 작용하는 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제는 상세한 설명의 수의학 조성물에서 화합물과 조합으로 사용될 수 있다.
- [0470] 본 발명의 조성물은 또한 더쿠안텔을 비롯한 파라헤르쿠아미드 화합물 및 이들 화합물의 유도체를 포함할 수 있다 (Ostlind *et al.*, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; 및 Ostlind *et al.*, *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408 참조). 파라헤르쿠아미드 부류의 화합물은 특정 기생충에 대한 활성을 갖는 스피로디옥세피노 인돌 코어를 포함하는 공지된 부류의 화합물이다 (Tett, *Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, 및 *J. Antibiotics* 1991, 44, 492 참조). 또한, 구조적으로 관련된 마르크포르틴 부류의 화합물, 예컨대 마르크포르틴 A-C 가 또한 공지되어 있으며, 상세한 설명의 조성물과 조합될 수 있다 (*J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 및 *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977 참조). 파라헤르쿠아미드 유도체에 대한 추가 언급은 예를 들어 WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 및 US 2010/0197624, 미국 특허 번호 5,703,078 및 미국 특허 번호 5,750,695 에서 발견될 수 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0471] 상세한 설명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 토양 방선균 사카로폴리스포라 스피노사 (*Saccharopolyspora spinosa*) 에 의해 생성된 스피노신 활성제 (예를 들어 Salgado V.L. and Sparks T.C., "*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005 참조) 또는 반-합성 스피노소이드 활성제를 포함할 수 있다. 스피노신은 전형적

으로는 인자 또는 성분 A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W 또는 Y 로서 언급되고, 임의의 이들 성분, 또는 이의 조합이 상세한 설명의 조성물에서 사용될 수 있다. 스피노신 화합물은, 12-원 마크로시클릭 락톤, 중성 당 (람노오스) 및 아미노 당 (포로사민) 에 융합되는 5,6,5-트리스클릭 고리계일 수 있다. 상세한 설명의 조성물에 사용될 수 있는, 이들 및 다른 천연 스피노신 화합물, 예를 들어 사카로폴리스포라 파고나 (Saccharopolyspora pagona) 에 의해 생성되는 21-부테닐 스피노신은 당업계에 공지된 통상적인 기법에 의한 발효를 통해 제조될 수 있다. 상세한 설명의 조성물에서 사용될 수 있는 다른 스피노신 화합물은 미국 특허 번호 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 및 6,001,981 에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 스피노신 화합물은 스피노신 A, 스피노신 D, 스피노사드, 스피네토람, 또는 이의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 스피노사드는 스피노신 A 및 스피노신 D 의 조합이고, 스피네토람은 3'-에톡시-5,6-디히드로 스피노신 J 및 3'-에톡시 스피노신 L 의 조합이다.

[0472] 일반적으로, 추가적인 활성제 (상기 기재된 식 (I) 의 화합물 이외의) 는 약 0.1 μg 내지 약 1000 mg 의 양으로 상세한 설명의 투약 단위에 포함된다. 전형적으로, 활성제는 약 10 μg 내지 약 500 mg, 약 10 μg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg 의 양으로 포함될 수 있다. 보다 전형적으로, 추가적인 활성제는 약 5 mg 내지 약 50 mg 의 양으로 상세한 설명의 조성물에 존재할 것이다.

[0473] 상세한 설명의 조성물 중의 추가적인 활성제의 농도는 활성제의 효능에 따라, 전형적으로 약 0.01% 내지 약 30% (w/w) 일 것이다. 마크로시클릭 락톤 활성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 매우 강력한 활성제에 대한 특정 구현예에서, 활성제의 농도는 전형적으로 약 0.01% 내지 약 10% (w/w), 약 0.01% 내지 약 1% (w/w), 약 0.01% 내지 약 0.5% (w/w), 약 0.1% 내지 약 0.5% (w/w) 또는 약 0.01% 내지 약 0.1% (w/w) 일 것이다. 다른 구현예에서, 활성제의 농도는 전형적으로 약 0.1% 내지 약 2% (w/w) 또는 약 0.1% 내지 약 1% (w/w) 일 것이다.

[0474] 다른 구현예에서, 추가의 활성제는 전형적으로 원하는 효능을 달성하기 위해 더 높은 농도로 존재할 것이다. 일부 구현예에서, 활성제는 약 1% 내지 약 30% (w/w), 약 1% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 1% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 약 5% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 조성물에 존재할 것이다.

[0475] 상세한 설명의 다양한 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg (동물 체중) 의 용량이 전달되도록 조성물에 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제는 전형적으로 약 0.05 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 의 용량이 전달되기에 충분한 양으로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물 체중 당 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 의 용량이 전달되기에 충분한 양으로 존재할 것이다.

[0476] 추가적인 활성제가 마크로시클릭 락톤과 같은 매우 강력한 화합물 또는 기타 강력한 화합물인 상세한 설명의 특정 구현예에서, 활성제는 약 0.001 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.01 mg/kg 의 용량이 제공되도록 하는 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 의 용량이 전달되기에 충분한 양으로 존재한다. 다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg (동물 체중) 의 용량이 전달되도록 하는 양으로 존재할 수 있다.

[0477] 상기에서 언급한 다른 활성제 이외에, 원하는 범위의 해충 및 기생충을 처리하기 위해 2 종 이상의 활성제의 조합이 상세한 설명의 조성물과 함께 조성물에 사용될 수 있다. 개별 화합물이 곤충의 특정한 감염을 치료하기 위해 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다는 것을 결정하는 것은 당업자의 기술 수준 내에서 충분할 것이다.

[0478] 이제, 하기의 비제한적인 실시예에 의해 본 발명을 더 상세히 설명할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0479] 실시예:

[0480] 제조예

[0481] 하기의 실시예는 이를 제한하지 않고 본 발명을 단지 예시하는 것으로 의도된다. 식 (I) 의 화합물 또는 이

의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 염은 하기 반응 모식도 중 하나를 채택함으로써 제조될 수 있다.

이들의 제조를 위한 출발 물질은 상업적으로 입수가가능하거나 당업자에 의해 공지되고 문헌에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있거나, 본원에 기재된 임의의 다른 모식도에서의 중간체일 수 있다. 하기 절차가 본 발명에 따른 추가적인 화합물을 제조하기 위해 당업자에 의해 변형될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 당업자는 특정 출발 물질의 대체 또는 상이한 중간체의 사용이 식 (I) 의 상이한 화합물의 제조를 가능하게 할 것임을 이해할 것이다.

[0482] 용어 "주변 온도" 및 "실온" 은 상호교환가능하게 사용되며 약 20℃ 의 온도를 지정한다. 뒤이어지는 주제가 이해를 명확하게 하기 위하여 설명 및 실시예에 의해 어느 정도 상세히 기재되지만, 특정 변화 및 변형이 실시예의 범주 내에서 실행될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0483] 약어 목록:

[0484] ACN 아세토니트릴

[0485] AIBN 아조비스이소부티로니트릴

[0486] BINAP (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸)

[0487] BSA 소 혈청 알부민

[0488] BOC *tert*-부톡시카르보닐

[0489] BOP-Cl 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드

[0490] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[0491] DCC *N,N'*-디시클로헥실카르보디이미드 용액

[0492] DCM 디클로로메탄

[0493] DEAD 디에틸 아조디카복실레이트

[0494] DIEA 디이소프로필에틸아민

[0495] DMF *N,N*-디메틸포름아미드

[0496] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0497] DMSO 디메틸설폭시드

[0498] EDAC *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

[0499] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0500] ES 전기분무

[0501] EtOAc 또는 EA 에틸 아세테이트

[0502] HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5 b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트

[0503] HOBt 또는 HOBt 1-히드록시벤조트리아졸

[0504] KHMDs 포타슘 헥사메틸디실라이드, 보다 정확하게는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드

[0505] MeOH 메탄올

[0506] m-CPBA m-클로로퍼벤조산

[0507] NMO N-메틸모르폴린-N-옥시드

[0508] o/n 밤새

[0509] PE 석유 에테르

[0510] Pd(dtbpf)Cl₂디클로로[1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노) 페로센] 팔라듐(II)

[0511] Pd₂dba₃트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0512] Pd(dppf)Cl₂[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물

[0513] TBAF *tert*-부틸 암모늄 플루오라이드

[0514] TfO 트리플레이트

[0515] THF 테트라히드로푸란

[0516] TLC 박막 크로마토그래피

[0517] 식 (I) 의 일부 예는 라세미 혼합물의 분리 후 유래되며 거울상이성질체적으로 순수한 생성물로서 수득된다. 입체화학은 일부 경우에 임의적으로 배정되며 각각의 화합물은 하기 기재된 바와 같은 분석 방법에 의해 특정 분석된다:

[0518] **방법 A**

구배/용매 시간 [분]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MeOH 20mM NH ₃]	유량 [ml/분]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	75.0	25.0	2.0	40.0	2175.0
4.0	75.0	25.0	2.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® 셀룰로오스 SJ_3 x 100 mm_3 μm (Agilent)

[0519]

[0520] **방법 B**

구배/용매 시간 [분]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MeOH 20mM NH ₃]	유량 [ml/분]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	85.0	15.0	2.0	40.0	2175.0
4.0	85.0	15.0	2.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® 셀룰로오스 SJ_3 x 100 mm_3 μm (Agilent)

[0521]

[0522] **방법 C**

구배/용매 시간 [분]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MeOH 20mM NH ₃]	유량 [ml/분]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	80.0	20.0	2.0	40.0	2175.0
4.0	80.0	20.0	2.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® 셀룰로오스 SJ_3 x 100 mm_3 μm (Agilent)

[0523]

[0524] 방법 D

구배/용매 시간 [분]	% Sol [scCO ₂]	% Sol IPA 20mM NH ₃]	유량 [ml/분]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

CHIRAL ART® 셀룰로오스 SB_4.6 x 250 mm_5 μm (Agilent)

[0525]

[0526] 방법 E

구배/용매 시간 [분]	% Sol [scCO ₂]	% Sol IPA [MeOH 20mM NH ₃]	유량 [ml/분]	온도 [°C]	배압 [PSI]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

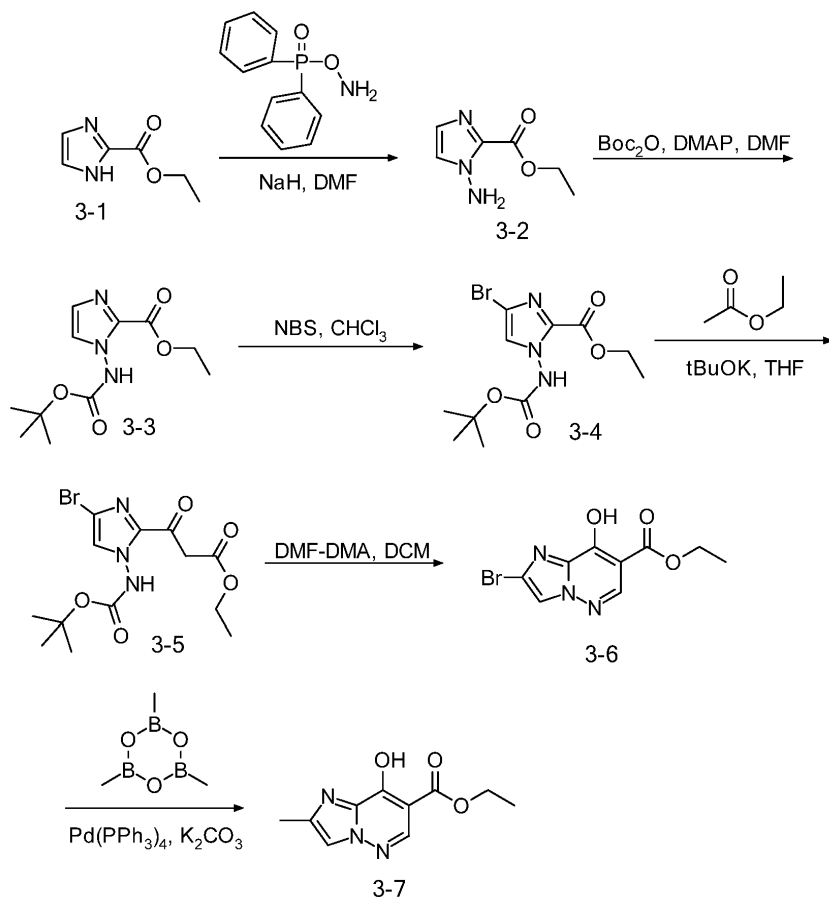
CHIRAL ART® 셀룰로오스 SB_4.6 x 250 mm_5 μm (Agilent)

[0527]

[0528] **제조예 1:** 하기 실시예 화합물은 당업자에 의해 화합물 175 에 대해 하기 나타낸 후속 모식도 3 및 4 를 채택함으로써 합성될 수 있다: 271, 272, 273, 274, 275, 276, 279, 293, 294, 295, 296, 304, 305, 307, 308, 322, 344, 345, 364, 527, 528, A402, A403, A404, A406, A407, A410, A411, A412, A413, A414, A415, A416, A417, A418, 419, A419, A420, A423, A424, A425, A426, A428, A429, A430, A431, A432, A433, A434, A435, A436, A437, A438, A439, A440, A441, A442, A443, A445, A446, A447, A448, A451, A452, A453, A454, A455, A456, A457, A458, A460, A472, 560.

[0529]

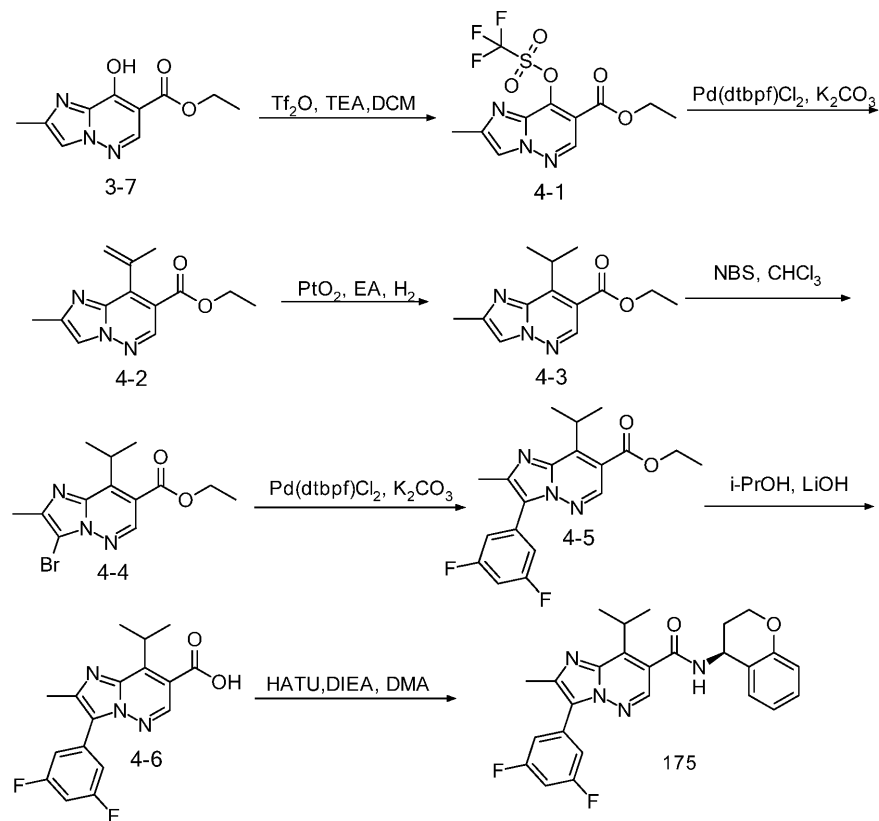
모식도 3



[0530]

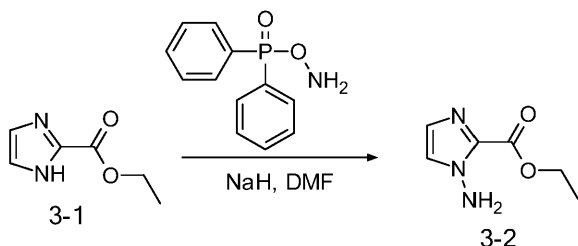
[0531]

모식도 4



[0532]

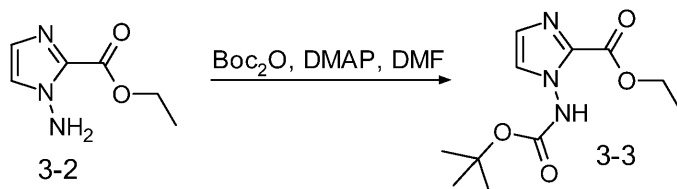
[0533] 1. 에틸 1-아미노이미다졸-2-카르복실레이트의 합성



[0534]

[0535] 3000-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, DMF (2000 mL), 에틸 1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (3-1, 50.0 g, 356.7 mmol, 1.0 당량) 를 넣었다. 이후, NaH (21.0 g, 875.0 mmol, 2.4 당량) 를 부분량으로 실온에서 첨가하였다. 여기에 아미노 디페닐포스피네이트 (119.0 g, 510.2 mmol, 1.4 당량) 를 부분량으로 0℃ 에서 첨가하였다. 생성 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 고체를 여과 제거하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 40 g (72.2%) 의 에틸 1-아미노이미다졸-2-카르복실레이트 (3-2) 가 백색 고체로서 발생하였다.

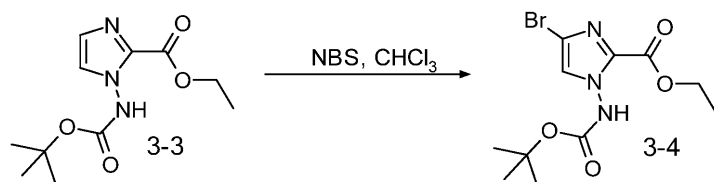
[0536] 2. 에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-3) 의 합성



[0537]

[0538] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (200.0 mL), 에틸 1-아미노이미다졸-2-카르복실레이트 (3-2, 35.0 g, 225.5 mmol, 1.0 당량), Boc₂O (63.9 g, 293.2 mmol, 1.3 당량), DMAP (13.7 g, 112.7 mmol, 0.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80℃ 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 500 mL 의 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 생성 용액을 3x200 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 28 g (48.6%) 의 에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-3) 가 백색 고체로서 발생하였다.

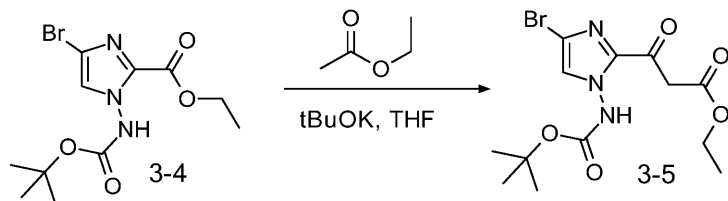
[0539] 3. 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4) 의 합성



[0540]

[0541] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (100.0 mL), 에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-3, 15.0 g, 58.7 mmol, 1.0 당량), NBS (10.4 g, 58.8 mmol, 1.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 일 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 300 mL 의 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 생성 용액을 3x100 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 12 g (61.1%) 의 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4) 가 무색 오일로서 발생하였다.

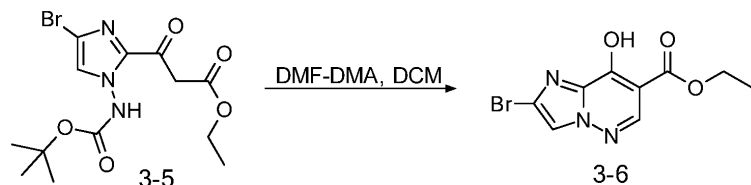
[0542] 4. 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5) 의 합성



[0543]

[0544] 1000-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, THF (400.0 mL), 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4, 12.0 g, 35.9 mmol, 1.0 당량) 를 넣었다. 이후, t-BuOK (60.0 g, 534.7 mmol, 14.9 당량) 를 부분량으로 0℃ 에서 30 분 내에 첨가하였다. 여기에 에틸 아세테이트 (32.0 g, 363.2 mmol, 10.1 당량) 를 0℃ 에서 교반하면서 적가하였다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 HCl (1M) 을 첨가하여 켄칭하였다. 생성 용액을 3x50 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 6.5 g (48.1%) 의 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5) 가 황색 오일로서 발생하였다.

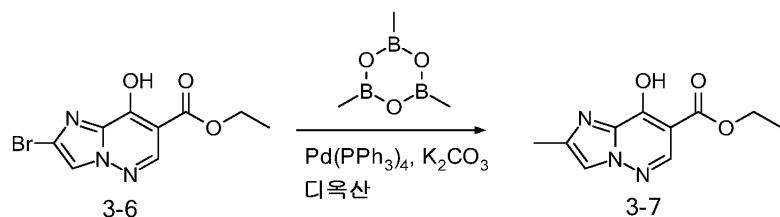
[0545] 5. 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6) 의 합성



[0546]

[0547] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (30.0 mL), 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5, 6.5 g, 17.2 mmol, 1.0 당량), DMF-DMA (5.00 mL, 37.3 mmol, 2.2 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=90:10, 15 분 내에 H₂O:ACN=50:50 로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 3.3 g (66.7%) 의 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6) 가 백색 고체로서 발생하였다.

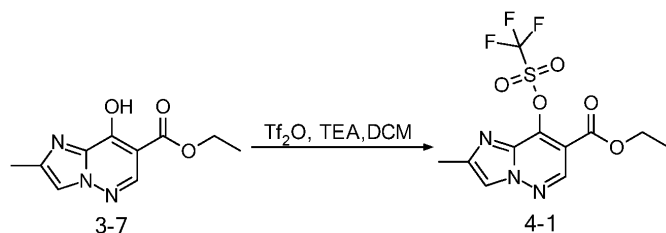
[0548] 6. 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-7) 의 합성



[0549]

[0550] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산 (60.0 mL), 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6, 3.0 g, 10.5 mmol, 1.0 당량), 트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (2.6 g, 20.9 mmol, 2.0 당량), Pd(PPh₃)₄ (1.2 g, 1.0 mmol, 0.1 당량), K₂CO₃ (4.3 g, 31.3 mmol, 3.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 4 시간 동안 100℃ 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 2 g (86.2%) 의 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-7) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0551] 7. 에틸 2-메틸-8-(트리플루오로메탄술포닐옥시)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-1) 의 합성



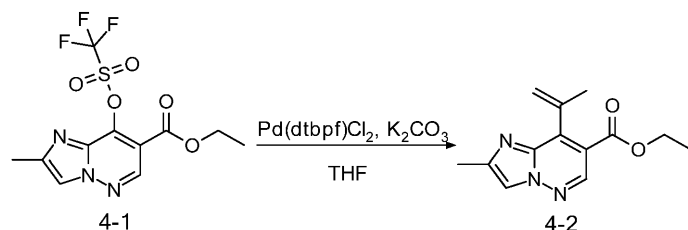
[0552]

[0553] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (20.0 mL), 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-7, 200.0 mg, 0.9 mmol, 1.0 당량), TEA (457.0 mg, 4.5 mmol, 5.0 당량) 를 넣었다. 이후, TiF_2O (765.6 mg, 2.7 mmol, 3.0 당량) 를 -78°C 에서 교반하면서 적가하였다.

생성 용액을 1 시간 동안 -50°C 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 물/얼음을 첨가하여 켄칭하였다.

생성 용액을 3x20 mL 의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 200 mg (62.6%) 의 에틸 2-메틸-8-(트리플루오로메탄술포닐옥시)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-1) 가 갈색 오일로서 발생하였다.

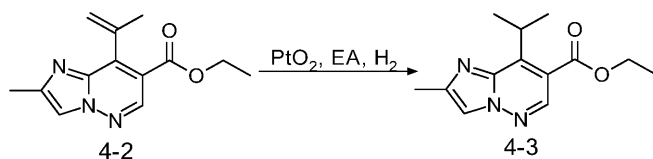
[0554] 8. 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2) 의 합성



[0555]

[0556] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10.0 mL), H_2O (2.0 mL), 에틸 2-메틸-8-(트리플루오로메탄술포닐옥시)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-1, 200.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (179.0 mg, 1.0 mmol, 1.9 당량), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (37.2 mg, 0.06 mmol, 0.10 당량), K_2CO_3 (234.0 mg, 1.7 mmol, 3.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 90 mg (64.8%) 의 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2) 가 백색 고체로서 발생하였다.

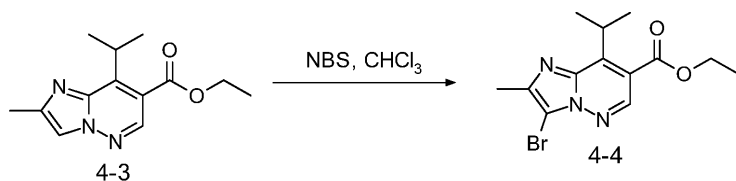
[0557] 9. 에틸 8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트의 합성



[0558]

[0559] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, EA (5.0 mL), 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2, 90.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 당량), PtO_2 (30.00 mg, 0.1 mmol, 0.4 당량), 및 H_2 분위기 (g) 를 별분에 의해 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. 고체를 걸러내었다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 이것으로, 90 mg (99.2%) 의 에틸 8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-3) 가 백색 고체로서 발생하였다.

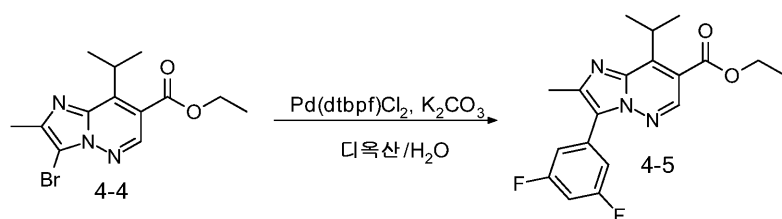
[0560] 10. 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트의 합성



[0561]

[0562] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, CHCl_3 (10.0 mL), 에틸 8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-3, 90.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 당량), NBS (90.0 mg, 0.5 mmol, 1.4 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 10 mL 의 물을 첨가하여 쉐킷하였다. 생성 용액을 3x10 mL 의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 100 mg (미정제물) 의 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4) 가 백색 고체로서 발생하였다.

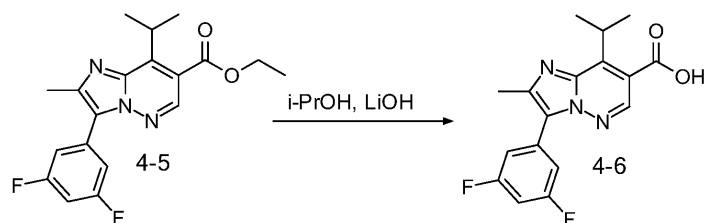
[0563] 11. 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-5) 의 합성



[0564]

[0565] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산 (10.0 mL), H_2O (3.0 mL), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4, 90.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), 3,5-디플루오로페닐보론산 (87.5 mg, 0.5 mmol, 2.0 당량), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (18.0 mg, 0.03 mmol, 0.1 당량), K_2CO_3 (114.6 mg, 0.829 mmol, 3.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 3 시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 80 mg (80.7%) 의 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-5) 가 황색 고체로서 발생하였다.

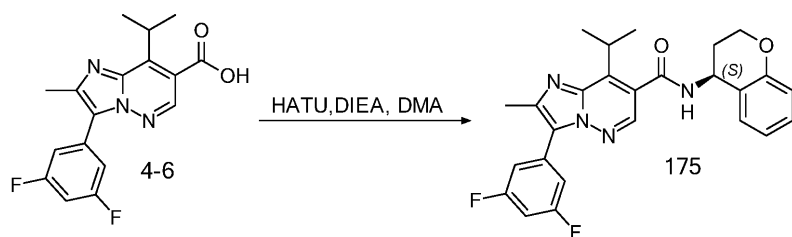
[0566] 12. 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (4-6) 의 합성



[0567]

[0568] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, H_2O (1.0 mL), $i\text{-PrOH}$ (5.0 mL), 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-5, 80 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (28.0 mg, 0.7 mmol, 3.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2M) 을 사용하여 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 60 mg (90%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (4-6) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0569] 13. 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (화합물 175) 의 합성



[0570]

[0571]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMA (5.0 mL), 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (4-6, 60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (57.2 mg, 0.4 mmol, 2.1 당량), HATU (138.0 mg, 0.4 mmol, 2.0 당량), DIEA (70.0 mg, 0.5 mmol, 3.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=60:40, 25 분 내에 H₂O:ACN=10:90 으 로 증가; 검출기, 220 nm. 이것으로, 38.6 mg (46.0%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (175) 가 백색 고체로서 발 생하였다 (300 MHz, CD₃OD, ppm)

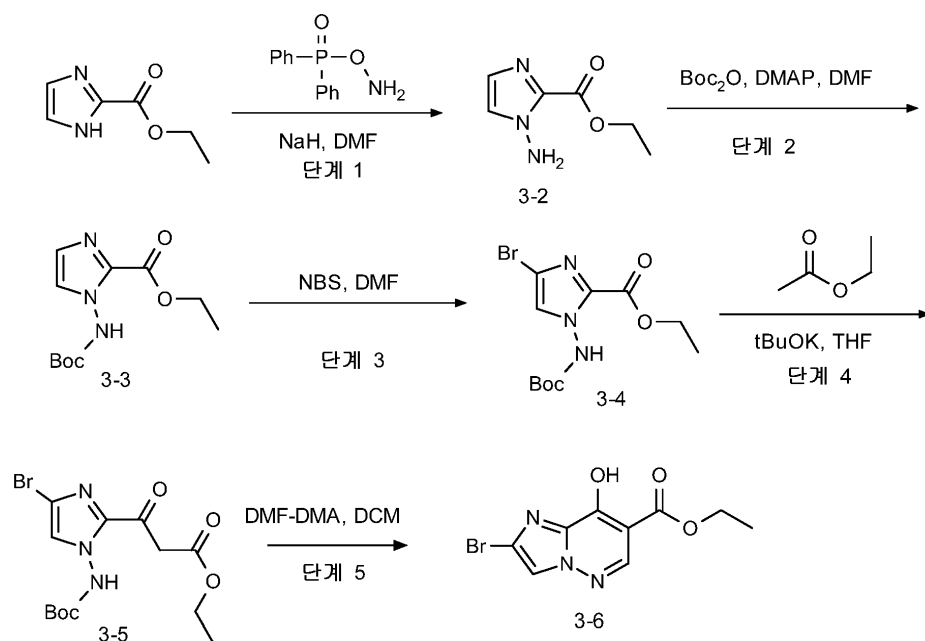
[0572]

[0573]

제조예 2: 제조예 1 에 기재된 절차와 유사하게, 하기 모식도 5-7 에서 나타낸 방법을 사용하여 화합물 271 을 제조할 수 있다:

[0574]

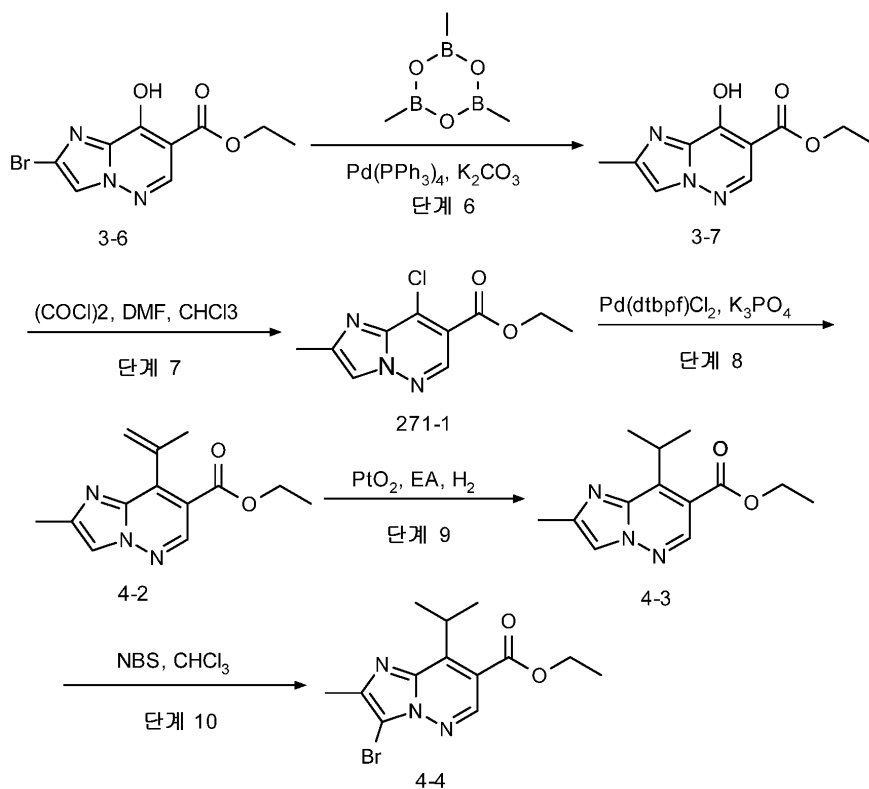
모식도 5



[0575]

[0576]

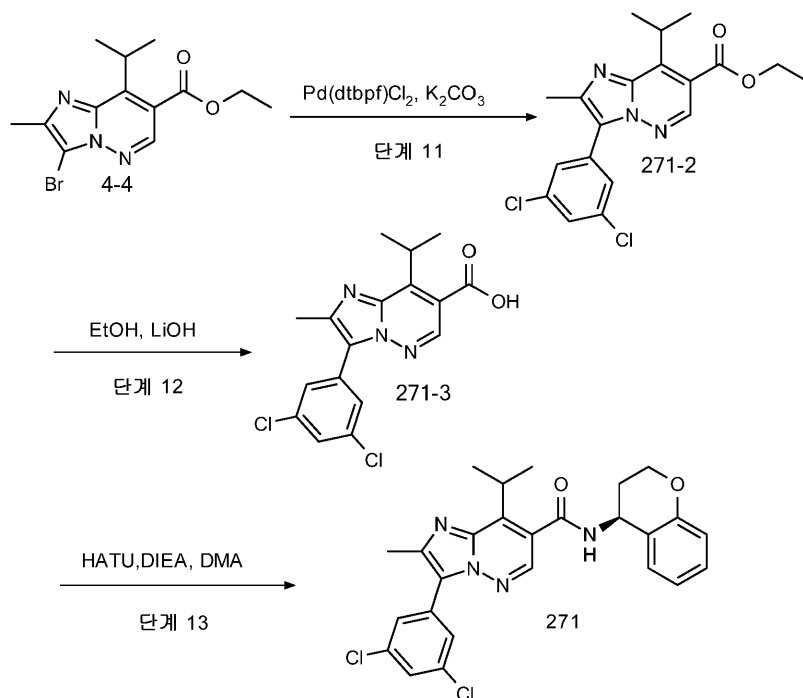
모식도 6



[0577]

[0578]

모식도 7

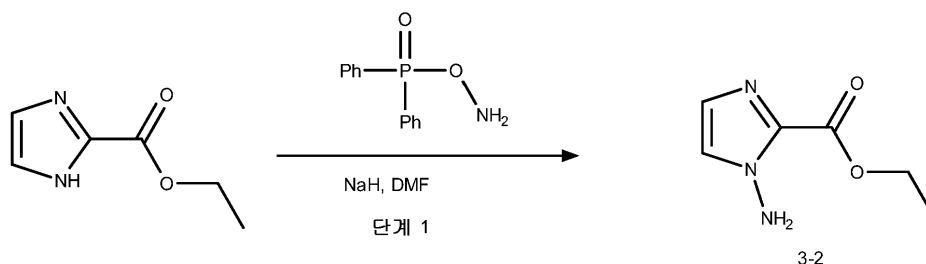


[0579]

[0580]

상기 기재된 모식도 3-7 에서의 방법은 코어 구조에서의 상이한 작용기가 통합되도록 당업자에게 공지된 방법에 따라 변형될 수 있다. 예를 들어, 중간체 3-6 이 대체 커플링 파트너와 반응하여 상이한 R^2 치환기가 도입될 수 있다. 유사하게, 중간체 4-1, 271-1 및 4-4 가 대체 화합물과 반응하여 상이한 R^1 및 R^3 치환기가 도입될 수 있다.

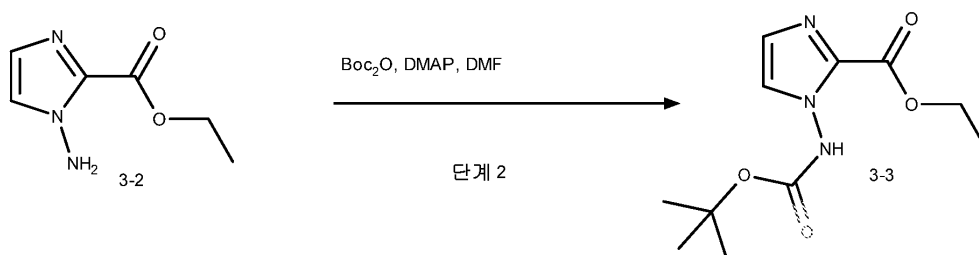
[0581] 1.에틸 1-아미노이미다졸-2-카르복실레이트 (3-2) 의 합성



[0582]

[0583] 5-L 둥근 바닥 플라스크에, DMF (4000.00 mL, 51687.010 mmol, 144.87 당량), 에틸 1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (50.00 g, 356.781 mmol, 1.00 당량) 를 넣었다. 이후, NaH (21.00 g, 875.083 mmol, 2.45 당량) 를 부분량으로 실온에서 30 분 내에 첨가하였다. 여기에 아미노 디페닐포스피네이트 (120.00 g, 514.564 mmol, 1.44 당량) 를 부분량으로 실온에서 첨가하였다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 질소로 건조시켰다 (질소 취입). 잔류물을 2000 mL 의 EA 에 용해하였다. 고체를 걸러내었다. 여과물을 진공 하 농축하였다. 이것으로, 42 g (75.87%) 의 에틸 1-아미노이미다졸-2-카르복실레이트 (3-2) 가 백색 고체로서 발생하였다.

[0584] 2.에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-3) 의 합성



[0585]

[0586] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (500.00 mL, 6460.876 mmol, 28.64 당량), 에틸 1-아미노이미다졸-2-카르복실레이트 (35.00 g, 225.578 mmol, 1.00 당량), Boc₂O (73.30 g, 335.858 mmol, 1.49 당량), DMAP (13.78 g, 112.796 mmol, 0.50 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80℃ 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 물/얼음을 첨가하여 켄칭하였다. 생성 용액을 3x500 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 2x500 mL 의 H₂O, 1x500 mL 의 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 30 g (52.10%) 의 에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-3) 가 백색 고체로서 발생하였다.

[0587] 3.에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4) 의 합성



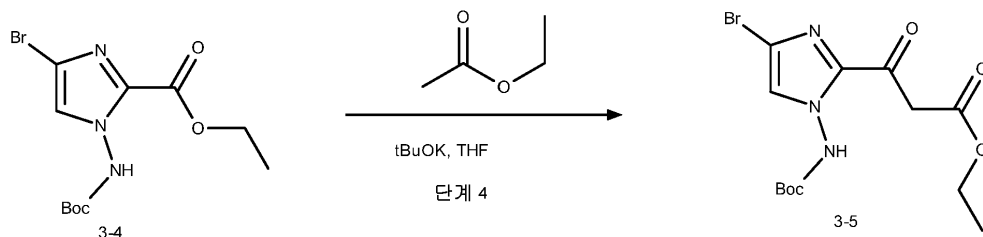
[0588]

[0589] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (400.00 mL, 5168.701 mmol, 26.39 당량), 에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (50.00 g, 195.868 mmol, 1.00 당량), NBS (40.00 g, 0.225 mmol) 를 넣었다. 생성 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 물/얼음을 첨가하여 켄칭하였다. 생성 용액을 3x100 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 2x500 mL 의 H₂O, 1x500 mL 의 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 30 g (45.83%) 의 에틸 4-브로모-

1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4) 가 황색 오일로서 발생하였다.

[0590]

4. 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5) 의 합성



[0591]

[0592]

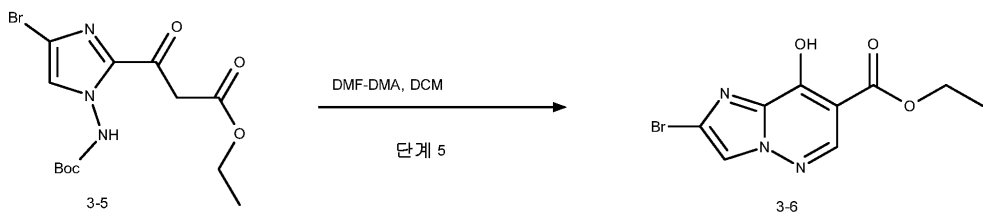
1000-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, THF (500.00 mL, 6171.495 mmol, 58.92 당량), 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (35.00 g, 104.737 mmol, 1.00 당량), EA (93.50 g, 1061.233 mmol, 10.13 당량) 를 넣었다. 이후, t-BuOK (170.00 g, 1514.989 mmol, 14.46 당량) 를 부분량으로 0℃ 에서 첨가하였다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 NH₄Cl (aq.) 을 첨가하여 켄칭하였다.

생성 용액을 3x300 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 500 ml 의 헥산에 용해하였다.

고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것으로, 22 g (55.83%) 의 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5) 가 백색 고체로서 발생하였다.

[0593]

5. 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6) 의 합성



[0594]

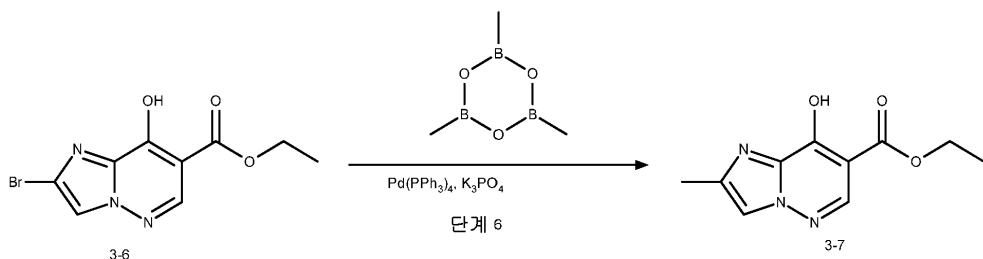
[0595]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (30.00 mL, 471.901 mmol, 27.31 당량), 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (6.50 g, 17.278 mmol, 1.00 당량), DMF-DMA (5.00 mL, 37.344 mmol, 2.16 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다.

미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O (0.1% TFA):ACN=90:10, 15 분 내에 H₂O (0.1%TFA):ACN=50:50 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 3.3 g (66.76%) 의 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6) 가 백색 고체로서 발생하였다.

[0596]

6. 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-7) 의 합성



[0597]

[0598]

불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산 (100.0 mL, 1180.408 mmol, 67.54 당량), 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (5.00 g, 17.477 mmol, 1.00 당량), 트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (6.60 g, 52.577 mmol, 3.01 당량), Pd(PPh₃)₄ (2.00 g, 1.731 mmol, 0.10 당량), K₃PO₄ (7.20 g, 52.096 mmol, 2.98 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O (0.1% NH₃·H₂O):ACN=100:0, 10 분

내에 H₂O (0.1% NH₃·H₂O):ACN=50:50 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 0.75 g (25.6%) 의 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-7) 가 황색 고체로서 발생하였다.

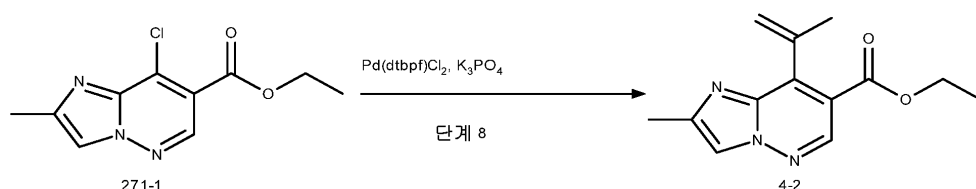
[0599] 7.에틸 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-1) 의 합성



[0600]

[0601] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, CHCl₃ (20.00 mL, 247.952 mmol, 18.28 당량), 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3.00 g, 13.561 mmol, 1.00 당량), 옥살릴 클로라이드 (6.00 g, 47.274 mmol, 3.49 당량), DMF (0.10 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80℃ 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 이것으로, 3.6 g (미정제물) 의 에틸 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-1) 가 황색 고체로서 발생하였다.

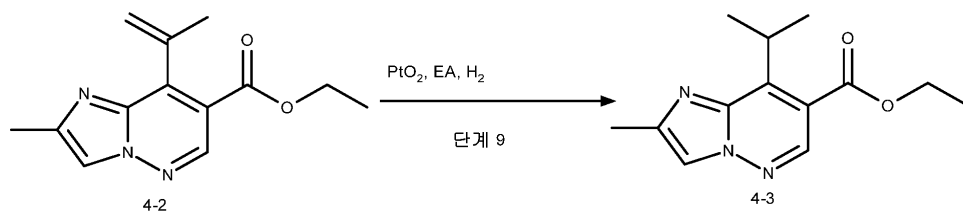
[0602] 8.에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2) 의 합성



[0603]

[0604] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (30.00 mL, 370.290 mmol, 88.74 당량), H₂O (5.00 mL, 277.542 mmol, 66.52 당량), 에틸 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (1.00 g, 4.173 mmol, 1.00 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (2.11 g, 12.557 mmol, 3.01 당량), Pd(dtbbpf)Cl₂ (410.00 mg, 0.629 mmol, 0.15 당량), K₃PO₄ (2.66 g, 12.531 mmol, 3.00 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 70℃ 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 500 mg (48.85%) 의 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2) 가 황색 오일로서 발생하였다.

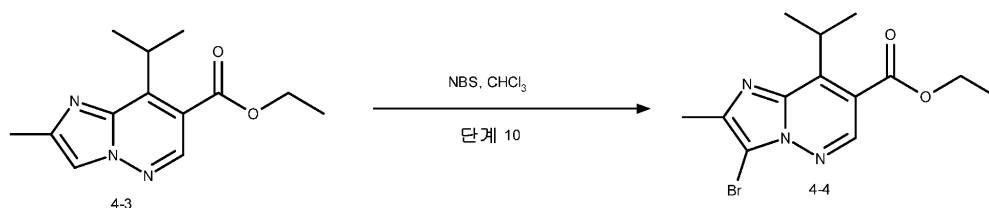
[0605] 9.에틸 8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-3) 의 합성



[0606]

[0607] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, EA (5.00 mL, 0.057 mmol, 0.03 당량), 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (500.00 mg, 2.038 mmol, 1.00 당량), PtO₂ (100.00 mg, 0.440 mmol, 0.22 당량) 를 넣고, 여기에 상기 H₂ (g) 를 도입하였다. 생성 용액을 2 시간 동안 50℃ 에서 교반하였다. 고체를 걸러내었다. 여과물을 진공 하 농축하였다. 이것으로, 350 mg (69.43%) 의 에틸 8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-3) 가 황색 오일로서 발생하였다.

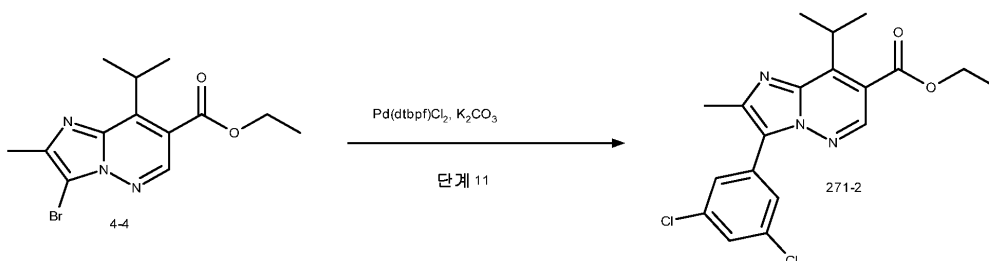
[0608] 10. 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4) 의 합성



[0609]

[0610] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, CHCl_3 (5.00 mL, 61.988 mmol, 47.90 당량), 에틸 8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (320.00 mg, 1.294 mmol, 1.00 당량), NBS (253.70 mg, 1.425 mmol, 1.10 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 80℃ 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 350 mg (82.92%) 의 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4) 가 황색 오일로서 발생하였다.

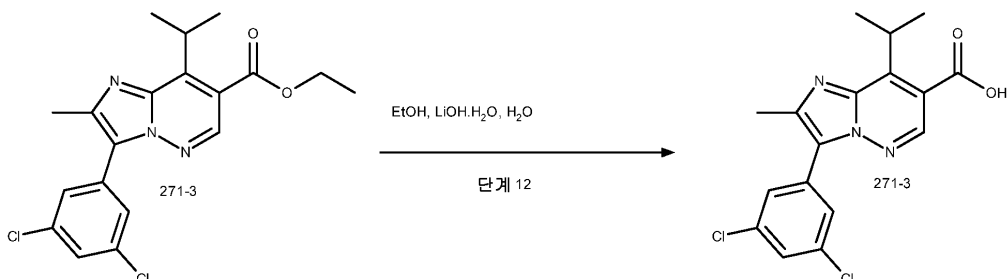
[0611] 11. 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-2) 의 합성



[0612]

[0613] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (1.00 mL, 12.343 mmol, 44.74 당량), H_2O (0.20 mL, 11.102 mmol, 40.24 당량), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (90.00 mg, 0.276 mmol, 1.00 당량), 3,5-디클로로페닐보론산 (53.17 mg, 0.279 mmol, 1.01 당량), Pd(dtbpf)Cl_2 (17.98 mg, 0.028 mmol, 0.10 당량), K_2CO_3 (75.88 mg, 0.549 mmol, 1.99 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 50℃ 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 70 mg (64.67%) 의 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-2) 가 무색 오일로서 발생하였다.

[0614] 12. 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (271-3) 의 합성

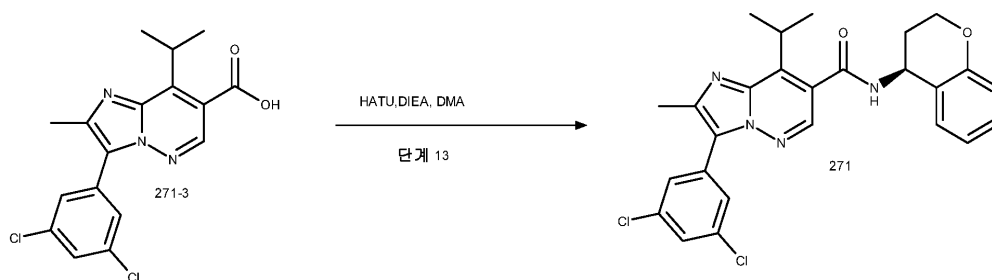


[0615]

[0616] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, H_2O (0.50 mL, 27.754 mmol, 155.53 당량), EtOH (2.00 mL, 0.043 mmol, 0.24 당량), 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (70.00 mg, 0.178 mmol, 1.00 당량), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (22.50 mg, 0.536 mmol, 3.00 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 HCl (6 mol/L) 을 사용하여 5 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 50 mg (76.93%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (271-3) 이 황색 오일로서 발생하였다.

[0617]

3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (화합물 271) 의 합성



[0618]

[0619]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMA (1.00 mL, 10.755 mmol, 87.05 당량), 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (45.00 mg, 0.124 mmol, 1.00 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (29.30 mg, 0.196 mmol, 1.59 당량), HATU (93.90 mg, 0.247 mmol, 2.00 당량), DIEA (47.80 mg, 0.370 mmol, 2.99 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 혼합물을 하기 조건으로 Flash-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O (0.1% NH₃.H₂O):ACN=50:50, 20 분 내에 H₂O (0.1% NH₃.H₂O):ACN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 42.2 mg (68.95%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (271) 가 백색 고체로서 발생하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.29 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 6.97 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H); (ES, m/z): 495 [M+H]⁺.

[0620]

[0621] 상기 나타낸 바와 같이, 하기 화합물은 모식도 3 ~ 7 에 따라 제조될 수 있다:

화합물	¹ H NMR 스펙트럼
272	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.64 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
273	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.31 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 1.63 (t, J = 6.9 Hz, 6H)
274	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 6H)
275	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.55 (t, J = 7.4 Hz, 6H)
276	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.36 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.68 (t, J = 6.9 Hz, 6H)
279	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 1H), 6.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.26-5.16 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H)

[0622]

293	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.24-6.22 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 6H)
294	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.64 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
295	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.37 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43-5.37 (s, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.68 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
296	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.37 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 1.68 (t, J = 6.9 Hz, 6H)
304	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 6H)
305	(400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ: 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.01-6.84 (m, 4H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 6H)
307	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.86 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.04-6.80 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 5.50-5.30 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H)
308	(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.84 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.02-6.78 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.45-5.31 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H)

[0623]

322	(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.20-6.00 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 6H)
344	(300 MHz 클로로포름-d, ppm): δ 8.23 (s, 1H), 7.14-6.91 (m, 4H), 6.90-6.75 (m, 1H), 6.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45-5.31 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.67 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
345	(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.23 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.66 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
364	(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.47 (s, 1H), 8.34-8.24 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.55-6.40 (m, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50-2.25 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 6H)
527	(300 MHz DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.08 (s, 1H), 7.15-7.44 (m, 3H), 7.00-6.79 (m, 2H), 6.10 - 6.21 (m, 1H), 5.36 - 5.43 (m, 1H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 4H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.80 (bs, 9H)
528	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 6H)
A402	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.19 (d, J = 8.62 Hz, 1H) 8.46 (s, 1H) 7.77 (d, J = 1.90 Hz, 2H) 7.68 (t, J = 1.96 Hz, 1H) 7.45 (d, J = 2.41 Hz, 1H) 7.36 (dd, J = 8.68, 2.47 Hz, 1H) 6.83 (d, J = 8.74 Hz, 1H) 4.81 (d, J = 8.62 Hz, 1H) 4.29 (d, J = 11.28 Hz, 1H) 3.72 - 3.76 (m, 1H) 3.48 - 3.58 (m, 1H) 2.54 (s, 3H) 1.54 (dd, J = 8.36, 7.10 Hz, 6H) 0.89 - 0.99 (m, 1H) 0.75 (dt, J = 9.03, 4.67 Hz, 1H) 0.66 - 0.72 (m, 1H) 0.59 - 0.66 (m, 1H)

[0624]

A403	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.14 (d, J = 8.11 Hz, 1H) 8.56 (s, 1H) 7.96 (d, J = 1.90 Hz, 2H) 7.69 (t, J = 1.90 Hz, 1H) 7.34 (d, J = 7.10 Hz, 1H) 7.18 (t, J = 7.69 Hz, 1H) 6.93 (t, J = 7.16 Hz, 1H) 6.80 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 5.19 - 5.29 (m, 1H) 4.65 (s, 2H) 4.18 - 4.33 (m, 2H) 3.57 - 3.66 (m, 1H) 2.13 - 2.27 (m, 1H) 1.97 - 2.13 (m, 1H) 1.55 (dd, J = 10.77, 6.97 Hz, 6H)
A404	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.18 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 7.84 (t, J=1.90 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 6.92 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 5.21 - 5.27 (m, 1 H) 4.25 - 4.31 (m, 1 H) 4.18 - 4.25 (m, 1 H) 3.58 (dt, J=13.94, 6.97 Hz, 1 H) 2.17 - 2.25 (m, 1 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 1.54 (dd, J=11.79)
A406	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.15 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.31 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.66 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.15 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.27 Hz, 1H), 5.19 - 5.25 (m, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 2H), 3.35 - 3.61 (m, 3H), 2.56 - 2.66 (m, 1H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.51 - 1.59 (m, 6H)
A407	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.12 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.14 - 7.36 (m, 4H), 6.91 (t, J = 7.19 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 5.23 (br d, J = 7.48 Hz, 1H), 4.17 - 4.32 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 2.03 - 2.39 (m, 5H), 1.57 - 1.54 (m, 6H)
A410	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.11 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.44 - 8.52 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.15 - 7.73 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 6.76 - 6.80 (m, 1H), 4.04 - 5.27 (m, 4H), 3.52 - 3.66 (m, 1H), 2.51 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 1.98 - 2.26 (m, 2H), 1.46 - 1.61 (m, 5H)
A411	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ ppm 9.14 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 8.47 (s, 1H) 7.77 (d, J = 1.90 Hz, 2H) 7.68 (t, J = 1.90 Hz, 1H) 7.37 (d, J = 7.73 Hz, 1H) 7.07 - 7.19 (m, 3H) 5.22 - 5.29 (m, 1H) 3.57 - 3.64 (m, 3H) 3.03 - 3.20 (m, 2H) 2.54 (s, 3H) 2.14 - 2.31 (m, 2H) 1.55 (br d, J = 6.97 Hz, 3H) 1.52 (br d, J = 6.97 Hz, 3H)
A412	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.10 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.77 - 7.76 (m, 9H), 5.19 - 5.28 (m, 1H), 3.55 - 4.66 (m, 5H), 2.00 - 2.49 (m, 2H), 1.52 - 1.56 (m, 6H)

[0625]

A413	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.11 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.74 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.23 (br d, J = 7.73 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.37 - 3.67 (m, 3H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.56 - 1.53 (m, 6H)
A414	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.15 (d, J = 7.98 Hz, 1H) 8.54 (s, 1H) 7.78 (d, J = 1.90 Hz, 2H) 7.68 (t, J = 1.90 Hz, 1H) 7.35 (d, J = 2.41 Hz, 1H) 7.22 (dd, J = 8.74, 2.66 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 8.74 Hz, 1H) 5.23 (q, J = 6.42 Hz, 1H) 3.88 - 4.34 (m, 2H) 3.60 (spt, J = 6.91 Hz, 1H) 2.55 (s, 3 H) 1.94 - 2.24 (m, 2H) 1.55 (dd, J = 10.39, 6.97 Hz, 6H)
A415	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.35 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.57 - 7.85 (m, 7H), 5.52 (m, 1H), 3.57 - 3.81 (m, 3H), 2.53 - 2.69 (m, 4H), 1.55 - 1.50 (m, 7H)
A416	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.35 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.57 - 7.85 (m, 7H), 5.52 (m, 1H), 3.57 - 3.81 (m, 3H), 2.53 - 2.69 (m, 4H), 1.55 - 1.50 (m, 7H)
A417	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.37 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 3H), 7.61 - 7.71 (m, 3H), 5.48 - 5.55 (m, 1H), 3.57 - 3.84 (m, 3H), 2.54 - 2.68 (m, 5H), 1.58 (d, J = 6.97 Hz, 3H), 1.54 (br d, J = 6.84 Hz, 3H)
A418	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.37 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 3H), 7.61 - 7.71 (m, 3H), 5.48 - 5.55 (m, 1H), 3.57 - 3.84 (m, 3H), 2.54 - 2.68 (m, 5H), 1.58 (d, J = 6.97 Hz, 3H), 1.54 (br d, J = 6.84 Hz, 3H)
419	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.10 - 7.28 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 4.50 - 4.10 (m, 2H) 3.80-3.70 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 6H)
A419	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.17 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 3H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.68 - 2.80 (m, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 3H), 1.51 - 2.16 (m, 10H)

[0626]

A420	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.17 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 3H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.68 - 2.80 (m, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 3H), 1.51 - 2.16 (m, 10H)
A423	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.72 - 12.10 (m, 1H), 9.07 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 5.21 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.53 - 2.60 (m, 4H), 1.51 - 2.14 (m, 14H)
A424	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.72 - 12.10 (m, 1H), 9.07 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 5.21 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 1H), 2.53 - 2.60 (m, 4H), 1.51 - 2.14 (m, 14H)
A425	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.42 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 - 7.81 (m, 5H), 5.45 (d, J = 6.46 Hz, 1H), 3.56 - 4.22 (m, 3H), 2.54 - 2.57 (m, 3H), 1.50 - 2.32 (m, 10H)
A426	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.42 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 - 7.81 (m, 5H), 5.45 (d, J = 6.46 Hz, 1H), 3.56 - 4.22 (m, 3H), 2.54 - 2.57 (m, 3H), 1.50 - 2.32 (m, 10H)
A428	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.02 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.40 (br d, J = 2.66 Hz, 1H), 3.36 - 3.70 (m, 2H), 2.76 - 3.16 (m, 2H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.50 - 2.67 (m, 2H), 2.08 - 2.39 (m, 1H), 1.23 - 1.55 (m, 6H)
A429	400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.00 (t, J = 4.06 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.45 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 3.60 - 3.77 (m, 1H), 2.72 - 3.47 (m, 4H), 2.53 - 2.56 (m, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 1.42 - 1.58 (m, 6H)
A430	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.02 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.40 (br d, J = 2.66 Hz, 1H), 3.36 - 3.70 (m, 2H), 2.76 - 3.16 (m, 2H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.50 - 2.67 (m, 2H), 2.08 - 2.39 (m, 1H), 1.23 - 1.55 (m, 6H)
A431	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.82 (br t, J = 5.39 Hz, 1H) 8.40 (s, 1H) 7.77 (d, J = 1.65 Hz, 2H) 7.66 - 7.73 (m, 1H) 7.20 (d, J = 8.36 Hz, 1H) 6.55 - 6.60 (뽕뽕, 1H) 6.48 - 6.54 (뽕뽕, 1H) 4.38 (br d, J = 5.45 Hz, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.50 (dt, J = 13.88, 6.88 Hz, 1H) 2.53 (s, 3H) 1.50 (d, J = 6.84 Hz, 6H)

[0627]

A432	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.15 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 - 7.82 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.77 - 4.43 (m, 2H), 3.34 - 3.70 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 1.98 - 2.31 (m, 2H), 1.55 (m, 6H)
A433	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.55 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 3H), 5.89 (d, J = 7.10 Hz, 1H), 3.70 - 4.29 (m, 3H), 2.53 - 2.57 (m, 3H), 1.45 - 1.54 (m, 6H)
A434	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.55 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 3H), 5.89 (d, J = 7.10 Hz, 1H), 3.70 - 4.29 (m, 3H), 2.53 - 2.57 (m, 3H), 1.45 - 1.54 (m, 6H)
A435	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.11 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 - 7.79 (m, 4H), 6.82 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.59 Hz, 1H), 3.36 - 3.67 (m, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 5H), 1.52 - 2.14 (m, 10H)
A436	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 7.80 (br s, 1 H) 7.77 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.68 (t, J=1.84 Hz, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 1.53 (d, J=6.97 Hz, 6 H)
A437	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.11 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 - 7.79 (m, 4H), 6.82 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.59 Hz, 1H), 3.36 - 3.67 (m, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 5H), 1.52 - 2.14 (m, 10H)
A438	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 8.17 (m, 3H), 7.64 - 7.83 (m, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 5.66 - 5.77 (m, 1H), 4.93 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.35 - 3.73 (m, 1H), 2.52 - 2.69 (m, 3H), 1.50 - 1.63 (m, 6H)
A439	400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 6.94 - 7.17 (m, 2H), 6.52 - 6.63 (m, 2H), 3.88 - 5.17 (m, 1H), 2.53 - 3.60 (m, 7H), 1.44 - 2.33 (m, 8H)
A440	400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 6.94 - 7.17 (m, 2H), 6.52 - 6.63 (m, 2H), 3.88 - 5.17 (m, 1H), 2.53 - 3.60 (m, 7H), 1.44 - 2.33 (m, 8H)

[0628]

A441	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.94 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 3H), 6.87 - 7.36 (m, 2H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 3.37 - 3.78 (m, 1H), 2.53 - 2.77 (m, 5H), 2.23 - 2.41 (m, 1H), 1.51 - 2.09 (m, 9H)
A442	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 8.17 (m, 3H), 7.64 - 7.83 (m, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 5.66 - 5.77 (m, 1H), 4.93 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.35 - 3.73 (m, 1H), 2.52 - 2.69 (m, 3H), 1.50 - 1.63 (m, 6H)
A443	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.94 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 3H), 6.87 - 7.36 (m, 2H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 3.37 - 3.78 (m, 1H), 2.53 - 2.77 (m, 5H), 2.23 - 2.41 (m, 1H), 1.51 - 2.09 (m, 9H)
A445	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.21 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 5.65 (br d, J = 4.56 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.56 - 3.74 (m, 4H), 2.52 - 2.55 (m, 3H), 1.50 - 1.59 (m, 6H)
A446	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.21 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 5.65 (br d, J = 4.56 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.56 - 3.74 (m, 4H), 2.52 - 2.55 (m, 3H), 1.50 - 1.59 (m, 6H)
A447	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.28 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 5.72 - 5.80 (m, 1H), 4.80 (t, J = 9.19 Hz, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 6H)
A448	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.20 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 3H), 5.21 - 5.27 (m, 1H), 4.28 - 4.43 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.52 - 2.67 (m, 3H), 2.00 - 2.45 (m, 2H), 1.52 (m, 6H)
A451	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.20 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 3H), 5.21 - 5.27 (m, 1H), 4.28 - 4.43 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.52 - 2.67 (m, 3H), 2.00 - 2.45 (m, 2H), 1.52 (m, 6H)
A452	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.02 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.90 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 1.84 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.73 Hz, 1H), 7.17 (t, J =

[0629]

	7.71 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.26 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 2.52 - 2.58 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.23 - 1.61 (m, 12H)
A453	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.28 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 5.72 - 5.80 (m, 1H), 4.80 (t, J = 9.19 Hz, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 6H)
A454	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.17 (d, J = 8.11 Hz, 1H) 8.54 (s, 1H) 7.78 (d, J = 1.77 Hz, 2H) 7.68 (t, J = 1.90 Hz, 1H) 7.54 (d, J = 7.98 Hz, 1H) 7.36 (dd, J = 7.86, 1.52 Hz, 1H) 7.31 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 5.30 (q, J = 6.67 Hz, 1H) 4.24 - 4.39 (m, 2H) 3.50 - 3.65 (m, 1H) 2.55 (s, 3H) 2.15 - 2.31 (m, 1H) 1.99 - 2.15 (m, 1H) 1.54 (dd, J = 11.09, 6.91 Hz, 6H)
A455	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.41 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 - 8.42 (m, 2H), 7.66 - 7.79 (m, 4H), 5.82 - 5.90 (m, 1H), 4.93 (t, J = 9.38 Hz, 1H), 3.61 - 4.54 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 3H), 1.48 - 1.53 (m, 3H), 1.45 - 1.51 (m, 4H)
A456	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.41 (d, J = 7.35 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 - 8.42 (m, 2H), 7.66 - 7.79 (m, 4H), 5.82 - 5.90 (m, 1H), 4.93 (t, J = 9.38 Hz, 1H), 3.61 - 4.54 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 3H), 1.48 - 1.53 (m, 3H), 1.45 - 1.51 (m, 4H)
A457	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.33 (d, J = 7.10 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 5.73 (br d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 9.25 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.35 - 3.63 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 3H), 1.50 - 1.53 (m, 6H)
A458	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.33 (d, J = 7.10 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 5.73 (br d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 9.25 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.35 - 3.63 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 3H), 1.50 - 1.53 (m, 6H)
A472	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.02 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.90 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 1.84 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.73 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.26 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H),

[0630]

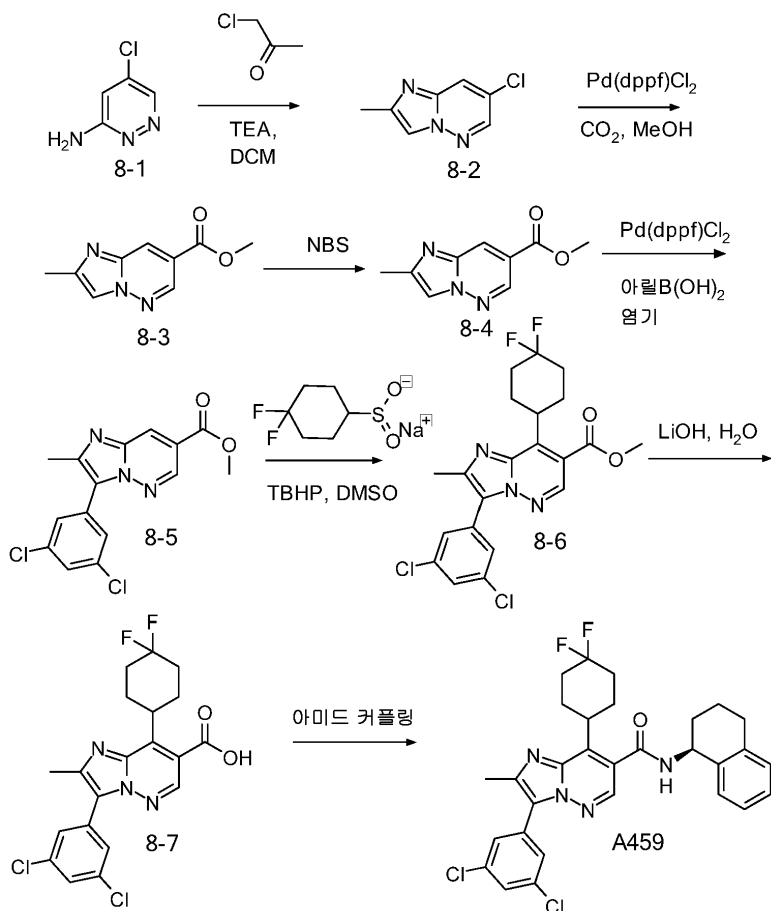
	3.52 - 3.62 (m, 1H), 2.52 - 2.58 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.23 - 1.61 (m, 12H)
560	(400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ: 8.35 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08-6.07 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 6H)

[0631]

[0632]

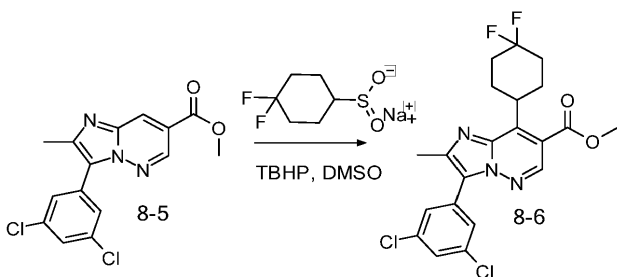
제조예 3: 실시예 화합물 A400, A401, A405 및 A459 를, 문헌에서 공지된 반응으로부터 조정되는 반응을 사용하여 모식도 8 에 따라 제조하였다. 예를 들어, Campbell, Alison N. et al. Organic Process Research & Development (2013), 17(2), 273-281 및 Stanovnik, B. et al., Tetrahedron (1967), 23(6), 2739-46 를 참조한다.

[0633] 모식도 8



[0634]

[0635] 핵심 단계의 설명: 메틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (8-6) 의 합성



[0636]

[0637] 5 mL DMSO 중 90 mg (0.3 mmol) 메틸 3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (8-5) 의 혼합물을 200 mg (1.0 mmol) 의 아연 술피네이트로 처리하고, 용액을 얼음 배쓰로 냉각시켰다. 185 μ L (1 mmol) 의 2-메틸-프로프-2-일-히드로퍼옥시드 (TBHP) 를 적가하고, 반응 혼합물을 50℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 소듐 카르보네이트 용액으로 켄칭하고, EE 로 추출하였다. 유기 층을 수집하고 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 혼합물을 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔; CyH/EtOAc) 로 정제하고, 용매를 진공 하 제거하여 900 mg (74%) 의 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.76 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 7.66 - 7.71 (m, 1 H) 7.39 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.73 Hz, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 6.80 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 5.23 - 5.30 (m, 1 H) 4.18 - 4.33 (m, 2 H) 2.61 - 2.80 (m, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.30 - 2.39 (m, 1 H) 2.09 - 2.30 (m, 3 H) 1.73 - 1.94 (m, 4 H).

[0638] 화합물 8-6 의 생성물로의 전환은, 메틸 에스테르의 카르복실산으로의 가수분해, 이후 산과 원하는 아민의 커플링에 의해 모식도 4 에서와 같이 달성될 수 있다.

[0639] 상기 나타낸 바와 같이, 화합물 A400, A401 및 A405 는 모식도 8 에서 기재된 방법을 채택하여 제조된다.

화합물	¹ H NMR 스펙트럼
A400	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.12 (d, J=7.98 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 7.79 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.71 - 7.75 (m, 1 H) 7.34 (d, J=7.73 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.67 Hz,

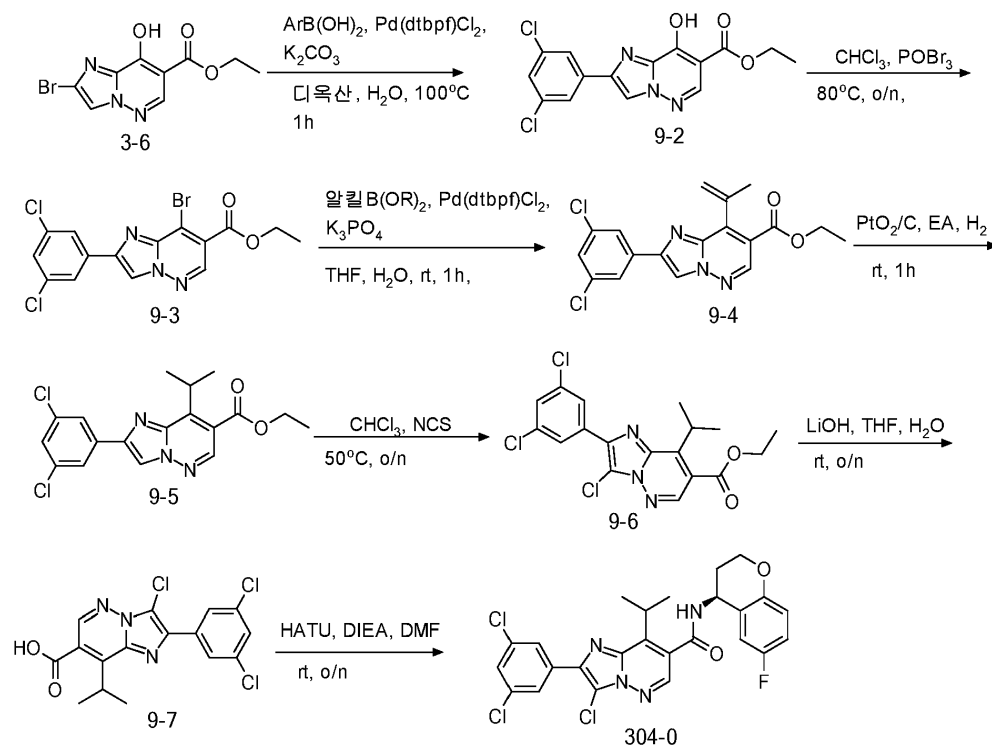
[0640]

	1 H) 6.92 (t, J=7.09 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 5.14 - 5.22 (m, 1 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 2.67 (dt, J=3.68, 1.84 Hz, 1 H) 2.56 (s, 3 H) 2.27 (t, J=19.33 Hz, 3 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H)
A401	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.34 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 7.80 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.74 - 7.77 (m, 1 H) 7.33 (d, J=7.10 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=7.10 Hz, 1 H) 6.93 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 5.16 - 5.23 (m, 1 H) 4.23 - 4.33 (m, 1 H) 4.14 - 4.23 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 1.98 - 2.07 (m, 1 H)
A405	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.29 (d, J=7.98 Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 7.80 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 7.60 (t, J=52.00 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 6.92 (td, J=7.45, 1.08 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 5.19 - 5.25 (m, 1 H) 4.19 - 4.31 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.15 - 2.24 (m, 1 H) 2.03 - 2.11 (m, 1 H)

[0641]

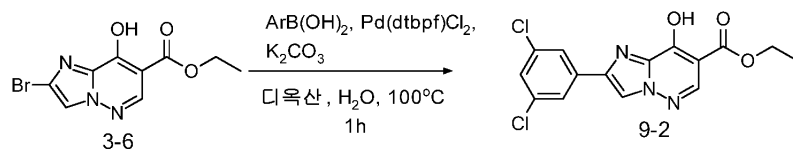
[0642] **제조예 4:** 실시예 304-0 을 하기 모식도 9 에 따라 제조하였다. 유사하게, 화합물 321 은 동일한 방식으로 당업자에 의해 제조될 수 있다.

[0643] **모식도 9**



[0644]

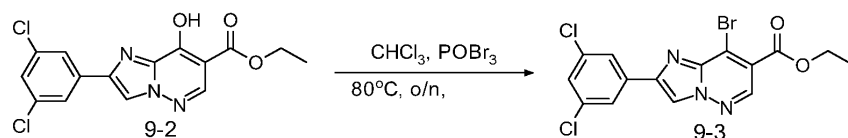
[0645] 1.에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-2) 의 합성



[0646]

[0647] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6, 2.0 g, 0.007 mmol, 1.0 당량), 3,5-디클로로페닐보론산 (1.6 g, 0.008 mmol, 1.2 당량), K₂CO₃ (2.1 g, 0.015 mmol, 2.2 당량), 디옥산 (100.0 mL), H₂O (20.0 mL), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.27 g, 0.000 mmol, 0.06 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 오일 배스에서 1 시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 100 mL 의 물을 첨가하여 켄칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것으로, 2.1 g (85.3%) 의 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-2) 가 황백색 고체로서 발생하였다. (ES, m/z): 352 [M+H]⁺.

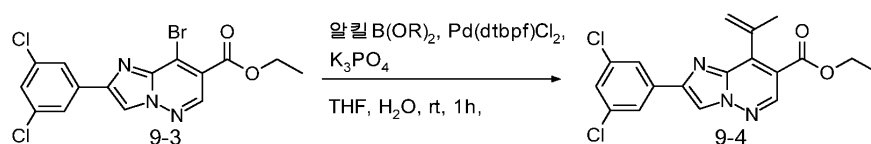
[0648] 2.에틸 8-브로모-2-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-3) 의 합성



[0649]

[0650] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-2, 2.0 g, 5.7 mmol, 1.0 당량), CHCl₃ (25.0 mL), POBr₃ (8.14 g, 28.4 mmol, 5.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 1 박 동안 80°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 50 ml 의 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 Na₂CO₃ (포화) 을 사용하여 7~8 로 조정하였다. 생성 용액을 3x50 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 810 mg (34.4%) 의 에틸 8-브로모-2-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-3) 가 황백색 고체로서 발생하였다. (ES, m/z): 414 [M+H]⁺.

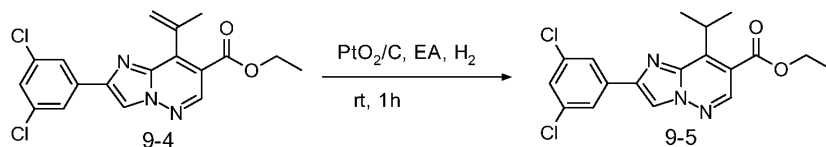
[0651] 3.에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-4) 의 합성



[0652]

[0653] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 8-브로모-2-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-3, 1800.0 mg, 4.4 mmol, 1.0 당량), K₃PO₄ (2761.5 mg, 13.0 mmol, 3.0 당량), THF (20.0 mL), H₂O (5.0 mL), Pd(dtbpf)Cl₂ (282.6 mg, 0.4 mmol, 0.1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (801.6 mg, 4.8 mmol, 1.1 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 20 mL 의 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성 용액을 3x30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 0.55 g (33.7%) 의 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-4) 가 황백색 고체로서 발생하였다. (ES, m/z): 376 [M+H]⁺.

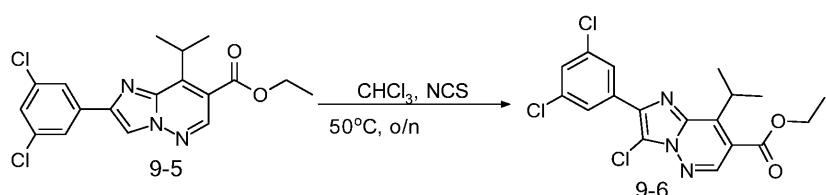
[0654] 4. 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-5) 의 합성



[0655]

[0656] 불활성 분위기의 H₂ (g)로 퍼징되고 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-4, 500.0 mg, 1.3 mmol, 1.0 당량), EA (10.0 mL), PtO₂ (100.0 mg, 0.4 mmol, 0.3 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 걸러내었다. 여과물을 농축하였다. 이것으로, 450 mg (82.4%) 의 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트가 황백색 고체 (9-5) 로서 발생하였다. (ES, m/z): 378 [M+H]⁺.

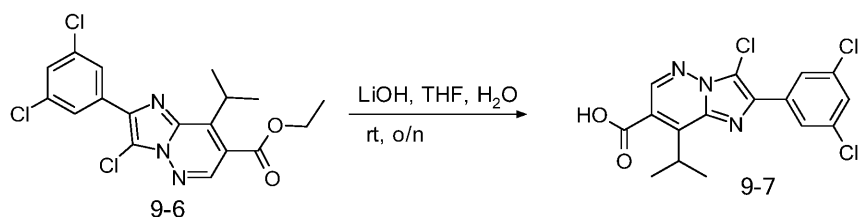
[0657] 5. 에틸 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-6) 의 합성



[0658]

[0659] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 20-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-5, 100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), CHCl₃ (5.0 mL), NCS (38.8 mg, 0.3 mmol, 1.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 박 동안 50°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고 EA/PE (1/20) 로 용리하였다. 이것으로, 106.6 mg (97.7%) 의 에틸 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-6) 가 황백색 고체로서 발생하였다. (ES, m/z): 412 [M+H]⁺.

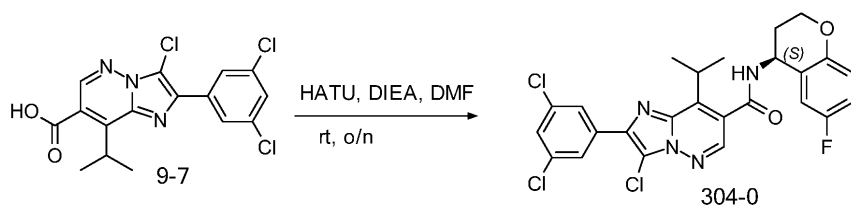
[0660] 6. 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (9-7) 의 합성



[0661]

[0662] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 20-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (9-6, 95.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), THF (5.0 mL), H₂O (1.0 mL), LiOH (27.6 mg, 1.2 mmol, 5.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 박 동안 실온에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L) 을 사용하여 3~4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x10 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 유기 상을 감압 하에 오븐에서 건조시키고 농축하였다. 이것으로, 78 mg (88.1%) 의 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (9-7) 이 황백색 고체로서 발생하였다. (ES, m/z): 384 [M+H]⁺.

[0663] 7. 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-6-플루오로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (화합물 304-0) 의 합성



[0664]

[0665]

불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 20-mL 둥근 바닥 플라스크에, (4S)-6-플루오로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 디히드로클로라이드 (51.0 mg, 0.2 mmol, 1.2 당량), 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (9-7, 68.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), DMF (5.0 mL), DIEA (45.7 mg, 0.35 mmol, 2.0 당량), HATU (100.8 mg, 0.3 mmol, 1.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 박 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, ACN:H₂O=72, 7 분 내에 ACN:H₂O=95 로 증가; 검출기, 254. 이것으로, 67.7 mg (71.7%) 의 3-클로로-2-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-6-플루오로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (304-0) 가 황백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz,

CDCl₃, ppm) δ 8.36 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H).

[0666]

[0667]

화합물 321:

(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.27 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.03 (m, 4H), 7.03-6.80 (m, 3H), 6.20-5.90 (m, 1H), 5.50-5.25 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 1H), 1.72 (t, J = 6.3 Hz, 6H)

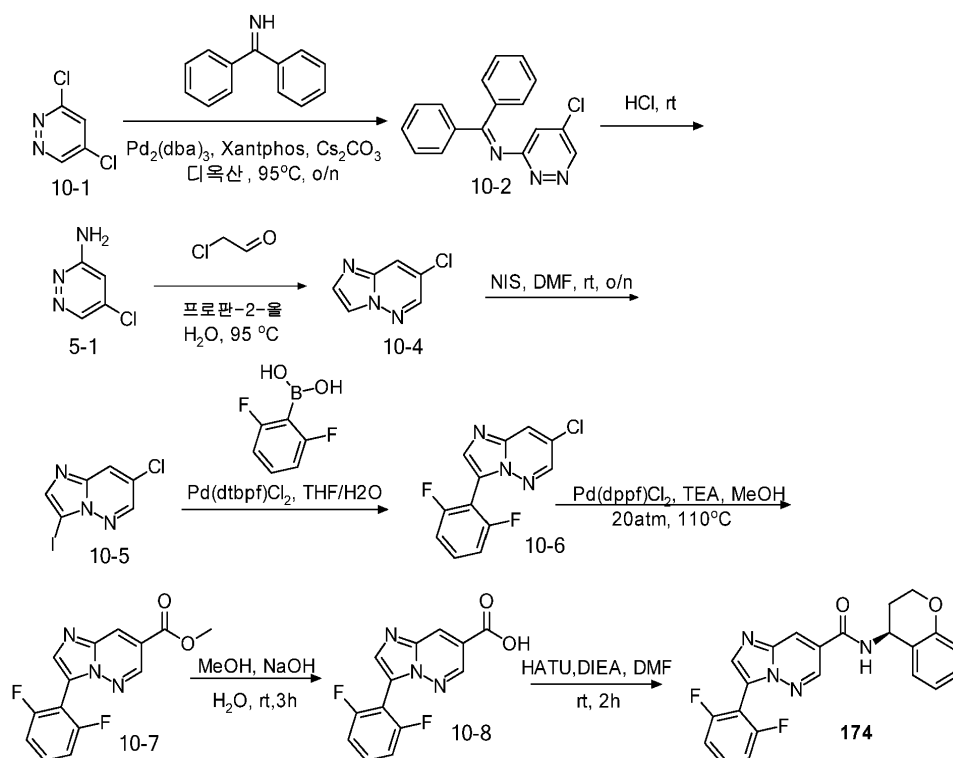
[0668]

[0669]

제조예 5: 실시예 174 를 모식도 10 에 따라 제조하였다:

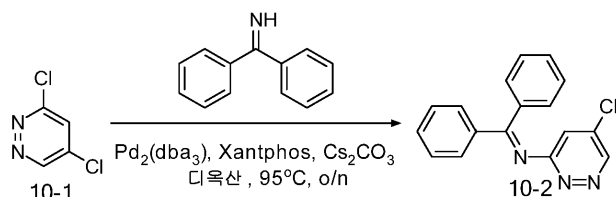
[0670]

모식도 10



[0671]

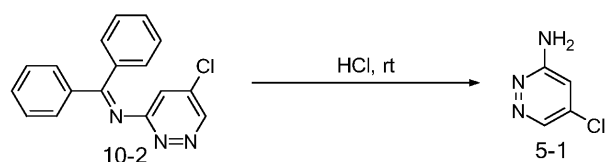
[0672] 1.N-(5-클로로피리다진-3-일)-1,1-디페닐메탄이민 (10-2) 의 합성



[0673]

[0674] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3,5-디클로로피리다진 (10-1, 500.0 mg, 3.4 mmol, 1.0 당량), 디페닐메탄이민 (675.2 mg, 3.7 mmol, 1.1 당량), XantPhos (69.9 mg, 0.12 mmol, 0.04 당량), Pd₂(dba)₃ (34.7 mg, 0.06 mmol, 0.02 당량), Cs₂CO₃ (2187.1 mg, 6.7 mmol, 2.0 당량), 디옥산 (5 ml) 을 넣었다. 생성 용액을 오일 베스에서 3 시간 동안 90°C 에서 교반하였다. 고체를 걸러내었다. 생성 혼합물을 농축하였다. 이것으로, 3 mL (30.4%) 의 N-(5-클로로피리다진-3-일)-1,1-디페닐메탄이민 (10-2) 이 갈색 오일로서 발생하였다.

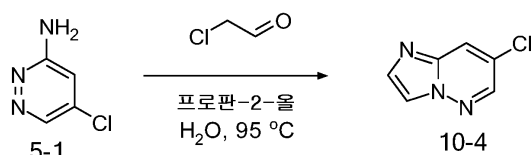
[0675] 2.5-클로로피리다진-3-아민의 합성



[0676]

[0677] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, N-(5-클로로피리다진-3-일)-1,1-디페닐메탄이민 (10-2, 10.0 mL), HCl (3M) (15.0 mL) 을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 NaHCO₃ 을 사용하여 7 로 조정하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 이것으로, 15 mL 의 5-클로로피리다진-3-아민 (5-1) 이 갈색 오일로서 발생하였다.

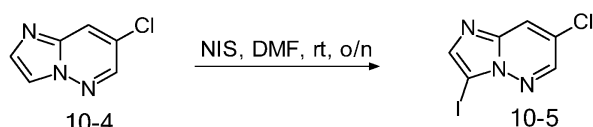
[0678] 3.7-클로로이미다조[1,2-b]피리다진 (10-4) 의 합성



[0679]

[0680] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로피리다진-3-아민 (5-1, 15.00 mL), 클로로아세트알데히드 (17.5 mL), H₂O (17.5 mL), i-PrOH (25 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 오일 베스에서 5 시간 동안 95°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 용액의 pH 값을 NaOH 를 사용하여 9 로 조정하였다. 생성 용액을 3x50 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 3x50 mL 의 염수로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 2.2 g (12.4%) 의 7-클로로이미다조[1,2-b]피리다진 (10-4) 이 황색 오일로서 발생하였다.

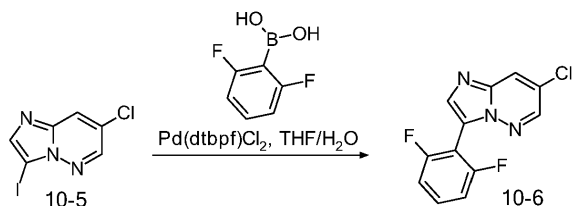
[0681] 4.7-클로로-3-요오도이미다조[1,2-b]피리다진 (10-5) 의 합성



[0682]

[0683] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 7-클로로이미다조[1,2-b]피리다진 (1.0 g, 7.0 mmol, 1.0 당량), NIS (2.2 g, 10.0 mmol, 1.5 당량), DMF (10 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 1 박 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 20 mL 의 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:1) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 800 mg (43.9%) 의 7-클로로-3-요오도이미다조[1,2-b]피리다진이 황색 오일로서 발생하였다.

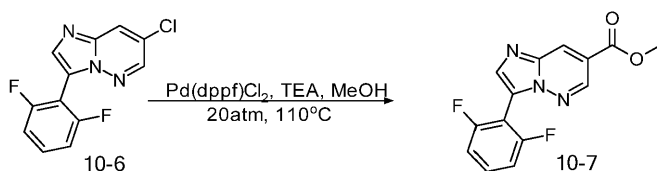
[0684] 5.7-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (10-6) 의 합성



[0685]

[0686] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, 7-클로로-3-요오도이미다조[1,2-b]피리다진 (10-5, 400.0 mg, 1.4 mmol, 1.0 당량), 2,6-디플루오로페닐보론산 (452.0 mg, 2.9 mmol, 2.0 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (93.3 mg, 0.14 mmol, 0.1 당량), K₃PO₄ (911.4 mg, 4.3 mmol, 3.0 당량), THF (10 mL), H₂O (2.5 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 밤새 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 150 mg (39.4%) 의 7-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (10-6) 이 백색 고체로서 발생하였다.

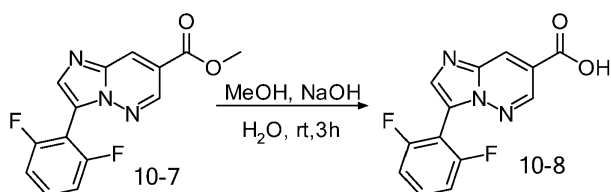
[0687] 6. 메틸 3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (10-7) 의 합성



[0688]

[0689] 50-mL 압력 탱크 반응기에, 7-클로로-3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진 (10-6, 130.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (35.8 mg, 0.05 mmol, 0.1 당량), TEA (148.6 mg, 1.5 mmol, 3.0 당량), CO (20 atm), MeOH (10.00 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 오일 배스에서 4 시간 동안 110°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 95 mg (67.1%) 의 메틸 3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (10-7) 가 백색 고체로서 발생하였다.

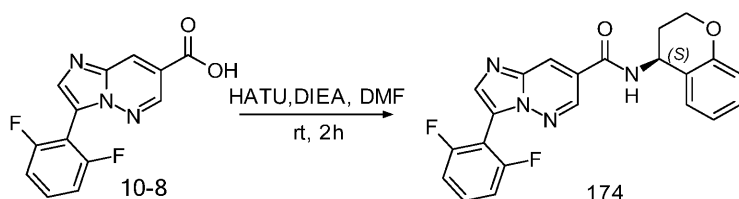
[0690] 7. 3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (10-8) 의 합성



[0691]

[0692] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (10-7, 85.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), NaOH (58.7 mg, 1.5 mmol, 5.0 당량), MeOH (9 mL), H₂O (3 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 용액을 20 mL 의 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 HCl (3 mol/L) 을 사용하여 3-4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 수집하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 이것으로, 65 mg (80.4%) 의 3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (10-8) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0693] 8. 3-(2,6-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (화합물 174) 의 합성



[0694]

[0695]

40-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-(2,6-디플루오로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (10-8, 60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (48.8 mg, 0.3 mmol, 1.5 당량), HATU (165.79 mg, 0.436 mmol, 2 당량), DIEA (84.5 mg, 0.6 mmol, 3.0 당량), DMF (3 mL) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (Waters-2767): 컬럼, X-bridge RP18, 5um, 19*100mm; 이동상, CH₃CN (30% CH₃CN, 15 분 내에 70% 까지) 및 물 중 0.03% 암모니아; 검출기, UV 254 nm. 이것으로, 19.4 mg (21.9%) 의 3-(2,6-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (174) 가 백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz, CDCl₃, ppm) δ

8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 4H), 6.91-6.81 (m, 2H), 5.43-5.39 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H).

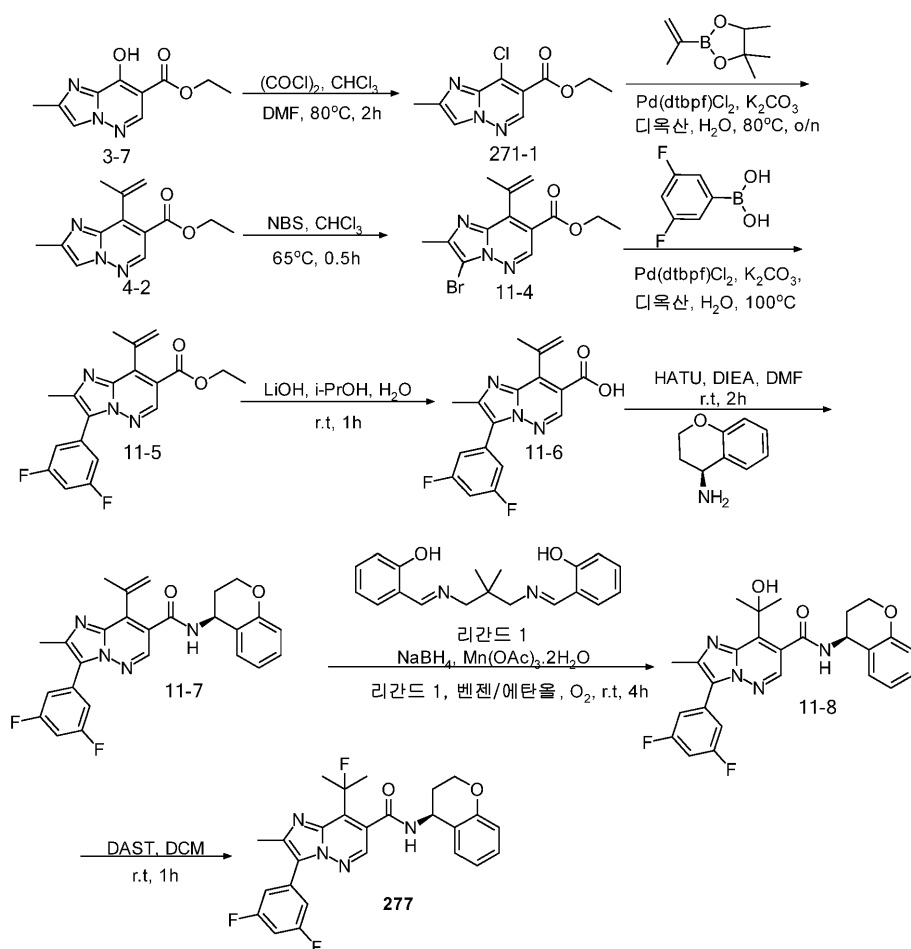
[0696]

[0697]

제조예 6: 실시예 277 을 하기 모식도 11 에 따라 제조하였다:

[0698]

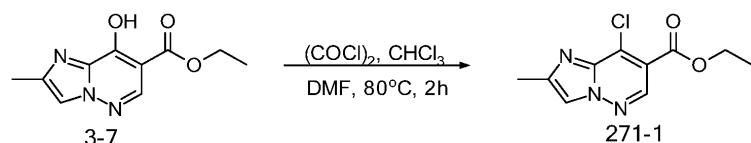
모식도 11



[0699]

[0700]

1. 에틸 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-1) 의 합성



[0701]

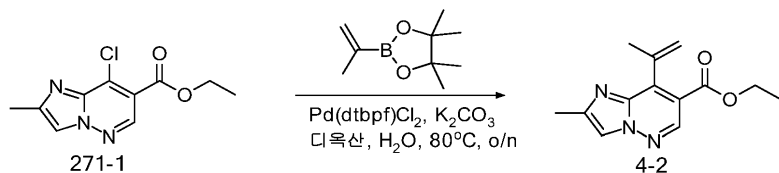
[0702]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 8-히드록시-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-7, 2.8 g, 12.6 mmol, 1.0 당량), DMF (8.0 uL, 103.4 mmol, 8.2 당량), CHCl₃ (55.0 mL) 을 넣었다. 이후, 실온에서 교반하면서 (COCl)₂ (8.0 g, 63.1 mmol, 5.0 당량) 을 적가하였다. 생성 용액을 2 시간 동안 80°C 에서 교

반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Prep-Flash 에 의해 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, CH₃CN (10% CH₃CN, 12 분 내에 70% 로 증가) 및 물 중 0.1% FA. 검출기, UV 254 nm, 220 nm. 이것으로, 537 mg (17.2%) 의 에틸 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-1) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0703]

2. 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2) 의 합성



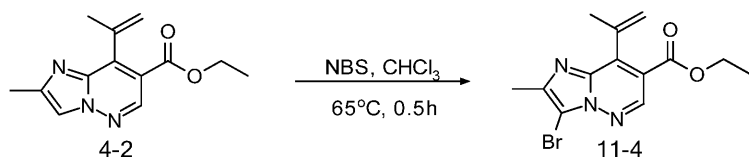
[0704]

[0705]

불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (271-1, 480.0 mg, 2.0 mmol, 1.0 당량), 디옥산 (19.0 mL), H₂O (4.8 mL), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (673.1 mg, 4.0 mmol, 2.0 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (130.5 mg, 0.20 mmol, 0.1 당량), K₂CO₃ (553.6 mg, 4.0 mmol, 2.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 밤새 80°C 에서 교반하였다. 생성 용액을 10 mL 의 물로 희석하였다. 생성 용액을 2x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 생성 혼합물을 2x20 mL 의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-20%) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 370 mg (73.0%) 의 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2) 가 갈색 고체로서 발생하였다.

[0706]

3. 에틸 3-브로모-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (11-4) 의 합성



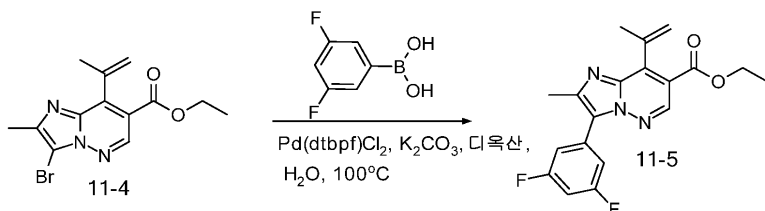
[0707]

[0708]

40-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-2, 370.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 당량), CHCl₃ (7.0 mL, 86.8 mmol), NBS (295.3 mg, 1.7 mmol, 1.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 30 분 동안 65°C 에서 교반하였다. 생성 용액을 20 mL 의 물로 희석하였다. 생성 용액을 2x20 mL 의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 생성 혼합물을 2x20 mL 의 물로 세척하였다. 혼합물을 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 이것으로, 491 mg (95.4%) 의 에틸 3-브로모-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (11-4) 가 갈색 고체로서 발생하였다.

[0709]

4. 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (11-5) 의 합성



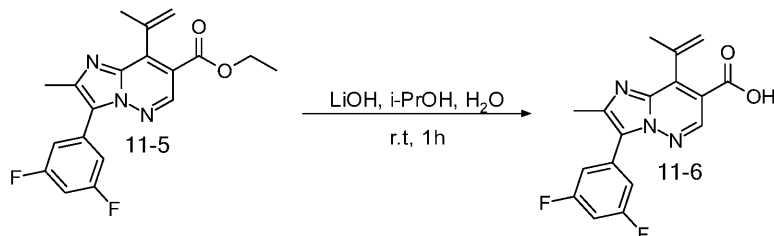
[0710]

[0711]

불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 50-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-브로모-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (11-4, 490.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 당량), 디옥산 (10.0 mL), H₂O (2.5 mL), 3,5-디플루오로페닐보론산 (477.4 mg, 3.0 mmol, 2.0 당량), K₂CO₃ (626.7 mg, 4.535 mmol, 3.0 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (98.5 mg, 0.15 mmol, 0.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 30 분 동안 100°C 에서 교반하였다. 생성 용액을 10 mL 의 물로 희석하였다. 생성 용액을 2x50 mL 의 에틸 아세테이트로 추출

하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0-15%) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 442 mg (80.2%) 의 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (11-5) 가 황녹색 고체로서 발생하였다.

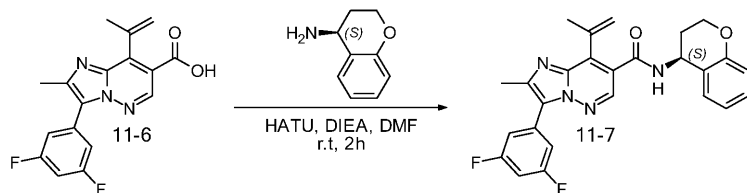
[0712] 5.3-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (11-6) 의 합성



[0713]

[0714] 50-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (11-5, 440.0 mg, 1.2 mmol, 1.0 당량), i-PrOH (15.0 mL), H₂O (8.0 mL), LiOH·H₂O (155.0 mg, 3.7 mmol, 3.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L) 을 사용하여 3 으로 조정하였다. 생성 용액을 2x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 이것으로, 401 mg (89.0%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (11-6) 이 황색 고체로서 발생하였다.

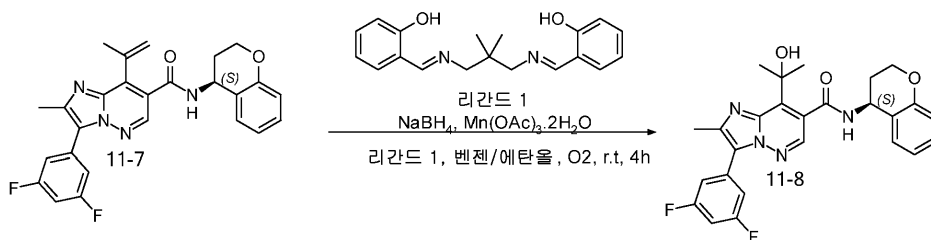
[0715] 6.3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (11-7) 의 합성



[0716]

[0717] 50-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 3-(3,5-디플루오로페닐)-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (11-6, 400.0 mg, 1.2 mmol, 1.0 당량), DMF (12.0 mL), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (362.4 mg, 2.4 mmol, 2.0 당량), DIEA (471.0 mg, 3.6 mmol, 3.0 당량), HATU (692.8 mg, 1.8 mmol, 1.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Prep-Flash 에 의해 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, CH₃CN (30% CH₃CN, 10 분 내에 80% 로 증가) 및 물 중 0.1% NH₄HCO₃. 검출기, UV 254 nm, 220 nm. 이것으로, 520 mg (92.0%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (11-7) 가 녹색 고체로서 발생하였다.

[0718] 7.3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (11-8) 의 합성



[0719]

[0720] 50-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (11-7, 200.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 당량), 에탄

을 (8.0 mL), 톨루엔 (8.0 mL), NaBH₄ (32.9 mg, 0.9 mmol, 2.0 당량), Mn(OAc)₃·2H₂O (9.3 mg, 0.03 mmol, 0.08 당량), 2-[(1E)-([3-[(E)-[(2-히드록시페닐)메틸리덴]아미노]-2,2-디메틸프로필)이미노)메틸]페놀 (10.8 mg, 0.03 mmol, 0.08 당량) 을 넣었다. 여기에 상기 O₂ (g) 를 도입하였다. 생성 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 용액을 10 mL 의 물로 희석하였다. 생성 용액을 2x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 생성 혼합물을 2x20 mL 의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 이것으로, 250 mg (미정제물) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (11-8) 가 황색 오일로서 발생하였다.

[0721]

8.3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(2-플루오로프로판-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (화합물 277) 의 합성



[0722]

[0723]

25-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (11-8, 200.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 당량), DCM (10.0 mL) 을 넣었다. 이후, 실온에서 교반하면서 DAST (134.7 mg, 0.8 mmol, 2.0 당량) 를 적가하였다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Prep-Flash 에 의해 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, CH₃CN (50% CH₃CN, 10 분 내에 100% 로 증가) 및 물 중 0.1% TFA. 검출기, UV 254 nm, 220 nm. 이것으로, 9.5 mg (4.6%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(2-플루오로프로판-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (277) 가 백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz, CDCl₃, ppm)

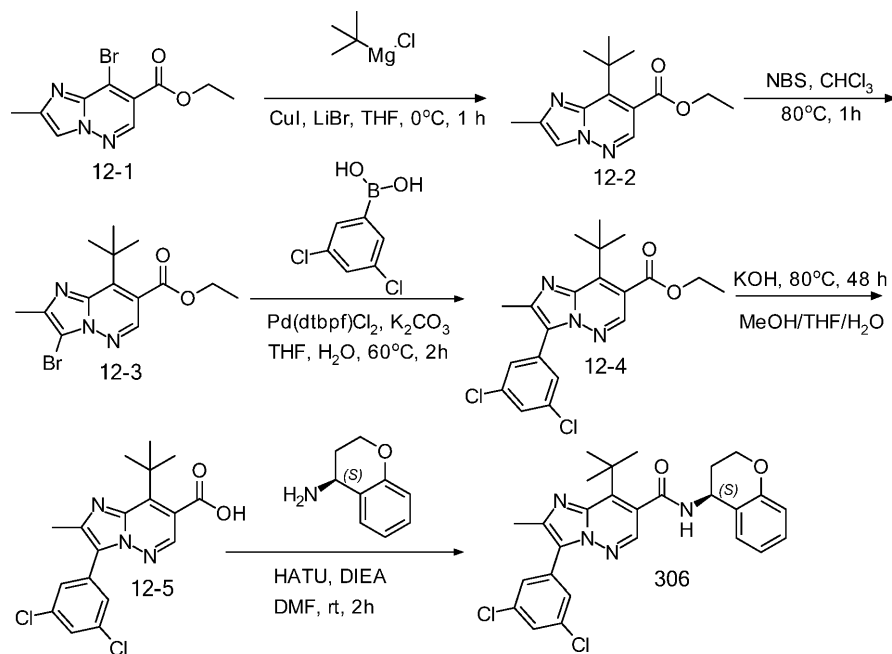
δ 8.26 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 3H), 6.98-6.85 (m, 3H), 5.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0724]

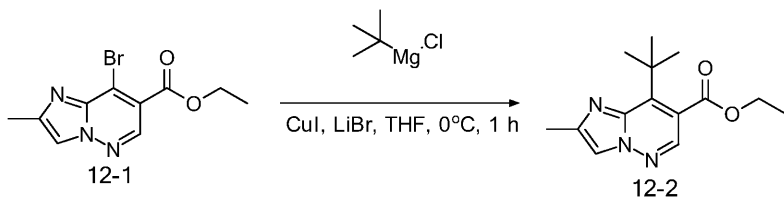
[0725]

제조예 7: 화합물 306, 297, 298, 298-0, 299, 299-0, 418, 420, 523, 524, 525, 526, 571, 572, 573, 574, A472 는 하기 나타낸 모식도 12 에서 나타낸 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

모식도 12

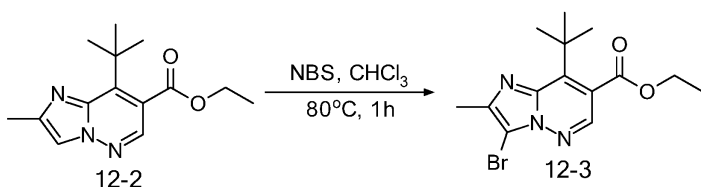


1.8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (12-2) 의 합성



THF (750.00 mL) 중 에틸 8-브로모-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-1, 30.0 g, 105.6 mmol, 1.0 당량) 의 교반된 혼합물에 LiBr (6.9 g, 791.9 mmol, 7.5 당량) 을 질소 분위기 하에 0°C 에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 CuI (150.8 g, 791.9 mmol, 7.5 당량) 를 0°C 에서 30 분에 걸쳐 부분량으로 첨가하였다. 생성 혼합물을 추가 30 분 동안 0°C 에서 교반하였다. 상기 혼합물에 tert-부틸(클로로)마그네슘 (310.5 mL, 527.9 mmol, 5.0 당량) 을 1 시간에 걸쳐 0°C 에서 적가하였다. 생성 혼합물을 추가 5 분 동안 0°C 에서 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl (aq.) (400 mL) 을 0°C 에서 첨가하여 켄칭하였다. 생성 혼합물을 EtOAc (2 x 800 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (2x50 mL) 로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하 농축하였다. 생성 혼합물 에틸 8-tert-부틸-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-2, 33 g, 미정제물) 를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

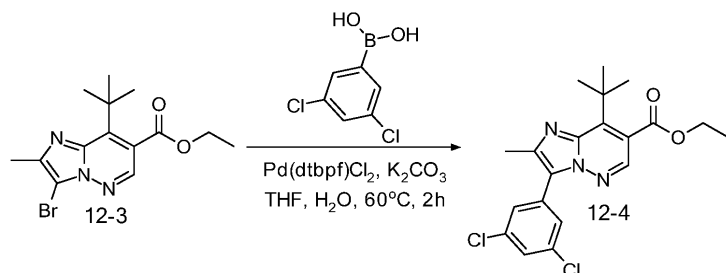
2.에틸 3-브로모-8-tert-부틸-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-3) 의 합성



CHCl₃ (300.0 mL) 중 에틸 8-tert-부틸-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-2, 28.0 g, 107.1 mmol, 1.0 당량) 의 교반된 용액에 NBS (19.0 g, 107.1 mmol, 1.0 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 질소 분위기 하에 1 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc (3:1) 로 용리하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 3-브로모-8-tert-부틸-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-3, 29.5 g,

80.9%) 를 황색 고체로서 수득하였다.

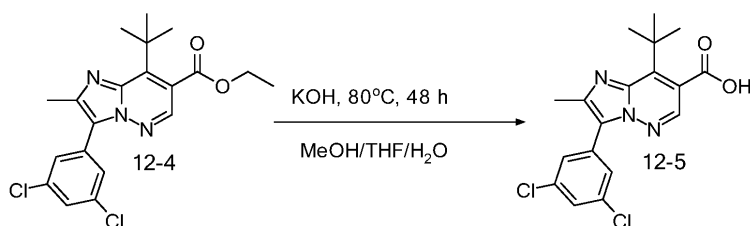
[0734] **에틸 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-4) 의 합성**



[0735]

[0736] THF (240.0 mL) 및 H₂O (60.0 mL) 중 에틸 3-브로모-8-tert-부틸-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-3, 26.0 g, 76.4 mmol, 1.0 당량) 및 3,5-디클로로페닐보론산 (14.5 g, 76.4 mmol, 1.0 당량) 의 교반된 혼합물에 K₂CO₃ (31.7 g, 229.2 mmol, 3.0 당량) 및 Pd(dtbpf)Cl₂ (4980.7 mg, 7.6 mmol, 0.1 당량) 를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 질소 분위기 하에 2 시간 동안 60°C 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 생성 혼합물을 물 (800 mL) 로 희석하였다. 생성 혼합물을 EtOAc (2 x 800mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (2x50 mL) 로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc (8:1) 로 용리하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-4, 19 g, 61.2%) 를 황백색 고체로서 수득하였다.

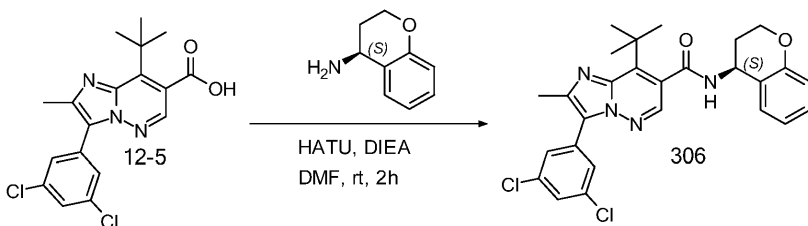
[0737] **3,8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (12-5) 의 합성**



[0738]

[0739] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (12-4, 18.0 g, 44.3 mmol, 1.0 당량), MeOH (100.0 mL, 344.3 mmol, 28.0 당량), THF (100.0 mL), H₂O (200.0 mL) 및 KOH (53.1 g, 1329.0 mmol, 30.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 48 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 생성 용액을 50 mL 의 물로 희석하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L) 을 사용하여 4 로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 감압 하에 오븐에서 건조시켰다. 이것으로, 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (12-5, 18 g, 미정제물) 이 황백색 고체로서 발생하였다.

[0740] **4,8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (화합물 306) 의 합성**



[0741]

[0742] DMF (80.0 mL) 중 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (12-5, 17.0 g, 44.9 mmol, 1.0 당량) 및 (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (8046.4 mg, 53.9 mmol, 1.2 당량) 의 교반된 혼합물에 DIEA (17.4 g, 134.8 mmol, 3.0 당량) 및 HATU (20.5 g, 53.9 mmol, 1.2 당량) 를 실온에

서 첨가하였다. 생성 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 300 mL 의 H₂O 에 적가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (2x20 mL) 로 세척하였다. 잔류물을 MeCN (200 mL) 에 용해하였다. 그런 다음, 800 mL 의 H₂O 를 적가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 생성 고체를 적외선 하에 건조시켜 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (306, 17.2 g, 75.1%) 를 연녹색 고체로서 수득하였다.

(300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8.08 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.78 (s, 9H)

화합물	¹ H NMR 스펙트럼
297	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.75 (s, 9H)
298	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.16 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.76 (s, 9H)
298-0	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.16 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.79 (s, 9H)
299	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.18 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.79 (s, 9H)
299-0	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 3H), 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.92-6.79 (m, 1H), 6.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H), 1.79 (s, 9H)
418	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (s, 1H) 7.25-7.15 (m, 3H), 6.99-6.85 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.25 - 6.20 (m, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 4.36-4.15 (m, 2H), 2.50-2.22 (m, 2H), 1.73 (s, 9H)
420	(300 MHz DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 2H) 7.44 (s, 1H), 7.00-6.79 (m, 2H), 6.15 - 6.30 (m, 1H), 5.25 - 5.32 (m, 1H), 4.30 - 4.47 (m, 1H), 4.10 - 4.15 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.80 (bs, 9H)

523	(300 MHz DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.08 (s, 1H), 7.15-7.44 (m, 3H), 7.00-6.79 (m, 2H), 6.10 - 6.21 (m, 1H), 5.36 - 5.43 (m, 1H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 4H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.80 (bs, 9H)
524	(300 MHz DMSO-d ₆ , ppm): δ 9.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.5, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.68 (s, 9H)
525	300 MHz DMSO-d ₆ , ppm): δ 9.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.94-6.90(m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.68 (s, 9H)
526	(300 MHz DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.31 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.26-6.79 (m, 5H), 5.41 (bss, 1H), 4.36 (bs, 2H), 2.55 (bs, 3H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.80 (bs, 9H)
571	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.11 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.97-6.85(m, 4H), 6.12-6.10 (m, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.27-2.21(m, 1H), 1.78 (s, 9H)
572	(400 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 8.21 (s, 1H), 7.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.28 (bt, J = 3.6 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.75 (s, 9H)
573	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.11 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.09-6.08 (m, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.75 (s, 9H)
574	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.79 (s, 9H)
A472	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 9.02 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.90 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 1.84 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.73 Hz, 1H), 7.17 (t, J =

[0746]

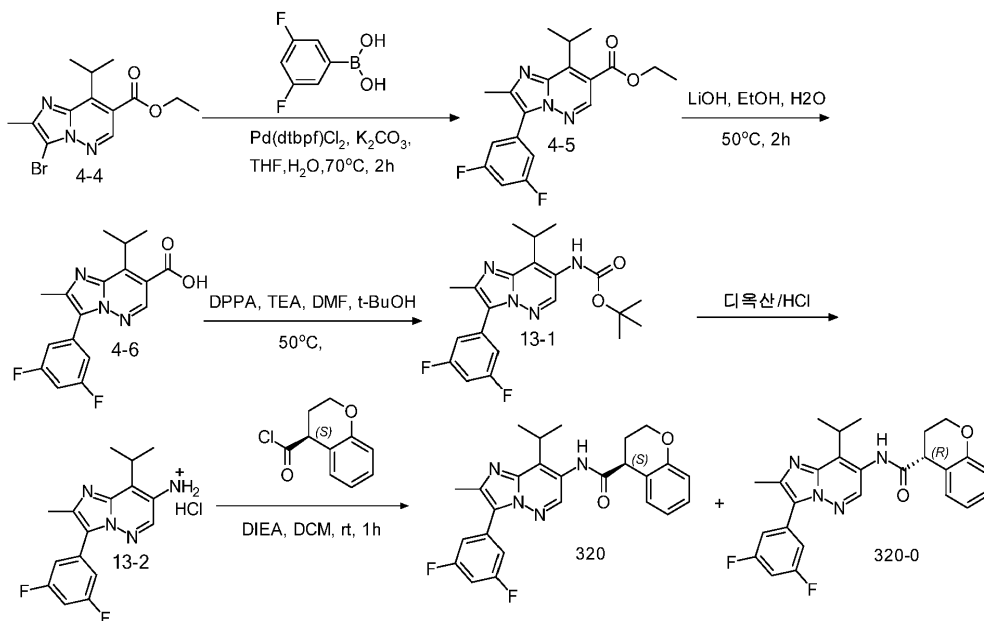
	7.71 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.26 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 2.52 - 2.58 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.23 - 1.61 (m, 12H)
--	---

[0747]

[0748]

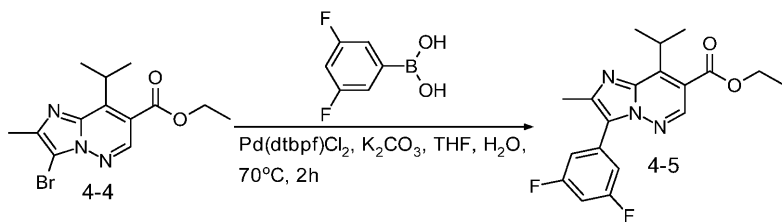
제조예 8: 하기 화합물은 하기 모식도 13 에서 나타낸 방법을 채택하여 합성될 수 있다: 320, 320-0, 513, 513-0, 514, 514-0.

[0749] 모식도 13



[0750]

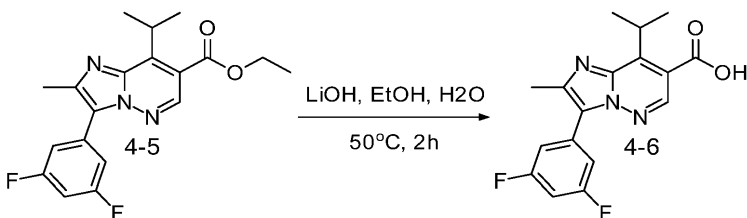
[0751] 1. 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-5) 의 합성



[0752]

[0753] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5.0 mL), H₂O (1.0 mL, 0.06 mmol, 0.18 당량), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4, 100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), 3,5-디플루오로페닐보론산 (145.0 mg, 0.9 mmol, 3.0 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (20.0 mg, 0.03 mmol, 0.1 당량), K₂CO₃ (85.0 mg, 0.6 mmol, 2.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 70°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:6) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 90 mg (81.7%) 의 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-5) 가 백색 고체로서 발생하였다.

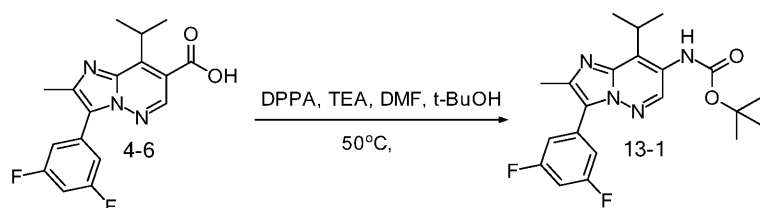
[0754] 2.3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (4-6) 의 합성



[0755]

[0756] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, H₂O (1.0 mL), EtOH (5.0 mL), 에틸 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-5, 90.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 당량), LiOH (60.0 mg, 2.5 mmol, 10.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. HCl (6 mol/L) 을 이용하여 pH 를 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 70 mg (84.4%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (4-6) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0757] 3.tert-부틸 N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]카르바메이트 (13-1) 의 합성



[0758]

[0759] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (1.0 mL, 0.01 mmol, 0.06 당량), t-BuOH (1.0 mL, 0.01 mmol, 0.06 당량), 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (4-6, 70.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), DPPA (70.0 mg, 0.25 mmol, 1.2 당량), TEA (24.0 mg, 0.2 mmol, 1.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 3 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=90:10, 15 분 내에 H₂O:ACN=20:80 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 65 mg (76.4%) 의 tert-부틸 N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]카르바메이트 (13-1) 가 백색 고체로서 발생하였다.

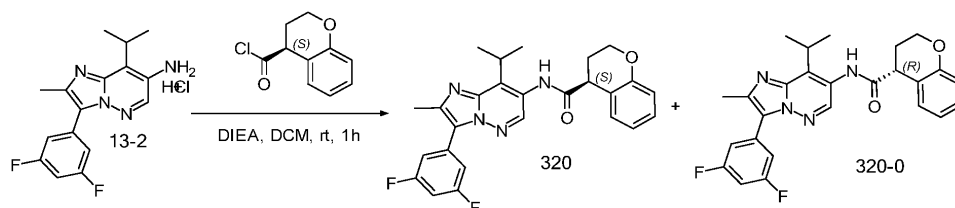
[0760] 4.3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-아민 (13-2) 의 합성



[0761]

[0762] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,4-디옥산 (4M, 5.00 mL) 중 HCl (기체), tert-부틸 N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]카르바메이트 (13-1, 65.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 40°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 이것으로, 40 mg (81.9%) 의 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-아민 (13-2) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0763] 5. (4S)-N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-카르복사미드 및 (4R)-N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-카르복사미드 (320 및 320-0) 의 합성



[0764]

[0765] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (2.0 mL), 3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-아민 (13-2, 25.0 mg, 0.08 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-카르보닐 클로라이드 (50.0 mg, 0.2 mmol, 3.0 당량), DIEA (0.5 mg, 0.004 mmol, 0.05 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:CAN=50:50, 20 분 내에 H₂O:CAN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 9.3 mg (24.3%) 의 (4S)-N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-카르복사미드 (320) 가 백색 고체로서, 그리고 11 mg (26.0%) 의 (4R)-N-[3-(3,5-디플루오로페닐)-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-카르복사미드 (320-0) 가 발생하였다. 320 에 대한 ¹H

NMR:

(300 MHz 클로로포름-d, ppm): δ

8.93 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 6H)

320-0 에 대한 ^1H NMR:

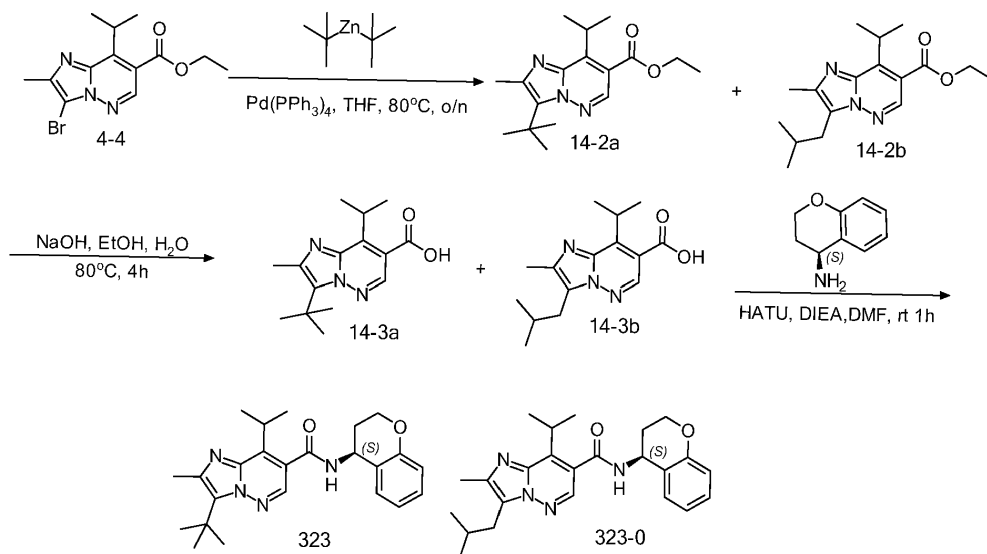
(300 MHz

클로로포름-d, ppm): δ 8.94 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.94-6.82 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 6H).

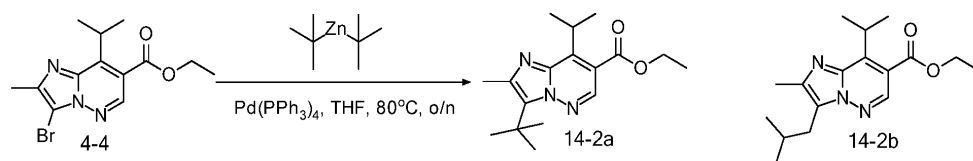
화합물	^1H NMR 스펙트럼
514	(300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.68 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (bs, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 6H)

제조예 9: 화합물 323 및 323-0 는 하기 모식도 14 에 나타난 방법에 따라 합성될 수 있다.

모식도 14



1. 에틸 3-tert-부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (14-2a) 및 에틸 3-이소부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (14-2b) 의 합성



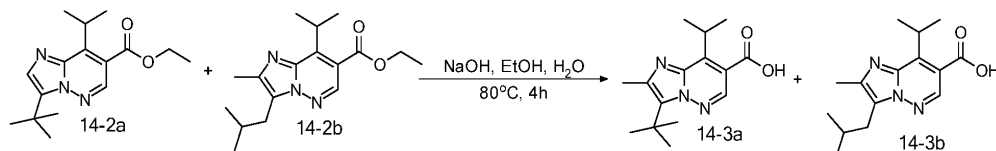
8-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (3.0 mL), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4, 100.0 mg, 0.3 mmol, 1.00 당량), 디-tert-부틸아연 (4.0 mL, 2.0 mmol, 6.5 당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40.0 mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 80°C 에서 교반하였다.

생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4) 로 실리카 겔 컬럼에 적

용하였다. 이것으로, 20 mg (혼합물)의 에틸 3-tert-부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (14-2a) 및 에틸 3-이소부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (14-2b)가 백색 고체로서 발생하였다.

[0776]

2,3-tert-부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (14-3a) 및 3-이소부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (14-3b)의 합성



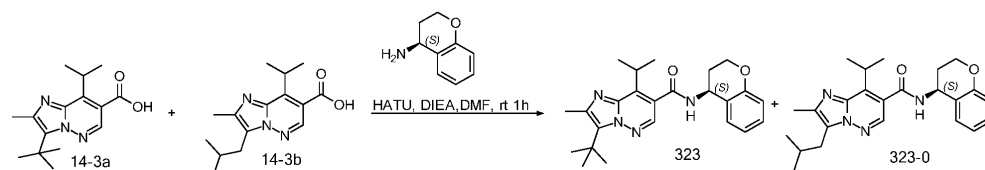
[0777]

[0778]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, H₂O (1.0 mL), EtOH (5.0 mL), 에틸 3-tert-부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 및 3-이소부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트의 혼합물 (14-2a 및 14-2b의 믹스, 20.0 mg, 0.06 mmol, 1.00 당량), NaOH (40.0 mg, 1.00 mmol, 15.2 당량)를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80°C에서 교반하였다. HCl (6 mol/L)을 사용하여 pH를 4로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 12 mg (혼합물)의 3-tert-부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (14-3a) 및 3-이소부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (14-3b)가 백색 고체로서 발생하였다.

[0779]

3,3-tert-부틸-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (323) 및 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸-3-(2-메틸프로필)-8-(프로판-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (323-0)의 합성



[0780]

[0781]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (1.0 mL, 12.9 mmol, 237.2 당량), 3-tert-부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 및 3-이소부틸-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산의 혼합물 (14-3a 및 14-3b의 믹스, 15.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (10.0 mg, 0.06 mmol, 1.2 당량), HATU (35.0 mg, 0.09 mmol, 1.7 당량), DIEA (17.0 mg, 0.1 mmol, 2.4 당량)를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=50:50, 20 분 내에 H₂O:ACN=10:90로 증가; 검출기, 254 nm. 생성물을 수득하였다. 이것으로, 2.2 mg (9.9%)의 3-tert-부틸-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (323)가 백색 고체로서, 그리고 5 mg (21%)의 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-2-메틸-3-(2-메틸프로필)-8-(프로판-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (323-0)가 발생하였다. 323에 대한 ¹H NMR:

(300 MHz 클로로포름-d, ppm): δ 8.22 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.11-5.90 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50-2.30 (s, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 6H), 1.55 (s, 9H)

[0782]

[0783] 323-0 에 대한 ¹H NMR:

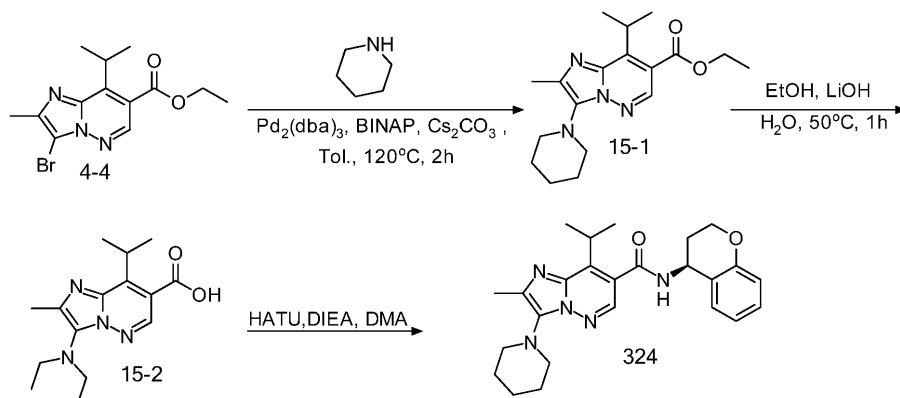
(300 MHz 클로로포름-d, ppm): δ 8.24 (s, 1H), 7.40-7.31

(m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.10 (brs, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.80 (brs, 1H), 2.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.60 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0784]

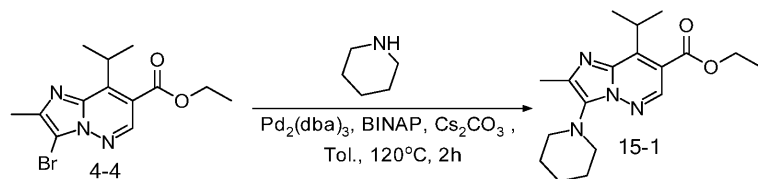
[0785] **제조예 10:** 화합물 324 는 하기 나타낸 모식도 15 에서 나타낸 방법에 의해 합성될 수 있다. 유사하게, 화합물 325, 369, 372-0, 373 은 당업자에 의해 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0786] **모식도 15**



[0787]

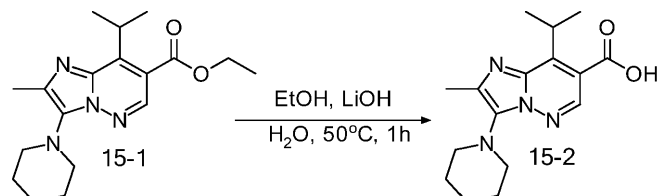
[0788] **1. 에틸 8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (15-1) 의 합성**



[0789]

[0790] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, 톨루엔 (2.0 mL), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4, 70.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), 피페리딘 (120.0 mg, 1.4 mmol, 6.6 당량), Pd₂(dba)₃ (35.0 mg, 0.04 mmol, 0.2 당량), BINAP (38.0 mg, 0.06 mmol, 0.3 당량), Cs₂CO₃ (200.0 mg, 0.6 mmol, 2.9 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 120°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 60 mg (84.6%) 의 에틸 8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (15-1) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0791] **2.8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (15-2) 의 합성**



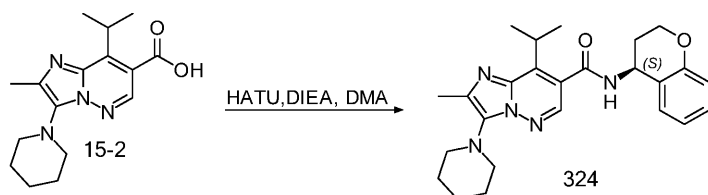
[0792]

[0793] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, i-PrOH (1.0 mL, 0.02 mmol), THF (1.0 mL), H₂O (1.0 mL), 에틸 8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (15-1, 70.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), LiOH·H₂O (30.0 mg, 0.7 mmol, 3.4 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. HCl (6 mol/L) 를 사용하여 pH 를 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 60 mg (93.7%) 의

8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (15-2) 이 황색 고체로서 발생하였다.

[0794]

3.N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (324) 의 합성



[0795]

[0796]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMA (3.0 mL), 8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (15-2, 60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (44.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 당량), HATU (113.0 mg, 0.3 mmol, 1.5 당량), DIEA (51.0 mg, 0.4 mmol, 2.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:CAN=50:50, 20 분 내에 H₂O:CAN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 36.4 mg (42.3%) 의 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-(피페리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (324) 가 황색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.19 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.65-1.58 (m, 8H).

[0797]

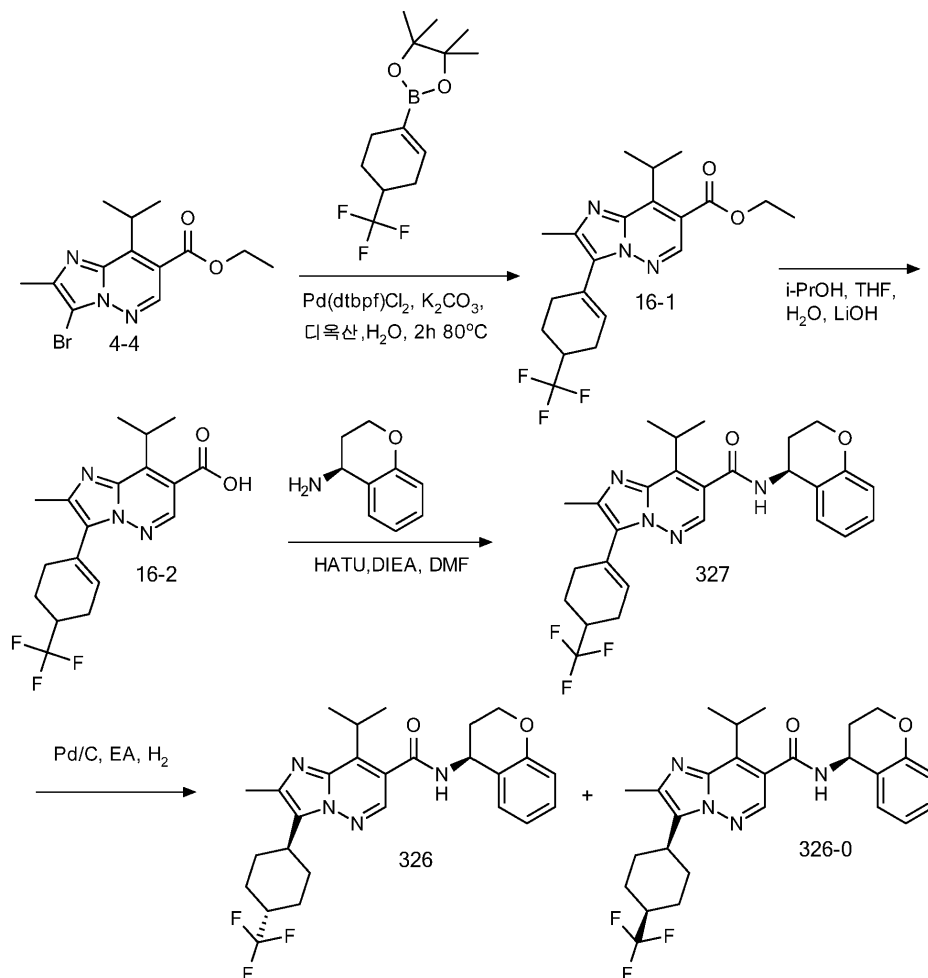
화합물	¹ H NMR 스펙트럼
325	(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.20 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.15-6.00 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.49-2.32 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H)
369	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.73 (brs, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.40 (m, 11H)
372-0	(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.20 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.62 (t, J = 7.2 Hz, 6H)
373	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 6H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 0.14 (s, 6H)

[0798]

[0799]

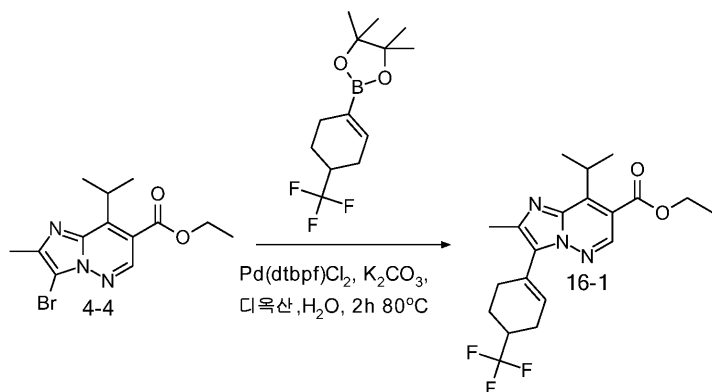
제조예 11: 화합물 327, 326, 326-0, 365, 370, 371 은 하기 모식도 16 에서 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0800] 모식도 16



[0801]

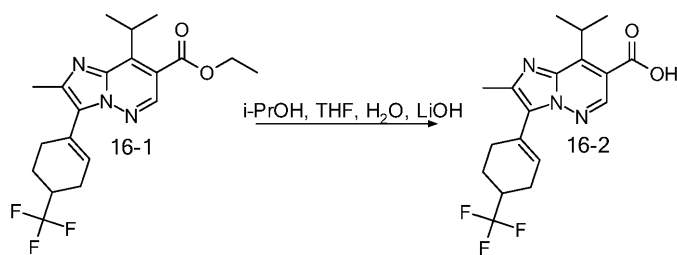
[0802] 1. 에틸 8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (16-1) 의 합성



[0803]

[0804] 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, 디옥산 (2.0 mL), H₂O (0.4 mL), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4, 100.00 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), 4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일보론산 (120.0 mg, 0.6 mmol, 2.0 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (20.0 mg, 0.03 mmol, 0.1 당량), K₂CO₃ (100.0 mg, 0.7 mmol, 2.4 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 110 mg (90.7%) 의 에틸 8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (16-1) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0805] 2,8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (16-2) 의 합성

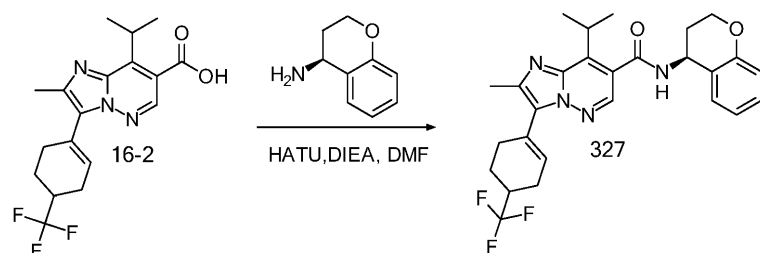


[0806]

[0807] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, i-PrOH (2.0 mL), THF (2.0 mL), H₂O (1.0 mL), 에틸 8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (16-1, 110.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), LiOH (70.0 mg, 2.9 mmol, 10.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 50℃ 에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 HCl (6 mol/L) 로 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 90 mg (88.0%) 의 8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (16-2) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0808]

3.N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (327) 의 합성



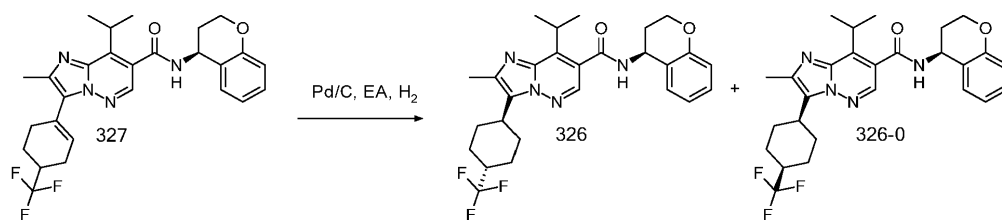
[0809]

[0810] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (5.0 mL), 8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (16-2, 130.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (79.2 mg, 0.5 mmol, 1.5 당량), HATU (200.5 mg, 0.5 mmol, 1.5 당량), DIEA (137.2 mg, 1.0 mmol, 3.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=50:50, 20 분 내에 H₂O:ACN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 130 mg (73.7%) 의 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (327) 가 백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.20 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.10-6.84 (m, 2H), 6.15-5.90 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.29-2.13 (m, 3H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0811]

[0812] 4.N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-[(1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥실]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 및 N-((S)-크로만-4-일)-8-이소프로필-2-메틸-3-((1s,4R)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (326 및 326-0) 의 합성



50-mL 둥근 바닥 플라스크에, EA (5.0 mL), N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸)시클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (327, 50.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 당량), 수성 Pd/C (50.0 mg) 를 넣었다. 여기에 상기 H₂(g) 를 실온에서 도입하였다. 생성

용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 걸러내었다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다.

미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=50:50, 20 분 내에 H₂O:ACN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 라세미 생성물을 컬럼:

XA-YMC 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm, 3um; 이동상 A/ 이동상 B: n-헥산/EtOH=70/30; 유량: 1 mL/분; 구배: 10 분 내에 30B → 30 B; 254 nm; 주입 부피: 1 ml 에 의해 정제하였다. 이것으로, 19.3 mg (38.4%) 의 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸-3-[(1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥실]이미다조

[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드가 백색 고체로서, 그리고 8.0 mg (15.8%) 의 N-((S)-크로만-4-일)-8-이소프로필-2-메틸-3-((1s,4R)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드가 백색 고체로

서 (326 및 326-0) 발생하였다. 입체화학적 묘사가 추정된다. 326 에 대한 ¹H NMR 스펙트럼:

(300 MHz

클로로포름-d, ppm): δ 8.23 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.07 (brs, 1H), 5.44-5.34 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.45-2.15 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

326-0 에 대한 ¹H NMR 스펙트럼:

(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.17

(s, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15-5.90 (m, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H),

3.30-3.10 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 6H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.50-1.45 (m, 1H).

화합물	¹ H NMR 스펙트럼
365	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.25 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.33 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H)
370	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.25 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.80 (brs, 1H), 3.63-3.47 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.60-2.15 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.62 (t, J = 6.6 Hz, 6H)
371	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.22 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.07-6.05 (m, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.54-2.22 (m, 6H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.62 (t, J = 6.9 Hz, 6H)

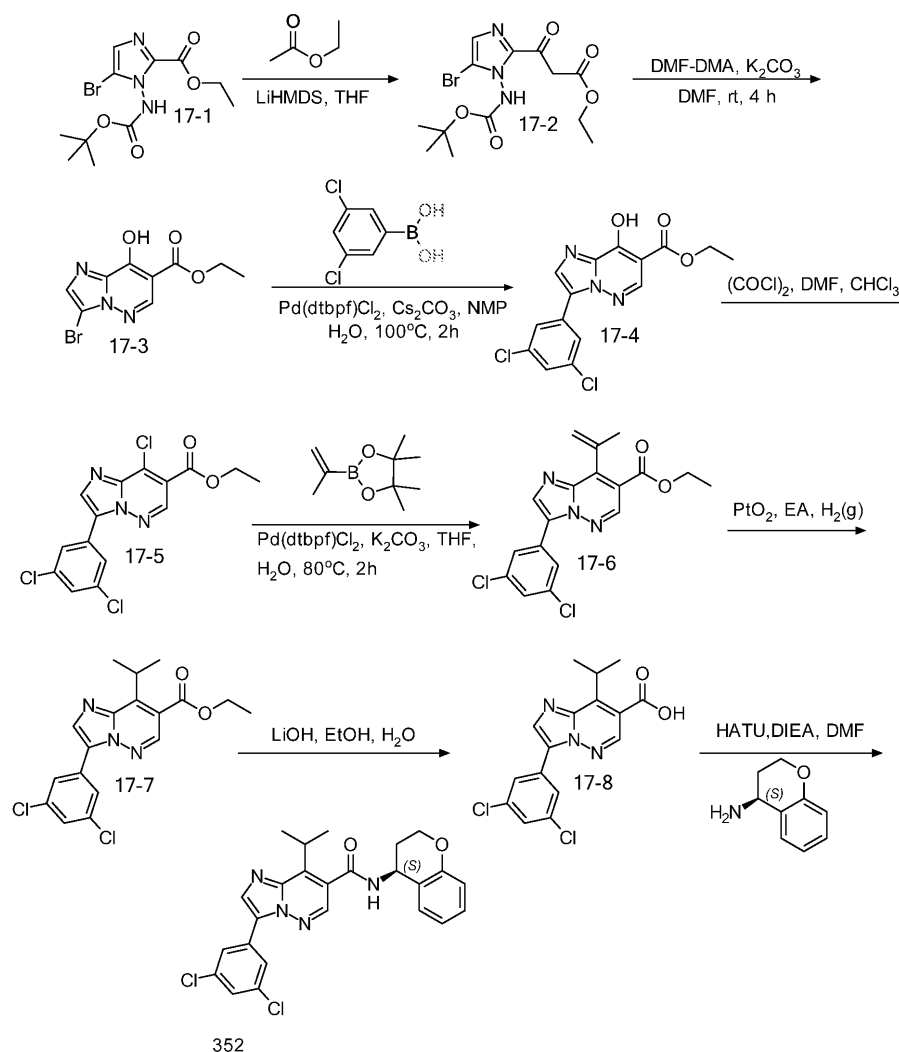
[0819]

[0820]

제조예 12: 화합물 352 를 하기 모식도 17 에서 나타낸 방법에 따라 제조하였다:

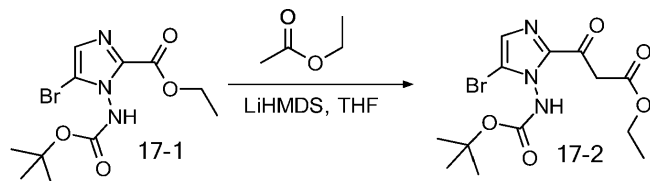
[0821]

모식도 17



[0822]

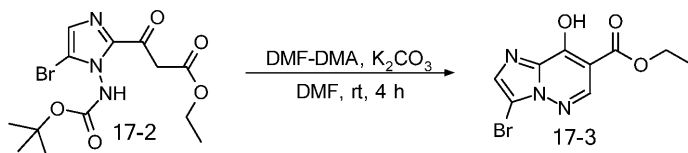
[0823] 1. 에틸 3-[5-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로판오에이트 (17-2) 의 합성



[0824]

[0825] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (85.0 g, 1178.8 mmol, 26.3 당량), 에틸 5-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (17-1, 15.0 g, 44.9 mmol, 1.0 당량), 에틸 아세테이트 (50.0 g, 567.5 mmol, 12.6 당량) 를 넣었다. 이후, t-BuOK (500 mL) 를 0℃ 에서 부분량으로 첨가하였다. 생성 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 NH₄Cl (aq) 을 첨가하여 킨칭하였다. 생성 용액을 3x200 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 13 g (77.0%) 의 에틸 3-[5-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로판오에이트 (17-2) 가 무색 오일로서 발생하였다.

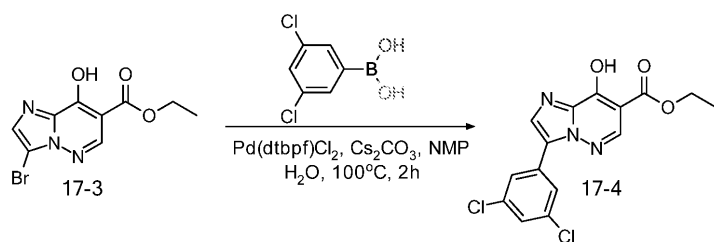
[0826] 2. 에틸 3-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-3) 의 합성



[0827]

[0828] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (100.0 mL, 1573.0 mmol, 59.2 당량), 에틸 3-[5-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로판오에이트 (17-2, 10.0 g, 26.6 mmol, 1.0 당량), DMF-DMA (9.0 g, 75.5 mmol, 2.8 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 40℃ 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 물/얼음을 첨가하여 킨칭하였다. 생성 용액을 2x100 mL 의 MTBE 로 추출하고, 수성 층을 조합하였다. 용액의 pH 값을 HCl (4 mol/L) 을 사용하여 4 로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것으로, 5 g (65.7%) 의 에틸 3-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-3) 가 백색 고체로서 발생하였다.

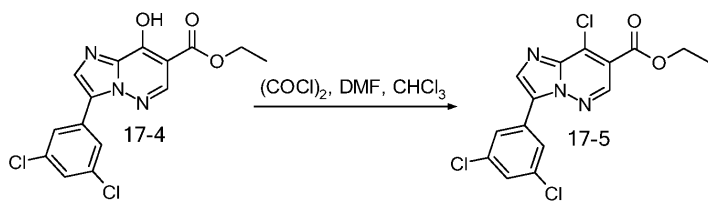
[0829] 3. 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-4) 의 합성



[0830]

[0831] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, H₂O (1.0 mL), NMP (5.0 mL), 에틸 3-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-3, 400.0 mg, 1.398 mmol, 1.0 당량), 3,5-디클로로페닐보론산 (320.1 mg, 1.7 mmol, 1.2 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (70.0 mg, 0.1 mmol, 0.08 당량), Cs₂CO₃ (1.2 g, 3.7 mmol, 2.6 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 100℃ 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 5 mL H₂O 를 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것으로, 300 mg (미정제물) 의 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-4) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0832] 4. 에틸 8-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-5) 의 합성

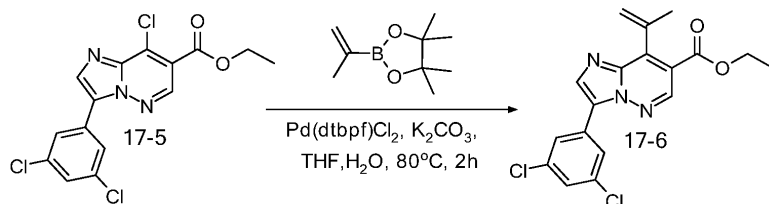


[0833]

[0834] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, CHCl_3 (5.0 mL, 0.04 mmol, 0.07 당량), DMF (15.0 mg, 0.2 mmol, 0.4 당량), 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-4, 200.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 당량), $(\text{COCl})_2$ (400.0 mg, 3.1 mmol, 5.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 22 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 생성 혼합물을 10x10 mL 의 $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}=1:1$ 로 세척하였다.

고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것으로, 110 mg (52.3%) 의 에틸 8-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-5) 가 황색 고체로서 발생하였다.

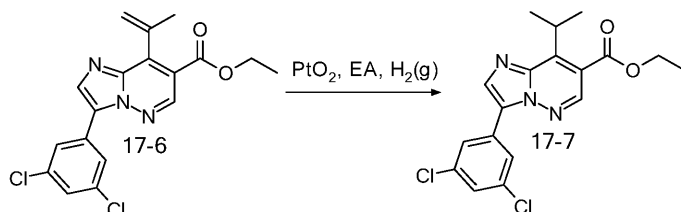
[0835] 5. 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-6) 의 합성



[0836]

[0837] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, H_2O (1.00 mL, 55.5 mmol, 187.0 당량), THF (5.0 mL, 61.7 mmol, 207.9 당량), 에틸 8-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-5, 110.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보로란 (72.0 mg, 0.43 mmol, 1.4 당량), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (40.0 mg, 0.06 mmol, 0.2 당량), K_2CO_3 (160.0 mg, 1.2 mmol, 3.9 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 80 mg (71.6%) 의 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-6) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0838] 6. 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-7) 의 합성

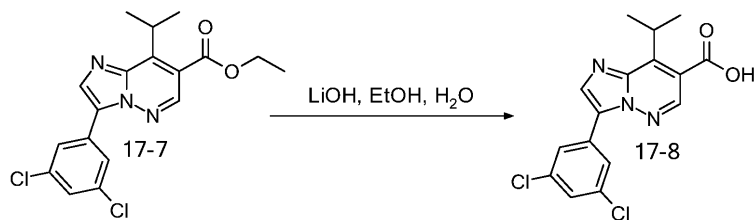


[0839]

[0840] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, EA (5.0 mL), 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로프-1-엔-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-6, 80.0 mg, 0.21mmol, 1.0 당량), PtO_2 (40.0 mg, 0.2 mmol, 0.8 당량) 를 넣었다. 여기에 상기 $\text{H}_2(\text{g})$ 를 벌룬으로 도입하였다. 생성 용액을 1 시간 동안 50°C 에서 교반하였다.

고체를 여과에 의해 수집하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 이것으로, 60 mg 의 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-7) 가 황색 고체로서 발생하였다.

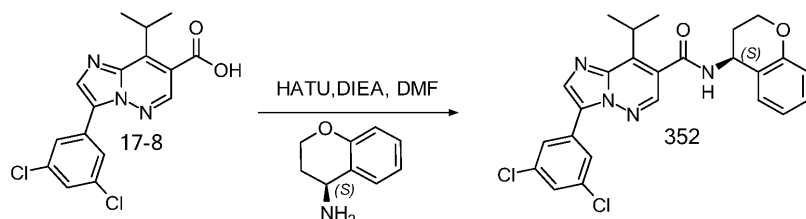
[0841] 7.3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (17-8) 의 합성



[0842]

[0843] 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (2.0 mL), H₂O (0.50 mL), 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-7, 60.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), LiOH (30.0 mg, 1.2 mmol, 7.9 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 50℃ 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 물/얼음을 첨가하여 켄칭하였다. 용액의 pH 값을 HCl (6 mol/L) 을 사용하여 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 40 mg (72.0%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (17-8) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0844] 8.3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (352) 의 합성



[0845]

[0846] 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (4.0 mL), 3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (17-8, 40.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (22.0 mg, 0.15 mmol, 1.3 당량), HATU (70.0 mg, 0.2 mmol, 1.6 당량), DIEA (46.0 mg, 0.4 mmol, 3.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=50:50, 20 분 내에 H₂O:ACN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 15.9 mg (28.9%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (352) 가 백색 고체로서 발생하였다.

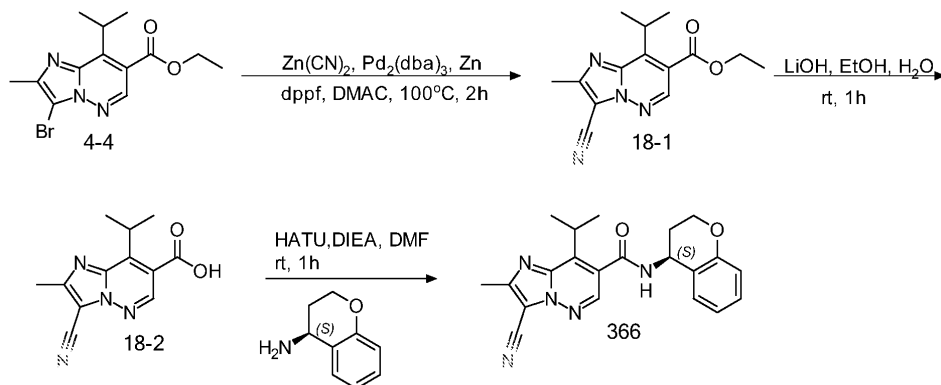
(300 MHz, 클로로포름-d, ppm): δ 8.41 (s, 1H),

8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 6H).

[0847]

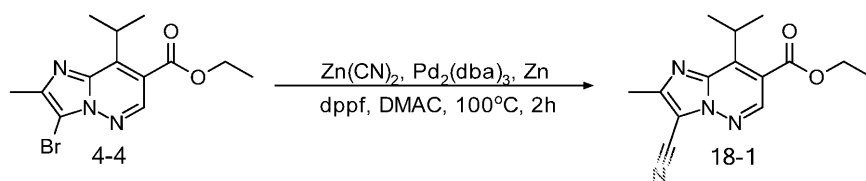
[0848] 제조예 13: 화합물 366 을 하기 나타낸 모식도 18 에 따라 제조하였다:

[0849] 모식도 18



[0850]

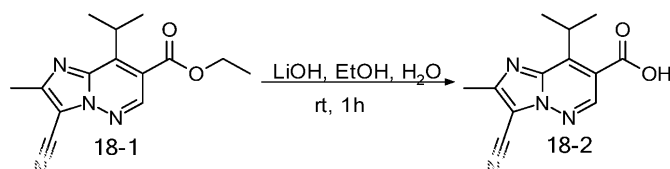
[0851] 1. 에틸 3-시아노-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트의 합성



[0852]

[0853] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 20-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMAC (5.0 mL), 에틸 3-브로모-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (4-4, 100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), dppf (59.3 mg, 0.1 mmol, 0.3 당량), Zn(CN)₂ (100.1 mg, 0.8 mmol, 2.8 당량), Pd₂(dba)₃ (50.5 mg, 0.05 mmol, 0.2 당량), Zn (100.1 mg, 1.5 mmol, 5.0 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 100℃ 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥스 에테르 (1:5) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 40 mg (47.9%) 의 에틸 3-시아노-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (18-1) 가 황색 오일로서 발생하였다.

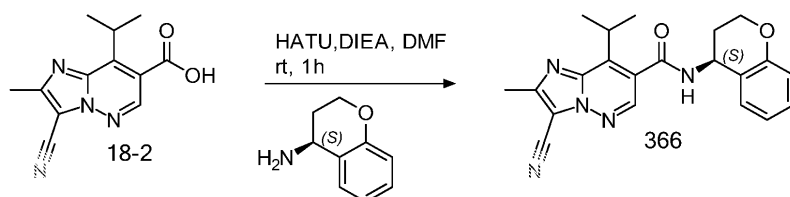
[0854] 2.3-시아노-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (18-2) 의 합성



[0855]

[0856] 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (1.0 mL), H₂O (0.5 mL), 에틸 3-시아노-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (18-1, 40.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 당량), LiOH (30.0 mg, 1.2 mmol, 8.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 HCl (4 mol/L) 을 사용하여 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 25 mg (69.7%) 의 3-시아노-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (18-2) 이 황색 오일로서 발생하였다.

[0857] 3.3-시아노-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (366) 의 합성



[0858]

[0859]

8-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (2 mL), 3-시아노-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (18-2, 25.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (16.9 mg, 0.1 mmol, 1.1 당량), HATU (47.0 mg, 0.1mmol, 1.21 당량), DIEA (28.0 mg, 0.2 mmol, 2.1 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=70:30, 20 분 내에 H₂O:ACN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 16.5 mg (42.9%) 의 3-시아노-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (366) 가 백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.35 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H),

6.97-6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 6H).

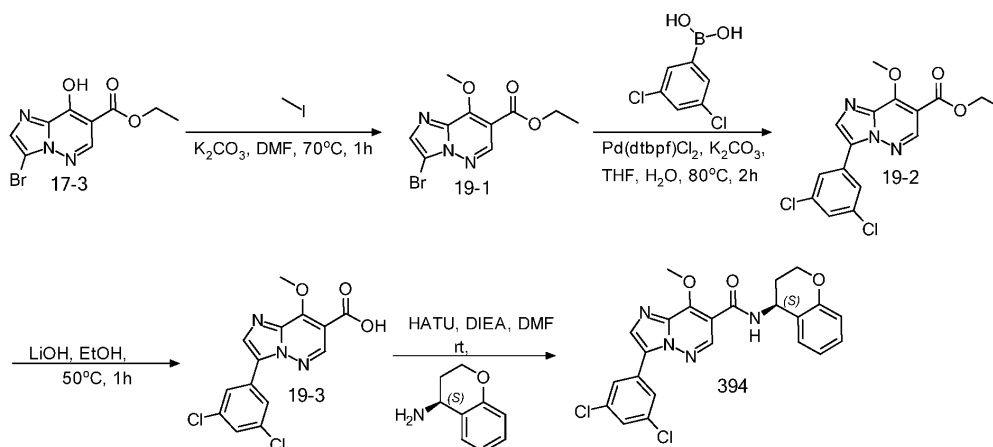
[0860]

[0861]

제조예 14: 화합물 394, 397-0, 395 및 398 은 하기 나타낸 모식도 19 에 따라 합성될 수 있다:

[0862]

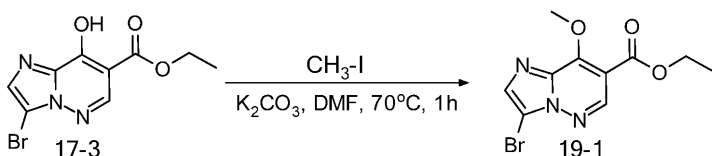
모식도 19



[0863]

[0864]

1. 메틸 3-브로모-8-에톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (19-1) 의 합성

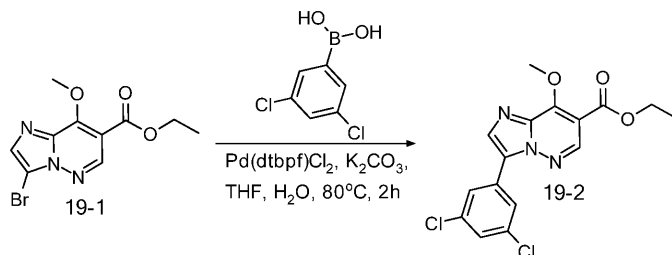


[0865]

[0866]

40-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (5.0 mL), 에틸 3-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-3, 150.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 당량), 메틸 요오다이드 (200.0 mg, 1.3 mmol, 2.4 당량), K₂CO₃ (210.0 mg, 1.5 mmol, 2.9 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 70°C 에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=90:10, 15 분 내에 H₂O:ACN=40:60 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 80 mg (48.6%) 의 메틸 3-브로모-8-에톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (19-1) 가 백색 고체로서 발생하였다.

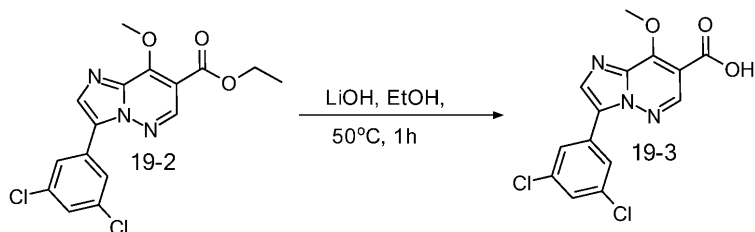
[0867] 2. 메틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-에톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (19-2) 의 합성



[0868]

[0869] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (5.0 mL), H₂O (1.0 mL), 메틸 3-브로모-8-에톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (19-1, 80.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 당량), 3,5-디클로로페닐보론산 (56.0 mg, 0.3 mmol, 1.1 당량), Pd(dtbpf)Cl₂ (30.0 mg, 0.05 mmol, 0.2 당량), K₂CO₃ (100.0 mg, 0.7 mmol, 2.8 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 20 mg (20.6%) 의 메틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-에톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (19-2) 가 백색 고체로서 발생하였다.

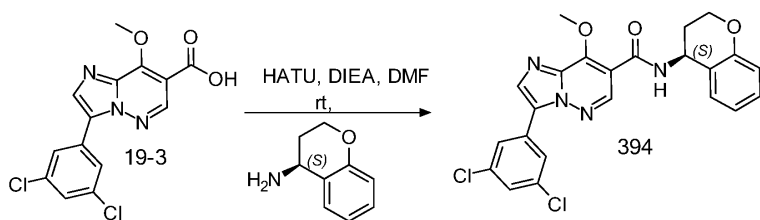
[0870] 3.3-(3,5-디클로로페닐)-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (19-3) 의 합성



[0871]

[0872] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (5.0 mL), H₂O (2.0 mL), 메틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (19-2, 70.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), LiOH (40.0 mg, 1.7 mmol, 8.7 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 HCl (4 mol/L) 을 사용하여 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 40 mg (61.9%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (19-3) 이 백색 고체로서 발생하였다.

[0873] 4.3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (394) 의 합성



[0874]

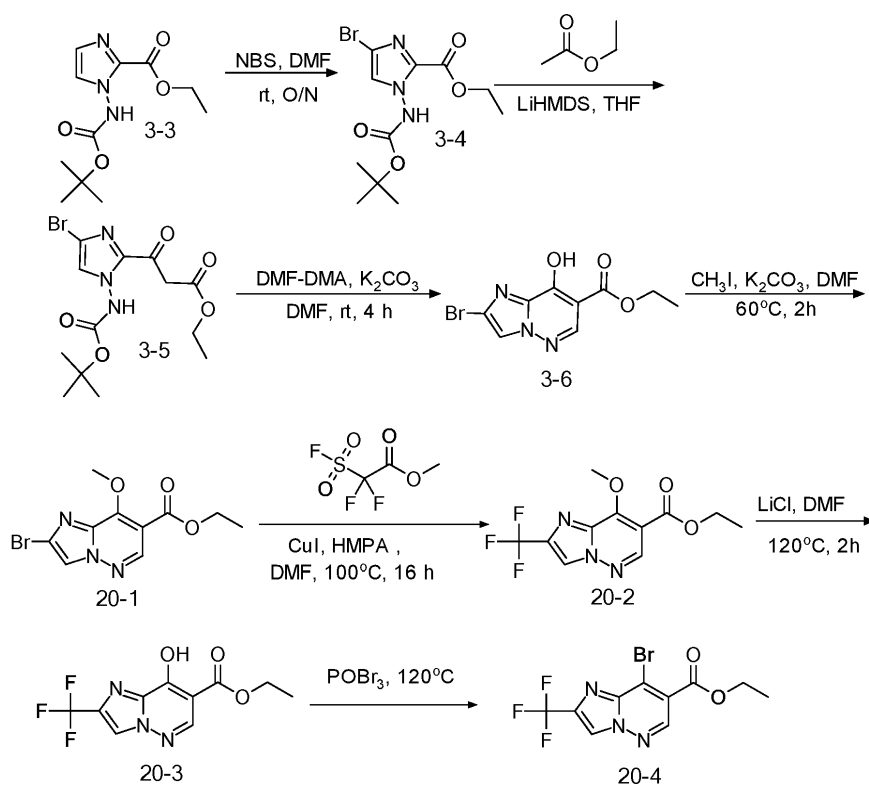
[0875] 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (3.0 mL), 3-(3,5-디클로로페닐)-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 19-3, (40.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (19.5 mg, 0.1 mmol, 1.1 당량), HATU (75.1 mg, 0.2 mmol, 1.7 당량), DIEA (35.9 mg, 0.3 mmol, 2.3 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:CAN=70:30, 20 분 내에 H₂O:CAN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 이것으로, 12 mg (21.6%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (394) 가 백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 10.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 5.48-5.46 (m, 1H), 4.46 (s, 3H), 4.37-4.29 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H).

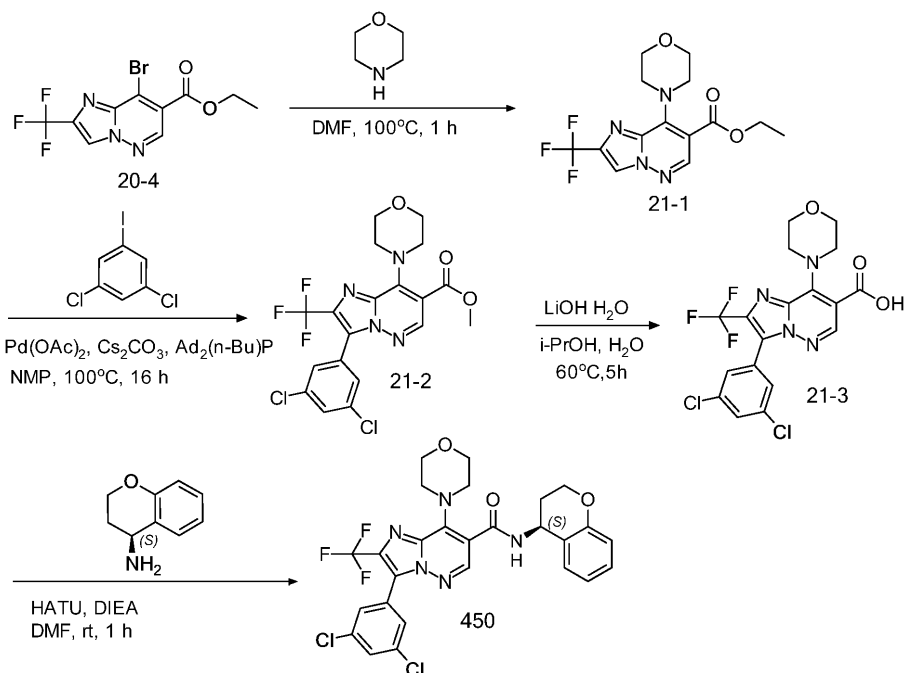
화합물	¹ H NMR 스펙트럼
397-0	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10.1 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H) 7.20-7.15 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.20 - 6.00 (m, 1H), 5.70 - 5.30 (m, 3H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.20 (br, 1H), 2.45-2.20 (m, 2H)
395	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 10.05 (d, J = 15 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 1H) 7.00 - 6.80 (m, 2H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.36-4.15 (m, 2H), 2.25-2.02 (m, 2H)
398	(300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 10.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.24-2.19(m, 1H), 1.64 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

제조예 15: 화합물 450, 451, A408, A409, A421, A422, A460, A461, A462, A463 및 A464 는 하기 나타낸 모식도 20 및 21 에서의 방법을 채택하여 제조될 수 있다:

모식도 20

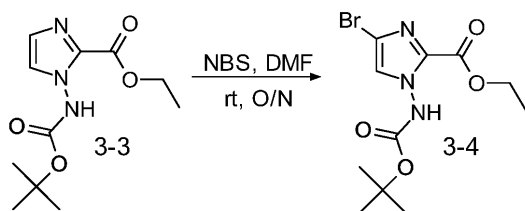


[0881] 모식도 21



[0882]

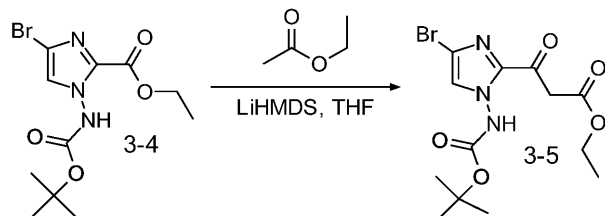
[0883] 1. 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4) 의 합성



[0884]

[0885] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 500-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-3, 20.0 g, 78.4 mmol, 1.0 당량), DMF (200.0 mL) 를 넣었다. 이후, NBS (15.3 g, 86.2 mmol, 1.1 당량) 을 여러 뱃치로 첨가하였다. 생성 용액을 1 박 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 1 L 의 물을 첨가하여 킨칭하였다. 생성 용액을 3x300 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 생성 혼합물을 2x200 mL 의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:8) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 15 g (56.2%) 의 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4) 가 백색 고체로서 발생하였다.

[0886] 2. 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로판오에이트 (3-5) 의 합성

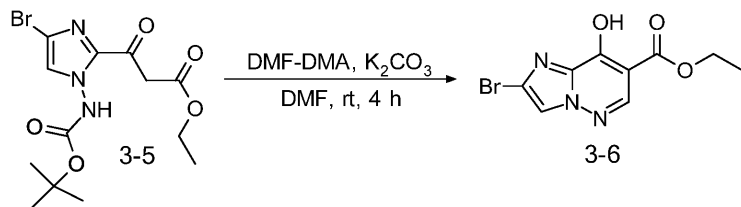


[0887]

[0888] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 1-L 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-카르복실레이트 (3-4, 14 g, 41.9 mmol, 1.0 당량), THF (140.0 mL, 1728.0 mmol, 41.2 당량), 에틸 아세테이트 (18.5 g, 209.5 mmol, 5.0 당량) 를 넣었다. 이후, 0°C 에서 교반하면서 LiHMDS (209.5 mL, 209.5 mmol, 5.0 당량) 를 적가하였다. 생성 용액을 30 분 동안 0°C 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 200 mL 의 포화 NH₄Cl 을 첨가하여 킨칭하였다. 생성 용액을 3x200 mL 의 에틸 아세

테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 생성 혼합물을 1x200 ml 의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 에테르 (1:3) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 11.5 g (65.7%) 의 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5) 가 황색 고체로서 발생하였다.

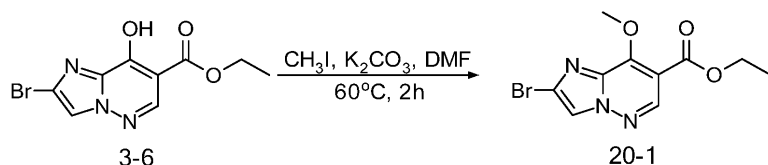
[0889] 3. 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6) 의 합성



[0890]

250-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[4-브로모-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]이미다졸-2-일]-3-옥소프로파노에이트 (3-5, 10.0 g, 26.6 mmol, 1.0 당량), DMF (100.0 mL), K₂CO₃ (3.7 g, 26.6 mmol, 1.0 당량), DMF-DMA (7.9 g, 66.5 mmol, 2.5 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 300 mL 의 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 미정제 생성물을 10 v 의 비율로 ACN 으로부터 재결정화하였다. 이것으로, 7.5 g (98.6%) 의 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6) 가 백색 고체로서 발생하였다.

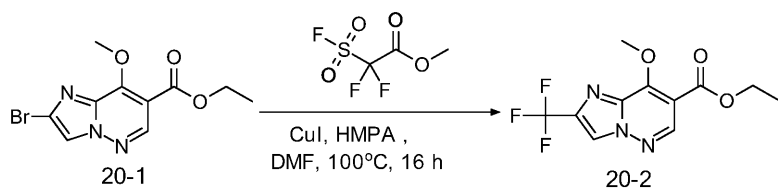
[0892] 4. 에틸 2-브로모-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-1) 의 합성



[0893]

불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 250-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-브로모-8-히드록시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (3-6, 8.0 g, 28.0 mmol, 1.0 당량), DMF (80.0 mL), K₂CO₃ (7.7 g, 55.9 mmol, 2.0 당량), CH₃I (11.9 g, 83.891 mmol, 3.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 60°C 에서 교반하였다. 잔류물을 (25%~45% 8 분 물 중 ACN) 으로 C18 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 2.9 g (34.0%) 의 에틸 2-브로모-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-1) 가 백색 고체로서 발생하였다.

[0895] 5. 에틸 8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-2) 의 합성

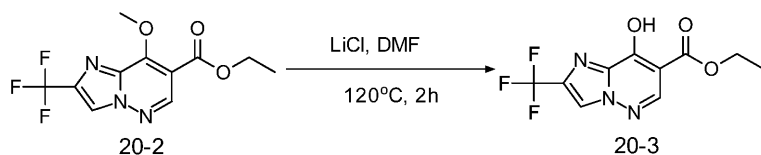


[0896]

불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 에틸 2-브로모-8-메톡시이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-1, 300.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 당량), DMF (6.0 mL), 메틸 2,2-디플루오로-2-술포아세테이트 (960.2 mg, 5.0 mmol, 5.0 당량), HMPA (895.7 mg, 5.0 mmol, 5.0 당량), CuI (761.5 mg, 4.0 mmol, 4.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 16 시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 고체를 걸러내었다. 잔류물을 (25%~45% 8 분 H₂O 중 ACN (0.1% TFA)) 으로 C18 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 170 mg (56.6%) 의 에틸 8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-2) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0897]

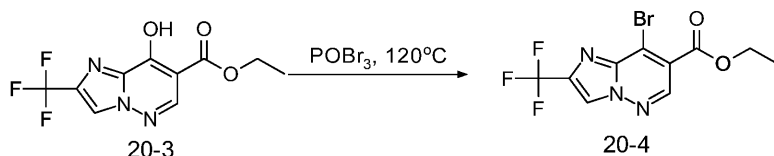
[0898] 6. 에틸 8-히드록시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-3)의 합성



[0899]

[0900] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 에틸 8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-2, 1.8 g, 6.2 mmol, 1.0 당량), LiCl (2.6 g, 62.2 mmol, 10.0 당량), DMF (18.0 mL)를 넣었다. 생성 용액을 2 시간 동안 120°C에서 교반하였다. 잔류물을 (75%~83% 8 분 H₂O 중 ACN (0.1% TFA))으로 C18 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 900 mg (52.5%)의 에틸 8-히드록시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-3)가 황색 고체로서 발생하였다.

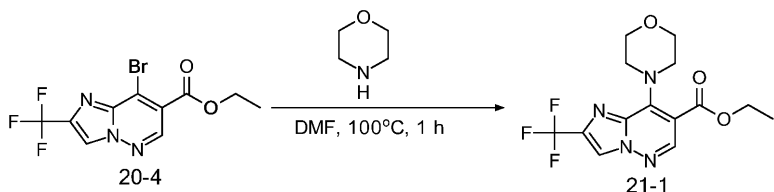
[0901] 7. 에틸 8-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-4)의 합성



[0902]

[0903] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 40-mL 바이알에, 에틸 8-히드록시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-3, 400.0 mg, 1.4 mmol, 1.0 당량), POBr₃ (3333.7 mg, 11.6 mmol, 8.0 당량)을 넣었다. 생성 용액을 30 분 동안 120°C에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 10 mL의 물/얼음을 첨가하여 킨칭하였다. 용액의 pH 값을 Na₂CO₃을 사용하여 8로 조정하였다. 생성 용액을 3x10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하였다. 생성 혼합물을 1x20 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 농축하였다. 이것으로, 520 mg (97.3%)의 에틸 8-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-4)가 황색 고체로서 발생하였다.

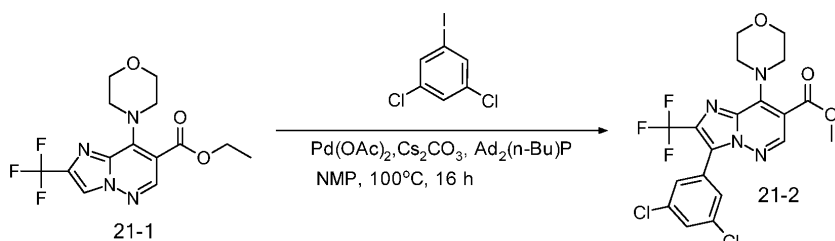
[0904] 8. 에틸 8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (21-1)의 합성



[0905]

[0906] 8-mL 바이알에, 에틸 8-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (20-4, 150.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 당량), DMF (1.5 mL), 모르폴린 (193.3 mg, 2.2 mmol, 5.0 당량)을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 100°C에서 교반하였다. 잔류물을 (80%~90% 6 분 H₂O 중 ACN (0.1% FA))으로 C18 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 110 mg (72.0%)의 에틸 8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (21-1)가 백색 고체로서 발생하였다.

[0907] 9. 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (21-2)의 합성

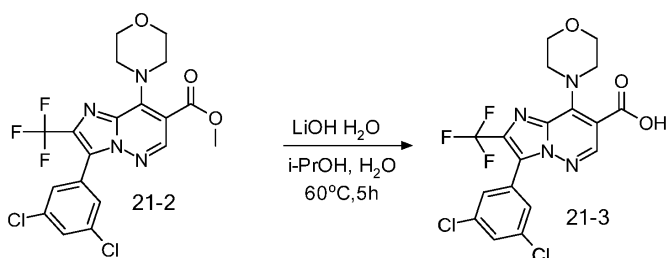


[0908]

[0909] 불활성 분위기의 질소로 퍼징되고 유지된 8-mL 바이알에, 에틸 8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다

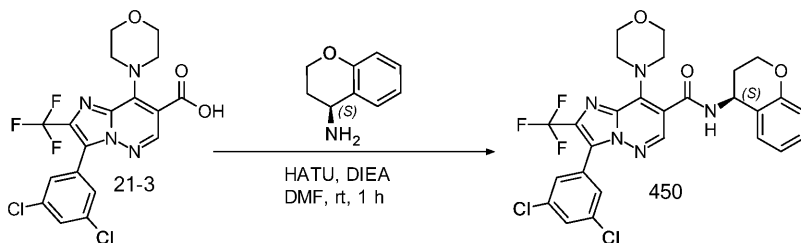
조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (21-1, 90.00 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량), NMP (1.8 mL), 1,3-디클로로-5-요오도벤젠 (214.0 mg, 0.8 mmol, 3.0 당량), Cs₂CO₃ (170.3 mg, 0.5 mmol, 2.0 당량), Pd(AcO)₂ (11.7 mg, 0.05 mmol, 0.2 당량), Ad₂(n-Bu)P (28.0 mg, 0.08 mmol, 0.3 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 밤새 100℃ 에서 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5) 로 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 110 mg (72.2%) 의 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (21-2) 가 백색 고체로서 발생하였다.

10.3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (21-3) 의 합성



8-mL 바이알에, 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (21-2, 110.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), i-PrOH (2.1 mL), H₂O (0.7 mL), LiOH·H₂O (75.4 mg, 1.8 mmol, 8.0 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 5 시간 동안 60℃ 에서 교반하였다. 잔류물을 (80%~90% 6 분 H₂O 중 ACN (0.1% FA)) 으로 C18 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 70 mg (65.3%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (21-3) 이 백색 고체로서 발생하였다.

11.3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (450) 의 합성



8-mL 바이알에, 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (21-3, 66.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), DMF (2.0 mL), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (32.0 mg, 0.2 mmol, 1.5 당량), DIEA (55.5 mg, 0.4 mmol, 3.0 당량), HATU (81.6 mg, 0.2 mmol, 1.5 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 잔류물을 (90%~98% 6 분 H₂O 중 ACN (0.1% FA)) 으로 C18 컬럼에 적용하였다. 이것으로, 35.1 mg (41.4%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (450) 가 백색 고체로서 발생하였다.

(300 MHz,

DMSO-d₆, ppm): δ 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.23-5.16(m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 8H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H).

화합물	¹ H NMR 스펙트럼
451	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 9.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.1, Hz, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H)

[0917]

A408	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.99 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.73 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.32 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 6.91 (td, J=7.45, 0.95 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 5.15 - 5.24 (m, 1 H) 4.18 - 4.31 (m, 2 H) 3.80 - 3.94 (m, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 4 H) 2.47 (s, 3 H) 2.11 - 2.27 (m, 1 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H)
A409	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.93 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.73 (d, J=1.90 Hz, 2 H) 7.64 (t, J=1.90 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=7.10 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 6.91 (td, J=7.48, 1.01 Hz, 1 H) 6.79 (dd, J=8.24, 0.76 Hz, 1 H) 5.14 - 5.21 (m, 1 H) 4.16 - 4.31 (m, 2 H) 3.30 (s, 6 H) 2.47 (s, 3 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H)
A421	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.99 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.41 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 5.18 (br d, J = 7.73 Hz, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 2H), 3.69 - 3.93 (m, 8H), 2.52 - 2.55 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.20 - 1.24 (m, 1H)
A422	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.99 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 5.16 - 5.22 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.72 - 3.92 (m, 8H), 2.16 - 2.38 (m, 4H), 1.99 - 2.08 (m, 1H)
A460	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.93 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.97-2.20 (m, 2H)
A461	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.92 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.17 (q, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.96-2.19 (m, 2H)
A462	400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.91 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.27 - 7.44 (m, 3 H), 7.16 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.89 (td, J=7.5, 1.1 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 5.14 - 5.21 (m, 1 H), 3.49 (s, 6 H), 2.52 - 2.52 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H)

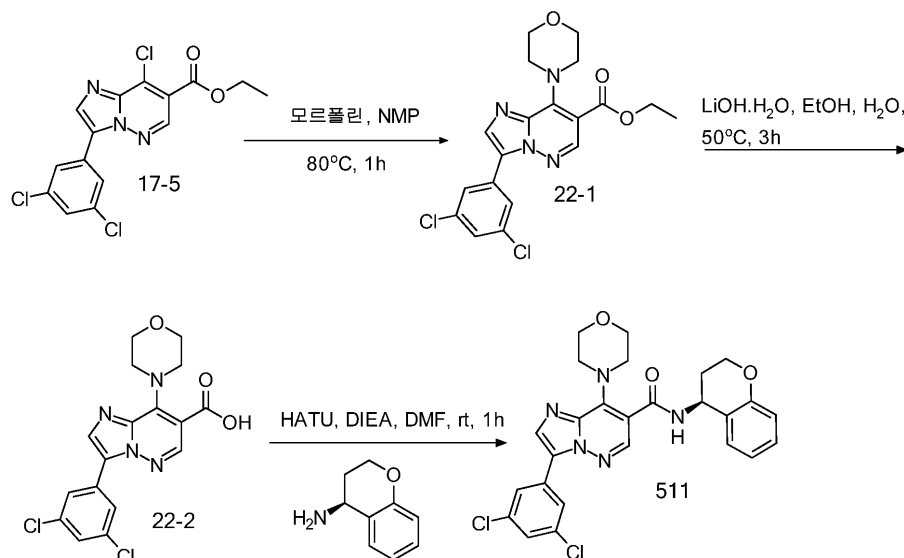
[0918]

A463	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.92 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.86 (dd, J=8.3, 3.0 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, J=8.6, 7.2, 3.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 6.89 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.13 - 5.20 (m, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H)
A464	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 3 H), 7.00 - 7.30 (m, 2H), 6.91 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1 H), 5.15 - 5.20 (m, 1 H), 4.20 - 4.25 (m, 2H), 3.51 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 2.11 - 2.21 (m, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H)

[0919]

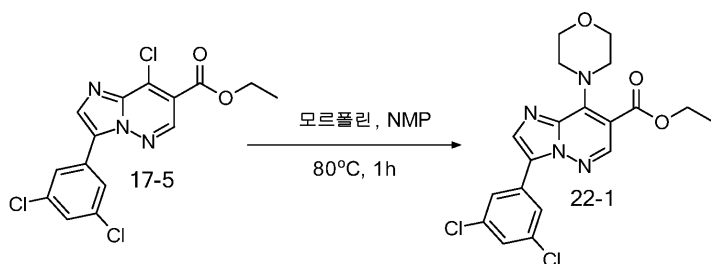
[0920] **제조예 16:** 화합물 511 및 512 를 하기 모식도 22 에서의 방법을 채택하여 제조할 수 있다:

[0921] **모식도 22**



[0922]

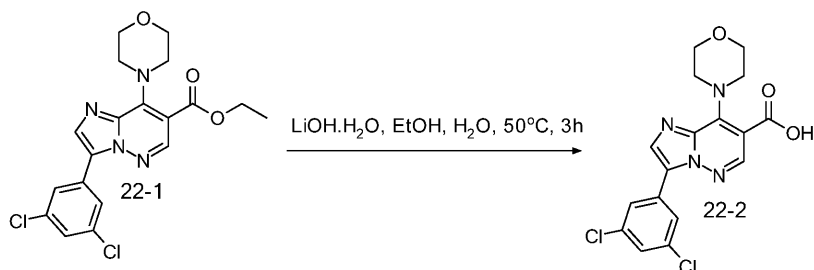
[0923] **1. 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (22-1) 의 합성**



[0924]

[0925] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, NMP (5.0 mL), 에틸 8-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (17-5, 100.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), 모르폴린 (0.5 mL, 5.7 mmol, 23.6 당량) 을 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 그런 다음, 반응을 10 mL 의 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 65 mg (64.0%) 의 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (22-1) 가 황색 고체로서 발생하였다.

[0926] **2. 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (22-2) 의 합성**

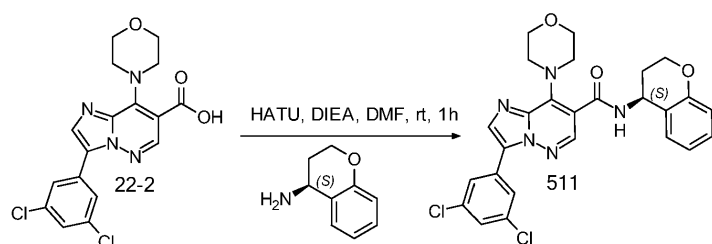


[0927]

[0928] 40-mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (2.0 mL), H₂O (1.5 mL), 에틸 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (22-1, 65.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), LiOH·H₂O (50.0 mg, 1.2 mmol, 7.7 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 3 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. HCl (6 mol/L) 을 사용하여 pH 를 4 로 조정하였다. 생성 용액을 3x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고 진공 하 농축하였다. 이것으로, 40 mg (65.9%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (22-2) 이 황색 고체로서 발생하였다.

[0929]

3,3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (511) 의 합성



[0930]

[0931]

40-mL 둥근 바닥 플라스크에, DMF (5.0 mL), 3-(3,5-디클로로페닐)-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (22-2, 40.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (17.0 mg, 0.1 mmol, 1.12당량), HATU (65.0 mg, 0.2 mmol, 1.7 당량), DIEA (38.0 mg, 0.3 mmol, 2.9 당량) 를 넣었다. 생성 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Flash-Prep-HPLC 에 의해 정제하였다 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H₂O:ACN=50:50, 20 분 내에 H₂O:ACN=10:90 으로 증가; 검출기, 254 nm. 생성물을 수득하였다. 이것으로, 37.8 mg (70.9%) 의 3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-(모르폴린-4-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (511) 가 백색 고체로서 발생하였다. (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.80-6.80 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.27-4.24(m, 2H), 3.93-3.78 (m, 8H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H).

[0932]

512 에 대한 ¹H NMR 스펙트럼:

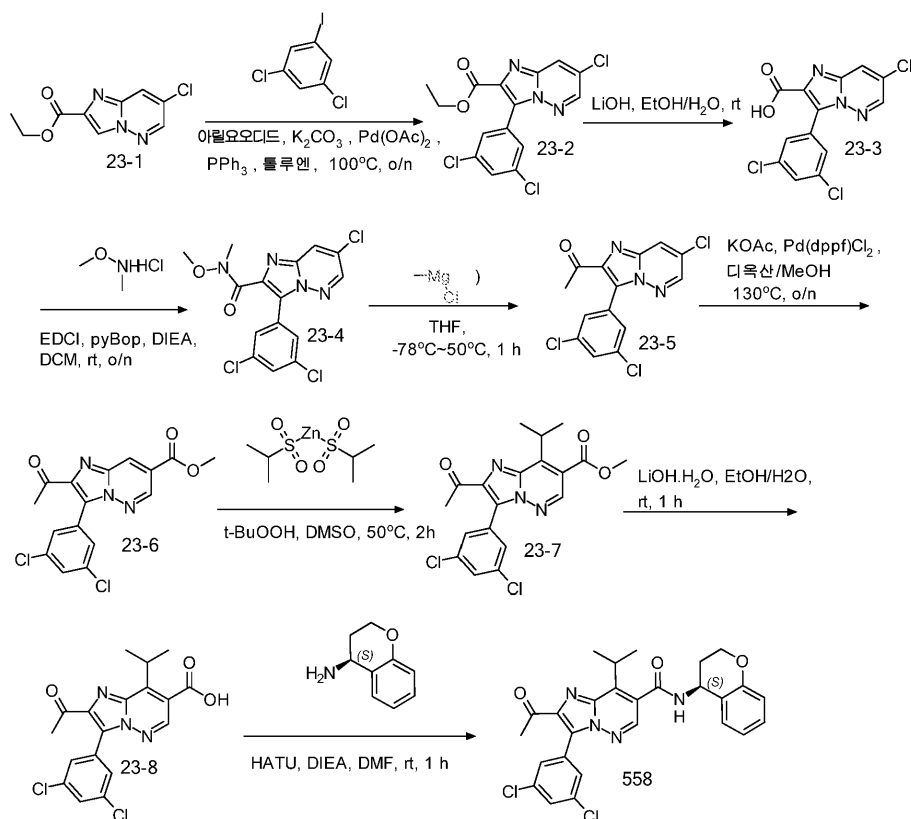
(300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.03-6.86 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42-5.34 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.46 (s, 6H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H)

[0933]

[0934]

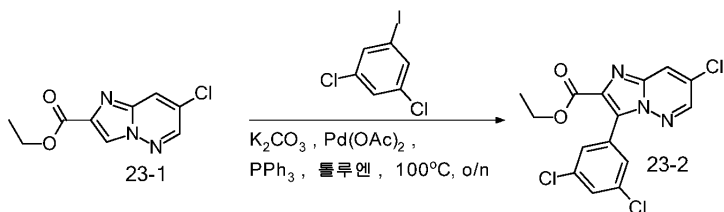
제조예 17: 화합물 558 을 하기 나타낸 모식도 23 에 따라 제조하였다. 화합물 559 는 당업자에 의해 모식도 23 에 기재된 방법을 채택하여 제조될 수 있다.

[0935] 모식도 23



[0936]

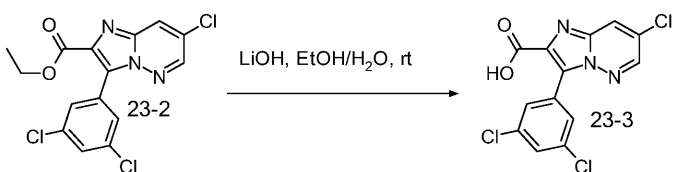
[0937] 1. 에틸 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트 (23-2) 의 합성



[0938]

[0939] 톨루엔 (10 mL, 105.0 mmol, 23.7 당량) 중 에틸 7-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트 (23-1, 1.0 g, 4.4 mmol, 1.0 당량) 및 1,3-디클로로-5-요오도벤젠 (1.8 g, 6.6 mmol, 1.5 당량) 의 교반된 혼합물에 K₂CO₃ (1.2 g, 8.9 mmol, 2.0 당량) 및 Pd(OAc)₂ (0.1 g, 0.4 mmol, 0.1 당량) 및 PPh₃ (0.2 g, 0.9 mmol, 0.2 당량) 을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 질소 분위기 하에 밤새 100°C 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 PE / EA (5:1) 로 용리하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 에틸 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트 (23-2, 1.2 g, 73.0%) 를 황색 오일로서 수득하였다.

[0940] 2. 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산 (23-3) 의 합성

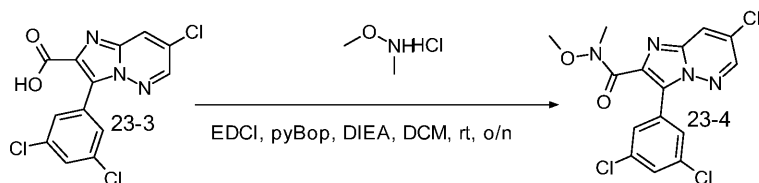


[0941]

[0942] EtOH (8 mL) 및 H₂O (4 mL) 중 에틸 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트 (23-2, 1.0 g, 2.7 mmol, 1.0 당량) 의 교반된 혼합물에 LiOH·H₂O (1.13 g, 27.0 mmol, 10.0 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다.

생성 혼합물을 물 (50 mL) 로 희석하였다. 혼합물을 HCl (aq.) 를 사용하여 pH 4 로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (2x10 mL) 로 세척하였다. 생성 고체를 적외선 하에 건조시켰다.

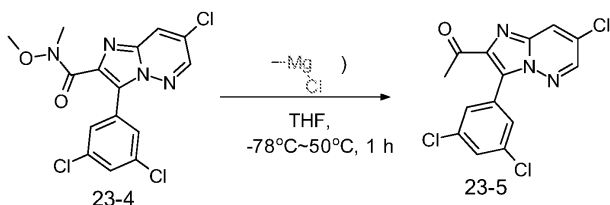
[0943] 3.7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복사미드 (23-4) 의 합성



[0944]

[0945] DCM (10 mL, 157.3 mmol, 53.9 당량) 중 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실산 (23-3, 1.0 g, 3.0 mmol, 1.0 당량) 및 N,O-디메틸히드록실아민 (0.3 g, 4.4 mmol, 1.5 당량) 의 교반된 혼합물에 EDCI (0.6 g, 2.9 mmol, 1.0 당량) 및 PyBOP (1.5 g, 2.9 mmol, 1.0 당량) 및 DIEA (1.1 g, 8.7 mmol, 3.0 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 잔류물을 하기 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 10 분 내 50% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm 으로 역 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 400 mg 의 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복사미드 (23-4, 35.5%) 를 황색 오일로서 수득하였다.

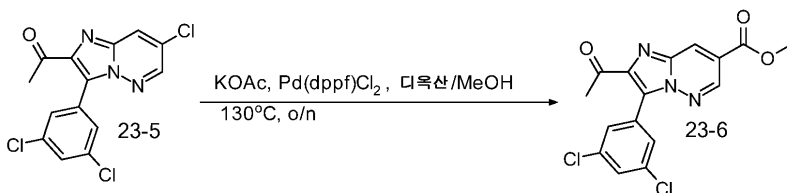
[0946] 4.1-[7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일]에테논 (23-5) 의 합성



[0947]

[0948] THF (2 mL, 24.7 mmol, 119.0 당량) 중 7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)-N-메톡시-N-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복사미드 (23-4, 80.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량) 의 교반된 혼합물에 클로로메틸마그네슘 (77.6 mg, 1.0 mmol, 5.0 당량) 을 질소 분위기 하에 -78°C 에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 질소 분위기 하에 60 분 동안 50°C 에서 교반하였다. 반응을 실온에서 포화 NH₄Cl (aq.) 로 킨하였다. 생성 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (2x4 mL) 로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC (PE / EA 4:1) 에 의해 정제하여, 1-[7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일]에탄논 (23-5, 40 mg, 56.6%) 을 연황색 고체로서 수득하였다.

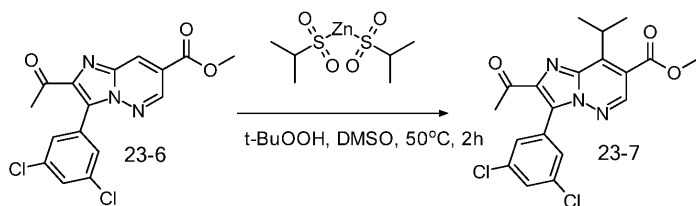
[0949] 5.메틸 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (23-6) 의 합성



[0950]

[0951] 1 mL MeOH 및 디옥산 (2 mL) 중 1-[7-클로로-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일]에탄논 (23-5, 40.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량) 의 용액에 KOAc (34.6 mg, 0.4 mmol, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (9.6 mg, 0.01 mmol, 0.1 당량) 를 압력 탱크에서 넣었다. 혼합물을 질소로 2 분 동안 피징한 다음, 130°C 에서 밤새 카본 모노시드로 30 atm 으로 가압하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하여, 불용성 고체를 제거하였다. 잔류물을 Prep-TLC (PE / EA 3:1) 에 의해 정제하여, 20 mg 의 메틸 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (23-6, 46.8%) 를 황색 고체로서 수득하였다.

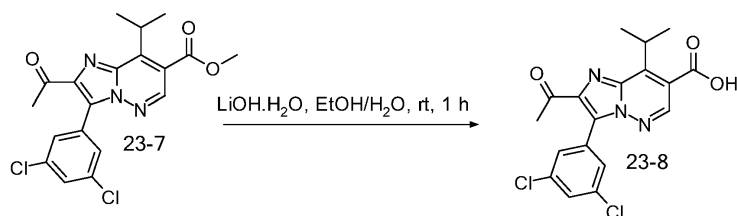
[0952] 6. 메틸 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (23-6) 의 합성



[0953]

[0954] DMSO (2 mL) 중 메틸 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (23-6, 20.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 당량) 및 2-[(프로판-2-술포닐)징크이오술포닐]프로판 (46.1 mg, 0.2 mmol, 3.0 당량) 의 교반된 혼합물에 t-BuOOH (28.6 mg, 0.3 mmol, 5.0 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 2 시간 동안 50°C 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성 혼합물을 물 (10 mL) 로 희석하였다. 생성 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (2x5 mL) 로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC (PE / EA 2:1) 에 의해 정제하여, 메틸 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (23-7, 10 mg, 44.8%) 를 황색 오일로서 수득하였다.

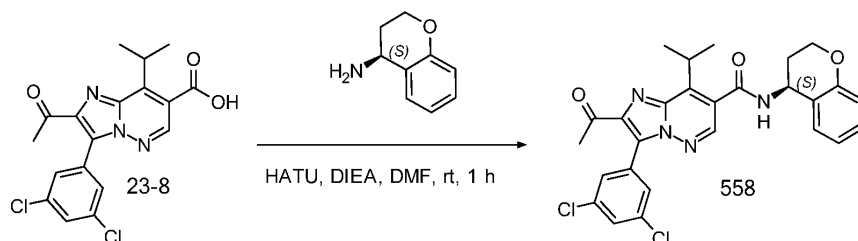
[0955] 7.2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-8-(프로판-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (23-8) 의 합성



[0956]

[0957] EtOH (1 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 메틸 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실레이트 (23-7, 10.0 mg, 0.02 mmol, 1.0 당량) 의 교반된 혼합물에 LiOH.H₂O (10.3 mg, 0.25 mmol, 10.0 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 진공 하 농축하였다. 생성 혼합물을 물 (5 mL) 로 희석하였다. 혼합물을 HCl (aq.) 을 사용하여 pH 4 로 산성화시켰다. 생성 혼합물을 EtOAc (2 x 5 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (1x5 mL) 로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하 농축하였다. 미정제 생성물 (23-8) 을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0958] 8.2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진 (558) 의 합성



[0959]

[0960] DMF (1 mL, 12.9 mmol, 506.8 당량) 중 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (23-8, 10.0 mg, 0.02 mmol, 1.0 당량) 및 (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (5.7 mg, 0.04 mmol, 1.5 당량) 의 교반된 혼합물에 DIEA (9.9 mg, 0.07 mmol, 3.0 당량) 및 HATU (14.5 mg, 0.04 mmol, 1.5 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기 조건 (구배: 이소크라틱) 으로 Prep-HPLC 에 의해 정제하여, 11 mg 의 2-아세틸-3-(3,5-디클로로페닐)-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-8-이소프로필이미다조[1,2-b]피리다진 (558, 95.0%) 을 고체로서 수득하였다. (400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ: 8.31 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.225-7.21 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.06-6.05 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, J = 4.5 Hz, 1H), 4.38-

4.34 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

[0961] 559 에 대한 ^1H NMR 스펙트럼:

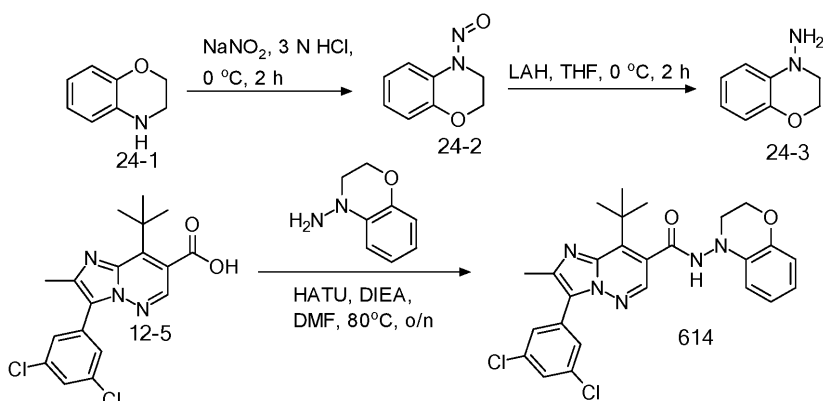
(400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ : 8.44 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08-6.07 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 6H)

[0962]

[0963] **제조예 18:** 화합물 614 는 모식도 24 에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

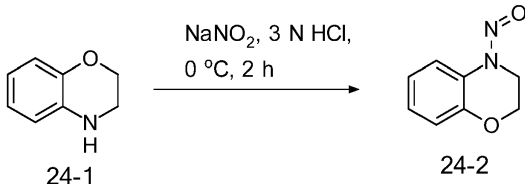
[0964]

모식도 24



[0965]

[0966] **1,4-니트로소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진의 합성**

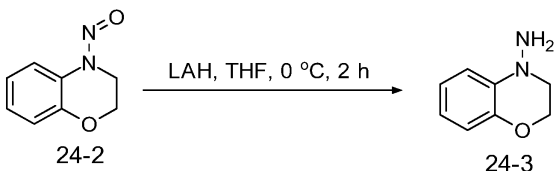


[0967]

[0968] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진 (24-1, 3.0 g, 22.2 mmol, 1.0 당량) 및 3M/HCl (300 ml) 및 NaNO_2 (1.8 g, 26.1 mmol, 1.2 당량) 를 질소 분위기 하에 2 시간 동안 0°C 에서 적가/부분량 첨가하였다. 생성 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 PE / EA (10:01) 에 의해 용리하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-니트로소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진 (24-2, 2.7 g, 75.1%) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[0969]

2,3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-4-아민의 합성



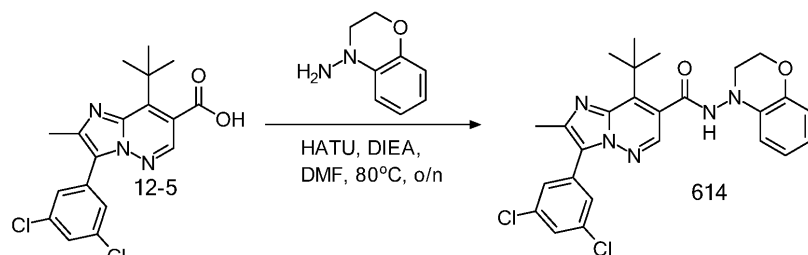
[0970]

[0971] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 4-니트로소-2,3-디히드로-1,4-벤족사진 (24-2, 2.7 g, 19.2 mmol, 1.0 당량) 및 THF (300 ml) 및 LAH (1.35 g, 1.9 mmol, 2.0 당량) 를 질소 분위기 하에 2 시간 동안 0°C 에서 적가/부분량 첨가하였다. 생성 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 PE / EA (10:01) 로 용리하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-4-아민 (24-3, 2.2 g, 44.9%) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[0972]

3,8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-N-(2,3-디히드로-1,4-벤족사진-4-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-

7-카르복사미드 (614) 의 합성



[0973]

[0974]

DMF (5 mL) 중 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복실산 (12-5, 100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량) 및 2,3-디히드로-1,4-벤조사진-4-아민 (119.1 mg, 0.8 mmol, 3.0 당량) 의 교반된 혼합물에 DIEA (170.8 mg, 1.3 mmol, 5.0 당량) 및 HATU (301.6 mg, 0.8 mmol, 3.0 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 밤새 80°C 에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 하기 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 ACN, 10 분 내 40% → 95% 구배; 검출기, UV 254 nm 으로 역 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 8-tert-부틸-3-(3,5-디클로로페닐)-N-(2,3-디히드로-1,4-벤조사진-4-일)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-카르복사미드 (614, 43.8 mg, 32.5%) 를 황백색 고체로서 수득하였다.

[0975]

[0976]

생물학적 실시예

[0977]

본 개시물을 하기 생물학적 실시예에 의해 추가로 예시하며, 이는 범주 또는 취지에 있어서 본 개시물을 본원에 기재된 특정한 절차에 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예는 특정 구현예를 예시하기 위해 제공되며 이에 의해 본 개시물의 범주에 대한 제한이 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 수단은 본 개시물의 취지 및/또는 첨부된 청구범위의 범주를 벗어나지 않으면서 당업자에게 그 자체를 제안할 수 있는 다양한 다른 구현예, 변형 및 이의 등가물을 가져야 할 수 있음이 또한 이해된다.

[0978]

생물학적 실시예 1: 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) 의 마이크로필라리아에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법.

[0979]

400 내지 600 개의 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) 의 마이크로필라리아를, RPMI 배지 및 100% DMSO 중 제형화된 시험 화합물을 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂ 에서 3 일 동안 유지시켰다. DMSO 만을 함유하는 대조군 웰의 평균 운동성에 비한 마이크로필라리아의 운동성을 기준으로 화합물의 효능을 결정하였다. 용량 반응 어세이를 수행하여, EC₅₀ 값을 결정하였다. 화합물 298-0, 304, 295, 296, A412, A406, A405, A411, A400, A401, 325, A419, 513-0, 450, A435, A439 및 A442 는 0.1 μM 내지 1 μM 의 EC₅₀ 값을 나타내었다. 화합물 279, 273, 276, 294, 322, 323, 326-0, 323-0, 352, 364, 371, 373, 298, 419, A403, A413, A407, A414, A449, A448, A447, A441, 512, 511, 513, 418, A428, A427, 305, 451 및 558 은 0.01 μM 내지 0.1 μM 의 EC₅₀ 값을 나타내었다. 화합물 308, 271, 274, 306, 297, A410, 277, 299-0, 293, 275, 175, 573, 614, 572, 528, 560, 420, A422, 523 및 527 은 0.001 μM 내지 0.01 μM 의 EC₅₀ 값을 나타내었고; 화합물 307, 324, 345, 524, 526 및 A421 은 0.001 μM 미만의 EC₅₀ 값을 나타내었다.

[0980]

생물학적 실시예 2: 해몬쿠스 콘토르투스 (*Haemonchus contortus*) 에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법.

[0981]

20 마리의 L1 해몬쿠스 콘토르투스 (*Haemonchus contortus*) 유충을, 영양 배지 및 DMSO 중의 시험 화합물을 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. L1 ~ L3 의 유충의 발생 정도를 결정하기 위해서, 4 일째에 분석을 수행하였다. DMSO 단독에만 노출된 유충은 대조군 역할을 하였다. 용량 반응 어세이를 수행하여, EC₅₀ 값을 결정하였다. 화합물 174, 366, 320-0, 369, 365, 321, 394, 298-0, 323-0, 323, 325, 296, 304-0, 373, 398, A404, 370, 326 및 299 는 1 μM 내지 10 μM 의 EC₅₀ 값으로 활성인 것으로

발견되었다. 화합물 304, A405, A414, A403, A401, 371, 364, 352, 308, 320, 298, 299-0, 327, 324, 279 및 275 는 0.1 μM 내지 1 μM 의 EC_{50} 값을 나타내었다. 화합물 175, 272, 273, 295, 326-0, 277, 294, 344, A408, A410, A412, A409, A413 및 A400 은 0.01 μM 내지 0.1 μM 의 EC_{50} 값을 나타내었고; 화합물 297, 306, 271, 345 및 274 는 0.01 μM 미만의 EC_{50} 값을 나타내었다.

[0982] 생물학적 실시예 3: 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) 의 L4 단계 유충에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법.

[0983] 4 내지 6 마리의 L4 단계 디로필라리아 임미티스 (*Dirofilaria immitis*) 벌레를 유지 영양 배지 및 100% DMSO 중 제형화된 시험 화합물을 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO_2 에서 3 일 동안 유지한 후 평가하여 유충의 이동성을 결정하였다. 화합물의 효능은 DMSO 만을 함유하는 대조군 웰에서의 벌레의 평균 운동성에 대한 처리된 L4 운동성의 비교에 의해 결정된다. 용량 반응 어세이를 수행하여, EC_{50} 값을 결정한다. 화합물 366, 320-0, 365, 321, 304-0 및 329 는 1 μM 내지 10 μM 의 EC_{50} 값을 나타내었고, 화합물 325, 323 및 370 은 0.1 μM 내지 1 μM 의 EC_{50} 값을 갖는 것으로 발견되었다. 화합물 276, 322, 320, 364, 326, 298-0, 299, 323-0, 296, 295 및 307 은 0.01 μM 내지 0.1 μM 의 EC_{50} 값을 나타내었다. 화합물 304, 175, 272, 294, 273, 344, 275, 327, 326-0, 299-0, 298, 277, 324 및 297 은 0.001 μM 내지 0.01 μM 의 EC_{50} 값을 나타내었다. 화합물 308, 271, 293, 345, 371 및 306 은 < 0.001 μM 의 EC_{50} 을 나타내었다.

[0984] * * *

[0985] 본 발명의 상세한 바람직한 구현예를 이렇게 설명하였지만, 상기 단락에 의해 정의되는 본 발명은 많은 이의 분명한 변형이 본 발명의 취지 및 범주를 벗어나지 않고 가능하므로 상기 상세한 설명에 기재된 특별한 세부사항에 제한되지 않는다는 것이 이해될 것이다.