



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0044971
(43) 공개일자 2020년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7010642(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년04월17일
심사청구일자 2020년04월16일
(62) 원출원 특허 10-2014-7030957
원출원일자(국제) 2013년04월17일
심사청구일자 2018년03월13일
(85) 번역문제출일자 2020년04월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/037001
(87) 국제공개번호 WO 2013/158776
국제공개일자 2013년10월24일
(30) 우선권주장
61/625,480 2012년04월17일 미국(US)

(71) 출원인
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
시겔, 더스틴
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 아파트먼트 5803 바운티 드라이브 758
스페란디오, 데이비드
미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 나단 웨이 3804
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 항바이러스 치료를 위한 화합물 및 방법

(57) 요약

바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르 및 조성물이 제공된다. 상기 화합물 및 조성물은 뉴모비리나에 (*Pneumovirinae*) 바이러스 감염을 치료하는데 유용하다. 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 인간 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료에 특히 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/14 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

양, 하이

미국 94402 캘리포니아주 산 마테오 조디 코트 32

산기, 마이클

미국 94618 캘리포니아주 오كل랜드 아파트먼트 7

칼리지 애비뉴 5507

파리시, 제이, 피.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 #106 블레

어 아일랜드 로드 720

후이, 혼 청

미국 94401 캘리포니아주 산 마테오 #229 우드사이드 웨이 853

매크만, 리차드, 엘.

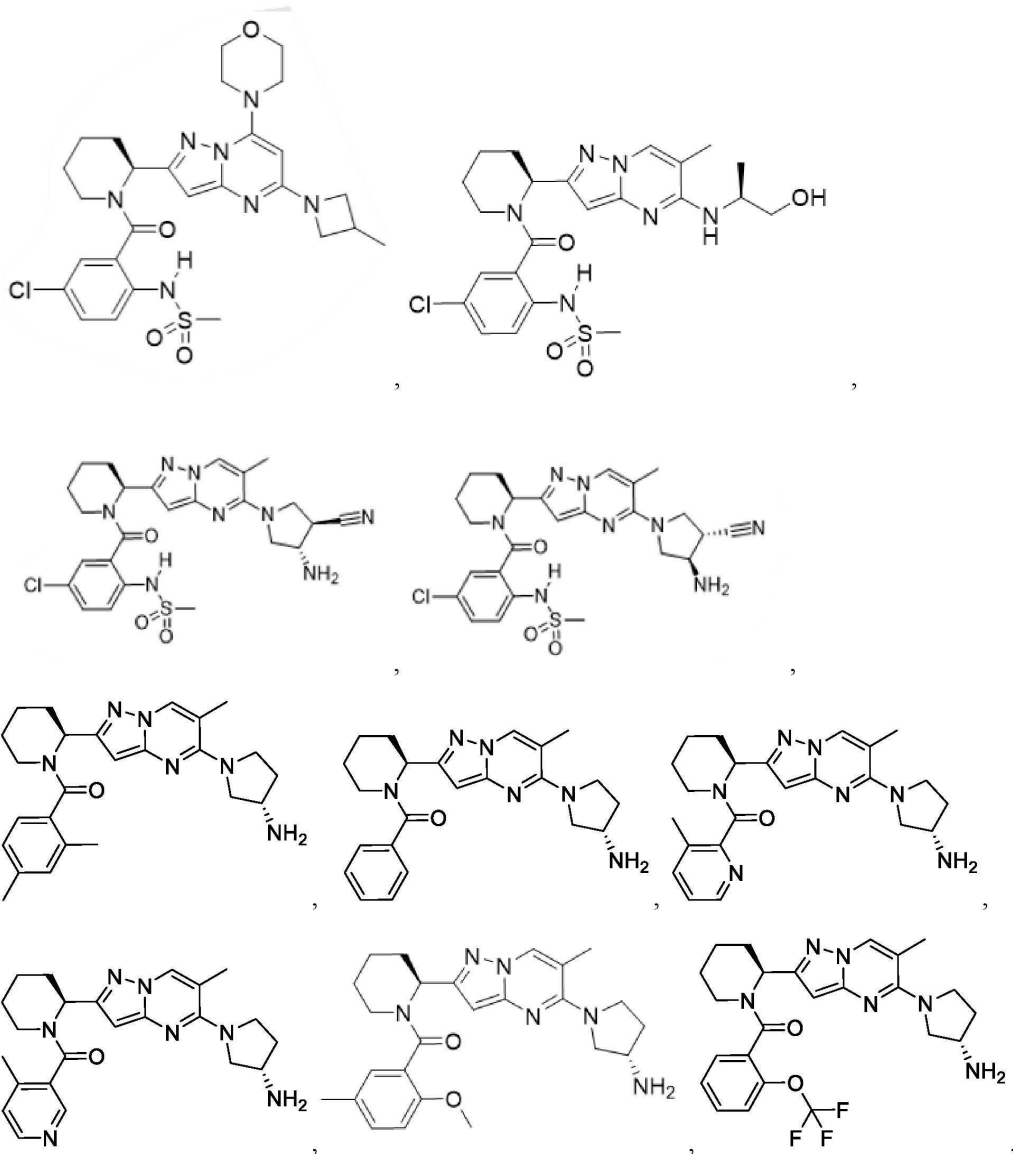
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

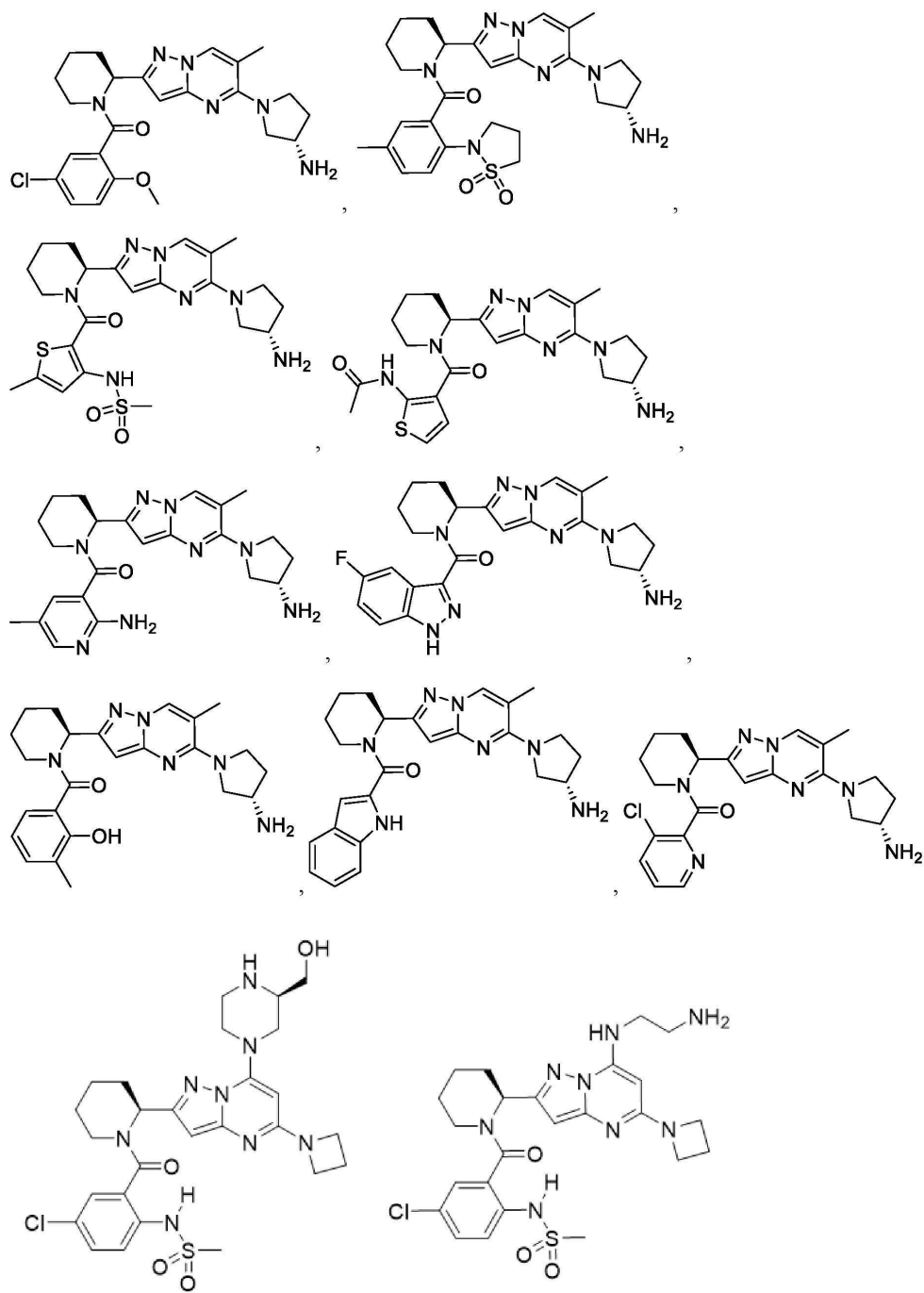
명세서

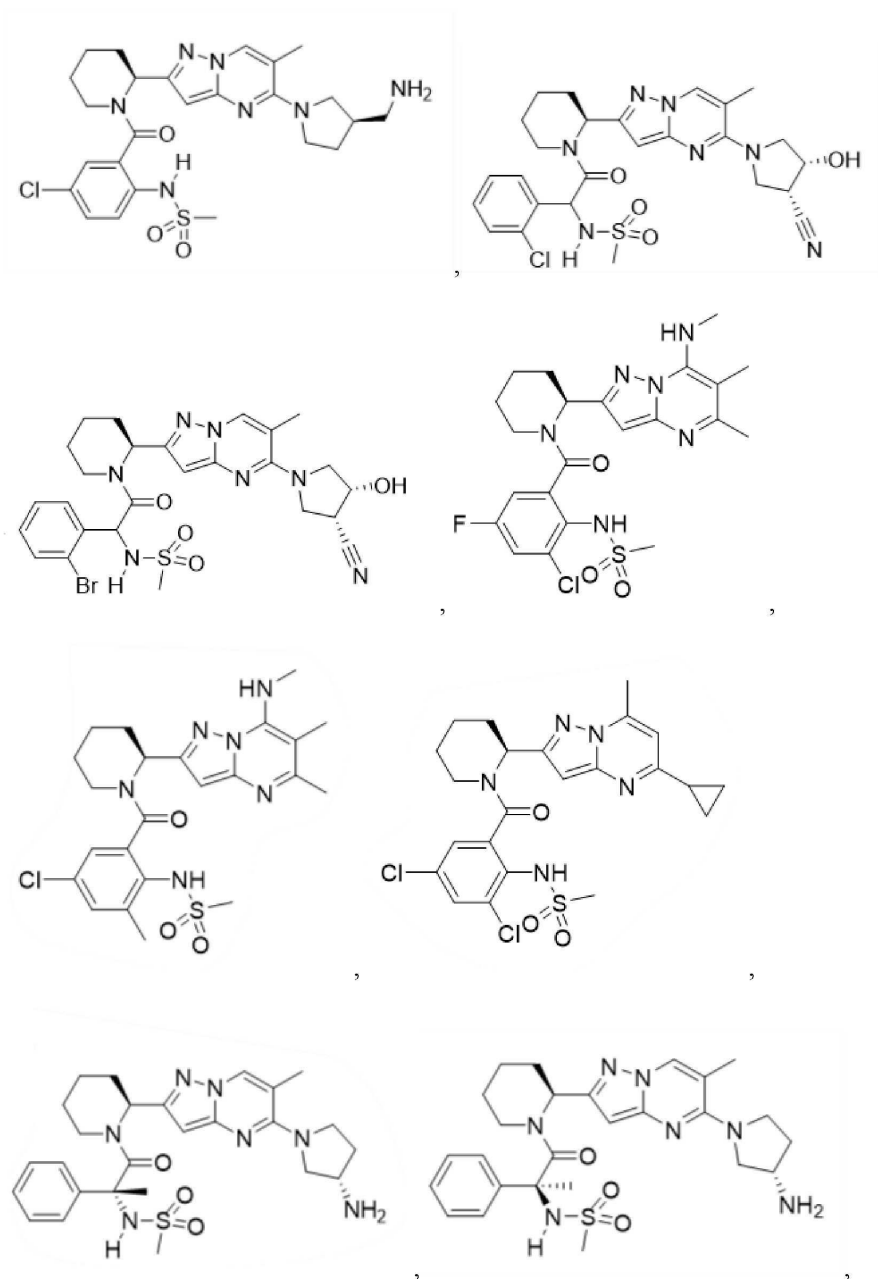
청구범위

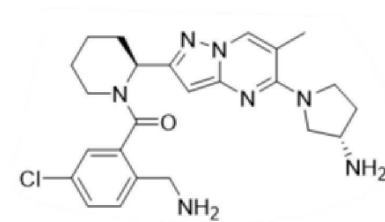
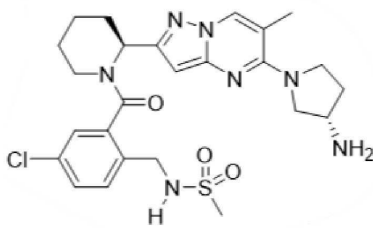
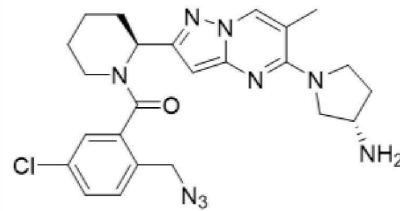
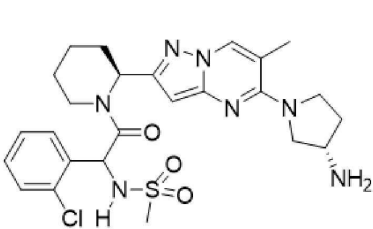
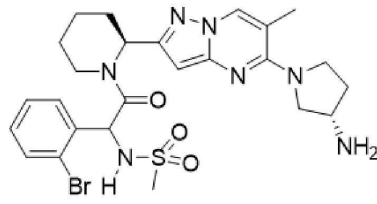
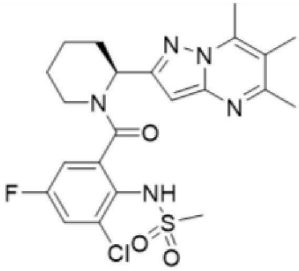
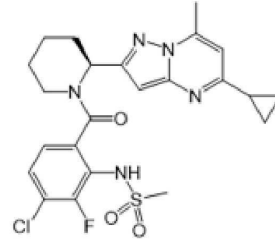
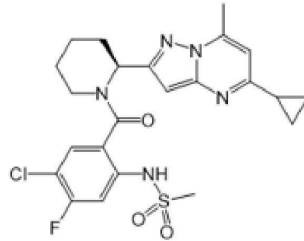
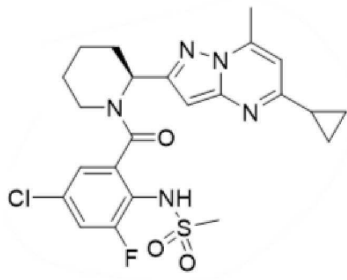
청구항 1

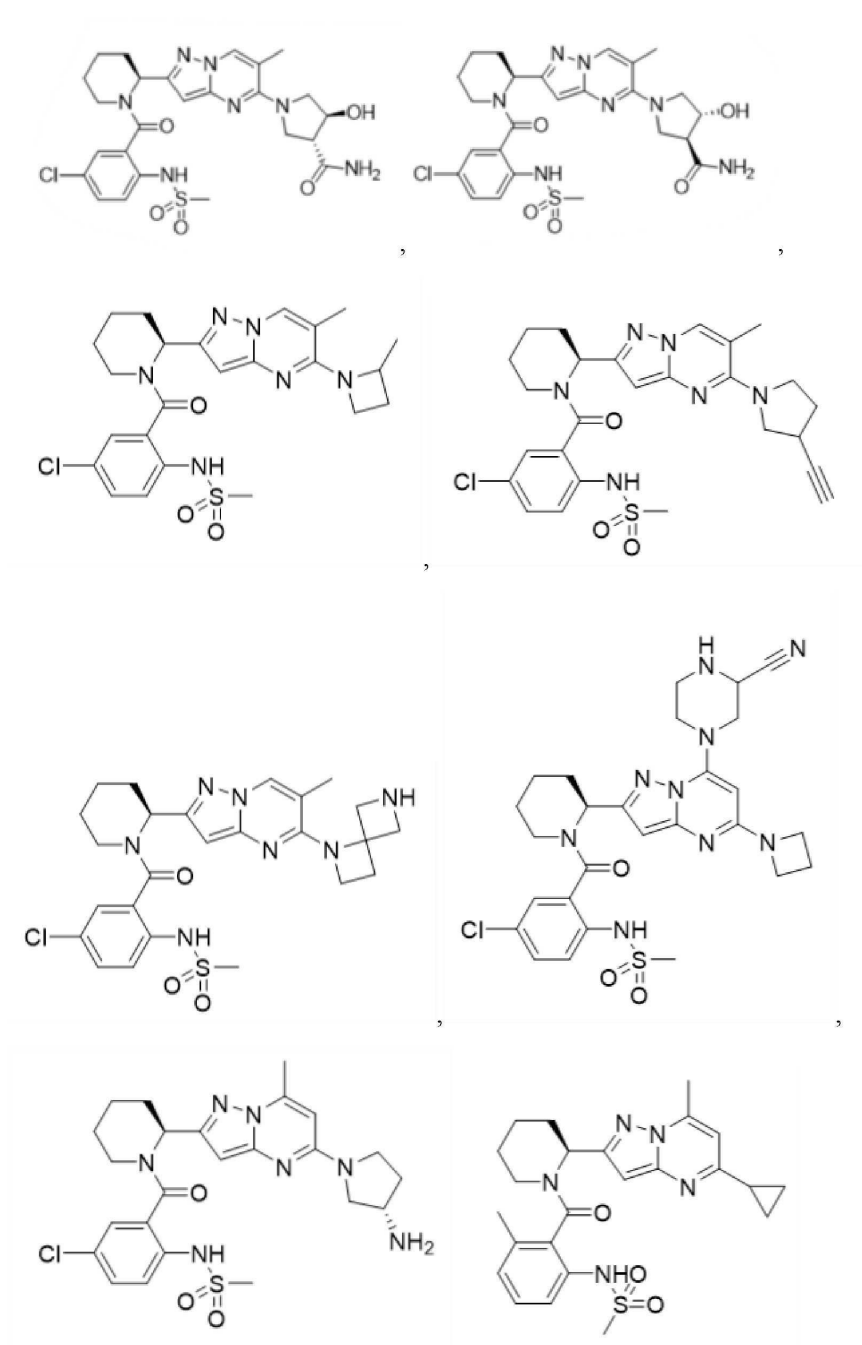
하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

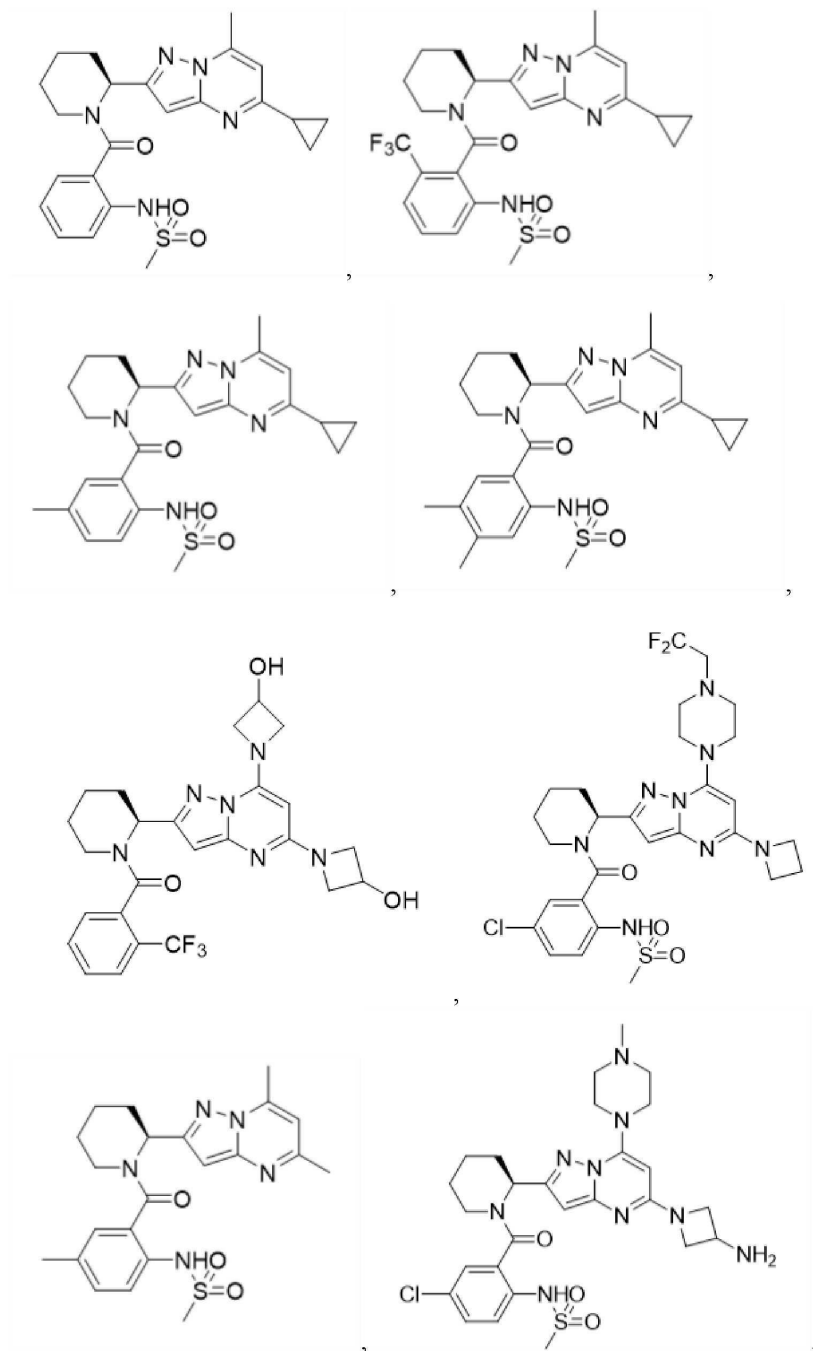


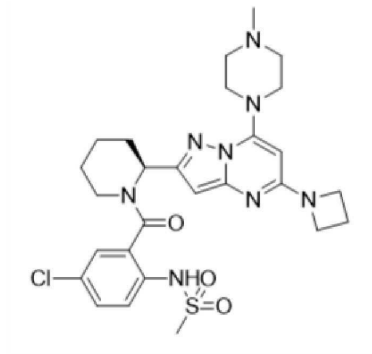




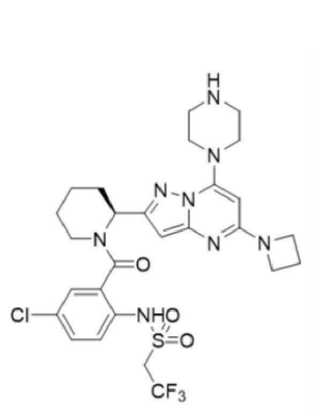




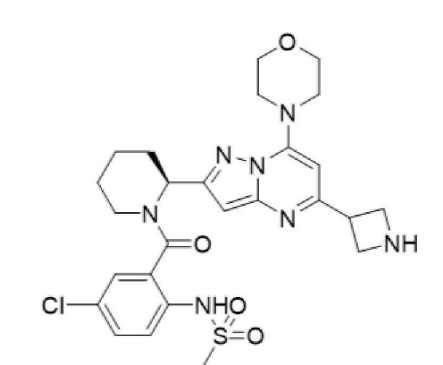




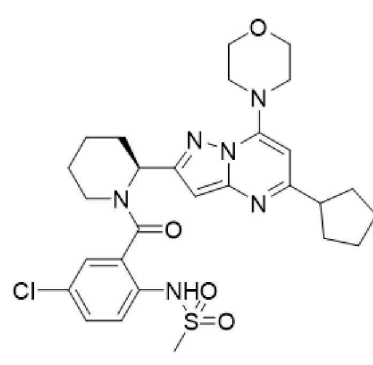
,



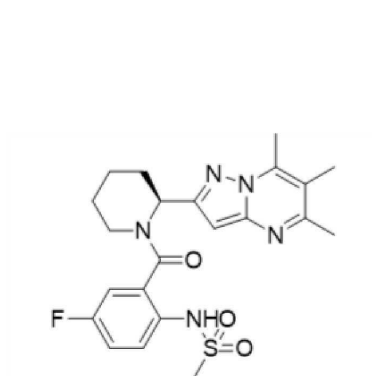
,



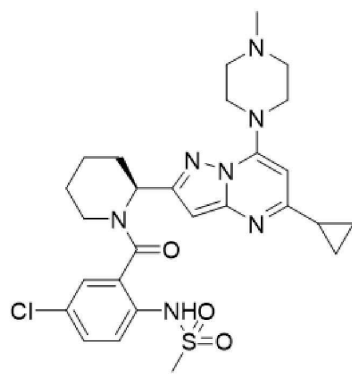
,



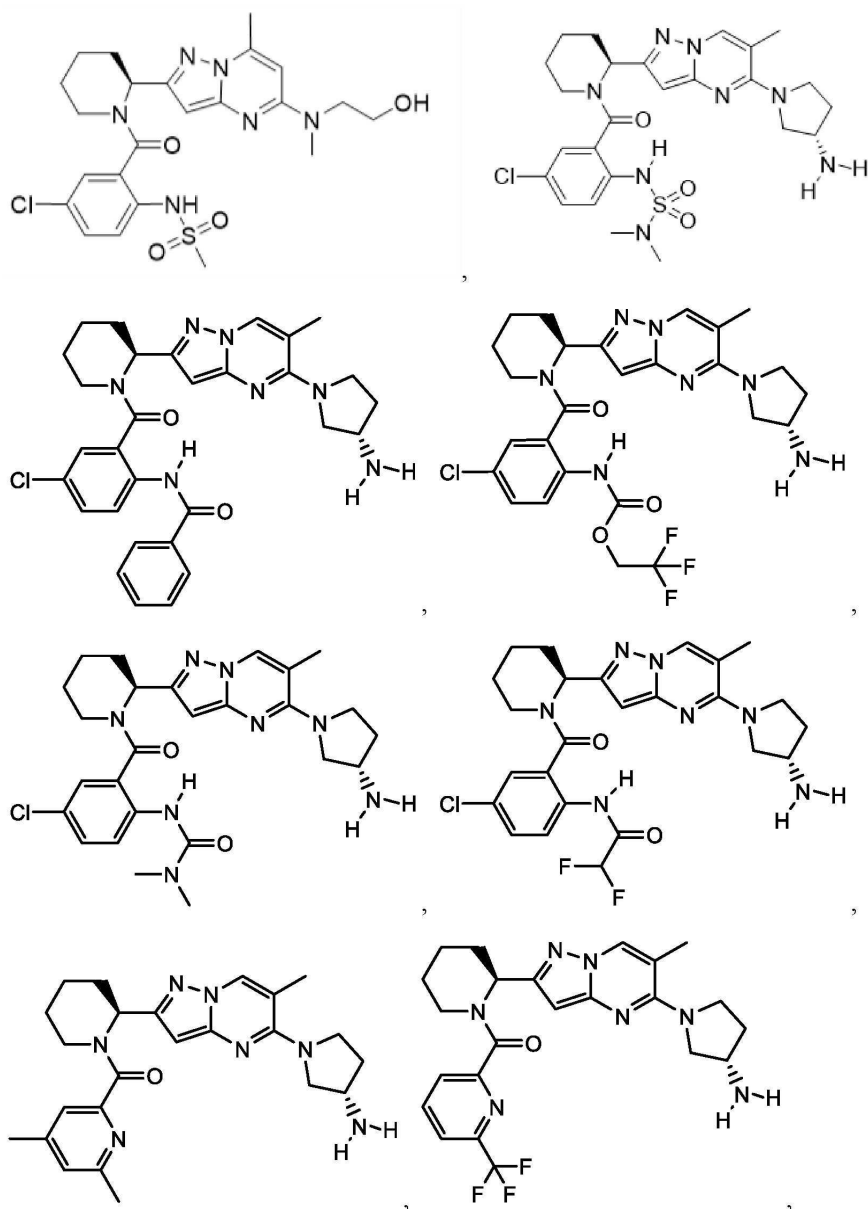
,

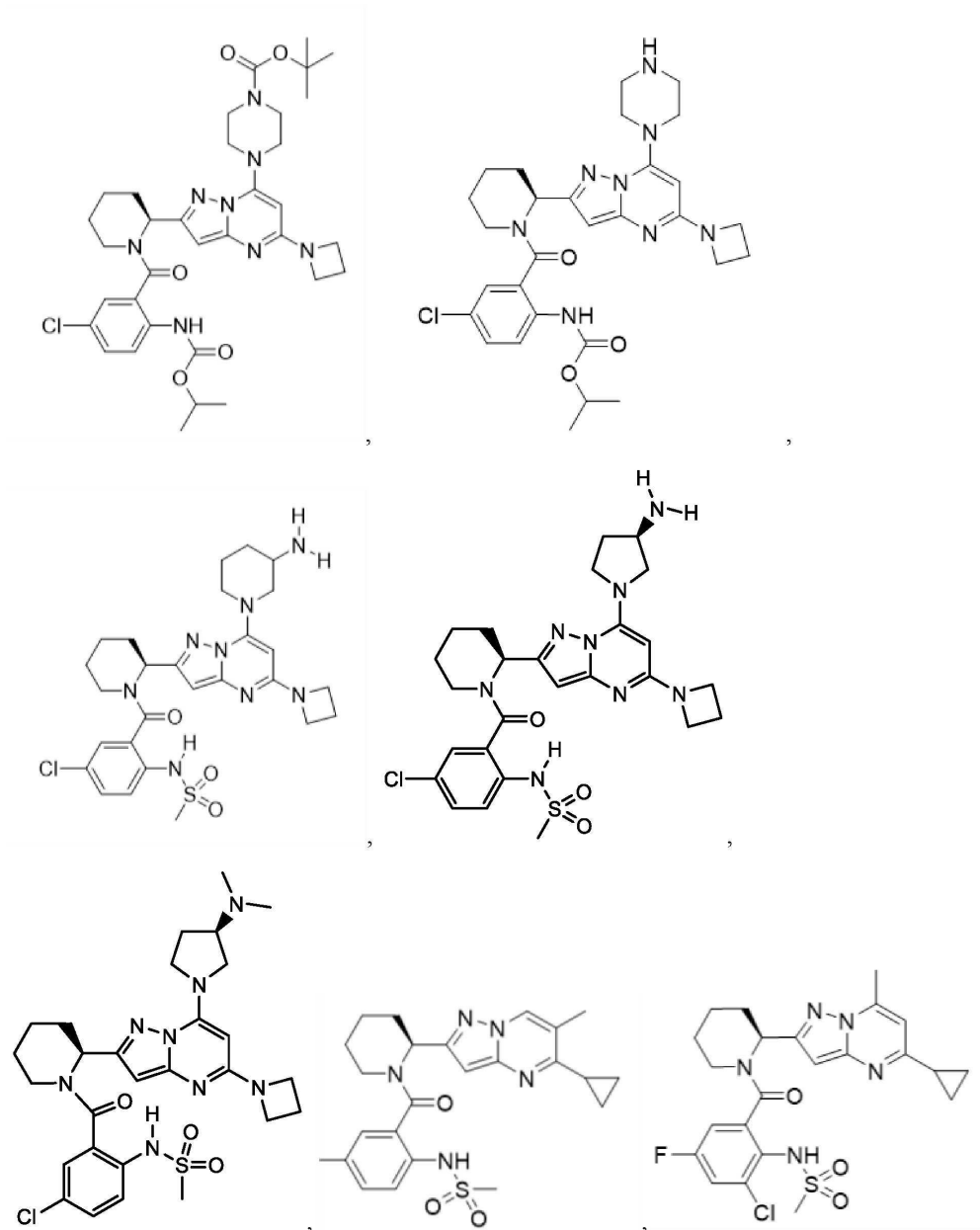


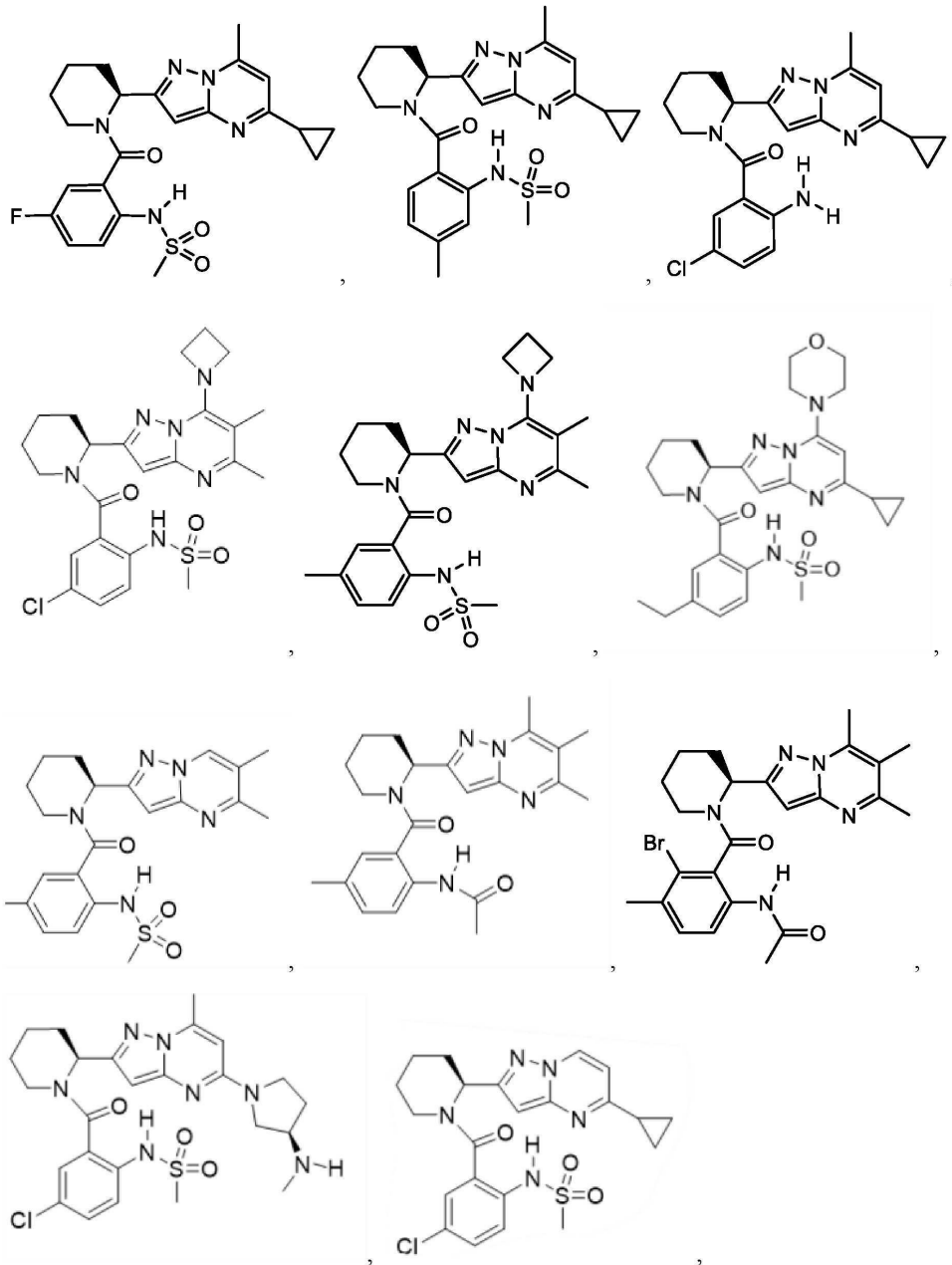
,

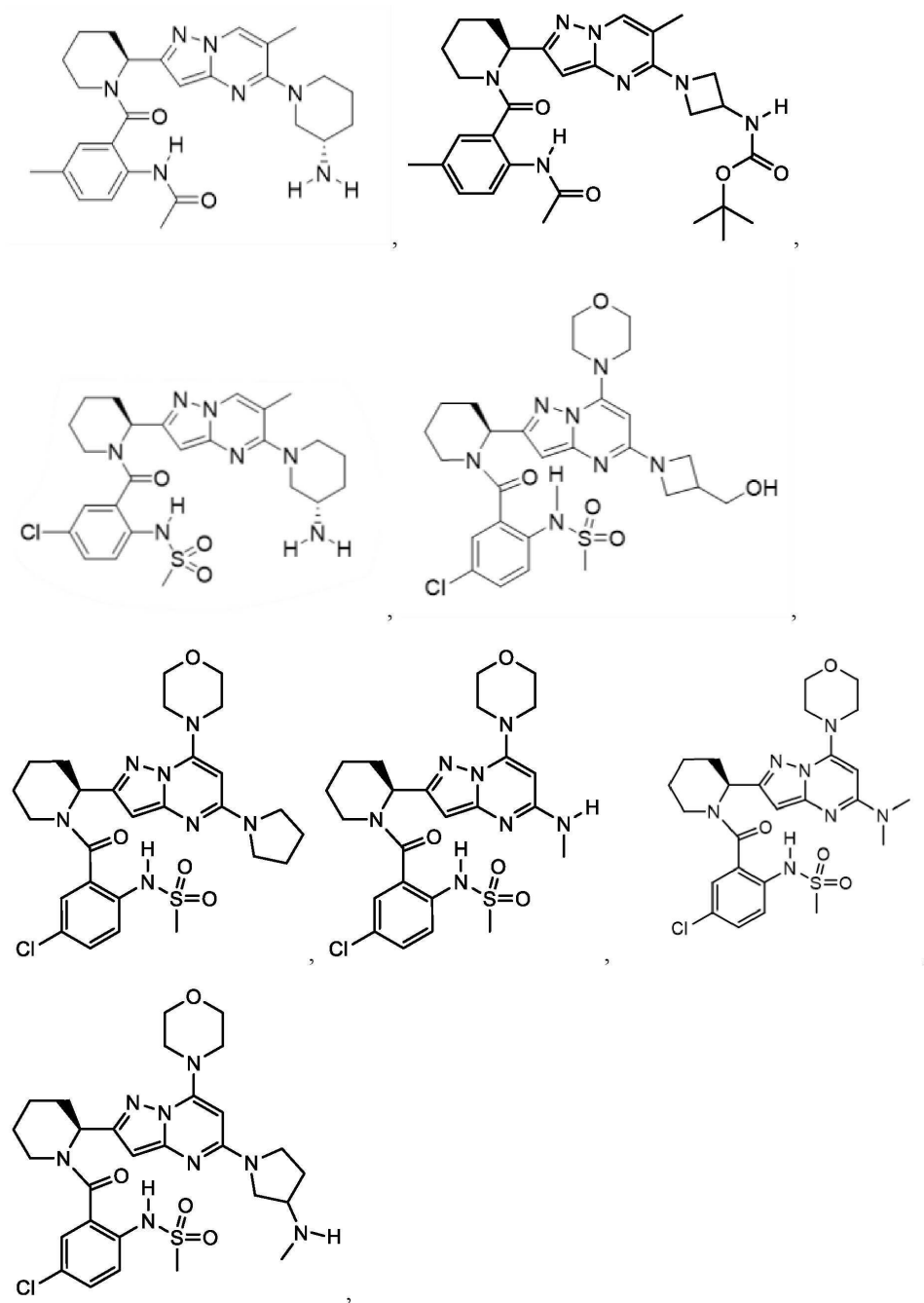


,









제1항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 뉴모비리나에(*Pneumovirinae*) 바이러스 감염 또는 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치유적 또는 예방적 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 치료 유효량의 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV (레스피감[®]), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV01 및 ALX-0171 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 다른 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

발명의 설명

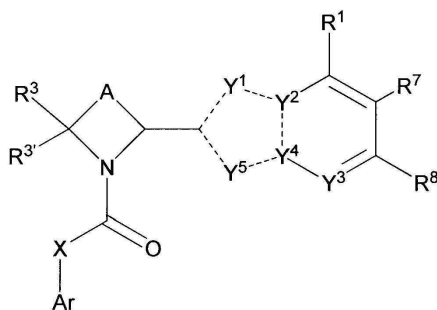
기술 분야

배경 기술

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본원은 2012년 4월 17일에 출원된 미국 출원 일련 번호 61/625480을 우선권 주장한다. 이 가출원의 내용은 그 전문이 본원에 포함된다.
- [0003] 발명의 배경
- [0004] 뉴모비리나에(*Pneumovirinae*) 바이러스는 다수의 유행하는 인간 및 동물 질환에 대한 원인이 되는 음성-센스 단일-가닥 RNA 바이러스이다. 뉴모비리나에 하위-패밀리 바이러스는 파라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*) 패밀리의 일부이고, 인간 호흡기 세포융합 바이러스 (HRSV)를 포함한다. 거의 모든 소아는 그의 두 번째 생일까지 HRSV 감염을 앓았을 것이다. HRSV는 유아 및 소아에서의 하기도 감염의 주요 원인이며, 이러한 감염자 중 0.5% 내지 2%는 입원이 필요하다. 또한, 만성 심장, 폐 질환을 갖는 노인 및 성인, 또는 면역억제된 노인 및 성인은 중증 HRSV 질환이 발생할 높은 위험을 갖는다 (www.cdc.gov/rsv/index.html). HRSV 감염을 예방하기 위한 백신은 현재 이용가능하지 않다. 모노클로날 항체 팔리비주맙은 면역예방에 이용가능하지만, 높은 위험이 있는 유아, 예를 들어 조산아, 또는 선천성 심장 또는 폐 질환을 갖는 조산아에 대해서는 그의 사용이 제한적이고, 일반적 사용을 위한 비용은 종종 엄청나게 고가이다. 또한, 뉴클레오시드 유사체 리바비린은 HRSV 감염을 치료하기 위한 유일한 항바이러스제로서 승인된 바 있지만, 제한된 효능을 갖는다. 따라서, 항-뉴모비리나에 치료제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

- [0005] 발명의 개요
- [0006] 뉴모비리나에 바이러스 패밀리에 의해 유발된 감염의 치료를 위한 방법 및 화합물이 본원에 제공된다.
- [0007] 따라서, 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0008] <화학식 I>



- [0009]
- [0010] 상기 식에서,
- [0011] a) Y¹은 N, NH 또는 CH이고, Y²는 C이고, Y³은 N 또는 CR^{8'}이고, Y⁴는 N 또는 C이고, Y⁵는 N, NR^{2'} 또는 CR²이고, 여기서 Y¹, Y², Y³, Y⁴ 및 Y⁵ 중 2개 이상은 독립적으로 N, NH 또는 NR^{2'}이거나; 또는

- [0012] b) Y^1 은 N, NH 또는 CH이고, Y^2 는 N 또는 C이고, Y^3 은 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 는 N 또는 C이고, Y^5 는 N 또는 $NR^{2'}$ 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상은 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0013] c) Y^1 은 N, NH 또는 CH이고, Y^2 는 N 또는 C이고, Y^3 은 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 는 N 또는 C이고, Y^5 는 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상은 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이고;
- [0014] 파선 결합 --- 은 방향족 고리계를 제공하도록 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되고;
- [0015] A는 $-(CR^4R^{4'})_n-$ 이고, 여기서 상기 $-(CR^4R^{4'})_n-$ 의 임의의 1개의 $CR^4R^{4'}$ 는 -O-, -S-, $-S(O)_p-$, NH 또는 NR^a 로 임의로 대체될 수 있고;
- [0016] n은 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0017] 각각의 p는 1 또는 2이고;
- [0018] Ar은 C_2-C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6-C_{20} 아릴 기이고, 여기서 C_2-C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6-C_{20} 아릴 기는 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환되고;
- [0019] X는 $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ 또는 -NH-이거나, 또는 X는 부재하고;
- [0020] R^1 은 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0021] R^2 는 H, CN, NO_2 , 할로젠 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0022] $R^{2'}$ 는 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0023] R^3 은 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0024] $R^{3'}$ 는 H, $-OR^{11}$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0025] 각각의 R^4 는 독립적으로 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

- [0026] 각각의 $R^{4'}$ 는 독립적으로 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이거나;
- [0027] 또는 인접 탄소 원자 상의 2개의 R^4 는 함께, 이들이 부착되어 있는 2개의 탄소 사이의 이중 결합을 형성할 수 있거나 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있거나;
- [0028] 또는 비-인접 탄소 원자 상의 2개의 R^4 는 함께 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있거나;
- [0029] 또는 인접 탄소 원자 상의 2개의 R^4 및 2개의 $R^{4'}$ 는 함께 임의로 치환된 C_6 아릴 고리를 형성할 수 있거나;
- [0030] 또는 동일한 탄소 원자 상의 1개의 R^4 및 1개의 $R^{4'}$ 는 함께 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있고;
- [0031] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0032] 각각의 $R^{5'}$ 는 독립적으로 H, $-OR^{11}$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0033] 각각의 R^6 은 독립적으로 H, 옥소, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이거나;
- [0034] 또는 인접 탄소 원자 상의 2개의 R^6 은 함께 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있거나;
- [0035] 또는 상기 Ar의 필수 카르보닐 기에 인접한 임의의 R^6 은 R^3 과 함께 결합 또는 $-(CR^{5'}R^{5'})_m-$ 기를 형성할 수 있고, 여기서 m은 1 또는 2이거나;
- [0036] 또는 상기 Ar의 필수 카르보닐 기에 인접한 임의의 R^6 은 R^2 또는 $R^{2'}$ 와 함께 결합을 형성할 수 있고;
- [0037] R^7 은 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-

C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴(C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬이고;

[0038] R⁸은 H, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹¹, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², N₃, CN, NO₂, -SR¹¹, -S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)_p(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹), -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴(C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬이고;

[0039] R^{8'}은 H, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹¹, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², N₃, CN, NO₂, -SR¹¹, -S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_pR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)_p(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹), -NR¹¹SO_pNR¹¹R¹², -NR¹¹C(=NR¹¹)NR¹¹R¹², 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴(C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬이고;

[0040] 각각의 R^a는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)할로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴(C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬이고, 여기서 R^a의 임의의 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)할로알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐은 1개 이상의 OH, NH₂, CO₂H, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴로 임의로 치환되고, R^a의 임의의 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬은 1개 이상의 -OH, -NH₂, CO₂H, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴 또는 (C₁-C₈)알킬로 임의로 치환되고;

[0041] 각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬, -C(=O)R^a 또는 -S(O)_pR^a이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²가 질소에 부착되어 있는 경우에, 이들은 임의로 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- 또는 -C(O)-로 임의로 대체될 수 있고;

[0042] R¹³은 H 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

[0043] R¹⁴은 H, (C₁-C₈)알킬, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹¹, NR¹¹C(O)NR¹¹R¹², NR¹¹S(O)_pR^a, -NR¹¹S(O)_p(OR¹¹) 또는 NR¹¹SO_pNR¹¹R¹²이고;

[0044] 여기서 각각의 R¹, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8'}, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴(C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, -NH₂, CN, N₃, -N(R^a)₂, -NHR^a, -SH, -SR^a, -S(O)_pR^a, -OR^a, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)할로알킬, -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, -NHS(O)_pR^a, -NR^aS(O)_pR^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NHC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NHR^a, -NR^aC(O)N(R^a)₂, -NR^aC(O)NH₂, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂,

$=\text{NH}$, $=\text{NOH}$, $=\text{NOR}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$, $\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$, $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.

- [0045] 한 실시양태는 화학식 1-103의 화합물 (즉, 실시예 117-218에 기재된 바와 같은 화합물 1-103) 또는 그의 염 또는 에스테르를 제공한다.
- [0046] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 (실시예 219-237의 화합물 104-122 포함) 또는 그의 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체) 또는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체) 또는 염 또는 에스테르를 제공한다.
- [0047] 한 실시양태는 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0048] 한 실시양태는 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 투여함으로써, 뉴모비리나에 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 뉴모비리나에 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0049] 한 실시양태는 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물의 호변이성질체, 다형체, 유사다형체, 무정형 형태, 수화물 또는 용매화물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 투여함으로써, 뉴모비리나에 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 뉴모비리나에 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0050] 한 실시양태는 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 투여함으로써, 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0051] 한 실시양태는 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물의 호변이성질체, 다형체, 유사다형체, 무정형 형태, 수화물 또는 용매화물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 투여함으로써, 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0052] 한 실시양태는 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르), 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 투여함으로써, 뉴모비리나에 감염 (예를 들어, 호흡기 세포융합 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 뉴모비리나에 감염 (예를 들어, 호흡기 세포융합 바이러스 감염)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0053] 한 실시양태는 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여함으로써, 뉴모비리나에 감염 (예를 들어, 호흡기 세포융합 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 뉴모비리나에 감염 (예를 들어, 호흡기 세포융합 바이러스 감염)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0054] 한 실시양태는
- [0055] a) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 포함하는 제1 제약 조성물; 및
- [0056] b) 감염성 뉴모비리나에 바이러스에 대해 활성인 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제2 제약 조성물

- [0057] 을 포함하는 치료 유효량의 조합 제약 작용제를 투여함으로써, 뉴모비리나에 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 뉴모비리나에 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0058] 한 실시양태는
- [0059] a) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)로부터 선택된 치료제; 및
- [0060] b) 감염성 뉴모비리나에 바이러스에 대해 활성인 치료제
- [0061] 를 포함하는 치료 유효량의 조합 제약 작용제를 투여함으로써, 뉴모비리나에 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 뉴모비리나에 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0062] 한 실시양태는
- [0063] a) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 포함하는 제1 제약 조성물; 및
- [0064] b) 감염성 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 활성인 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제2 제약 조성물
- [0065] 을 포함하는 치료 유효량의 조합 제약 작용제를 투여함으로써, 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0066] 한 실시양태는
- [0067] a) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)로부터 선택된 치료제; 및
- [0068] b) 감염성 뉴모비리나에 바이러스에 대해 활성인 치료제
- [0069] 를 포함하는 치료 유효량의 조합 제약 작용제를 투여함으로써, 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0070] 한 실시양태는 의료 요법에 사용하기 위한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 제공한다.
- [0071] 한 실시양태는 뉴모비리나에 바이러스 또는 호흡기 세포융합 바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)를 제공한다.
- [0072] 한 실시양태는 뉴모비리나에 바이러스 또는 호흡기 세포융합 바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염의 치료에 유용한 의약의 제조를 위한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르)의 용도를 제공한다.
- [0073] 한 실시양태는 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물)을 제조하는 방법, 및 이에 유용한, 본원에 개시된 신규 중간체를 제공한다.
- [0074] 한 실시양태는 본원에 개시된 화합물의 합성, 분석, 분리, 단리, 정제, 특성화 및 시험을 위한 신규 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0075] 정의
- [0076] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 하기 용어 및 어구는 하기 의미를 갖는 것으로 의도된다:

- [0077] 본원에 상표명이 사용되는 경우에, 출원인은 상표명 제품, 및 상표명 제품의 활성 제약 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것을 의도한다.
- [0078] 용어 "알킬"은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₈ 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) 및 옥틸 (-CH₂)₇CH₃)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0079] 용어 "알콕시"는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 지칭하고, 여기서 상기 정의된 바와 같은 알킬 기는 산소 원자를 통해 모 분자에 부착되어 있다. 알콕시 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 알콕시) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시 기의 예는 메톡시 (-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시 (-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시 (-O-C(CH₃)₃ 또는 -OtBu) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0080] 용어 "할로알킬"은 알킬 기 중 1개 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 할로알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 할로알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0081] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp² 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₂₀ 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₈ 알케닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₆ 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예는 에틸렌 또는 비닐 (-CH=CH₂), 알릴 (-CH₂CH=CH₂), 시클로펜테닐 (-C₅H₇) 및 5-헥세닐 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0082] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₂₀ 알키닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₈ 알킨) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₂-C₆ 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐 기의 예는 아세틸렌 (-C≡CH), 프로파르길 (-CH₂C≡CH) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0083] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0084] 용어 "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는 벤젠 (예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등으로부터 유도된 라디칼을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0085] 용어 "아릴알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 본원에 기재된 바와 같은 아릴 라디칼로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아릴알킬 기는 7 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의

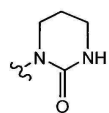
탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0086]

알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 등에 관한 용어 "치환된", 예를 들어 "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로시클릴" 및 "치환된 카르보시클릴"은 달리 나타내지 않는 한, 각각 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기로 대체된 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 카르보시클릴을 의미한다. 전형적인 치환기는 $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR_2^b$, $-N^+R_3^b$, $=NR^b$, $-CX^3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR_2^b$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR_2^b$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR_2^b$, $-C(S)NR_2^b$, $-C(=NR^b)NR_2^b$ 를 포함하지만, 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 X 는 독립적으로 할로젠: F, Cl, Br 또는 I이고; 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 보호기 또는 전구약물 모이어티이다. 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기 또한 유사하게 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치환된"이 치환가능한 2개 이상의 모이어티를 갖는 아릴알킬과 같은 기와 함께 사용되는 경우에, 치환기는 아릴 모이어티, 알킬 모이어티 또는 둘 다에 부착될 수 있다.

[0087]

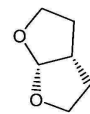
본원에 사용된 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 예로서 및 비제한적으로 문헌 [Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968)], 특히 1, 3, 4, 6, 7, 및 9 장; [The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)], 특히 13, 14, 16, 19, 및 28권; 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 헤테로사이클을 포함한다. 본 발명의 한 구체적 실시양태에서 "헤테로사이클"은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 "카르보사이클"을 포함한다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 포화 고리, 부분 불포화 고리 및 방향족 고리 (즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로시클릴은, 예를 들어 카르보닐 기를 비롯한 본원에 개시된 임의의 치환기로 치환된 헤테로시클릭 고리를 포함한다. 카르보닐 치환된 헤테로시클릴의 비제한적인 예는



이다.

[0088]

헤테로사이클의 예는 예로서 및 비제한적으로 피리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황 산화 테트라히드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β -카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트



리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라히드로푸라닐을 포함한다.

[0089]

예로서 및 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오프란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4

또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0090] 예로서 및 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β -카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0091] 용어 "헤테로시클릭"은 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 지칭하고, 여기서 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리는 고리계에 2-20개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖고, 상기 헤테로시클릭은 또한 C_2-C_{20} 헤테로시클릭으로서 지칭된다. C_2-C_{20} 헤테로시클릭은 포화되거나, 부분 불포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 폴리시클릭 C_2-C_{20} 헤테로시클릭의 고리는 융합, 가교 또는 스피로 결합에 의해 서로 연결될 수 있다.

[0092] 용어 "헤테로아릴"은 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로시클릭을 지칭한다. 방향족 고리에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적 예는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비제한적 예는 "헤테로시클릭"의 정의에 열거된 모든 이들 방향족 고리, 예컨대 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 카르바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질 등을 포함한다.

[0093] 용어 "헤테로시클릭알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 본원에 기재된 바와 같은 헤테로시클릭 라디칼로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 헤테로시클릭은 임의의 허용되는 탄소에서 알킬 기에 또는 헤테로시클릭의 헤테로원자에 연결될 수 있음을 이해해야 한다. 헤테로시클릭알킬 기의 전형적이지만 비제한적인 예는 피리딜메틸, 피리미디닐메틸, 피페리디닐메틸 및 1-이미다졸릴메틸을 포함한다.

[0094] 용어 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭"은 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자, 비사이클로서 7 내지 12개의 탄소 원자 및 폴리사이클로서 약 20개 이하의 탄소 원자를 갖는, 포화 (즉, 시클로알킬), 부분 불포화 (예를 들어, 시클로알케닐, 시클로알카디에닐 등) 또는 방향족 고리를 지칭한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 7개의 고리 원자, 보다 더 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은, 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열되는 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열되는 9 또는 10개의 고리 원자, 또는 스피로-융합 고리를 갖는다. 모노시클릭 카르보사이클의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐 및 페닐을 포함한다. 비시클로 카르보사이클의 비제한적 예는 나프틸, 테트라히드로나프탈렌 및 데칼린을 포함한다.

[0095] 용어 "시클로알킬"은 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자, 비사이클로서 7 내지 12개의 탄소 원자 및 폴리사이클로서 약 20개 이하의 탄소 원자를 갖는, 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 모노시클릭 시클로알킬 기는 3 내지 7개의 고리 원자, 보다 더 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 시클로알킬 기는, 예를 들어 비시클로 (4,5), (5,5), (5,6) 또는 (6,6) 시스템으로서 배열되는 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 (5,6) 또는 (6,6) 시스템으로서 배열되는 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 시클로알킬 기는 융합이든, 가교이든 또는 스피로이든지 간에, 탄화수소 모노-, 비- 및 폴리-시클릭 고리를 포함한다. 모노시클릭 카르보사이클의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 비시클로[3.1.0]헥스-6-일 등을 포함한다.

[0096] 용어 "시클로알킬알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 본원에 기재된 바와 같은 시클로알킬로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 카르보시클릭알킬 기의 전형적이지만 비-제

한적인 예는 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸을 포함한다.

- [0097] 용어 "카르보시클릴알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 본원에 기재된 바와 같은 카르보시클릴 라디칼로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 카르보시클릴알킬 기의 전형적이지만 비-제한적인 예는 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸을 포함한다.
- [0098] 화학식 I의 화합물의 특정 모이어티 (예를 들어, 임의로 치환된 아릴 또는 알킬 기)에 관한 용어 "임의로 치환된"은, 모든 치환기가 수소이거나 또는 모이어티의 수소 중 1개 이상이 "치환된"의 정의 하에 열거된 것 또는 달리 나타낸 것과 같은 치환기에 의해 대체될 수 있는 모이어티를 지칭한다.
- [0099] 화학식 I의 화합물에 포함된 선택된 치환기는 재귀적 정도로 존재할 수 있다. 본 문맥에서, "재귀적 치환기"는 치환기가 또 다른 경우를 그 자체로 인용할 수 있음을 의미한다. 다중 인용은 직접적일 수 있거나 또는 일련의 다른 치환기를 통해 간접적일 수 있다. 이러한 치환기의 재귀적 특성 때문에 이론상 다수의 화합물이 임의의 주어진 실시양태에 존재할 수 있다. 의약 화학의 당업자는 이러한 치환기의 전체 수가 의도된 화합물의 목적하는 특성에 의해 합리적으로 제한된다는 것을 이해한다. 이러한 특성은 예로서 및 비제한적으로 물리적 특성, 예컨대 분자량, 용해도 또는 로그 P, 적용 특성, 예컨대 의도된 표적에 대한 활성, 및 실시 특성, 예컨대 합성의 용이성을 포함한다. 재귀적 치환기는 본 발명의 의도된 측면일 수 있다. 의약 화학의 당업자는 이러한 치환기의 다양성을 이해한다. 재귀적 치환기가 본 발명의 실시양태에 존재하는 정도로, 이들은 또 다른 경우를 그 자체로 0, 1, 2, 3 또는 4회 인용할 수 있다.
- [0100] 당업자는 화학식 I의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가, 허용가능하게 안정한 제약 조성물로 제제화될 수 있는 제약상 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인지할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화학식 I의 화합물은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다.
- [0101] "보호기"는 관능기의 특성 또는 화합물의 특성을 전체적으로 차폐하거나 또는 변경시키는 화합물의 모이어티를 지칭한다. 보호기의 화학적 하위구조는 매우 다양하다. 보호기의 하나의 기능은 모 약물 물질의 합성에서 중간체로서 작용하는 것이다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호를 위한 전략은 당업계에 널리 공지되어 있다. 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)]을 참조한다. 보호기는 종종 특정 관능기의 반응성을 차폐하기 위해 이용되어 목적 화학 반응의 효율을 보조하는데, 예를 들어 화학 결합을 정렬되고 계획된 방식으로 형성하고 파괴한다. 화합물의 관능기의 보호는 보호된 관능기의 반응성 이외의 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 친지성 (소수성) 및 통상의 분석 도구에 의해 측정될 수 있는 다른 특성을 변경시킨다. 화학적으로 보호된 중간체는 그 자체로 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있다.
- [0102] 보호된 화합물은 또한 변경된, 일부 경우에는 최적화된 시험관내 및 생체내 특성, 예컨대 세포 막을 통한 통과 및 효소적 분해 또는 격리에 대한 저항성을 나타낼 수 있다. 이러한 역할에서, 의도된 치료 효과를 갖는 보호된 화합물은 전구약물로서 지칭될 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모 약물을 전구약물로 전환시켜, 모 약물이 생체내 전구약물의 전환시에 방출되도록 하는 것이다. 활성 전구약물이 모 약물보다 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 모 약물보다 큰 생체내 효능을 보유할 수 있다. 보호기는 화학적 중간체의 경우에 시험관내에서, 또는 전구약물의 경우에 생체내에서 제거된다. 화학적 중간체의 경우에, 탈보호 후에 수득된 생성물, 예를 들어 알콜이 생리학상 허용되는지는 특히 중요한 것은 아니지만, 일반적으로 생성물이 약리적으로 무해한 경우가 보다 바람직하다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 생물계에 투여되는 경우에 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매화 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사 화학 반응(들)의 결과로서 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 따라서, 전구약물은 치료 활성 화합물의 공유적으로 개질된 유사체 또는 잠재적 형태이다.
- [0104] "전구약물 모이어티"는 대사 동안, 전신적으로, 세포 내에서, 가수분해, 효소적 절단 또는 일부 다른 과정에 의해 활성 억제 화합물로부터 분리된 불안정성 관능기를 의미한다 (문헌 [Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191]). 예를 들어, 본 발명의 임의의 포스포이트 또는 포스포네이트 전구약물 화합물과의 효소적 활성화 메카니즘이 가능한 효소는 아마이드제, 에스테라제, 미생물 효소, 포스포리파제, 콜린에스테라제 및 포스파제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 전구약물 모이어

티는 용해도, 흡수 및 친지성을 증진시켜 약물 전달, 생체이용률 및 효능을 최적화하는 역할을 할 수 있다. 전 구약물 모이어티는 활성 대사물 또는 약물 자체를 포함할 수 있다.

[0105] 화학식 I의 범위 내의 화합물의 모든 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르, 및 화학식 1-103의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르가 본 발명에 포함된다 것을 주목해야 한다.

[0106] 또한, 화학식 I의 범위 내의 화합물의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 회전 장애이성질체 등) 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르, 및 화학식 1-103의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르가 본 발명에 포함된다 것을 주목해야 한다.

[0107] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 다양한 다형체 또는 유사다형체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 결정질 다형성은 결정질 화합물이 다양한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 결정질 다형성은 결정 패키지의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일 분자의 상이한 이형태체 사이의 패키지의 차이 (입체형태적 다형성)로부터 생성될 수 있다. 본원에 사용된 결정질 유사다형성은 화합물의 수화물 또는 용매화물이 다양한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패키지의 차이 (패킹 유사다형성)로 인해 또는 동일 분자의 상이한 이형태체 사이의 패키지의 차이 (입체형태적 유사다형성)로 인해 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 및 화학식 1-103의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 다형체 및 유사다형체를 포함한다.

[0108] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 무정형 고체는 고체에서 원자의 위치의 장거리 질서가 존재하지 않는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하인 경우에도 적용된다. 용매를 비롯한 첨가제가 본 발명의 무정형 형태를 생성하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 I 및 화학식 1-103의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 무정형 형태를 포함한다.

[0109] 양과 관련하여 사용된 수식어 "약"은 언급된 값을 포함하고, 문맥에 의해 지시된 의미를 갖는다 (예를 들어, 특정한 양의 측정과 연관된 오차 정도를 포함함).

[0110] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 달리 나타내지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 이러한 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상을 반전시키거나, 완화하거나, 그의 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 치료하는 행위를 지칭하며, 여기서 "치료하는"은 바로 위에 정의되어 있는 바와 같다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은, 조성물이 선택된 투여 경로에 의해 투여되는 경우에 치료할 대상체의 기도 및 폐의 분비물 및 조직에 또는 대안적으로 혈류에 목적하는 수준의 약물을 제공하여, 예상된 생리학적 반응 또는 목적하는 생물학적 효과를 제공하도록 하기 위해 필요한, 본원에 기재된 조성물에 존재하는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물의 양이다. 정밀한 양은 다수의 인자, 예를 들어 특정한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물, 조성물의 비활성, 사용된 전달 장치, 조성물의 물리적 특징, 그의 의도된 용도, 뿐만 아니라 환자 고려사항, 예컨대 질환 상태의 중증도, 환자 협조 등에 따라 달라질 것이고, 당업자에 의해 본원에 제공된 정보와 관련하여 용이하게 결정될 수 있다.

[0112] 용어 "생리 염수"는 0.9% (w/v) NaCl을 함유하는 수용액을 의미한다.

[0113] 용어 "고장성 염수"는 0.9% (w/v) 초과인 NaCl을 함유하는 수용액을 의미한다. 예를 들어, 3% 고장성 염수는 3% (w/v) NaCl을 함유할 것이다.

[0114] 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대한 임의의 지칭은 또한 그의 생리학상 허용되는 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염)에 대한 지칭을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염의 예는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 (예를 들어, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} 및 Mg^{+2}), 암모늄 및 NR_4^+ (여기서, R은 본원에 정의됨)로부터 유도된 염을 포함한다. 질소 원자 또는 아미노 기를 갖는 생리학상 허용되는 염은 (a) 무기 산, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 질산 등을 사용하여 형성된 산 부가염; (b) 유기 산, 예컨대 예를 들어 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 이세티온산, 락토비온산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술폰살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산, 에탄술폰산, 리신, 아르기

닌, 글루탐산, 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신, 류신 등을 사용하여 형성된 염; 및 (c) 원소 음이온, 예를 들어 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 형성된 염을 포함한다. 히드록시 기를 갖는 화합물의 생리학상 허용되는 염은 상기 화합물의 음이온을 적합한 양이온, 예컨대 Na^+ 및 NR_4^+ 와 조합하여 포함한다. 한 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다.

[0115] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 활성 성분의 염은 생리학상 허용될 것인데, 즉 이들은 생리학상 허용되는 산 또는 염기로부터 유도된 염일 것이다. 그러나, 생리학상 허용되지 않는 산 또는 염기의 염 또한, 예를 들어 생리학상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다. 모든 염은 생리학상 허용되는 산 또는 염기로부터 유도되든지 아니든지 간에 본 발명의 범위 내에 있다.

[0116] 본원에서 조성물은 본 발명의 화합물을 그의 비-이온화된 형태 뿐만 아니라 쯔비터이온성 형태로, 그리고 수화물에서와 같이 화학량론적 양의 물과의 조합물로 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0117] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 다수의 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하는데, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 해당 화합물에 의한 평면-편광의 회전에 대한 부호를 나타내는데 사용되며, S, (-) 또는 l은 그 화합물이 좌선성임을 의미하는 반면, 접두어가 R, (+) 또는 d인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이들 입체이성질체는 이들이 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로서 지칭될 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로서 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 발생될 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2가지 거울상이성질체 종의 등물 혼합물을 지칭한다.

[0118] 화학식 I 및 화학식 1-103에 의해 예시된, 본원에 개시된 화합물은 키랄 중심, 예를 들어 키랄 탄소를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물은 임의의 또는 모든 비대칭 키랄 원자에서의 풍부하거나 또는 분할된 광학 이성질체를 포함한다. 즉, 화학식으로부터 분명한 키랄 중심이 키랄 이성질체로서 제공된다. 분리되거나 또는 합성된, 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없는 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 모두 본 발명의 범위 내에 있다. 입체이성질체 혼합물은 널리 공지된 기술, 예컨대 예를 들어 광학 활성 부가물, 예를 들어 산 또는 염기를 사용하여 형성된 부분입체이성질체 염의 분리에 이어서 다시 광학 활성 물질로의 전환을 통해, 실질적으로 광학적으로 순수한 그의 개별 이성질체로 분리된다. 대부분의 경우에, 목적 광학 이성질체는 목적 출발 물질의 적절한 입체이성질체로 출발하여, 입체특이적 반응에 의해 합성된다.

[0119] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와의 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩가능한 분자를 지칭한다.

[0120] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간 내 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다.

[0121] "부분입체이성질체"는, 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상도 분석 절차, 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피 하에 분리될 수 있다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인, 화합물의 2종의 입체이성질체를 지칭한다.

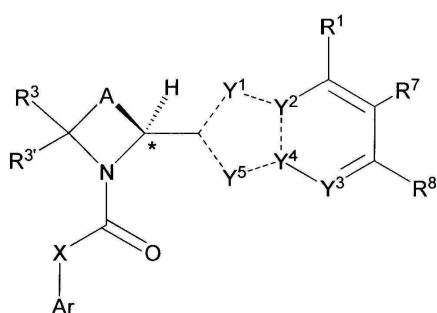
[0122] 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 (화합물 104-122) 및 화합물 1-103)을 비롯하여 본원에 개시된 화합물에 대해, 결합이 비-입체화학적 방식으로 (예를 들어, 편평하게) 도시된 경우에, 결합이 부착되어 있는 원자는 모든 입체화학적 가능성을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 결합이 입체화학적 방식으로 (예를 들어, 볼드, 볼드-췘기형, 파선 또는 파선-췘기형으로) 도시된 경우에, 결합이 부착되어 있는 원자는 달리 나타내지 않는 한, 제시된 바와 같은 입체화학을 갖는다는 것을 이해해야 한다.

[0123] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 50% 초과와 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 51% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 60% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 70% 이상의 단일 거울상이성질체이

다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 80% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 90% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 95% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 98% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 99% 이상의 단일 거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 50% 초과와 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 51% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 60% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 70% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 80% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 90% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 95% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 98% 이상의 단일 부분입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 99% 이상의 단일 부분입체이성질체이다.

[0124] 본 발명의 화합물을 비롯하여 본원에 개시된 특정 화합물은 하기 제시된 바와 같은 화학식 Ic (및 그의 염 및 에스테르)에 의해 나타내어지고, 여기서 키랄성의 위치는 별표로 표시되어 있다.

[0125] <화학식 Ic>

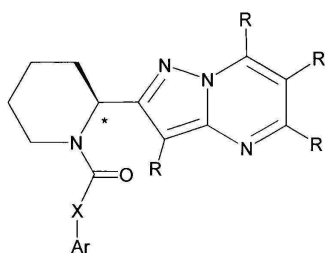


[0126]

[0127] 별표 위치에서의 키랄성은 이러한 특정 화학식 Ic의 화합물 (뿐만 아니라 관련 화학식의 화합물)의 특징이다. 화학식 Ic에 대해 상기 제시된 바와 같이 별표로 표시된 탄소에서의 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 A가 별표 탄소의 3개의 치환기 중 최하위 (3) 또는 최상위 (1)로 순위 매겨지는 경우에 (S) 입체화학, 또는 칸-인골드-프렐로그 시스템에 따라 별표 탄소의 3개의 치환기 중 제2 위로 순위 매겨지는 경우에 (R) 입체화학이다 (문헌 [March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th Addition, John Wiley and Sons, pages 109-111]). 예를 들어, A가 예를 들어 알킬 기 (예를 들어, $-(CH_2)_{3-6}-$)인 화학식 Ic에 대해 상기 제시된 바와 같이 별표로 표시된 탄소에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화학식 Ic의 화합물은 별표 위치에서 50% 초과 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 Ic의 화합물은 별표 위치에서 60% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 Ic의 화합물은 별표 위치에서 70% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 Ic의 화합물은 별표 위치에서 80% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 Ic의 화합물은 별표 위치에서 90% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 Ic의 화합물은 별표 위치에서 95% 이상의 단일 입체이성질체이다.

[0128] 본 발명의 화합물을 비롯하여 본원에 개시된 특정 화합물은 하기 제시된 바와 같은 화학식 II (및 그의 염 및 에스테르)에 의해 나타내어지고, 여기서 키랄성의 위치는 별표로 표시되어 있다. 이 화학식은 화합물 1-103을 대표하고, 화학식 II에서의 R, X 및 Ar 기는 화합물 1-103의 상응하는 기를 나타낸다.

[0129] <화학식 II>



[0130]

[0131] 별표 위치에서의 키랄성은 본 발명의 이러한 특정 화학식 II의 화합물 (뿐만 아니라 관련 화학식의 화합물)의 특징이다. 화학식 II에 대해 상기 제시된 바와 같이 별표로 표시된 탄소에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 한 실시양태에서, 화학식 II에 의해 나타내어진 본 발명의 화합물은 별표 위치에서 50% 초과와 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II에 의해 나타내어진 본 발명의 화합물은 별표 위치에서 60% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II에 의해 나타내어진 본 발명은 별표 위치에서 화합물은 70% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II에 의해 나타내어진 본 발명의 화합물은 별표 위치에서 80% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II에 의해 나타내어진 본 발명의 화합물은 별표 위치에서 90% 이상의 단일 입체이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II에 의해 나타내어진 본 발명의 화합물은 별표 위치에서 95% 이상의 단일 입체이성질체이다.

[0132] 화학식 I 및 화학식 1-103의 화합물을 비롯하여 본원에 개시된 화합물은 특정한 분자에 명시된 원자의 동위원소가 혼입된 분자를 또한 포함한다. 이들 동위원소의 비제한적 예는 D, T, ^{14}C , ^{13}C 및 ^{15}N 을 포함한다.

[0133] 본원에 기재된 화합물이 1개 초과와 동일한 지정된 기, 예를 들어 "R" 또는 " R^1 "로 치환되는 경우에, 상기 기는 동일하거나 상이할 수 있는데, 즉 각각의 기는 독립적으로 선택된다는 것을 이해할 것이다. 파상선 ~~~~은 인접한 하위구조, 기, 모이어티 또는 원자에 대한 공유 결합 부착의 부위를 나타낸다.

[0134] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 단지 1개의 비편재화된 공명 구조만이 도시될 수 있을지라도, 이러한 모든 형태가 본 발명의 범위 내에서 고려된다.

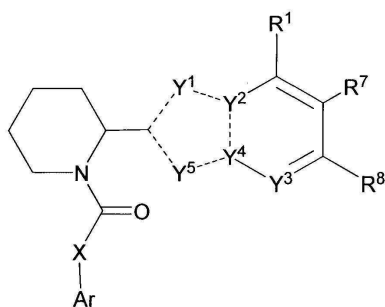
[0135] 예시적 실시양태의 상세한 설명

[0136] 이제 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 그의 예를 설명, 구조 및 화학식과 함께 예시한다. 본 발명을 실시양태와 함께 설명할 것이지만, 이는 본 발명을 이들 실시양태로 제한하려는 의도는 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 전체 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0137] 라디칼, 치환기 및 범위에 대해 하기에 열거된 특정한 값은 단지 예시를 위한 것이며; 이들은 라디칼 및 치환기에 대한 다른 정의된 값 또는 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하지 않는다. 열거된 특정한 값은 화학식 I 뿐만 아니라 관련 화학식 (예를 들어, 화학식 Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Im, In, Ip1, Ip2, Ip3, Ip4, Iq1, Iq2, Iq3, Iq4, Ir1, Ir2, Ir3, Ir4, Is1, Is2, Is3, Is4, It1, It2, It3, It4, Iu1, Iu2, Iu3, Iu4, Iv1, Iv2, Iv3, Iv4, Iw1, Iw2, Iw3, Iw4, Ix1, Ix2, Ix3 또는 Ix4)의 화합물에 대한 값이다.

[0138] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

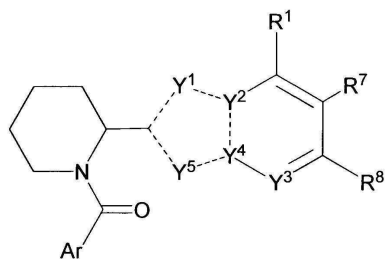
[0139] <화학식 Ia>



[0140]

[0141] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ib의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

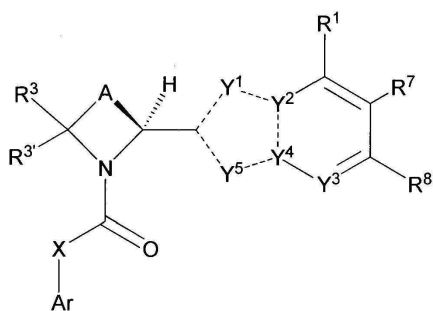
[0142] <화학식 Ib>



[0143]

[0144] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

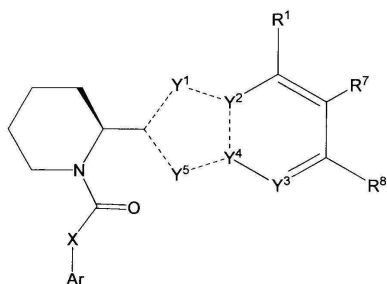
[0145] <화학식 Ic>



[0146]

[0147] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Id의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

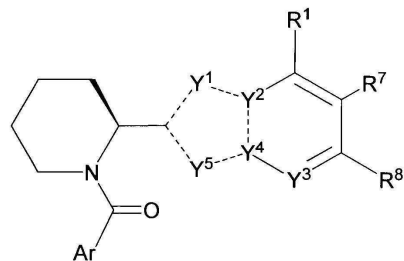
[0148] <화학식 Id>



[0149]

[0150] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ie의 화합물이다.

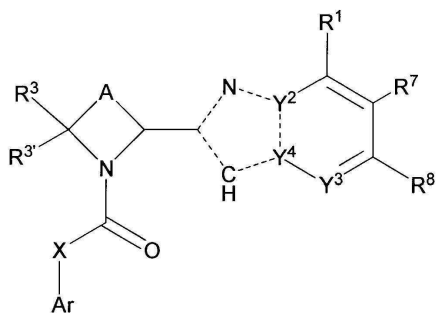
[0151] <화학식 Ie>



[0152]

[0153] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 If의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

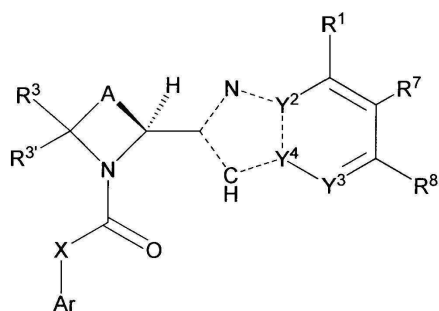
[0154] <화학식 If>



[0155]

[0156] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ig의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

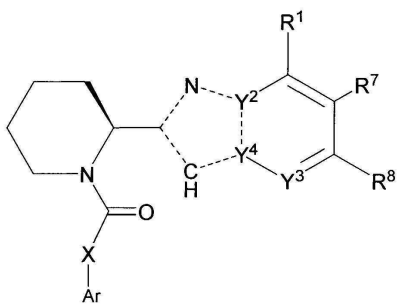
[0157] <화학식 Ig>



[0158]

[0159] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ih의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

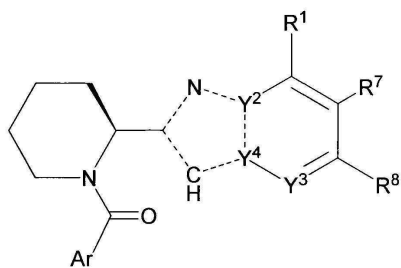
[0160] <화학식 Ih>



[0161]

[0162] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ii의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

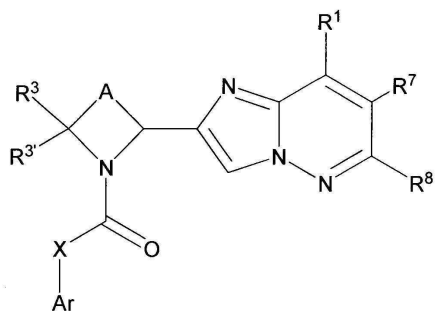
[0163] <화학식 Ii>



[0164]

[0165] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ij의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

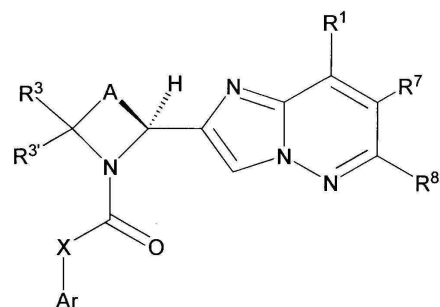
[0166] <화학식 Ij>



[0167]

[0168] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Ik의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

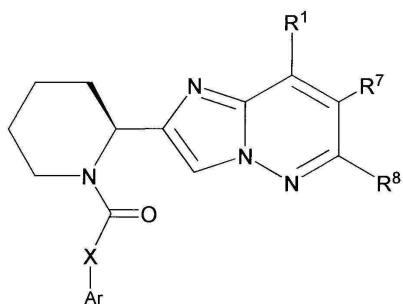
[0169] <화학식 Ik>



[0170]

[0171] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 Im의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

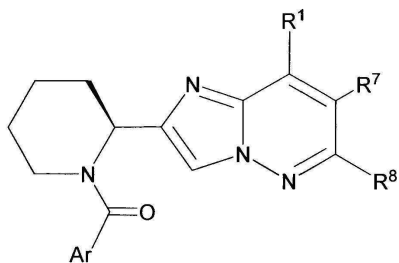
[0172] <화학식 Im>



[0173]

[0174] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은 하기 화학식 In의 화합물, 및 그의 염 및 에스테르이다.

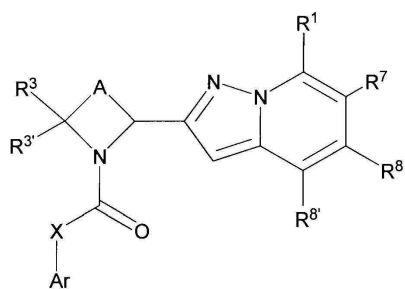
[0175] <화학식 In>



[0176]

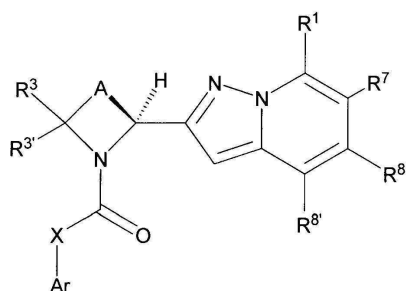
[0177] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Ip1, Ip2, Ip3 또는 Ip4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0178] <화학식 Ip1>



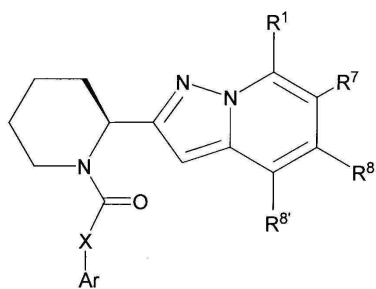
[0179]

[0180] <화학식 Ip2>



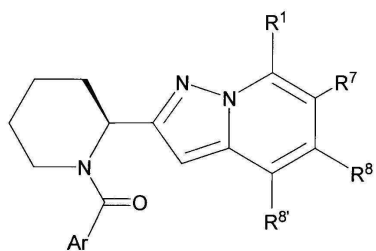
[0181]

[0182] <화학식 Ip3>



[0183]

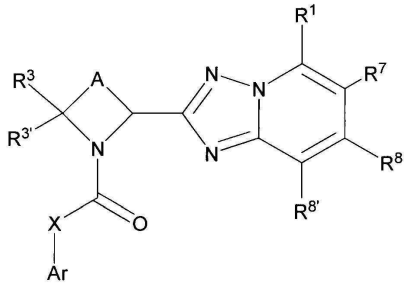
[0184] <화학식 Ip4>



[0185]

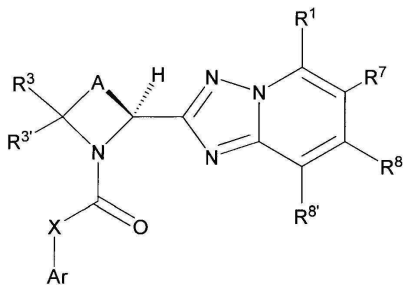
[0186] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Iq1, Iq2, Iq3 또는 Iq4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0187] <화학식 Iq1>



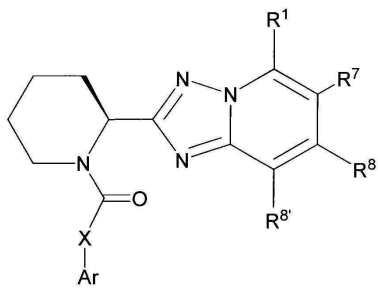
[0188]

[0189] <화학식 Iq2>



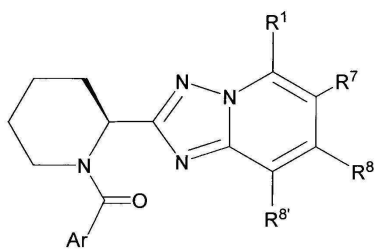
[0190]

[0191] <화학식 Iq3>



[0192]

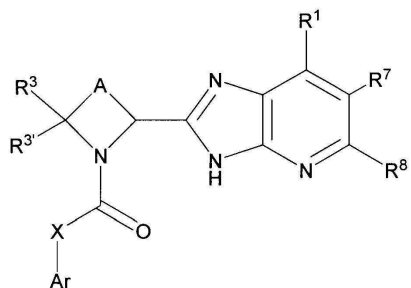
[0193] <화학식 Iq4>



[0194]

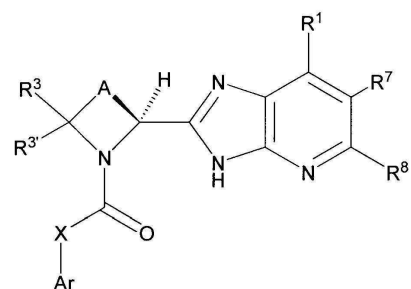
[0195] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Ir1, Ir2, Ir3 또는 Ir4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0196] <화학식 Ir1>



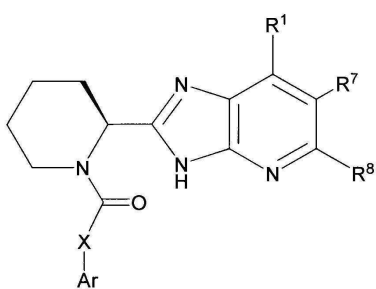
[0197]

[0198] <화학식 Ir2>



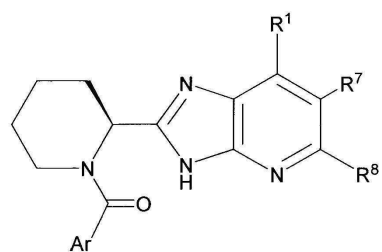
[0199]

[0200] <화학식 Ir3>



[0201]

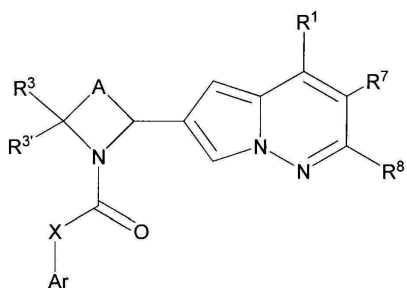
[0202] <화학식 Ir4>



[0203]

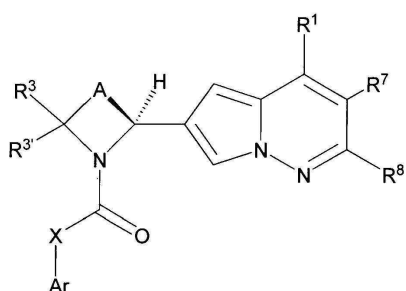
[0204] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Is1, Is2, Is3 또는 Is4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0205] <화학식 Is1>



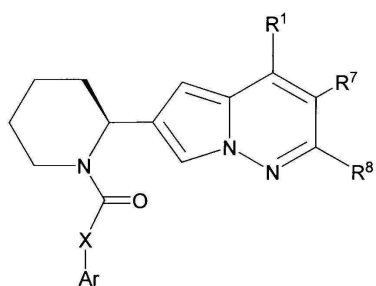
[0206]

[0207] <화학식 Is2>



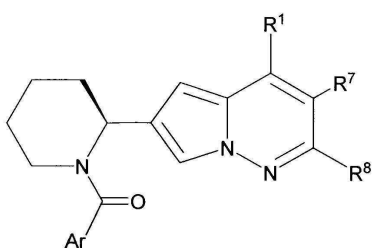
[0208]

[0209] <화학식 Is3>



[0210]

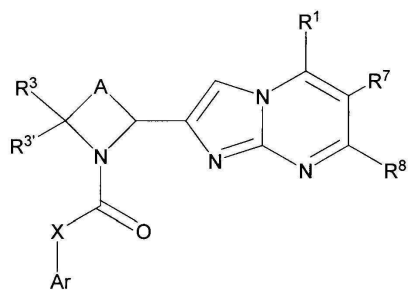
[0211] <화학식 Is4>



[0212]

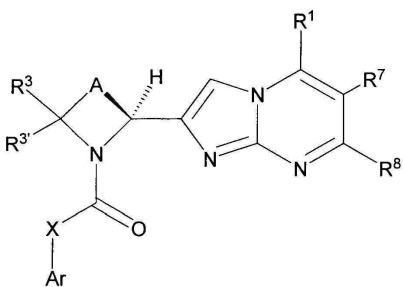
[0213] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 It1, It2, It3 또는 It4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0214] <화학식 It1>



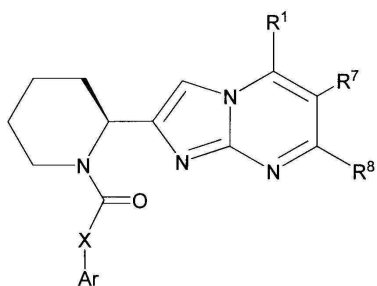
[0215]

[0216] <화학식 It2>



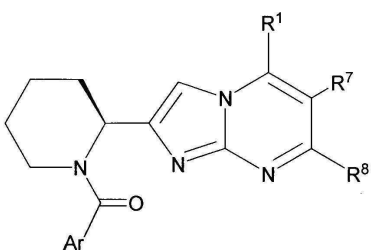
[0217]

[0218] <화학식 It3>



[0219]

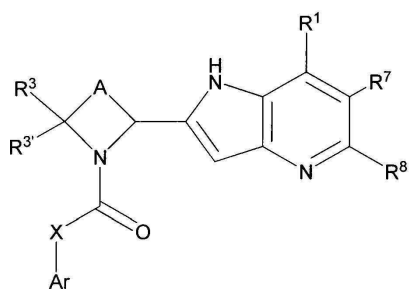
[0220] <화학식 It4>



[0221]

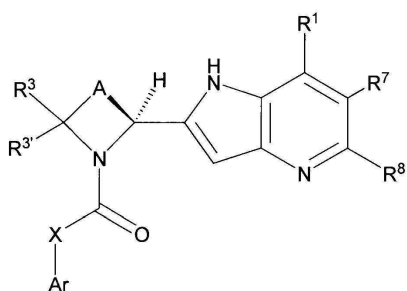
[0222] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Iu1, Iu2, Iu3 또는 Iu4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0223] <화학식 Iu1>



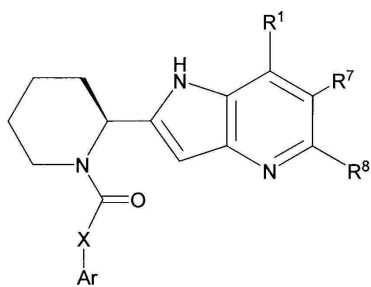
[0224]

[0225] <화학식 Iu2>



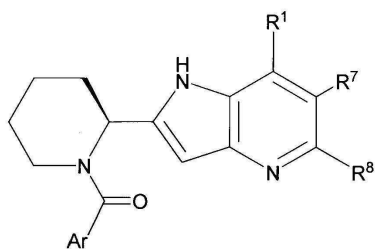
[0226]

[0227] <화학식 Iu3>



[0228]

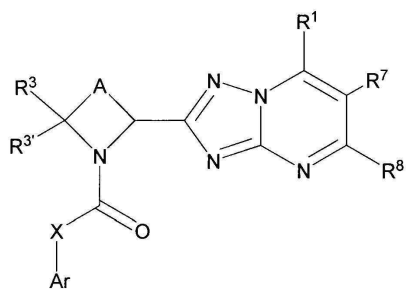
[0229] <화학식 Iu4>



[0230]

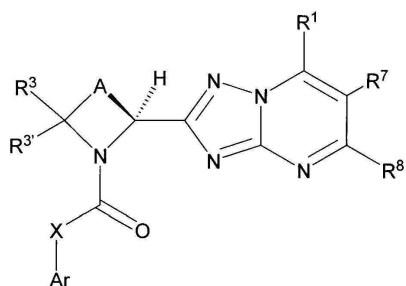
[0231] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Iv1, Iv2, Iv3 또는 Iv4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0232] <화학식 Iv1>



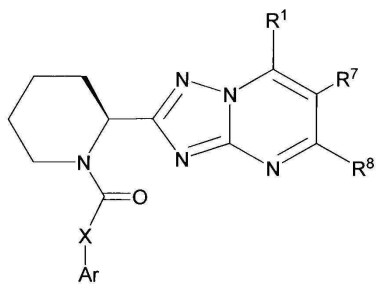
[0233]

[0234] <화학식 Iv2>



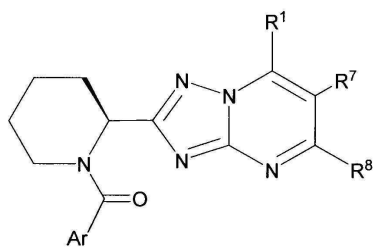
[0235]

[0236] <화학식 Iv3>



[0237]

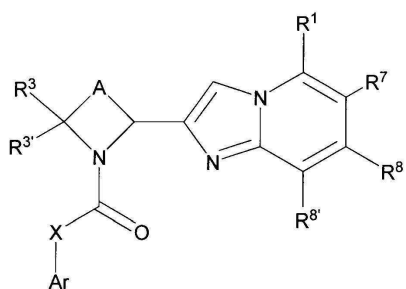
[0238] <화학식 Iv4>



[0239]

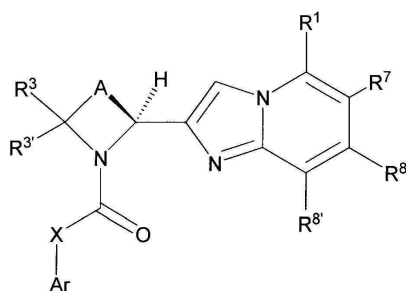
[0240] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Iw1, Iw2, Iw3 또는 Iw4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0241] <화학식 Iw1>



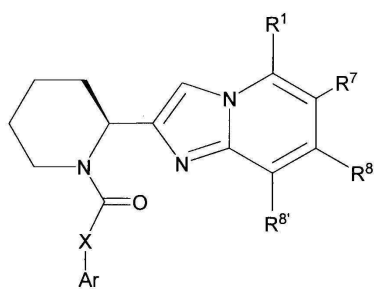
[0242]

[0243] <화학식 Iw2>



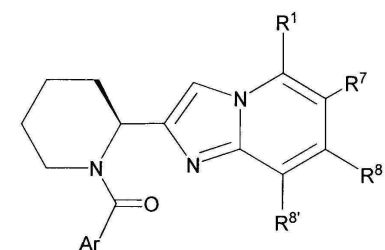
[0244]

[0245] <화학식 Iw3>



[0246]

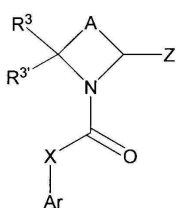
[0247] <화학식 Iw4>



[0248]

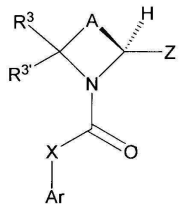
[0249] 화학식 I의 화합물의 추가의 특정한 군은 하기 화학식 Ix1, Ix2, Ix3 또는 Ix4의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르이다.

[0250] <화학식 Ix1>



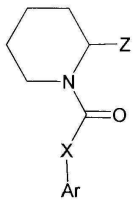
[0251]

[0252] <화학식 Ix2>



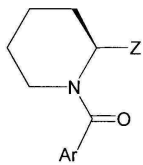
[0253]

[0254] <화학식 Ix3>



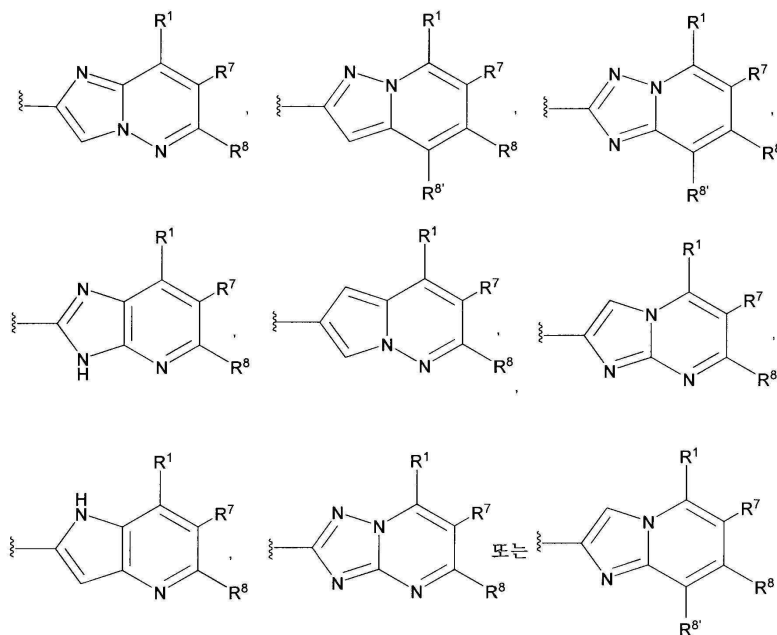
[0255]

[0256] <화학식 Ix4>



[0257]

[0258] 상기 식에서, Z는



[0259]

[0260] 이다.

[0261] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 R^3 및 각각의 $R^{3'}$ 가 H인 화합물이다.

[0262] R^3 에 대한 특정한 값은 H이다.

[0263] $R^{3'}$ 에 대한 특정한 값은 H이다.

[0264] n에 대한 특정한 값은 3이다.

- [0265] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 p가 2인 화합물이다.
- [0266] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 R^4 및 각각의 $R^{4'}$ 가 H인 화합물이다.
- [0267] R^4 에 대한 특정한 값은 H이다.
- [0268] $R^{4'}$ 에 대한 특정한 값은 H이다.
- [0269] A에 대한 특정한 값은 $-(CH_2)_3-$ 이다.
- [0270] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은
- [0271] a) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0272] b) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 N 또는 C이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 인
- [0273] 화합물이다.
- [0274] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은
- [0275] a) Y^1 이 N이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0276] b) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0277] c) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0278] d) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0279] e) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0280] f) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0281] g) Y^1 이 N이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0282] h) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0283] i) Y^1 이 NH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 CR^2 인
- [0284] 화합물이다.
- [0285] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은
- [0286] a) Y^1 이 N 또는 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0287] b) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N 또는 CR^2 이거나; 또는
- [0288] c) Y^1 이 N 또는 CH이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0289] d) Y^1 이 N이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0290] e) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0291] f) Y^1 이 NH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 CR^2 인
- [0292] 화합물이다.

- [0293] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은
- [0294] a) Y^1 이 N이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0295] b) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 CR^2 인
- [0296] 화합물이다.
- [0297] 화학식 I의 화합물의 또 다른 특정한 군은
- [0298] a) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0299] b) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 N 또는 C이고, Y^3 이 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N 또는 NH이거나; 또는
- [0300] c) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 N 또는 C이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 인
- [0301] 화합물이다.
- [0302] Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 에 대한 값은 각각 Y^1 , Y^2 , Y^4 , Y^5 , 및 Y^1 및 Y^5 에 연결된 탄소 원자에 의해 형성된 고리가 방향족 고리이도록 선택된다는 것을 이해해야 한다.
- [0303] Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 에 대한 값은 각각 Y^1 , Y^2 , Y^4 , Y^5 , 및 Y^1 및 Y^5 에 연결된 탄소 원자에 의해 형성된 고리가 방향족 고리이도록 선택되고, 파선 결합 (---)은 Y^1 및 Y^5 에 연결된 탄소 원자와 함께 Y^1 , Y^2 , Y^4 , Y^5 에 의해 형성된 고리가 방향족 고리이도록 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택된다는 것을 이해해야 한다.
- [0304] Y^1 에 대한 특정한 값은 N이다.
- [0305] Y^5 에 대한 특정한 값은 CR^2 이다.
- [0306] R^2 에 대한 특정한 값은 H이다.
- [0307] $R^{2'}$ 에 대한 특정한 값은 H이다.
- [0308] $R^{8'}$ 에 대한 특정한 값은 H이다.
- [0309] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 $R^{2'}$, R^2 및 $R^{8'}$ 가 각각 H인 화합물이다.
- [0310] R^7 에 대한 특정한 값은 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고, 여기서 (C_1-C_8) 알킬은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, NH_2 , CN, N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH, SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.
- [0311] R^7 에 대한 또 다른 특정한 값은 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이다.
- [0312] R^7 에 대한 또 다른 특정한 값은 H 또는 (C_1-C_2) 알킬이다.

- [0313] R^7 에 대한 또 다른 특정한 값은 H 또는 메틸이다.
- [0314] R^1 에 대한 특정한 값은 H, $-NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이고, 여기서 (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, $-NH_2$, CN, N_3 , $-N(R^a)_2$, $-NHR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)_pR^a$, $-OR^a$, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.
- [0315] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, $-NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이다.
- [0316] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이다.
- [0317] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, $-NR^{11}R^{12}$ 또는 (C_1-C_8) 알킬이다.
- [0318] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_3) 알킬 또는 $-NR^{11}R^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체될 수 있다.
- [0319] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_3) 알킬 또는 $-NR^{11}R^{12}$ 이고, 여기서 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_3) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소와 함께 4 내지 5원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.
- [0320] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, 메틸 또는 아제티디닐이다.
- [0321] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이고, 여기서 C_2-C_{20} 헤테로시클릴은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, $-NH_2$, CN, N_3 , $-N(R^a)_2$, $-NHR^a$, $-SH$, SR^a , $-S(O)_pR^a$, $-OR^a$, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.
- [0322] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이다.
- [0323] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이다.
- [0324] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 고리에 2-6개의 탄소 원자, 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함한다.
- [0325] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_3) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 3-7원 모

노시클릭 포화 헤테로시클릴은 고리에 2-6개의 탄소 원자, 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함한다.

[0326] R^1 에 대한 또 다른 특정한 값은 H, (C_1-C_3) 알킬 또는 4-5원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 4-5원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 고리에 3-4개의 탄소 원자, 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함한다.

[0327] R^8 에 대한 특정한 값은 $NR^{11,12}$, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이고, 여기서 (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, $-NH_2$, CN, N_3 , $-N(R^a)_2$, $-NHR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)_pR^a$, $-OR^a$, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.

[0328] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, $-NH_2$, CN, N_3 , $-N(R^a)_2$, $-NHR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)_pR^a$, $-OR^a$, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.

[0329] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 고리에 2-6개의 탄소 원자, 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, $-NH_2$, CN, N_3 , $-N(R^a)_2$, $-NHR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)_pR^a$, $-OR^a$, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.

[0330] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 1개 이상의 히드록시, NH_2 또는 CN으로 임의로 치환된다.

[0331] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_8) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 고리에 2-6개의 탄소 원자, 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 1개 이상의 히드록시, NH_2 또는 CN으로 임의로 치환된다.

- [0332] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_3) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭이고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭은 1개 이상의 히드록시, NH_2 또는 CN 으로 임의로 치환된다.
- [0333] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_3) 알킬 또는 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭이고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭은 고리에 2-6개의 탄소 원자, 및 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 3-7원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭은 1개 이상의 히드록시, NH_2 또는 CN 으로 임의로 치환된다.
- [0334] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_2) 알킬 또는 4-5원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭이고, 여기서 4-5원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭은 고리에 3-4개의 탄소 원자, 및 1개의 질소 원자를 포함하고, 여기서 4-5원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭은 1개 이상의 히드록시, NH_2 또는 CN 으로 임의로 치환된다.
- [0335] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 (C_1-C_8) 알킬, 아제티디닐 또는 피롤리디닐이고, 여기서 아제티디닐 또는 피롤리디닐은 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, $-NH_2$, CN , N_3 , $-N(R^a)_2$, $-NHR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)_pR^a$, $-OR^a$, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_pR^a$, $-NR^aS(O)_pR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NHR^a$, $-NR^aC(O)N(R^a)_2$, $-NR^aC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)N(R^a)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $-NR^aS(O)_pNHR^a$, $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $-NR^aS(O)_pNH_2$, $-NHS(O)_pNHR^a$, $-NHS(O)_pN(R^a)_2$, $-NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된다.
- [0336] R^8 에 대한 또 다른 특정한 값은 메틸, 아제티디닐 또는 피롤리디닐이고, 여기서 아제티디닐 또는 피롤리디닐은 1개 이상의 히드록시, NH_2 또는 CN 으로 임의로 치환된다.
- [0337] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 R^a 가 (C_1-C_8) 알킬인 화합물이다.
- [0338] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 R^a 가 (C_1-C_3) 알킬인 화합물이다.
- [0339] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 R^a 가 (C_1-C_2) 알킬인 화합물이다.
- [0340] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 각각의 R^a 가 메틸인 화합물이다.
- [0341] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 X 가 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 이거나, 또는 X 가 부재하는 것인 화합물이다.
- [0342] R^{13} 에 대한 특정한 값은 H 이다.
- [0343] R^{14} 에 대한 특정한 값은 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 이다.
- [0344] R^{14} 에 대한 특정한 값은 $-NHS(O)_2(C_1-C_3)$ 알킬이다.
- [0345] R^{14} 에 대한 특정한 값은 $-NHS(O)_2CH_3$ 이다.
- [0346] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 R^{13} 이 H 이고, R^{14} 가 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 인 화합물이다.
- [0347] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 R^{13} 이 H 이고, R^{14} 가 $-NHS(O)_2(C_1-C_3)$ 알킬인 화합물이다.
- [0348] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 R^{13} 이 H 이고, R^{14} 가 $-NHS(O)_2CH_3$ 인 화합물이다.

- [0349] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 X가 $-C(H)(NHS(O)_2CH_3)-$ 이거나, 또는 X가 부재하는 것인 화합물이다.
- [0350] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은 X가 부재하는 것인 화합물이다.
- [0351] Ar에 대한 특정한 값은 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 페닐 또는 피리딜은 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환된다.
- [0352] Ar에 대한 또 다른 특정한 값은 페닐 또는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴은 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환된다.
- [0353] Ar에 대한 또 다른 특정한 값은 페닐, 피리디닐 또는 티에닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 또는 티에닐은 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환된다.
- [0354] R^6 에 대한 또 다른 특정한 값은 $-NR^{11}S(O)_pR^a$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬 또는 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 이다.
- [0355] R^6 에 대한 또 다른 특정한 값은 $-NR^{11}S(O)_pR^a$, 할로젠 또는 (C_1-C_8) 알킬이다.
- [0356] R^6 에 대한 또 다른 특정한 값은 $-NHS(O)_2(C_1-C_3)$ 알킬, 할로젠 또는 (C_1-C_3) 알킬이다.
- [0357] R^6 에 대한 또 다른 특정한 값은 $-NHS(O)_2CH_3$, 클로로, 브로모 또는 메틸이다.
- [0358] 화학식 I의 화합물의 특정한 군은
- [0359] a) Y^1 이 N이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0360] b) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 N이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0361] c) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0362] d) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 CR^2 이거나; 또는
- [0363] e) Y^1 이 N이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0364] f) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0365] g) Y^1 이 N이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0366] h) Y^1 이 CH이고, Y^2 가 N이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 N이거나; 또는
- [0367] i) Y^1 이 NH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N이고, Y^4 가 C이고, Y^5 가 CR^2 이고;
- [0368] 파선 결합 $\cdots$ 이 방향족 고리계를 제공하도록 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되고;
- [0369] A가 $-(CR^4R^{4'})_n-$ 이고;
- [0370] n이 3이고;
- [0371] 각각의 p가 2이고;
- [0372] Ar이 C_2-C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6-C_{20} 아릴 기이고, 여기서 C_2-C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6-C_{20} 아릴 기가 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환되고;
- [0373] X가 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 이거나, 또는 X가 부재하고;
- [0374] R^1 이 H, $-NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이고;

- [0375] R^2 가 H이고;
- [0376] $R^{2'}$ 가 H이고;
- [0377] R^3 이 H이고;
- [0378] $R^{3'}$ 가 H이고;
- [0379] 각각의 R^4 가 H이고;
- [0380] 각각의 $R^{4'}$ 가 H이고;
- [0381] 각각의 R^6 이 독립적으로 $-NR^{11}S(O)_pR^a$, 할로젠 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0382] R^7 이 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0383] R^8 이 (C_1-C_8) 알킬 또는 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이고;
- [0384] $R^{8'}$ 가 H이고;
- [0385] 각각의 R^a 가 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0386] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 가 독립적으로 H이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 가 질소에 부착되어 있는 경우에, 이들이 임의로 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자가 -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, -NH-, $-NR^a$ 또는 -C(O)-로 임의로 대체될 수 있고;
- [0387] R^{13} 이 H이고;
- [0388] R^{14} 가 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 이고;
- [0389] 여기서 각각의 R^1 또는 R^8 의 각각의 C_2-C_{20} 헤테로시클릴이 독립적으로 1개 이상의 히드록시, $-NH_2$ 또는 CN으로 임의로 치환된 것인
- [0390] 화합물이다.
- [0391] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Y^3 이 N이고, R^1 이 OH인 화합물은 포함하지 않는다.
- [0392] 화학식 I의 화합물 및 그의 염 및 에스테르의 특정한 군은
- [0393] a) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0394] b) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 N 또는 C이고, Y^3 이 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N 또는 $NR^{2'}$ 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0395] c) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 N 또는 C이고, Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이고;
- [0396] 파선 결합 $\cdots$ 이 방향족 고리계를 제공하도록 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되고;
- [0397] A가 $-(CR^4R^{4'})_n-$ 이고, 여기서 상기 $-(CR^4R^{4'})_n-$ 의 임의의 1개의 $CR^4R^{4'}$ 가 -O-, -S-, $-S(O)_p$ -, NH 또는 NR^a 로 임의로 대체될 수 있고;

- [0398] n 이 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0399] 각각의 p 가 1 또는 2이고;
- [0400] Ar이 C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6 - C_{20} 아릴 기이고, 여기서 C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6 - C_{20} 아릴 기가 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환되고;
- [0401] X가 $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$, $-NH-$ 이거나, 또는 X가 부재하고;
- [0402] R^1 이 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0403] R^2 가 H, CN, NO_2 , 할로젠 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0404] $R^{2'}$ 가 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0405] R^3 이 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0406] $R^{3'}$ 가 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0407] R^4 가 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0408] $R^{4'}$ 가 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0409] R^5 가 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0410] $R^{5'}$ 가 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0411] 각각의 R^6 이 독립적으로 H, 옥소, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0412] R^7 이 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0413] R^8 이 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0414] $R^{8'}$ 가 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0415] 각각의 R^a 가 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고, 여기서 R^a 의 임의의 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, (C_2-C_8) 알케닐 또는 (C_2-C_8) 알키닐이 1개 이상의 OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} 헤테로시클릴로 임의로 치환되고, R^a 의 임의의 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} 헤테로시클릴 또는 (C_1-C_8) 알킬로 임의로 치환되고;

[0416] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 가 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, (C_3-C_7) 시클로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬, $-C(=O)R^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$ 이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 가 이들이 둘 다 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자가 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체될 수 있고;

[0417] R^{13} 이 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0418] R^{14} 가 H, (C_1-C_8) 알킬, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 또는 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 이고;

- [0419] 여기서 각각의 R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^8 , $R^{8'}$, R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1 - C_8)알킬, (C_2 - C_8)알케닐, (C_2 - C_8)알키닐, 아릴(C_1 - C_8)알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, (C_3 - C_7)시클로알킬 또는 (C_3 - C_7)시클로알킬(C_1 - C_8)알킬이 독립적으로 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개 이상)의 옥소, 할로젠, 히드록시, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1 - C_8)알킬, (C_1 - C_8)할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된 것인
- [0420] 화합물이다.
- [0421] 한 실시양태에서 화학식 I의 화합물은
- [0422] a) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고, Y^2 가 C이고, Y^3 이 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고, Y^5 가 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0423] b) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고; Y^2 가 N 또는 C이고; Y^3 이 N 또는 $CR^{8'}$ 이고, Y^4 가 N 또는 C이고; Y^5 가 N 또는 $NR^{2'}$ 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이거나; 또는
- [0424] c) Y^1 이 N, NH 또는 CH이고; Y^2 가 N 또는 C이고; Y^3 이 $CR^{8'}$ 이고; Y^4 가 N 또는 C이고; Y^5 가 N, $NR^{2'}$ 또는 CR^2 이고, 여기서 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 중 2개 이상이 독립적으로 N, NH 또는 $NR^{2'}$ 이고;
- [0425] 파선 결합 $\cdots$ 이 방향족 고리계를 제공하도록 단일 결합 및 이중 결합으로부터 선택되고;
- [0426] A가 $-(CR^{4'}R^{4'})_n-$ 이고, 여기서 상기 $-(CR^{4'}R^{4'})_n-$ 의 임의의 1개의 $CR^{4'}R^{4'}$ 가 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH 또는 NR^a 로 임의로 대체될 수 있고;
- [0427] n이 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0428] 각각의 p가 1 또는 2이고;
- [0429] Ar이 C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6 - C_{20} 아릴 기이고, 여기서 C_2 - C_{20} 헤테로시클릴 기 또는 C_6 - C_{20} 아릴 기가 1 내지 5개의 R^6 으로 임의로 치환되고;
- [0430] X가 $-C(R^{13})(R^{14})-$, $-N(CH_2R^{14})-$ 또는 $-NH-$ 이거나, 또는 X가 부재하고 (예를 들어, Ar은 화학식 I의 카르보닐에 직접 부착됨);
- [0431] R^1 이 H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1 - C_8)알킬, (C_2 - C_8)알케닐, (C_2 - C_8)알키닐, 아릴(C_1 - C_8)알킬, C_6 - C_{20} 아릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴, C_2 - C_{20} 헤테로시클릴(C_1 - C_8)알킬, (C_3 - C_7)시클로알킬 또는 (C_3 - C_7)시클로알킬(C_1 - C_8)알킬이고;
- [0432] R^2 가 H, CN , NO_2 , 할로젠 또는 (C_1 - C_8)알킬이고;
- [0433] $R^{2'}$ 가 H 또는 (C_1 - C_8)알킬이고;

- [0434] R^3 이 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0435] $R^{3'}$ 가 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0436] 각각의 R^4 가 독립적으로 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0437] 각각의 $R^{4'}$ 가 독립적으로 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이거나;
- [0438] 또는 인접 탄소 원자 상의 2개의 R^4 가 함께, 이들이 부착되어 있는 2개의 탄소 사이의 이중 결합을 형성할 수 있거나 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소가 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있거나;
- [0439] 또는 비-인접 탄소 원자 상의 2개의 R^4 가 함께 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소 원자가 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있거나;
- [0440] 또는 인접 탄소 원자 상의 2개의 R^4 및 2개의 $R^{4'}$ 가 함께 임의로 치환된 C_6 아릴 고리를 형성할 수 있거나;
- [0441] 또는 동일한 탄소 원자 상의 1개의 R^4 및 1개의 $R^{4'}$ 가 함께 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소 원자가 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ 또는 $-NR^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있고;
- [0442] 각각의 R^5 가 독립적으로 H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0443] 각각의 $R^{5'}$ 가 독립적으로 H, OR^{11} , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0444] 각각의 R^6 이 독립적으로 H, 옥소, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$,

$-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이거나;

[0445] 또는 인접 탄소 원자 상의 2개의 R^6 이 함께 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 고리의 1개의 탄소 원자가 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{NR}^a-$ 에 의해 임의로 대체될 수 있거나;

[0446] 또는 상기 Ar의 필수 카르보닐 기에 인접한 임의의 R^6 이 R^3 과 함께 결합 또는 $-(\text{CR}^{5'}\text{R}^{5'})_m-$ 기를 형성할 수 있고, 여기서 m이 1 또는 2이거나;

[0447] 또는 상기 Ar의 필수 카르보닐 기에 인접한 임의의 R^6 이 R^2 또는 $\text{R}^{2'}$ 와 함께 결합을 형성할 수 있고;

[0448] R^7 이 H, OR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0449] R^8 이 H, OR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0450] $\text{R}^{8'}$ 가 H, OR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , CN, NO_2 , SR^{11} , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p(\text{OR}^{11})$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0451] 각각의 R^a 가 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이고, 여기서 R^a 의 임의의 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, (C_2-C_8) 알케닐 또는 (C_2-C_8) 알키닐이 1개 이상의 OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} 헤테로시클릴로 임의로 치환되고, R^a 의 임의의 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 OH, NH_2 , CO_2H , C_2-C_{20} 헤테로시클릴 또는 (C_1-C_8) 알킬로 임의로 치환되고;

[0452] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 가 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, (C_3-C_7) 시클로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 가 질소에 부착되어 있는 경우에, 이들이 임의로 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자가 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^a-$ 또는 $-\text{C}(\text{O})-$ 로 임의로 대체될 수 있고;

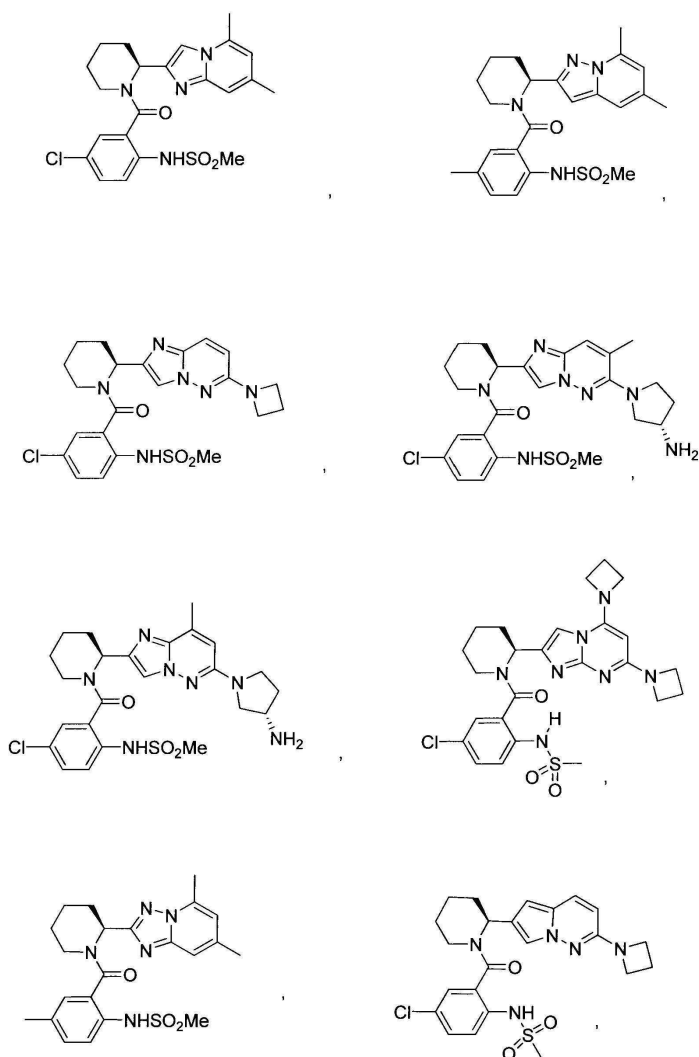
[0453] R^{13} 이 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0454] R^{14} 가 H, (C_1-C_8) 알킬, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 또는 $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 이고;

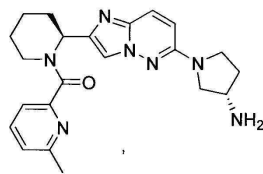
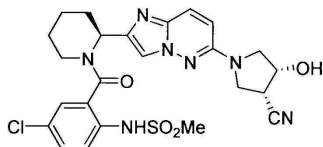
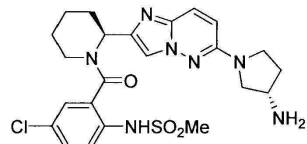
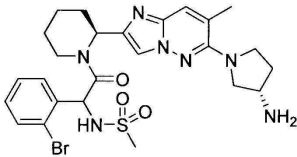
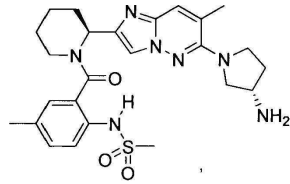
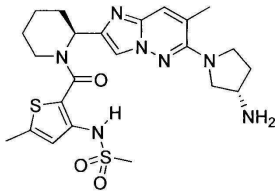
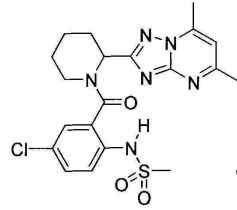
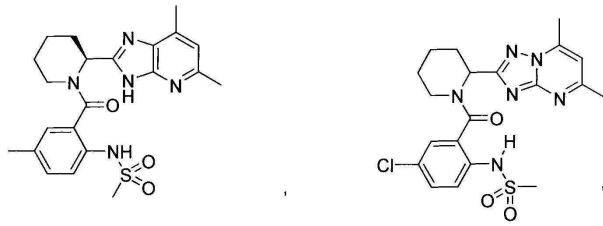
[0455] 여기서 각각의 R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^8 , $R^{8'}$, R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20} 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 (C_1-C_8) 알킬이 독립적으로 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개 이상)의 옥소, 할로젠, 히드록시, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환된 것인

[0456] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 에스테르로부터 선택된다.

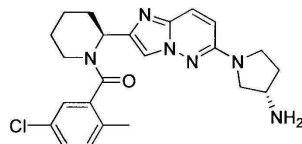
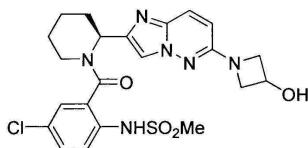
[0457] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은



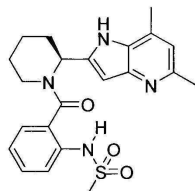
[0458]



[0459]



및

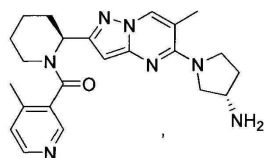
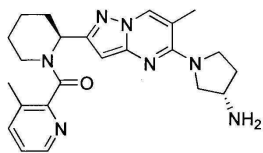
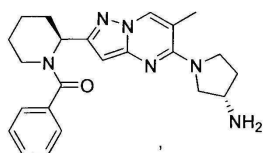
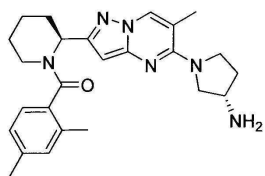
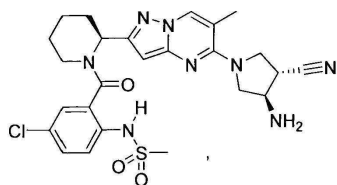
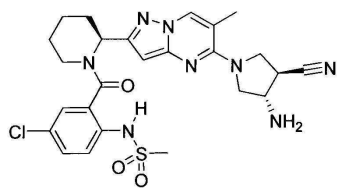
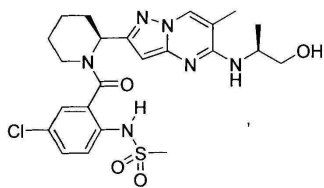
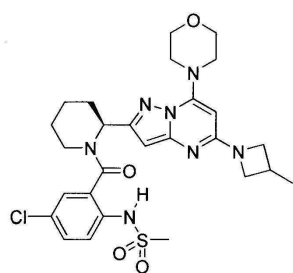


[0460]

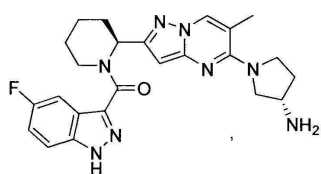
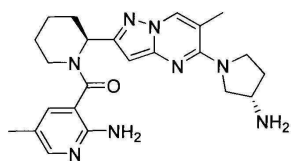
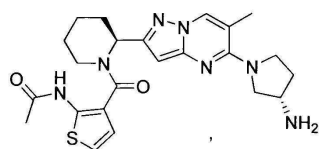
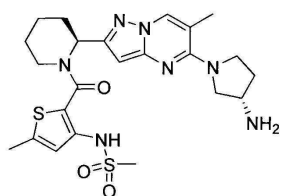
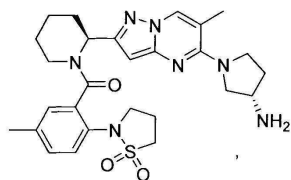
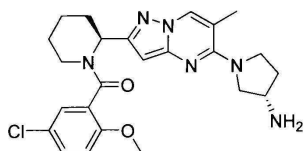
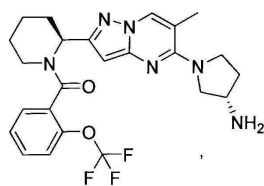
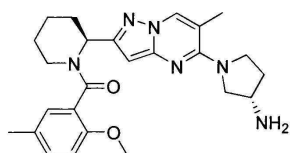
[0461]

및 그의 염 및 에스테르로부터 선택된다.

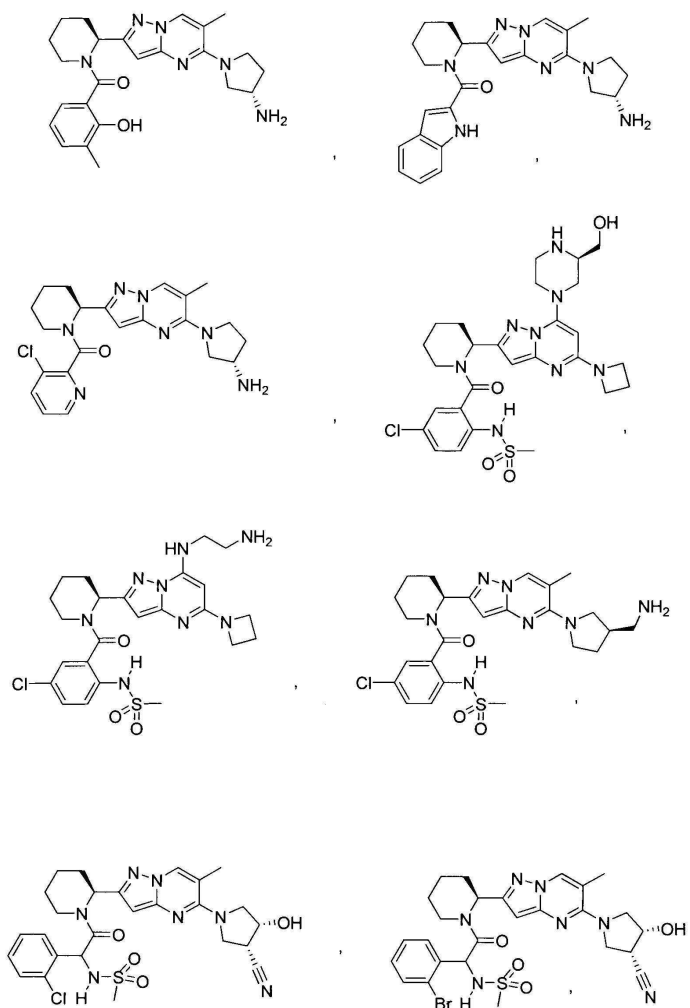
[0462] 한 실시양태에서 본 발명은



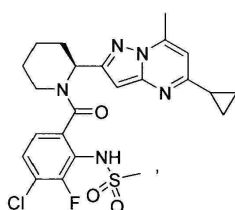
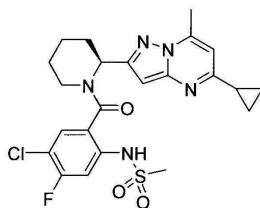
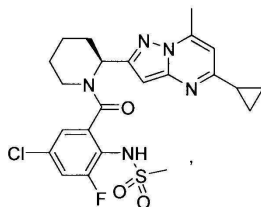
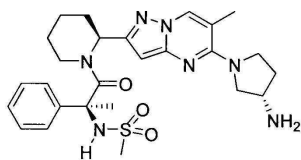
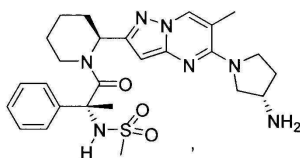
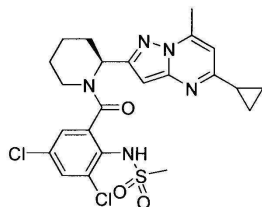
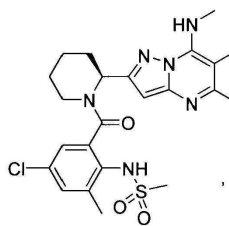
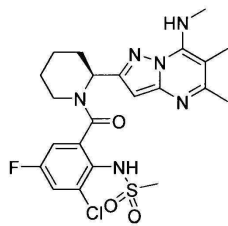
[0463]



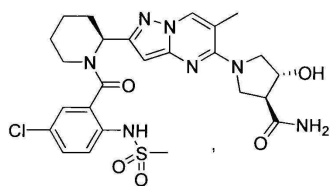
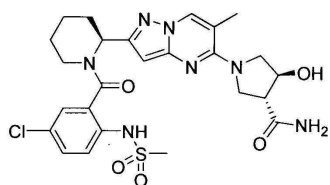
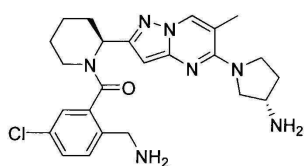
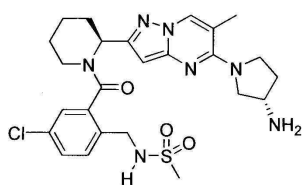
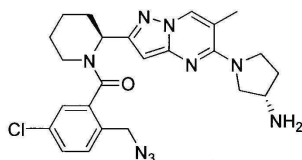
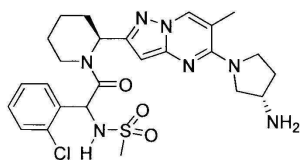
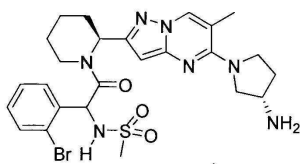
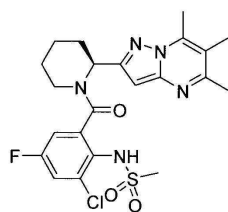
[0464]



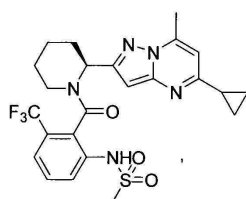
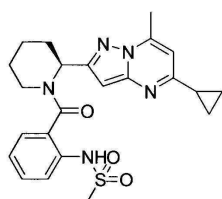
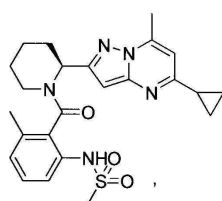
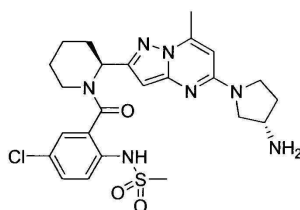
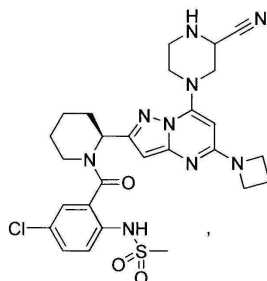
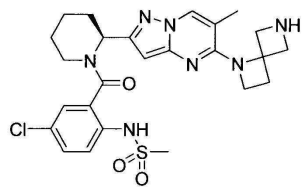
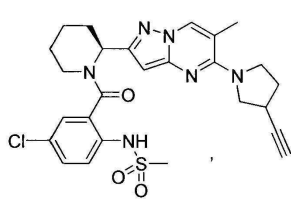
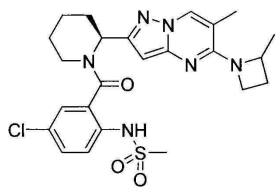
[0465]



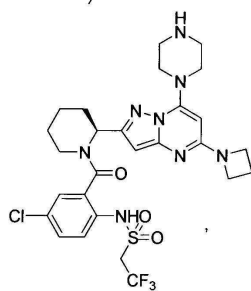
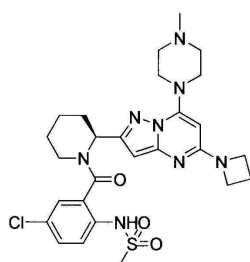
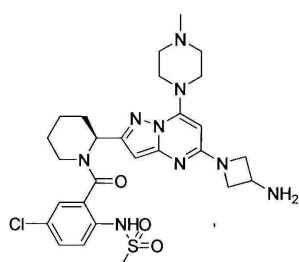
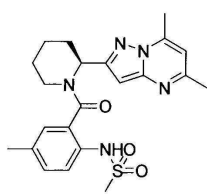
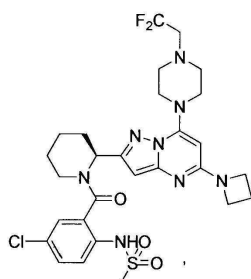
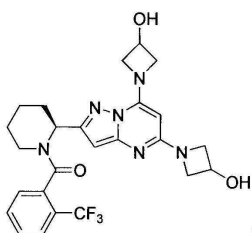
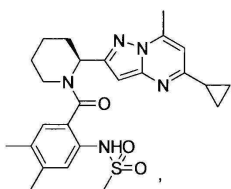
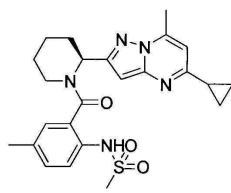
[0466]



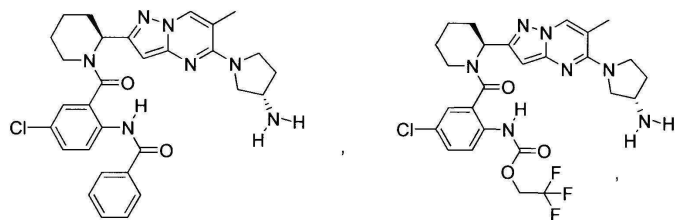
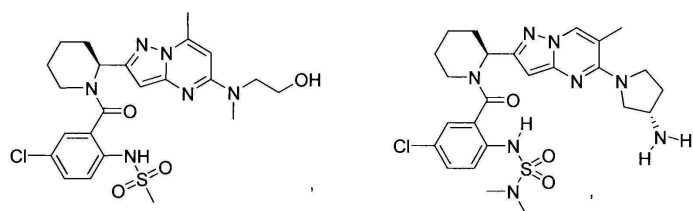
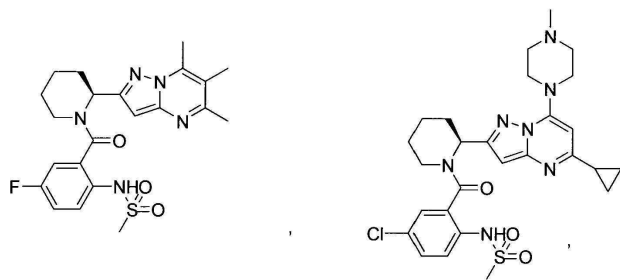
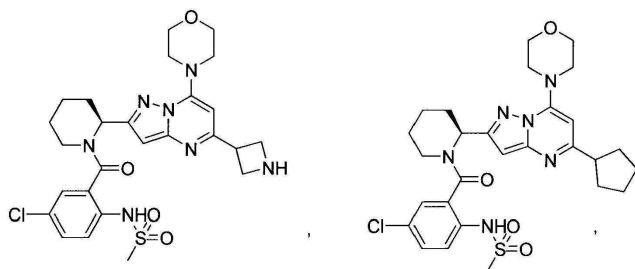
[0467]



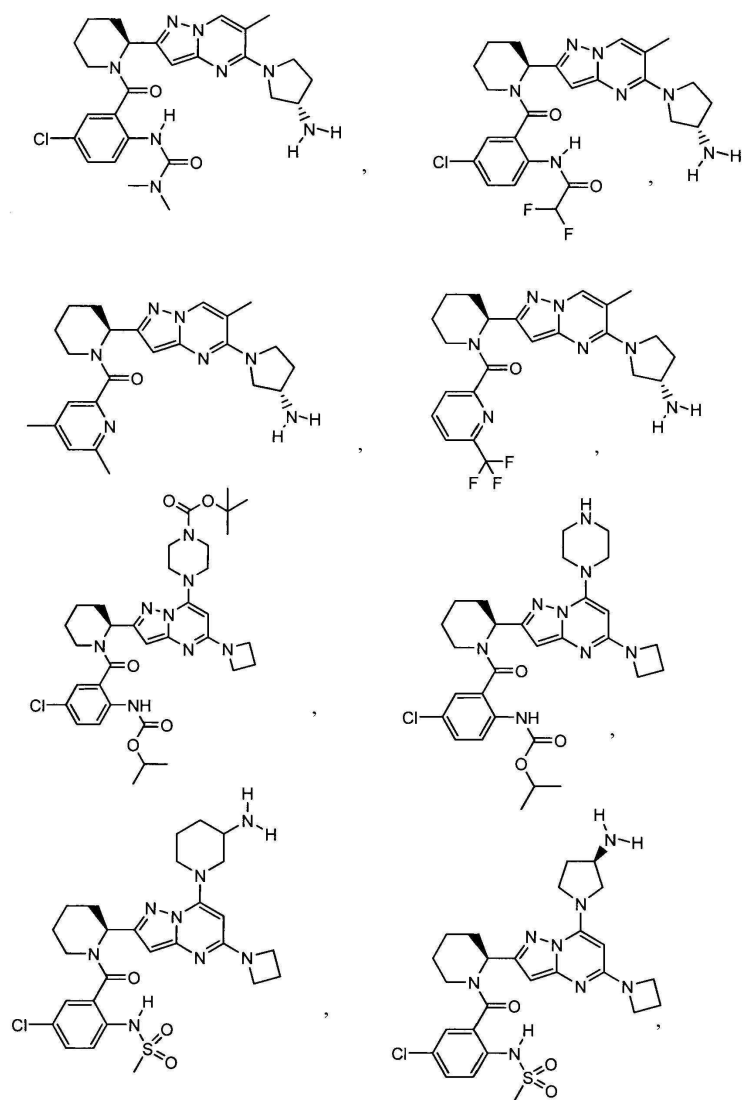
[0468]



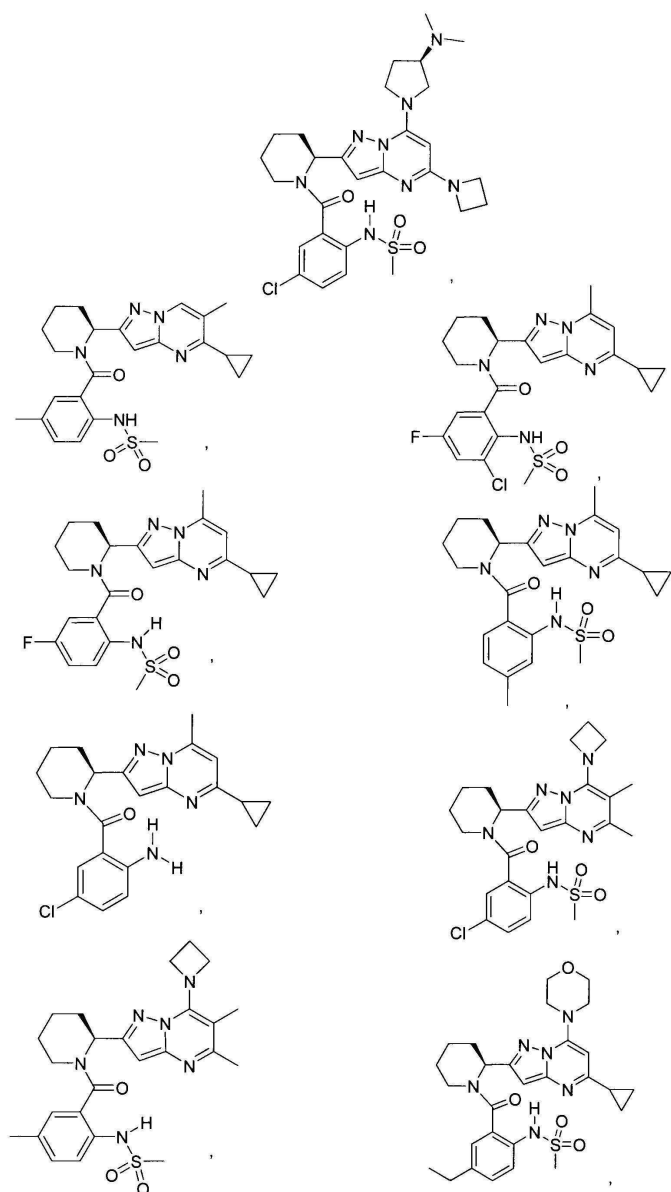
[0469]



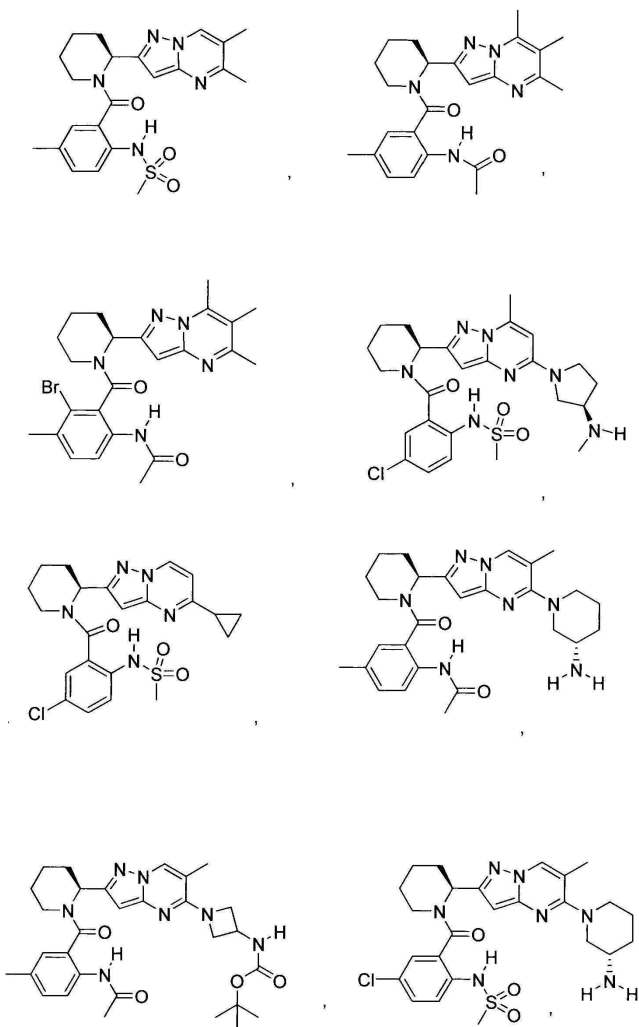
[0470]



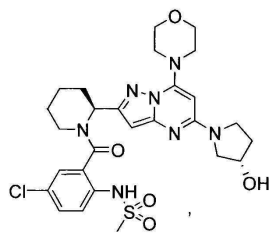
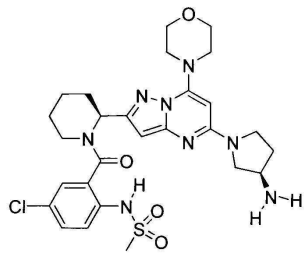
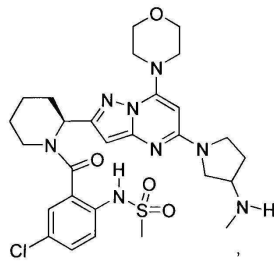
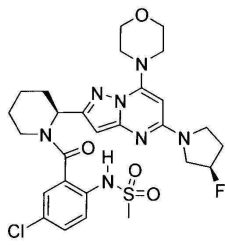
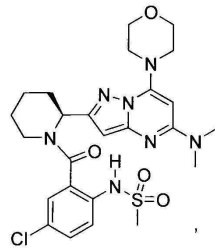
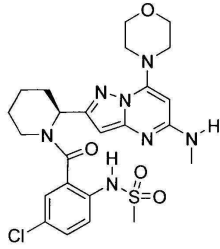
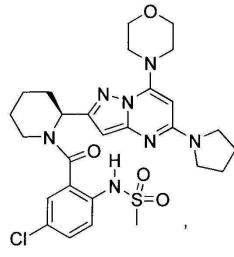
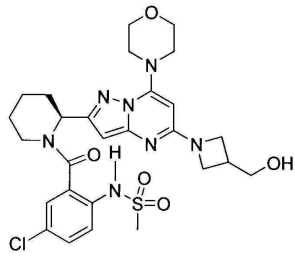
[0471]



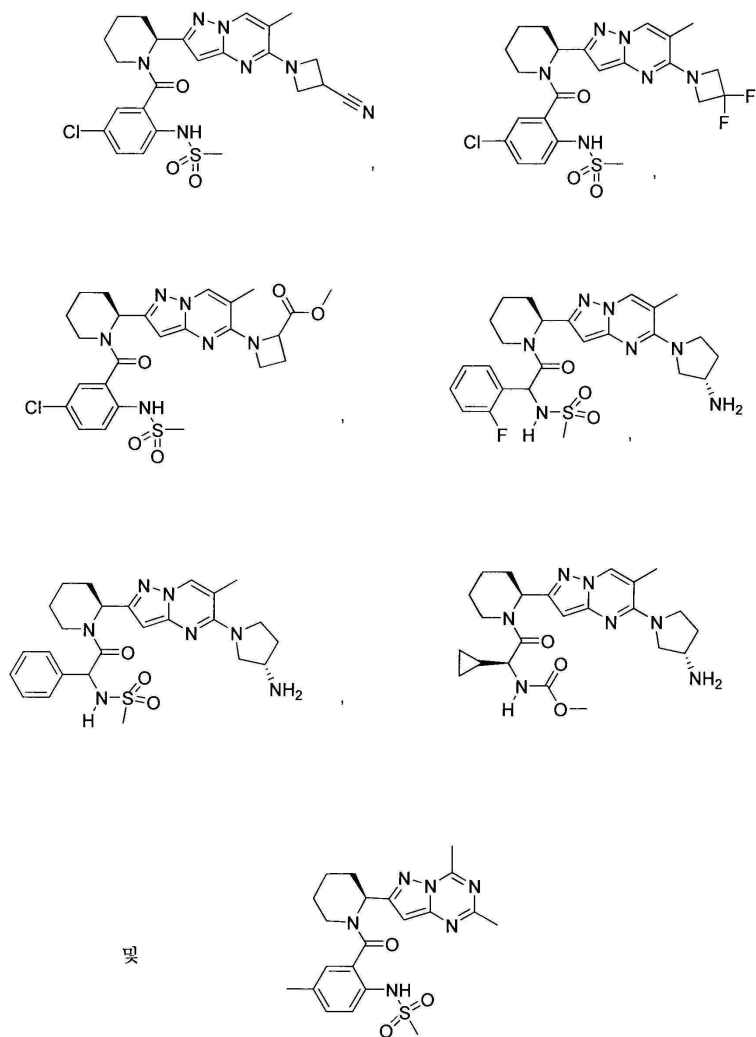
[0472]



[0473]



[0474]



및

[0475]

[0476]

및 그의 염 및 에스테르로부터 선택된다.

[0477]

본 발명의 화합물의 에스테르.

[0478]

본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 화합물의 "에스테르"를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 에스테르의 한 예는 본 발명의 화합물의 히드록실 기가 에스테르인 에스테르를 포함한다. 본 발명의 이들 에스테르는 전형적으로 불안정성이고, 이에 따라 에스테르는 (예를 들어, 투여 후에) 생체내에서 상응하는 히드록실 기로 전환될 수 있다. 에스테르는 탄소 및 인을 기재로 하는 에스테르를 포함한다.

[0479]

전형적 에스테르는 $(R^a)_2P(=O)O^-$, $(HO)_2P(=O)O^-$, (C_1-C_8) 알킬 $(C=O)O^-$, C_6-C_{20} 아릴 $(C=O)O^-$, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 $(C=O)O^-$ 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 $(C=O)O^-$ 를 포함하고, 여기서 각각의 (C_1-C_8) 알킬 $(C=O)O^-$, C_6-C_{20} 아릴 $(C=O)O^-$, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 $(C=O)O^-$ 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬 $(C=O)O^-$ 는 독립적으로 1개 이상의 옥소, 할로젠, 히드록시, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 R^a 로 임의로 치환되고;

[0480]

각각의 R^a 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 할로알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, C_6-C_{20}

아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬이고, 여기서 R^a의 임의의 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)할로알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐은 1개 이상의 OH, NH₂, CO₂H, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴로 임의로 치환되고, R^a의 임의의 아릴(C₁-C₈)알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, (C₃-C₇)시클로알킬 또는 (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₈)알킬은 1개 이상의 OH, NH₂, CO₂H, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴 또는 (C₁-C₈)알킬로 임의로 치환된다.

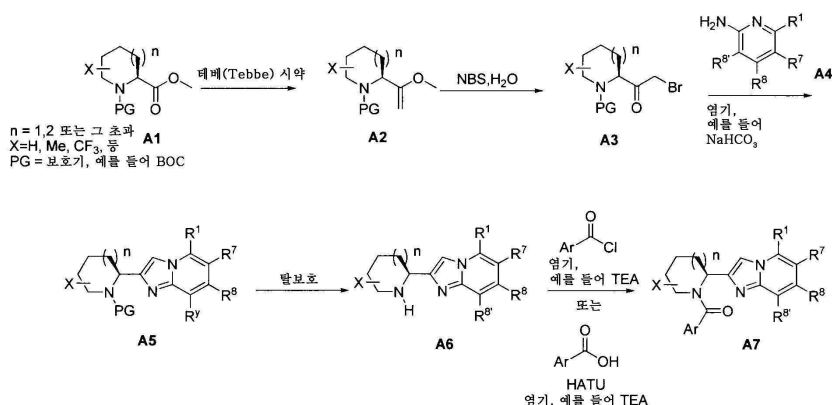
[0481] 본 발명의 화합물에 대한 에스테르 (R^a)₂P(=O)O-, (HO)₂P(=O)O-, (C₁-C₈)알킬(C=O)O-, C₆-C₂₀아릴(C=O)O-, C₂-C₂₀헤테로시클릴(C=O)O- 및 (C₃-C₇)시클로알킬(C=O)O-의 연결점은 에스테르의 산소를 통한 것임을 이해해야 한다.

[0482] 본 발명의 화합물의 제조.

[0483] 화학식 I의 화합물 및 화합물 1-103을 하기 본원에 제공된 실시예 1-237에 기재된 절차에 의해 제조하였다. 기재된 것에 대한 관련 화합물은 이들 절차를 변화시키거나 또는 다른 합성 절차를 사용함으로써 제조할 수 있고, 이러한 합성 변형은 진료의 이해 범위 내에 충분히 있음을 이해해야 한다.

[0484] 반응식 1-9는 본 발명의 추가 실시양태로서 제공되고, 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 방법을 기재한다.

[0485] <반응식 1>

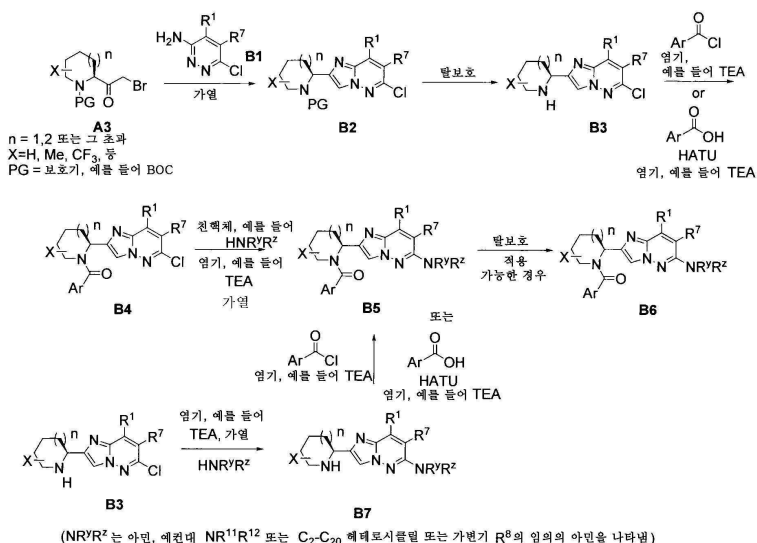


[0486]

[0487] 반응식 1은 본 발명의 화합물 A7을 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은, 6-, 7- 또는 보다 큰 크기의 고리일 수 있고 또한 고리 주변에 치환기를 임의로 함유할 수 있는 보호된 (PG) 시클로아미노알킬 고리이다. 이 시클로아미노알킬 고리는 질소 기에 인접한 탄소 원자에서 메틸 에스테르 기로 치환되어 있다. 한 실시양태에서, 이 위치에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 시클로아미노알킬 질소에 대한 보호기는 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 방법을 사용하여 합성 동안 제거할 수 있다. 상기 반응식에서, N-보호된 시클로아미노알킬 A1 상의 카르복실산 메틸 에스테르 기를 먼저 테베 시약 용액을 이용하여 엔올 에테르로 전환시킴으로써 A2를 수득한다. 전형적으로, 에스테르를 저온 (-78°C)에서 적합한 용매 (예를 들어, 무수 THF) 중에서 테베 시약과 반응시킨다. 이어서, 엔올 에테르의 브로민화를 통해 생성물 A2를 알파-브로모 케톤 A3으로 변환시킨다. 이 변환은 혼합 용매 (예를 들어, THF 및 물) 중에서 브로민화 시약, 예컨대 NBS를 사용하여 수행한다. 이어서, 승온 하에 염기, 예를 들어 중탄산나트륨의 존재 하에 A3과 2-아미노피리딘, 예를 들어 A4의 축합을 통해 이미다조피리딘 A5의 형성을 달성한다. 시클로알킬아민 상의 보호기, 예를 들어 BOC 또는 CBZ의 제거를 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 절차를 사용하여 수행함으로써 A6을 제공한다. 예를 들어, BOC 기는 유기 용매 (예를 들어, 디클로로메탄) 중 TFA, 또는 인산으로의 처리를 사용하여 제거한다. 표준 아실화 절차를 사용하여, A6 상의 시클로아미노알킬 고리에서의 보호되지 않은 NH를 아실화함으로써 구조 A7의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상응하는 산으로부터 생성된 산 클로라이드를 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 A6과 반응시킨다. 대안적으로, 다양한 표준 커플링제를 사용하여 A6과 산의 펩티드 커플링을 수행할 수 있다. 예를 들어, 먼저 HATU 및 산을 유기 용매, 예를 들어 DMF 중에서 함께 배합한 다음, 단기간, 예를 들어 30분 후에 아민 A6 및 유기 염

기, 예를 들어 트리에틸아민을 첨가하여 A6을 아실화함으로써 A7을 생성한다.

[0488] <반응식 2>



[0489]

[0490]

반응식 2는 본 발명의 화합물 B6을 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질 A3 (반응식 1)은, 6-, 7- 또는 보다 큰 크기의 고리일 수 있고 또한 고리 주변에 치환기를 임의로 함유할 수 있는 보호된 (PG) 시클로아미노알킬 고리이다. 이 시클로아미노알킬 고리는 질소 기에 인접한 탄소 원자에서 할로 케톤으로 치환되어 있다. 한 실시양태에서, 이 위치에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 시클로아미노알킬 질소에 대한 보호기는 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 방법을 사용하여 합성 동안 제거할 수 있다. A3을 치환된 6-클로로피리다진-3-아민 B1과 승온에서 유기 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 축합시켜 이미다조피리다진 스캐폴드 B2를 생성한다. 시클로알킬아민에 대한 보호기, 예를 들어 BOC 또는 CBZ의 제거를 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 절차를 사용하여 수행함으로써 B3을 제공한다. 예를 들어, BOC 기는 유기 용매 (예를 들어, 디클로로메탄) 중 TFA, 또는 인산으로의 처리를 사용하여 제거한다. 표준 아실화 절차를 사용하여, B3 상의 시클로아미노알킬 고리에서의 보호되지 않은 NH를 아실화함으로써 구조 B4의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상응하는 산으로부터 생성된 산 클로라이드를 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 B3과 반응시킨다. 대안적으로, 다양한 표준 커플링제를 사용하여 B3과 산의 캡티드 커플링을 수행할 수 있다. 예를 들어, 먼저 HATU 및 산을 유기 용매, 예를 들어 DMF 중에서 함께 배합한 다음, 단기간, 예를 들어 30분 후에 아민 B3 및 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민을 첨가하여 B3을 아실화함으로써 B4를 생성한다.

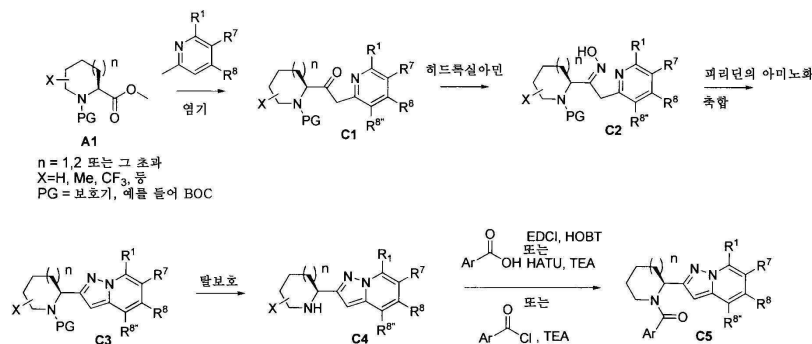
[0491]

이어서, B4에서의 클로라이드의 친핵성 아민으로의 치환을 수행하여 B5를 형성한다. 전형적으로, B4를 50°C 초과의 승온에서 염기, 예를 들어 트리에틸아민 및 적절한 아민의 존재 하에 처리하여 B5를 형성한다. 필요한 경우에, 화합물 B5 상에 남아있는 임의의 보호기를 이어서 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 제거함으로써 유형 B6의 화합물을 수득한다.

[0492]

또한, 대안적 순서의 단계를 이용하여 B3을 B5로 전환시킬 수 있다. 이미다조-클로로피리다진 B3을 50°C 초과의 승온에서 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 아민과 반응시켜 클로라이드를 치환시키고, B7을 형성한다. 이어서, B7 상의 시클로아미노알킬 고리에서의 보호되지 않은 NH를 상기 기재된 바와 같이 아실화하여 구조 B5의 화합물을 제공한다.

[0493] <반응식 3>

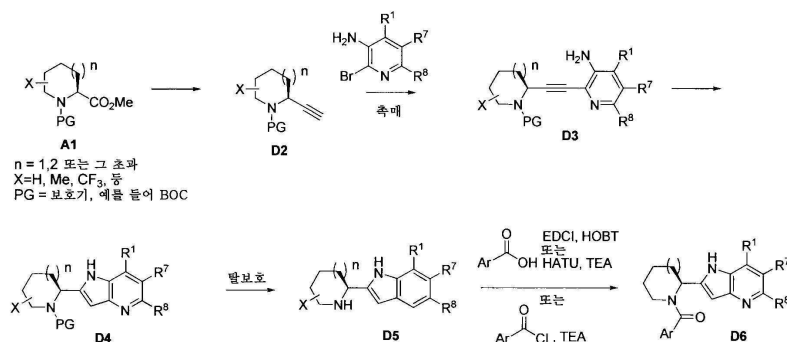


[0494]

[0495]

반응식 3은 본 발명의 화합물 C5를 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은, 6-, 7- 또는 보다 큰 크기의 고리일 수 있고 또한 고리 주변에 치환기를 임의로 함유할 수 있는 보호된 (PG) 시클로아미노알킬 고리 A1이다. 이 시클로아미노알킬 고리는 질소 기에 인접한 탄소 원자에서 에스테르 기로 치환되어 있다. 한 실시양태에서, 이 위치에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 시클로아미노알킬 질소에 대한 보호기는 문헌 [Green and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 방법을 사용하여 합성 동안 제거할 수 있다. N-보호된 시클릭 아미노테로사이클 A1을 먼저 알파-메틸 치환된 피리딘의 음이온과 반응시켜 C1을 형성한다. 예를 들어, 먼저 피리딘 시약을 유기 용매, 예컨대 THF 중에서 염기 (BuLi, NaHMDs, LDA 또는 KOi-Bu와 같은 염기가 바람직함 (이에 제한되지는 않음))로 처리한 다음, A1을 첨가함으로써 음이온을 생성한다. 이어서, 히드록실 아민으로의 처리에 의해 중간체 C1을 C2로 전환시킨다. 전형적인 제조법은 아세트산나트륨의 존재 하에 에탄올성 용액 중 케톤을 히드록실아민으로 처리하여 C2를 제공하는 것을 포함한다. 후속 단계에서, 이 변환에 대해 문헌에 기재된 다양한 시약, 예컨대 히드록실아민-o-술폰산, 0-(디페닐-포스포닐)히드록실아민/아이오딘화수소, 0-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 등을 사용함으로써 C2에서의 피리딘 질소를 아미노화한다. 전형적으로, C2를 적합한 유기 용매 (예를 들어, 아세트니트릴) 중에 용해시키고, 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재 하에 아미노화 시약으로 처리한다. 상응하는 아미노화 피리딘은 종종 계내 반응하여 목적 고리화 생성물 C3을 형성할 수 있거나, 또는 대안적으로 산 또는 염기의 첨가는 C3으로의 이러한 변환을 용이하게 할 수 있다. 이어서, A6을 통한 A5에서 A7로의 전환에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 생성물 C3을 C4로 전환시킨 다음, C5로 전환시킨다.

[0496] <반응식 4>



[0497]

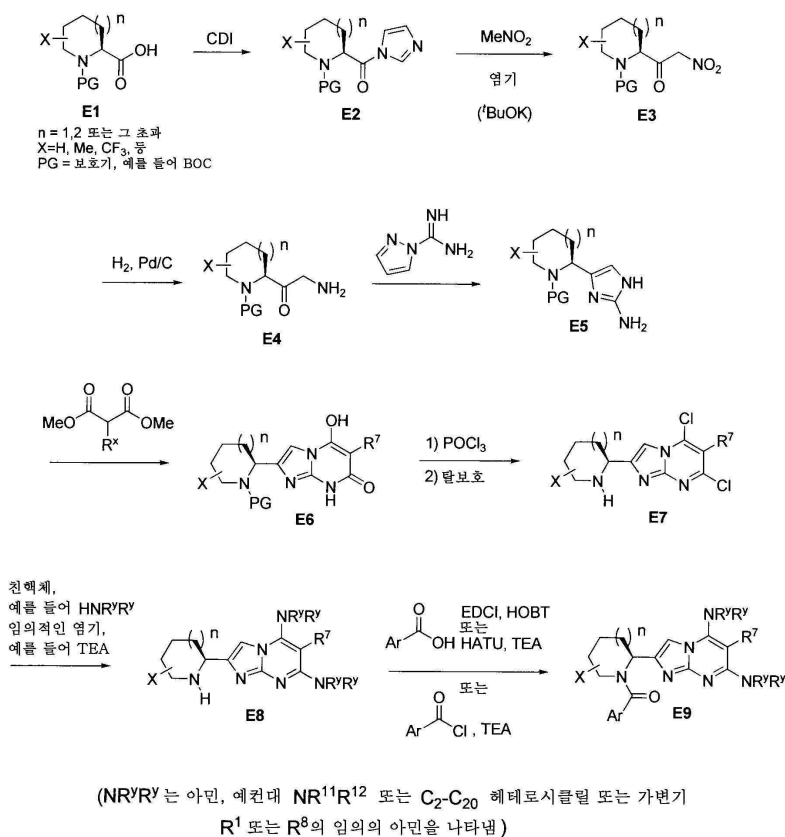
[0498]

반응식 4는 본 발명의 화합물 D6을 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은, 6-, 7- 또는 보다 큰 크기의 고리일 수 있고 또한 고리 주변에 치환기를 임의로 함유할 수 있는 보호된 (PG) 시클로아미노알킬 고리이다. 이 시클로아미노알킬 고리는 질소 기에 인접한 탄소 원자에서 메틸 에스테르 기로 치환되어 있다. 한 실시양태에서, 이 위치에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 시클로아미노알킬 질소에 대한 보호기는 문헌 [Green and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 방법을 사용하여 합성 동안 제거할 수 있다. 문헌에 공지된 다수의 방법 중 하나를 통해, 전형적으로 A1의 상응하는 알데히드 유사체를 통해, N-보호된 시클릭 아미노테로사이클 A1 상의 에스테르 기를 먼저 알킨 D2로 전환시킨다. 알데히드는, 예를 들어 적합한 유기 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, THF 등) 중 DIBAL을 사용한 에스테르 기의 환원을 통해 형성된다. 알데히드의 알킨으로의 전환은 문헌에 언급된 여러 효율적인 방법, 코리-푸크스(Corey-Fuchs), 오히라 베스트만

(Ohira Bestmann) 시약 등에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 유기 용매 (예를 들어, 디클로로메탄) 중에서의 알데히드와 트리페닐포스핀 및 사브로민화탄소의 커플링은 중간체 디브로모알켄을 형성하고, 이어서 이를 THF 중에서 강염기, 예를 들어 $n\text{BuLi}$ 로 -78°C 에서 처리하여 알킨을 생성한다. 대안적으로, 디알킬 (디아조메틸) 포스포네이트 (오히라 베스트만) 또는 (디아조메틸)-트리메틸실란과 알데히드 및 아릴 케톤의 염기-촉진된 반응은 상응하는 동족 알킨을 직접 생성한다. 예를 들어, 알콜성 용매 중에서 탄산칼륨의 존재 하에 알데히드를 오히라-베스트만 포스포네이트 시약으로 처리하여 알킨을 생성한다. 이어서, 알킨을 전형적이지만 비제한적으로 소노가시라(Sonogashira)-유형 조건 및 그의 다수의 변형 하에 브로모피리딘과 반응시킨다. 예를 들어, 알킨 D2를 트리에틸아민 중에서 CuI 및 팔라듐 (II) 촉매, 예를 들어 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 의 존재 하에 할로겐화 피리딘으로 처리하여 D3을 제공한다. 생성된 피리딘 알킨을 종종 반응 조건 하에 생성물 D4로 고리화시키거나, 또는 대안적으로 플루오라이드 염기, 예를 들어 TBAF 또는 촉매량의 전이 금속과 반응시켜 고리화를 겪게 할 수 있다. 이어서, A6을 통한 A5에서 A7로의 전환에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 생성물 D4를 D5로 전환시킨 다음, D6으로 전환시킨다.

[0499]

<반응식 5>



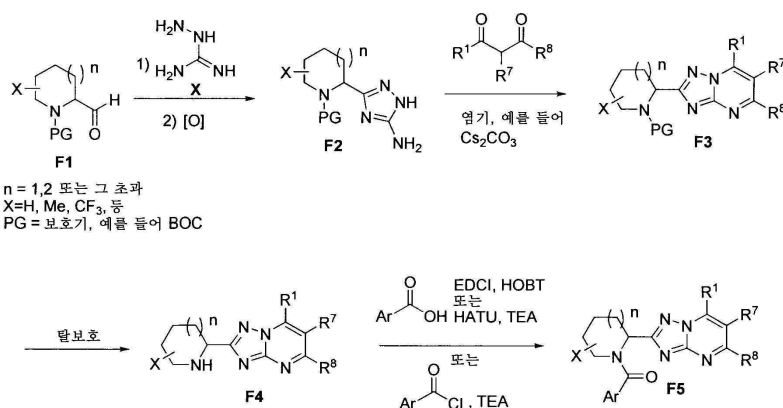
[0500]

[0501]

반응식 5는 본 발명의 화합물 E9를 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은, 6-, 7- 또는 보다 큰 크기의 고리일 수 있고 또한 고리 주변에 치환기를 임의로 함유할 수 있는 보호된 (PG) 시클로아미노알킬 고리이다. 이 시클로아미노알킬 고리는 질소 기에 인접한 탄소 원자에서 산 기로 치환되어 있다. 한 실시양태에서, 이 위치에서의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 시클로아미노알킬 질소에 대한 보호기는 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 방법을 사용하여 합성 동안 제거할 수 있다. 카르복실산 E1을 먼저 적합한 이탈기, 예를 들어 이미다졸로 활성화시킨다. 전형적으로, 카르복실산을 불활성 유기 용매 중에서 카르보닐디이미다졸로 처리하여 이미다졸 생성물 E2를 생성한다. 산이 아실이미다졸 E2로서 활성화되었으면, 니트로메탄 음이온에 대한 첨가를 수행한다. 용매, 예컨대 DMSO 중에서 니트로메탄 및 강염기 (예를 들어, 포타슘 tert-부톡사이드)로부터 음이온을 생성하고, 이어서 이에 E2를 첨가하여 E3을 형성한다. 이어서, 니트로 기의 환원에 대해 문헌에 기재된 다양한 방법 중 하나를 사용하여 니트로 케톤의 환원을 수행함으로써 E4를 제공한다. 예를 들어, 에탄올 및 아세트산 중 니트로 화합물의 용액을 탄소 상 팔라듐의 존재 하에 수소 기체를 사용하여 환원시킴으로써 아미노 케톤 중간체 E4를 생성한다. 이어서, 아미노 케톤을 1H-피라졸-1-카르복시이미드아미드와 반응시켜 아미노 이미다졸 중간체 E5를 생성한다. 이 전환은 염기, 예를 들어 탄산나트륨의 존재 하에 유기 용매, 예컨대 에탄올/아세트산 중에서 수행한다. 중간체 E5를 사용하여, 염기의 존재

하의 비치환 및 치환된 말로네이트와의 축합 반응을 통해 비시클릭 헤테로사이클 E6을 형성한다. 예를 들어, 디메틸 말로네이트를 에탄올 중 중간체 E5에 첨가하고, 소듐 에톡시드로 처리하고, 이어서 가열하여 E6 (여기서, Rx는 H임)을 제공한다. 이어서, E6을 승온 하에 순수한 POC₁₃으로 처리하여 디클로라이드 E7을 제공한다. POC₁₃ 조건 하에, 산성 불안정성인 보호기, 예를 들어 BOC는 전형적으로 제거되지만, 이것이 부분적인 경우에는, 디옥산 중 산, 예를 들어 4N HCl로의 추가의 처리를 사용하여 남아있는 BOC 보호된 물질을 제거할 수 있다. 다른 보호기가 이용되는 경우에는, 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 절차를 사용하여 보호기를 제거할 수 있다. 이어서, 다양한 친핵체를 사용하여 방향족 클로라이드의 치환을 실행한다. 전형적인 친핵체는, 예를 들어 염기, 예컨대 트리에틸아민의 부재 또는 존재 하에 반응하여 E8을 형성할 수 있는 아민일 것이다. 이어서, A6으로부터의 A7의 형성에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 시클로아미노알킬 고리에서의 보호되지 않은 NH를 E9로 아실화한다. E9가 보호기의 후속 제거를 필요로 하는 경우에, 이는 문헌 [Green and Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기재된 바와 같은 조건을 사용하여 달성한다.

[0502] <반응식 6>

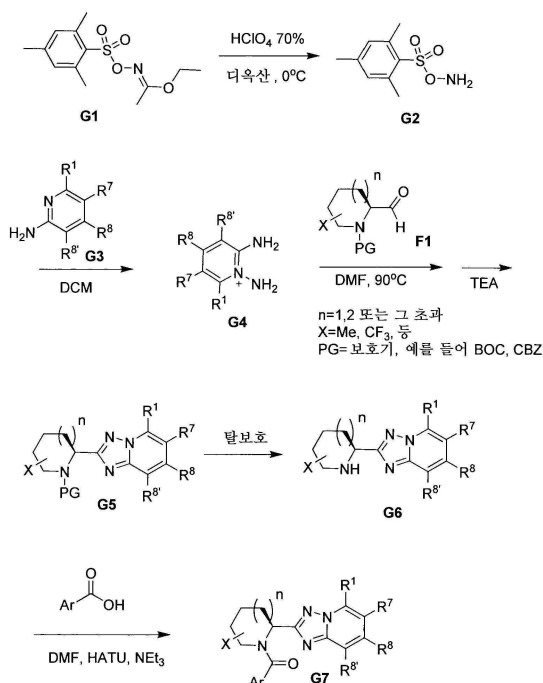


[0503]

[0504]

반응식 1은 본 발명의 화합물 F5를 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은 상기 기재된 알데히드 F1이다. 알데히드 F1을 먼저 히드라진카르복스이미드아미드와 축합시키고, 자가-산화 후에 아미노 트리아졸 F2가 생성된다. 한 실시양태에서, F1에 대한, 알데히드를 보유하는 탄소의 입체화학은 (S) 입체화학이다. 전형적으로, 이는 유기 용매, 예를 들어 DMF 중에서 수행한다. 이어서, 이 주요 중간체 F2를 사용하여 다양한 축합 반응을 통해 다양한 측쇄를 가진 비시클릭 헤테로사이클 F3을 형성한다. 예를 들어, 1,3-디카르보닐 화합물과의 축합으로 헤테로사이클 F3 (여기서, R¹, R⁸=Me이고, R⁷=H임)을 형성한다. 전형적으로, 아미노 트리아졸 F2를 유기 용매, 예를 들어 DMF 중에서 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재 하에 아세틸 아세톤과 함께 가열한다. 이어서, A6을 통한 A5에서 A7로의 전환에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 생성물 F3을 F4로 전환시킨 다음, F5로 전환시킨다.

[0505] <반응식 7>

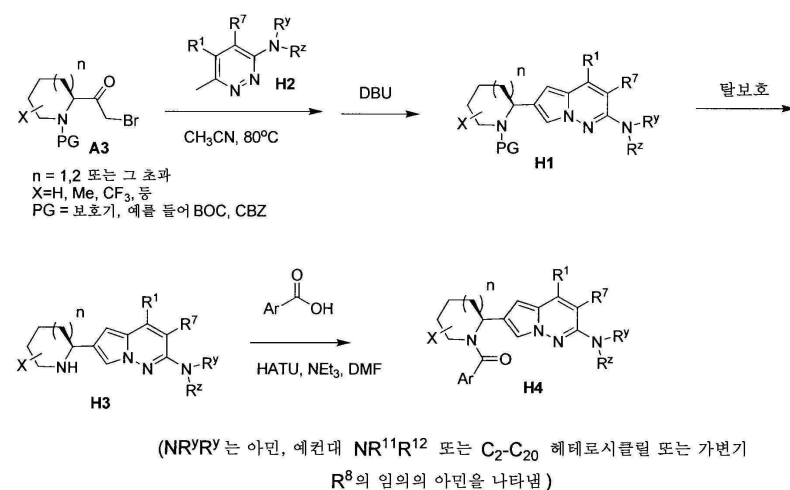


[0506]

[0507]

반응식 7은 본 발명의 화합물 G7을 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은 상기 기재된 알데히드 F1이고, 이를 아미노피리딘 중개체로 처리한 다음, 고리화시켜 표적 헤테로사이클을 형성한다. 예를 들어, 에틸 0-메실릴 술폰릴 아세트하이드록사네이트를 디옥산 중 70% HClO₄로 처리하여 술폰산 암모늄 염 G2를 형성하고, 이어서 이를 아미노피리딘 G3과 반응시켜 아미노피리딘 염 G4를 형성한다. 전형적으로, G3을 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 시약 G2로 처리하여 G4를 형성한다. G4를 알데히드 F1과 축합시켜 트리아졸로피리딘 G5를 제공한다. 이 단계에서 전형적인 절차는 혼합물을 유기 용매, 예를 들어 DMF 중에서 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 가열하는 것이다. 이어서, G6을 통한 G5에서 G7로의 전환에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 생성물 G5를 G6으로 전환시킨 다음, G7로 전환시킨다.

[0508] <반응식 8>

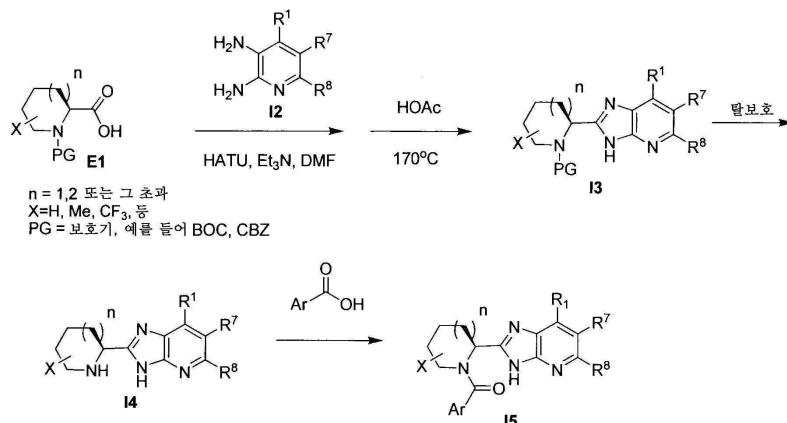


[0509]

[0510]

반응식 8은 본 발명의 화합물 H4를 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은 상기 기재된 브로모 케톤 A3이다. 화합물 A3을 피리다진 H2와 반응시킨다. 전형적으로, 브로모 케톤 A3을 승온에서 유기 용매, 예를 들어 아세트니트릴 중에서 처리하여 초기 축합을 실행한 다음, DBU를 첨가하고, 이어서 추가로 가열하여 고리화를 실행함으로써 H1을 제공한다. 이어서, G6을 통한 G5에서 G7로의 전환에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 생성물 H1을 H3으로 전환시킨 다음, H4로 전환시킨다.

[0511] <반응식 9>



[0512]

[0513] 반응식 9는 본 발명의 화합물 I5를 제조할 수 있는 방법을 기재한다. 출발 물질은 상기 기재된 산 E1이다. 산 E1을 먼저 amid coupling 시약의 존재 하에 디아미노피리딘 I2와 커플링시키고, 이어서 산의 존재 하에 후속 고리화시켜 헤테로사이클 I3을 형성한다. 전형적으로, 화합물 E1을 유기 용매, 예를 들어 DMF 중에서 커플링 시약, 예를 들어 HATU 및 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 디아미노 피리딘 I2와 반응시킨다. 이어서, 혼합물을 산, 예를 들어 HOAc로 처리하고, 승온 170°C에서 가열하여 I3을 형성한다. 이어서, A6을 통한 A5에서 A7로의 전환에 대해 반응식 1에 기재된 바와 같이, 생성물 I3을 I4로 전환시킨 다음, I5로 전환시킨다.

[0514] 제약 제제

[0515] 본원에 개시된 화합물은 통상의 담체 및 부형제와 함께 제제화되며, 이들은 통상적인 실무에 따라 선택될 것이다. 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제제는 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외로 전달하고자 하는 경우에는 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제제는 부형제, 예컨대 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 것들을 임의로 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 킬레이트화제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트란, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 제제의 pH는 약 3 내지 약 11의 범위이지만, 통상적으로 약 7 내지 10이다.

[0516] 활성 성분을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이를 제약 제제로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 및 인간 용도 둘 다를 위한 본 발명의 제제는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 활성 성분을 하나 이상의 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분, 특히 본원에 논의된 바와 같은 추가의 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용"되어야 하고, 그의 수용자에게 생리학적 상 무해하여야 한다.

[0517] 제제는 상기 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 치밀하게 회합시키고, 이어서 필요한 경우에는 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0518] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 분리된 단위, 예컨대 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세트 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수증유 액체 에멀전 또는 유증수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0519] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축시키거나 또는 성형하여 제조된다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시켜 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 이로부터 활성 성분의 저속 또는 제어 방출이 제공되도록 임의로 제제화된다.

[0520] 안구 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 감염의 경우에, 제제는 바람직하게는 활성 성분(들)을,

예를 들어 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20% 범위 내 0.1% w/w, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증분의 활성 성분(들) 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고로 제제화되는 경우에, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.

[0521] 원하는 경우에, 크림 베이스의 수성 상은, 예를 들어 30% w/w 이상의 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400 포함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 환부를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진하는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 술폰시드 및 관련 유사체를 포함한다.

[0522] 본 발명의 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상기 상이 단지 유화제(다르게는 에멀전트로서 공지됨)만을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 하나 이상의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 동시에, 유화제(들)는 안정화제(들)와 함께 또는 안정화제(들) 없이 소위 유화 왁스를 구성하고, 상기 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.

[0523] 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween)® 60, 스펀(Span)® 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0524] 제제에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적 화장품 특성의 달성을 기초로 한다. 크림은 바람직하게는 튼튼 또는 다른 용기로부터의 누출을 방지하기에 적합한 점도도를 갖는, 미끈거리지 않고 착색되지 않으며 세척가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 크로다몰 캡(Crodamol CAP)으로서 공지된 분지쇄 에스테르의 블렌드가 사용될 수 있고, 마지막 3종이 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고용점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 다른 미네랄 오일이 사용된다.

[0525] 본 발명에 따른 제약 제제는 본 발명에 따른 조합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구용으로 사용되는 경우에, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맞춤형 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제 제조에 적합한 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 메이즈 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 마이크로캡슐화를 비롯한 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 더 오랜 기간에 걸친 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0526] 또한, 경구용 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0527] 본 발명의 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄

모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0528] 오일 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁시켜 제제화될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 제시된 것들, 및 향미제를 첨가하여 맛 좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0529] 물 첨가에 의한 수성 현탁액 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 개시된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제 또한 존재할 수 있다.

[0530] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라카칸트 검, 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스과 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0531] 본 발명의 제약 조성물은 멸균 주사가능한 제제, 예컨대 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 저자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0532] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하도록 의도된 지연-방출 제제는, 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고도 편리한 양의 담체 물질과 배합된 활성 물질 대략 1 내지 1000 mg을 함유할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도된 수용액은 용액 밀리리터당 활성 성분 약 3 내지 500 μ g을 함유하여, 적합한 부피의 주입이 약 30 mL/시간의 속도로 발생하도록 할 수 있다.

[0533] 안구로의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분용 수성 용매 중에 용해되거나 또는 현탁화된 점안제를 또한 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 중에 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.

[0534] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분을 향미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라카칸트 중에 포함하는 로젠지; 활성 성분을 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 파스틸; 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 중에 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0535] 직장 투여용 제제는, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 사용한 좌제로서 제공될 수 있다.

[0536] 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위, 예컨대 0.5, 1, 30, 35 등의 입자 크기를 가지며, 이는 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 또는 구강을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 도달하게 된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 하기에 기재된 바와 같이 뉴모비리나에 감염의 치료 또는 예방에 기준에 사용된 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0537] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 포함하는,

뉴모비리나에 감염 및 잠재적으로 연관된 세기관지염을 치료하기에 적합한 신규하고 효능 있으며 안전하고 무자극성이며 생리학상 상용성인 흡입가능한 조성물이다. 바람직한 제약상 허용되는 염은 무기 산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트 또는 포스페이트 염인데, 이는 이들이 폐 자극을 덜 유발할 수 있기 때문이다. 바람직하게는, 흡입가능한 제제는 약 1 내지 약 5 μm 의 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD)을 갖는 입자를 포함하는 에어로졸로 기관지내 공간에 전달된다. 바람직하게는, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 네블라이저, 가압 계량 용량 흡입기 (pMDI) 또는 건조 분말 흡입기 (DPI)를 사용하는 에어로졸 전달을 위해 제제화된다.

[0538] 네블라이저의 비제한적 예는 분무화, 제트, 초음파, 가압, 진동 다공성 플레이트 또는 동등한 네블라이저, 예컨대 적응성 에어로졸 전달 기술을 이용한 네블라이저를 포함한다 (문헌 [Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supp 1, S1-S10]). 제트 네블라이저는 공기 압력을 이용하여 액체 용액을 에어로졸 액적으로 부순다. 초음파 네블라이저는 액체를 작은 에어로졸 액적으로 전단하는 압전 결정에 의해 작동된다. 가압 분무화 시스템은 용액이 압력 하에 작은 기공을 통해 에어로졸 액적을 생성하도록 한다. 진동 다공성 플레이트 장치는 빠른 진동을 이용하여 액체 스트림을 적절한 액적 크기로 전단한다.

[0539] 바람직한 실시양태에서, 분무화를 위한 제제는, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 제제를 요구되는 MMAD의 입자로 에어로졸화할 수 있는 네블라이저를 사용하여 우세하게 약 1 μm 내지 약 5 μm 의 MMAD를 갖는 입자를 포함하는 에어로졸로 기관지내 공간으로 전달된다. 최적으로 치료상 유효하게 하고, 상기도 및 전신 부작용을 방지하기 위해, 에어로졸화된 입자의 대다수는 약 5 μm 초과 MMAD를 가져서는 안 된다. 에어로졸이 5 μm 초과 MMAD를 갖는 다수의 입자를 함유하는 경우에, 입자는 상기도에 침착되어 하기도의 염증 및 기관지수축 부위에 전달되는 약물의 양을 감소시킨다. 에어로졸의 MMAD가 약 1 μm 보다 작은 경우에는, 입자가 흡입된 공기 중에 현탁된 채로 남아있어 후속적으로 호기 동안 배출되는 경향이 있다.

[0540] 본 발명의 방법에 따라 제제화되어 전달되는 경우에, 분무화를 위한 에어로졸 제제는 뉴모비리나에 감염을 치료하기에 충분한 치료 유효 용량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 뉴모비리나에 감염의 부위로 전달한다. 투여되는 약물의 양은 치료 유효 용량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 전달의 효율을 반영하도록 조정되어야 한다. 바람직한 실시양태에서, 분무화, 제트, 가압, 진동 다공성 플레이트 또는 초음파 네블라이저와 수성 에어로졸 제제의 조합은 네블라이저에 따라, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 투여 용량의 약 적어도 20 내지 약 90%, 전형적으로 약 70%의 전달을 허용한다. 바람직한 실시양태에서, 적어도 약 30% 내지 약 50%의 활성 화합물이 전달된다. 보다 바람직하게는, 약 70% 내지 약 90%의 활성 화합물이 전달된다.

[0541] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 건조 흡입가능한 분말로서 전달된다. 본 발명의 화합물은, 화합물의 미립자를 건조 분말 또는 계량 용량 흡입기를 사용하여 기관지내 공간 내로 효능 있게 전달하기 위해 건조 분말 제제로서 기관지내로 투여된다. DPI에 의한 전달의 경우에, 본원에 개시된 화합물은 밀링 분무 건조, 임계 유체 가공, 또는 용액으로부터의 침전에 의해, 우세하게는 약 1 μm 내지 약 5 μm 의 MMAD를 갖는 입자로 가공된다. 약 1 μm 내지 약 5 μm 의 MMAD를 갖는 입자 크기를 생성할 수 있는 매체 밀링, 제트 밀링 및 분무-건조 장치 및 절차는 당업계에 널리 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 요구되는 크기의 입자로 가공하기 전에 부형제를 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)에 추가한다. 또 다른 실시양태에서, 부형제를 요구되는 크기의 입자와 블렌딩하여, 예를 들어 부형제로서의 락토스를 사용함으로써 약물 입자의 분산을 보조한다.

[0542] 입자 크기 결정은 당업계에 널리 공지되어 있는 장치를 사용하여 이루어진다. 예를 들어, 다-단계 앤더슨 (Anderson) 케이스케이드 충격기 또는 다른 적합한 방법, 예컨대 계량-용량 및 건조 분말 흡입기 내 에어로졸에 대한 특성화 장치로서 US 약전 601장에 구체적으로 인용된 것들이 있다.

[0543] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 장치, 예

건조 분말 흡입기 또는 다른 건조 분말 분산 장치를 사용하여 건조 분말로서 전달된다. 건조 분말 흡입기 및 장치의 비제한적 예는 US5,458,135; US5,740,794; US5775320; US5,785,049; US3,906,950; US4,013,075; US4,069,819; US4,995,385; US5,522,385; US4,668,218; US4,667,668; US4,805,811 및 US5,388,572에 개시된 것들을 포함한다. 건조 분말 흡입기의 2개의 주요 디자인이 존재한다. 1개의 디자인은 약물 저장소가 장치 내에 위치하여 환자가 소정 용량의 약물을 흡입 챔버 내에 첨가하는 계량 장치이다. 제2 디자인은 각각의 개별 용량을 개별 용기로 제작한 공장-계량 장치이다. 2개의 시스템 모두 약물의 MMAD 1 μm 내지 약 5 μm 의 소형 입자로의 제제화에 좌우되고, 종종 대형 부형제 입자, 예컨대 비제한적으로 락토스와 의 공동-제제를 포함한다. 약물 분말을 흡입 챔버에 위치시키고 (장치 계량에 의해, 또는 공장-계량된 투여량의 파손에 의해), 환자의 흡기 유동은 분말을 장치 밖으로 및 구강 내로 가속화한다. 분말 경로의 비-층류 특징은 부형제-약물 응집체를 분해시키고, 대형 부형제 입자의 덩어리는 이후 후면에 매복되는 반면, 소형 약물 입자는 폐 내 심부에 침착된다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 본원에 기재된 바와 같은 어느 한 유형의 건조 분말 흡입기를 사용하여 건조 분말로서 전달되고, 여기서 임의의 부형제를 제외한 건조 분말의 MMAD는 우세하게는 1 μm 내지 약 5 μm 범위이다.

- [0544] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 계량 용량 흡입기를 사용하여 건조 분말로서 전달된다. 계량 용량 흡입기 및 장치의 비제한적 예는 US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 및 US6,116,234에 개시된 것들을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 계량 용량 흡입기를 사용하여 건조 분말로서 전달되고, 여기서 임의의 부형제를 제외한 건조 분말의 MMAD는 우세하게는 약 1-5 μm 범위이다.
- [0545] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페스리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포제 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.
- [0546] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0547] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공되며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 요구되는 냉동-건조 (동결건조) 조건 하에 저장될 수 있다. 즉시투여용 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분을 본원에 상기 언급한 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 하위-용량 또는 그의 적절한 분획으로 함유하는 것이다.
- [0548] 특히 상기 언급된 성분 이외에도 본 발명의 제제가 해당 제제의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음이 이해되어야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0549] 추가로, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 활성 성분을, 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 제공한다.
- [0550] 수의학적 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 다르게는 불활성이거나 또는 수의학 업계에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용성이다. 이들 수의학적 조성물은 경구, 비경구 또는 임의의 다른 원하는 경로로 투여될 수 있다.
- [0551] 본 발명의 화합물은, 활성 성분의 방출을 제어하고 조절하여 보다 적은 빈도의 투여를 가능하게 하거나 또는 주어진 활성 성분의 약동학 또는 독성 프로파일을 개선하는, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 제어 방출 제약 제제 ("제어 방출 제제")를 제공하는데 사용된다.
- [0552] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료할 상태의 특징, 독성, 화합물이 예방용으로 사용되는지 (더 낮은 용량) 또는 활성 바이러스 감염에 대해 사용되는지의 여부, 전달 방법 및 제약 제제에 따라 달라지며, 임상상에 의해 통상적인 용량 증가 연구를 사용하여 결정될 것이다. 이는 1일에 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중; 전형적으로 1일에 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중; 보다 전형적으로 1일에 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중; 가장 전형적으로 1일에 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg 체중일 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인 인

간을 위한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 5 mg 내지 500 mg의 범위일 것이고, 단일 또는 다중 용량의 형태를 취할 수 있다.

[0553]

투여 경로

[0554]

본 발명의 하나 이상의 화합물 (본원에서 활성 성분으로 지칭됨)은 치료할 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 폐, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 알 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 점이다.

[0555]

조합 요법

[0556]

본 발명의 조성물은 또한 다른 활성 성분과 조합하여 사용된다. 뉴모비리나에 바이러스 감염의 치료의 경우에, 바람직하게는, 다른 활성 치료제는 뉴모비리나에 바이러스 감염, 특히 호흡기 세포융합 바이러스 감염에 대해 활성이다. 이러한 다른 활성 치료제의 비제한적 예는 리바비린, 팔리비주맵, 모타비주맵, RSV-IGIV (레스피감 (RespiGam)®), MEDI-557, A-60444 (또한 RSV604로도 공지됨), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV01, ALX-0171 및 이들의 혼합물이다.

[0557]

다수의 뉴모비리나에 바이러스 감염은 호흡기 감염이다. 따라서, 호흡 증상 및 감염의 후유증을 치료하는데 사용되는 추가의 활성 치료제를 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)과 조합하여 사용할 수 있다. 추가의 작용제는 바람직하게는 경구로 또는 직접 흡입에 의해 투여된다. 예를 들어, 바이러스 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 개시된 화합물과 조합된 다른 바람직한 추가의 치료제는 기관지확장제 및 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0558]

1950년에 천식 요법으로서 최초로 도입된 글루코코르티코이드 (문헌 [Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950])는 여전히 상기 질환에 대해 가장 강력하고 지속적으로 효과적인 요법이지만, 그의 작용 메카니즘은 아직 완전히 이해되지 않고 있다 (문헌 [Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985]). 불행하게도, 경구 글루코코르티코이드 요법은 바람직하지 않은 심각한 부작용, 예컨대 중심성 비만, 고혈압, 녹내장, 글루코스 불내성, 백내장 형성의 가속화, 골 무기질 손실, 및 심리적 효과와 연관되고, 이들 모두가 장기 치료제로서의 그의 사용을 제한한다 (문헌 [Goodman and Gilman, 10th edition, 2001]). 전신 부작용에 대한 해결책은 스테로이드 약물을 염증 부위에 직접 전달하는 것이다. 경구 스테로이드의 심각한 부작용을 완화시키기 위해 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS)가 개발되었다. 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)과 조합하여 사용될 수 있는 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 텍사메타손, 텍사메타손 인산나트륨, 플루오로메톨론, 플루오로메톨론 아세테이트, 로테프레드놀, 로테프레드놀 에타보네이트, 히드로코르티손, 프레드니솔론, 플루드로코르티손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 베타메타손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 메틸프레드니솔론, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루니솔리드, 플루오코르티드-21-부틸레이트, 플루메타손, 플루메타손 피발레이트, 부데소니드, 할로메타솔 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드; 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0559]

항염증 캐스케이드 메카니즘을 통해 작용하는 다른 항염증제 또한 바이러스 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)과 조합된 추가의 치료제로서 유용하다. "항염증 신호 전달 조절제" (본문에서는 AISTM으로서 지칭됨), 예컨대 포스포디에스테라제 억제제 (예를 들어, PDE-4, PDE-5, 또는 PDE-7 특이적), 전사 인자 억제제 (예를 들어, IKK 억제를 통해 NF κ B 차단) 또는 키나제 억제제 (예를 들어, P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR 또는 Syk 차단)를 적용하는 것은, 이들 소분자가 제한된 수의 공통적인 세포내 경로 - 항염증 치료적 개입에 중요 지점인 신호 전달 경로를 표적으로 하기 때문에 염증을 종식시키는 타당한 접근법이다 (문헌 [P.J. Barnes, 2006]에 의한 검토 참조). 이러한 비제한적 추가의 치료제는 5-(2,4-디플루오로-페녹시)-1-이소부틸-1H-인다졸-6-카르복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드 (P38 Map 키나제 억제제 ARRY-797); 3-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-벤즈아미드 (PDE-4 억제제 로플루밀라스트(Roflumilast)); 4-[2-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐-에틸]-피리딘 (PDE-4 억제제 CDP-840); N-(3,5-디클로로-4-피리디닐)-4-(디플루오로메톡시)-8-[(메틸술폰)아미노]-1-디벤조푸란카르복사아미드 (PDE-4 억제제 오글레밀라스트(Oglemilast));

N-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-히드록시-1H-인돌-3-일]-2-옥소-아세트아미드 (PDE-4 억제제 AWD 12-281); 8-메톡시-2-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-카르복실산 (3,5-디클로로-1-옥시-피리딘-4-일)-아미드 (PDE-4 억제제 Sch 351591); 4-[5-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄술폰닐-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-피리딘 (P38 억제제 SB-203850); 4-[4-(4-플루오로-페닐)-1-(3-페닐-프로필)-5-피리딘-4-일-1H-이미다졸-2-일]-부트-3-인-1-올 (P38 억제제 RWJ-67657); 4-시아노-4-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-시클로헥산카르복실산 2-디에틸아미노-에틸 에스테르 (실로밀라스트(Cilomilast)의 2-디에틸-에틸 에스테르 전구약물, PDE-4 억제제); (3-클로로-4-플루오로페닐)-[7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-아민 (게피티닙(Gefitinib), EGFR 억제제); 및 4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-벤즈아미드 (이마티닙(Imatinib), EGFR 억제제)를 포함한다.

[0560] 흡입용 β 2-아드레날린수용체 효능제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤, 알부테롤 또는 살메테롤을 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)과 조합하여 포함하는 조합물이 또한 비제한적으로 호흡기 바이러스 감염의 치료에 유용한 적합한 조합물이다.

[0561] 흡입용 β 2-아드레날린수용체 효능제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤 또는 살메테롤과 ICS와의 조합물은 또한 기관지수축 및 염증 둘 다를 치료하는데 사용된다 (각각 심비코르트(Symbicort)® 및 애드베어(Advair)®). 이들 ICS 및 β 2-아드레날린수용체 효능제 조합물을 본원에 개시된 화합물과 함께 포함하는 조합물 또한 비제한적으로 호흡기 바이러스 감염의 치료에 유용한 적합한 조합물이다.

[0562] 폐 기관지-수축의 치료 또는 예방에 대해, 항콜린제는 잠재적 용도를 가지며, 이에 따라 바이러스 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 1-103의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)과 조합된 추가의 치료제로서 유용하다. 이러한 항콜린제는 COPD에서 콜린성 긴장의 제어에 대해 인간에서 치료 효능을 나타내는 무스카린성 수용체의 길항제 (특히 M3 하위유형) ([Witek, 1999]); 1-{4-히드록시-1-[3,3,3-트리스-(4-플루오로-페닐)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐}-피롤리딘-2-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드; 3-[3-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-8-이소프로필-8-메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 (이프라트로피움-N,N-디에틸글리시네이트); 1-시클로헥실-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일 에스테르 (솔리페나신(Solifenacin)); 2-히드록시메틸-4-메탄술폰닐-2-페닐-부티르산 1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일 에스테르 (레바트로페이트(Revatropate)); 2-{1-[2-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-에틸]-피롤리딘-3-일}-2,2-디페닐-아세트아미드 (다리페나신(Darifenacin)); 4-아제판-1-일-2,2-디페닐-부티르아미드 (부제피드(Buzepide)); 7-[3-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-9-에틸-9-메틸-3-옥사-9-아조니아-트리스클로[3.3.1.0^{2,4}]노난 (옥시트로피움-N,N-디에틸글리시네이트); 7-[2-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2,2-디-티오펜-2-일-아세톡시]-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아-트리스클로[3.3.1.0^{2,4}]노난 (티오토피움-N,N-디에틸글리시네이트); 디메틸아미노-아세트산 2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-메틸-페닐 에스테르 (톨테로딘-N,N-디메틸글리시네이트); 3-[4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]-1-메틸-1-(2-옥소-2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리딘; 1-[1-(3-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일]-4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-이미다졸리딘-2-온; 1-시클로옥틸-3-(3-메톡시-1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-페닐-프로프-2-인-1-올; 3-[2-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2,2-디-티오펜-2-일-아세톡시]-1-(3-페녹시-프로필)-1-아조니아-비시클로[2.2.2]옥탄 (아클리리늄-N,N-디에틸글리시네이트); 또는 (2-디에틸아미노-아세톡시)-디-티오펜-2-일-아세트산 1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리딘-4-일 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0563] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물은 또한 호흡기 감염 및 호흡기 감염의 증상 둘 다를 치료하기 위해 점액용해제와 조합될 수 있다. 점액용해제의 비제한적 예는 암브록솔이다. 유사하게, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물은 호흡기 감염 및 호흡기 감염의 증상 둘 다를 치료하기 위해 거담제와 조합될 수 있다. 거담제의 비제한적 예는 구아이페네신이다.

[0564] 분무되는 고장성 염수는 폐 질환을 갖는 환자에서 초기도의 즉각적인 장기 클리어런스를 개선하는데 사용된다 (문헌 [Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266]). 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물은 또한 특히 뉴모비리나에 바이러스 감염이 세기관지염과 복합되는 경우에, 분무되는 고장성 염수와 조합될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물과 고장성 염수의 조합물은 또한 상기 논의된 임의의 추가의 작용제를 포함할 수 있다. 바람직한 측면에서, 분무되는 약 3% 고장성 염수가 사용된다.

- [0565] 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위한 단위 투여량 형태로 본 발명의 임의의 화합물을 하나 이상의 추가의 활성 치료제와 조합하는 것이 또한 가능하다. 조합 요법은 동시 또는 순차 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.
- [0566] 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제와의 공동-투여는 일반적으로 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 활성 치료제를 동시에 또는 순차적으로 투여하여 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 활성 치료제가 둘 다 환자의 신체 내에 존재하도록 하는 것을 지칭한다.
- [0567] 공동-투여는 단위 투여량의 본 발명의 화합물을 단위 투여량의 하나 이상의 다른 활성 치료제의 투여 이전 또는 이후에 투여하는 것, 예를 들어 하나 이상의 다른 활성 치료제의 투여 수 초, 수 분 또는 수 시간 이내에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 먼저 투여하고, 이어서 수 초 또는 수 분 이내에 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성 치료제를 투여할 수 있다. 대안적으로, 단위 용량의 하나 이상의 다른 치료제를 먼저 투여하고, 이어서 수 초 또는 수 분 이내에 단위 용량의 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다. 일부 경우에, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 먼저 투여하고, 이어서 소정 시간 (예를 들어, 1-12시간) 후에, 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성 치료제를 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 경우에, 단위 용량의 하나 이상의 다른 활성 치료제를 먼저 투여하고, 이어서 소정 시간 (예를 들어, 1-12시간) 후에, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0568] 조합 요법은 "상승작용" 및 "상승작용적" 효과를 제공할 수 있는데, 즉 활성 성분들을 함께 사용할 경우에 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용하는 것로부터 생성된 효과의 합보다 크다. 상승작용 효과는 활성 성분이 (1) 공동-제제화되어, 조합된 제제로 동시에 투여 또는 전달되는 경우; (2) 개별 제제로서 교대로 또는 병행하여 전달되는 경우; 또는 (3) 일부 다른 투약법에 의한 경우에 획득될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우에, 상승작용 효과는 화합물이, 예를 들어 개별 정제, 환제 또는 캡슐로 또는 개별 시린지로 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달되는 경우에 획득될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는 유효 투여량의 각 활성 성분이 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되는 반면, 조합 요법에서는 유효 투여량의 2종 이상의 활성 성분이 함께 투여된다. 상승작용적 항바이러스 효과는 조합물의 개별 화합물의 예측되는 단순 상가 효과보다 큰 항바이러스 효과를 나타낸다.
- [0569] 한 실시양태는 환자 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 뉴모비리나에 바이러스 감염 (예를 들어, 인간 호흡기 세포융합 바이러스 감염)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0570] 한 실시양태는 환자 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 하나 이상의 추가의 활성 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 뉴모비리나에 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0571] 한 실시양태는 환자 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 1-103의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 하나 이상의 추가의 활성 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 인간 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0572] 본 발명의 화합물의 대사물
- [0573] 본원에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물 또한 이러한 산물이 선행 기술보다 신규하고 진보성을 갖는 정도까지 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 산물은, 주로 효소적 과정으로 인해, 투여된 화합물의, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 산물 생성에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된 신규하고 진보성을 갖는 화합물을 포함한다. 전형적으로 이러한 산물은, 방사성표지된 (예를 들어, ^{14}C 또는 ^3H) 본 발명의 화합물을 제조하고, 이를 검출가능한 용량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이, 또는 인간에게 비경구로 투여하고, 대사가 발생하기에 충분한 시간 (전형적으로, 약 30초 내지 30시간)을 허용하고, 이것의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 단리함으로써 확인된다. 이러한 생성물은 표지되어 있기 때문에 용이하게 단리된다 (다른 것들은 대사물 중에 생존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 단리됨). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 널리 공지되어 있는 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 전환 생성물은, 이들이 생체내에서 달리 발견되지 않는 한, 심지어 이들이 독자적인 어떠한 HSV 항바이러스 활성을 보유하지 않는 경우일지라도, 본 발명의 화합물의 치료 투여를 위한 진단

검정에 유용하다.

[0574] 대용 위장 분비에서 화합물의 안정성을 결정하기 위한 처리법 및 방법은 공지되어 있다. 본원에서 화합물은 37 °C에서 1시간 동안 대용 장액 또는 위액 중에서의 인큐베이션시에, 보호된 기의 약 50 몰 퍼센트 미만이 탈보호 되는 경우에 위장관에서 안정한 것으로 정의된다. 단순히 화합물이 위장관에 대해 안정하기 때문에 이들이 생 체내 가수분해될 수 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 본 발명의 전구약물은 전형적으로 소화기계에서는 안정할 것이지만, 일반적으로 소화기강, 간, 폐 또는 다른 대사 기관에서, 또는 세포 내에서 모 약물로 실질적으로 가수분해될 수 있다.

[0575] 조직 분포

[0576] 본원에 개시된 특정 화합물은 또한 높은 폐 대 혈장 비를 나타내는 것으로 발견되었으며, 이는 요법에 유익할 수 있다. 이 특성을 입증하는 본 발명의 화합물의 한 특정한 군은 아민 관능기를 포함하는 화합물이다.

[0577] 실시예

[0578] 특정 약어 및 두문자어는 실험 상세사항의 기재에 사용된다. 이들 중 대부분이 당업자에 의해 이해되지만, 표 1은 다수의 이들 약어 및 두문자어의 목록을 함유한다.

[0579] <표 1> 약어 및 두문자어의 목록.

약어	의미
Ac ₂ O	아세트산 무수물
AIBN	2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)
Bn	벤질
BnBr	벤질브로마이드
BSA	비스(트리메틸실릴)아세트아미드
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	카르보닐 디이미다졸
DABCO	1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
DBN	1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔
DDQ	2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논
DBU	1,5-디아자비시클로[5.4.0]운데스-5-엔
DCA	디클로로아세트아미드
DCC	디시클로헥실카르보디이미드
DCM	디클로로메탄
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMTCl	디메톡시트리틸 클로라이드
DMSO	디메틸설폭사이드
DMTr	4, 4'-디메톡시트리틸
DMF	디메틸포름아미드
EtOAc	에틸 아세테이트
ESI	전기분무 이온화
HMDS	헥사메틸디실라잔
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LRMS	저해상도 질량 스펙트럼
MCPBA	메타-클로로퍼벤조산

[0580]

MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MMTC	모노 메톡시트리틸 클로라이드
m/z 또는 m/e	질량 대 전하 비
MH ⁺	질량 플러스 1
MH ⁻	질량 마이너스 1
MsOH	메탄술폰산
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
NBS	N-브로모숙신이미드
Ph	페닐
rt 또는 r.t.	실온
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TMSCl	클로로트리메틸실란
TMSBr	브로모트리메틸실란
TMSI	아이오도트리메틸실란
TMSOTf	(트리메틸실릴)트리플루오로메틸술포네이트
TEA	트리에틸아민
TBA	트리부틸아민
TBAP	트리부틸암모늄 피로포스페이트
TBSCl	t-부틸디메틸실릴 클로라이드
TEAB	트리에틸암모늄 비카르보네이트
TFA	트리플루오로아세트산
TLC 또는 tlc	박층 크로마토그래피
Tr	트리페닐메틸
Tol	4-메틸벤조일
티보 그리냐르	염화이소프로필마그네슘 및 염화리튬의 1:1 혼합물
δ	테트라메틸실란으로부터의 백만분율 다운 필드

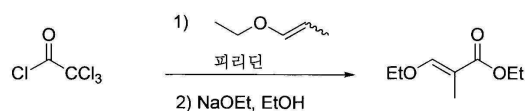
[0581]

[0582]

본 발명은 이제 본 발명의 하기 비제한적 화합물의 제조에 의해 예시될 것이다. 본원에 기재된 특정 중간체 또한 본 발명의 화합물일 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0583]

실시예 1a: 중간체 1의 제조



[0584]

[0585]

피리딘 (3.4 mL) 중 1-에톡시-프로펜 (5.1 mL, 46 mmol)의 용액을 -10℃에서 아르곤 분위기 하에 첨가 깔때기를 통해 천천히 (~1 방울/초) 순수한 트리클로로아세틸 클로라이드 (4.7 mL, 42 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 23℃로 천천히 가온되도록 하였다. 20시간 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 생성된 혼합물을 0.01N HCl (3 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물에 소듐 에톡사이드 (에탄올 중 21 중량%, 7.1 g, 44 mmol)를 시린지를 통해 천천히 첨가하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (500 mL)과 물 (500 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분할하고, 수성 층을 디클로로메탄 (500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 1 (6.8 g, 95%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.28 (app s, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

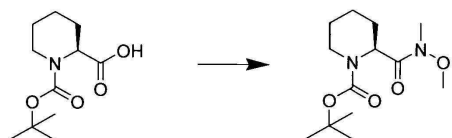
실시예 1b: 중간체 2의 제조.



DMF (100 mL) 중 N-Boc-(S)-피페리딘-2-카르복실산 (5.0 g, 22 mmol)을 Cs₂CO₃ (3.5 g, 10.9 mmol) 및 MeI (1.5 mL, 24 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하고, MTBE (250 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물 (100 mL로 2회) 및 포화 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 이 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에스테르 중간체 2 (5.1 g 조 물질, 96%)를 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 4.80 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.18 (app d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.45 (br s, 10H), 1.20 (app t, *J* = 13.5 Hz, 1H).
R_f = 0.90 (30% EtOAc-헥산);

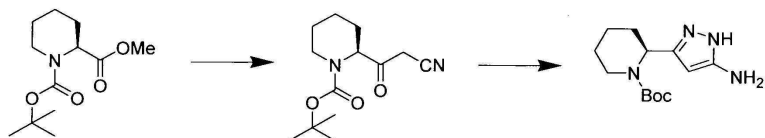
실시예 2: 중간체 3의 제조.



DMF (500 mL) 중 (S)-1-Boc-피페리딘-2-카르복실산 (25 g, 109 mmol, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich))을 순차적으로 MeNHOMe · HCl (11.2 g, 115 mmol), N-메틸모르폴린 (36 mL, 327 mmol), HOBt (16.2 g, 120 mmol) 및 EDCI (23 g, 120 mmol)로 처리하고, 18시간 동안 교반하였다. 이 용액을 EtOAc (1000 mL)로 희석하고, H₂O (500 mL로 2회) 및 포화 NaCl 용액 (500 mL)으로 세척하였다. 이 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 330 g SiO₂ 콤플렉스(Combiflash) 고성능 골드 칼럼 (0-100% EtOAc-헥산 구배)에 적용하여 웨인렙(Weinreb) 아마이드 중간체 3 (18.4 g, 61%)을 투명한 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 5.06 (br m, 1H), 3.93 (br m, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.01 (app d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H);
LCMS (ESI) *m/z* 273 [M + H]⁺, *t_R* = 2.31 min;
HPLC (RP: 6-98% MeCN-H₂O 구배, 0.05% TFA 개질제) *t_R* = 4.423 min.
R_f = 0.60 (50% EtOAc-헥산);

실시예 3: 중간체 4의 제조.



-78℃에서 무수 THF (50 mL) 중 아세토니트릴 (5 mL, 93.8 mmol)의 용액에 NaN(TMS)₂ (34 mL, 68 mmol, 헥산 중 2M)를 적가하였다. 이 용액을 -40℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF (20 mL) 중 에스테르 (중간체 2) (7.6 g, 31.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 용액을 -40℃까지 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF (20 mL) 중 아세트산 (4.8 mL, 80 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 이 용액을 실온으로 가온하고, 휘발성 물질을 40℃에서 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc (300 mL) 중에 용해시키고, 유기 상을 염수로 각각 2회 세척하였다. 휘발성

물질을 40℃에서 감압 하에 제거하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 4.63 (br s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.85-2.63 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 9H), 1.38 (s, 9H).

LCMS m/z : 153 [M-Boc기 +H], t_R =2.50 min.

[0598]

[0599]

잔류물을 EtOH (150 ml) 중에 용해시키고, 히드라진 아세테이트 (4.5 g, 47 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 40℃에서 감압 하에 제거하고, EtOAc를 첨가하고 (200 ml), 유기 상을 묽은 수성 NaHCO_3 에 이어서 H_2O 에 이어서 염수로 세척하였다. 휘발성 물질을 40℃에서 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (DCM/MeOH, 구배 0% → 20%)에 의해 정제하여 생성물 중간체 4 (7.5 g, 90%)를 오일로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H] $^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 이론치: 266.34. 실측치: 266.84

HPLC (min, 순도) t_R = 2.13, 100%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 11.20 (br s, 1 H), 5.09 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.67 (br s, 2H),

3.81 (app d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.72 (app br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.08 (app d, J = 12.9 Hz, 1H),

1.57 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) m/z 267 [M + H] $^+$, t_R = 1.97 min. (3.5min 방법.); HPLC

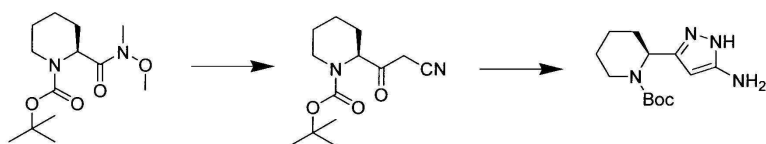
(키랄:키랄팩(Chiralpak) AD-H, 등용매 n-헵탄-이소프로판올 70:30). t_R (목적) = 22.42 min, t_R

(목적 이성질체의 거울상이성질체) = 25.67 min; %ee = 93.

[0600]

[0601]

실시예 4: 웨인랩 아마이드를 통한 중간체 4의 제조.



[0602]

[0603]

THF (50 mL) 중 MeCN (3.20 mL, 60.7 mmol)을 Ar 하에 -78℃로 냉각시켰다. NaHMDS 용액 (THF 중 1.0 M, 36.8 mL, 36.8 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였으며, 이 시간 동안 회백색 현탁액이 형성되었다. 현탁액을 -20℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 현탁액을 -78℃로 냉각시키고, -78℃에서 5분에 걸쳐 THF (50 mL) 중 웨인랩 아마이드 중간체 3 (5.02 g, 18.4 mmol)에 캐를라를 통해 옮겼다. 현탁액을 -45℃로 가온하고, 3시간 동안 교반하였으며, 이 시간 동안 현탁액은 황색 용액이 되었다. 이 용액을 -78℃로 냉각시키고, AcOH (10 mL THF 중 4.2 mL, 73.6 mmol)를 적가하였다. 이 용액을 실온으로 가온하고, EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 이 용액을 H_2O (50 mL) 및 포화 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 이 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 시아노 케톤을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0604]

조 α -시아노 케톤을 히드라진 아세테이트와의 후속 반응에 사용하여, 상기 기재된 바와 같은 목적 아미노 피라졸 중간체 4를 합성하였다.

MS (ESI) m/z 267 [M + H] $^+$, t_R = 1.81 min.

HPLC (RP: 6-98% MeCN- H_2O 구배, 0.05% TFA 개질제) t_R = 3.212 min (>95% 순도 @ 254 nM).

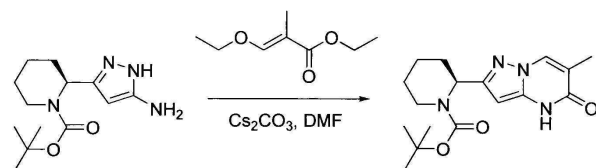
HPLC (키랄:키랄팩 AD-H 250 × 4.6 mm, 5 마이크로미터; 등용매 n-헵탄-이소프로판올

70:30) t_R (a 이성질체, 목적) = 22.35 min, t_R (b 이성질체) = 25.78 min; α = 1.15; %ee = >90%.

[0605]

[0606]

실시예 5: 중간체 5의 제조.



[0607]

[0608]

중간체 1 (11.8 g, 67.6 mmol) 및 Cs_2CO_3 (22.0 g, 67.6 mmol)을 중간체 4 (12.0 g, 45.1 mmol)의 용액에 실온

에서 첨가하고, 반응 혼합물을 130℃로 가열하였다. 17시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 SiO₂ 칼럼 크로마토그래피 (330 g SiO₂ 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체 5 (8.58 g, 57%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 12.01 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.01 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.81 (br t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.41 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 162.87, 156.34, 155.43, 140.16, 135.00, 113.29, 86.50, 79.75, 28.41, 27.79, 25.27, 21.00, 19.88, 13.38.

LCMS (ESI) *m/z* 333.0 [M + H]⁺, *t_R* = 2.24 min.

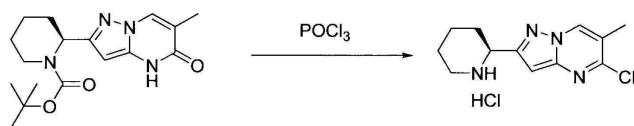
HPLC *t_R* (min), 순도 %: 3.969, 99%.

R_f = 0.50 (EtOAc).

키랄 HPLC, 98%ee (키랄팩 IC 5 mM, 4.6 × 150 mm, 10-95% MeCN/ H₂O, 0.05%

트리플루오로아세트산 개질제) (*S*)-이성질체 *t_R* = 22.234 min, (*R*)-이성질체 *t_R* = 20.875 min.

실시예 6: 중간체 6의 제조.



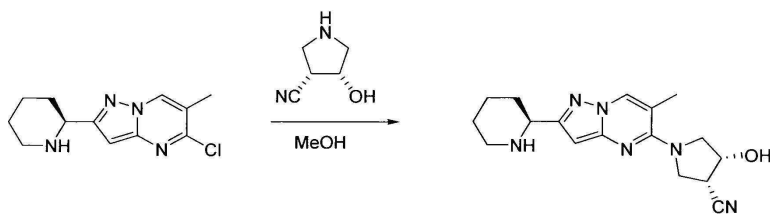
POCl₃ (5.60 mL, 59.8 mmol)을 중간체 5 (993.4 mg, 2.99 mmol)에 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 가열하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 6을 오렌지색 반고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 9.40 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.27-9.16 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.54 (t, *J* = 112.4 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 8.81 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 5H).

LCMS (ESI) *m/z* 251.1 [M + H]⁺, *t_R* = 0.21 min.

HPLC *t_R* = 2.35 min.

실시예 7: 중간체 7의 제조.

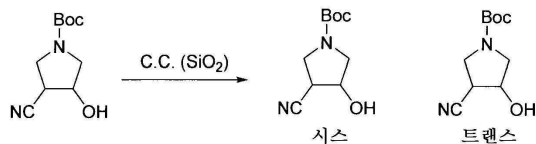


중간체 10 (실시예 11의 중간체 10의 합성에 기재된 바와 같이 포름산을 사용하여 BOC 중간체 1g으로부터 제조됨)의 용액을 MeOH (10 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액에 중간체 6 (944mg, 3.76 mmol) 및 NEt₃ (2 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 7 (922 mg, 60%)을 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 327.40[M + H]⁺

MW 326.19

[0618] 실시예 8: 중간체 8 (이성질체의 시스 혼합물)의 제조.



[0619]

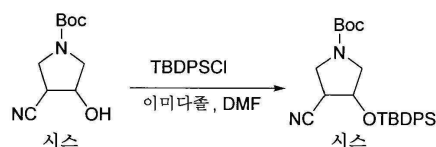
[0620] 시스/트랜스 tert-부틸 3-시아노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물을 실리카 칼럼 (200-300) 상에서 EA:PE=1:10, EA:PE=1:5로 용리시켜 분리함으로써 중간체 8 (먼저 용리된 피크로서의 이성질체의 시스 혼합물, 30 g, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0621] TLC (용리액: PE:EA = 1:1): 출발 물질 시스/트랜스 혼합물 (R_f = 0.4 및 0.45)

^1H NMR: (400 MHz DMSO): δ 4.60-4.48 (m, 1H), 3.8-3.65 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 1.3-1.45 (s, 9H).

[0622]

[0623] 실시예 9: 중간체 9의 제조.



[0624]

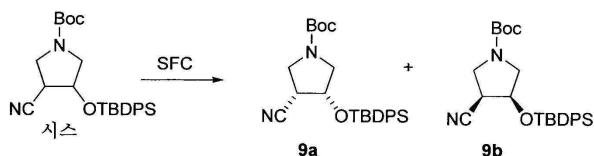
[0625] DMF (100 ml) 중 중간체 8 (10 g, 0.047 mol) 및 이미다졸 (6.4 g, 0.094 mol)의 혼합물에 TBDPSCI (14.2 g, 0.05 mol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 시트르산 (10%)을 첨가하고, EA로 추출하고, 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EA:PE=1:50 → 1:25)에 의해 정제하여 중간체 9를 무색 오일 (9 g, 60%)로서 수득하였다.

[0626] TLC 정보 (용리액: PE:EA = 1:1), 출발 물질 R_f = 0.40, 생성물 R_f = 0.90

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 7.74-7.62 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 6H), 4.51 (m, 1H), 3.8-3.65 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 1.3-1.45 (s, 9H)

[0627]

[0628] 실시예 10: 중간체 9a 및 9b의 제조.



[0629]

[0630] 중간체 9를 키랄 SFC (하기 참조)에 의해 분리하여 중간체 9a (먼저 용리됨, 16.3 g, 41%) 및 중간체 9b (나중에 용리됨, 16.7 g, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0631] 칼럼: 키랄팩 IC-H, 250x50mm I.D., 이동상: CO_2/iPrOH (35% 등용매), 체류 시간 (9a) 1.94분, 체류 시간 (9b): 2.73분.

[0632] 실시예 11: 중간체 10의 제조.



[0633]

[0634] 실온에서 CH_2Cl_2 (200mL) 중 중간체 9a (16.3g, 0.036 mol)의 용액에 TBAF (8.0 g, 0.025 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, CH_2Cl_2 (500 mL)로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA=10:1 →

2:1)에 의해 정제하여 BOC 피롤리딘 중간체를 백색 고체로서의 단일 시스 이성질체 (5.9 g, 수율: 76%)로서 수득하였다.

[0635] TLC 정보 (10a) (용리액: PE:EA =1:1)

[0636] 1. 출발 물질 ($R_f = 0.90$)

[0637] 2. 반응 혼합물 (생성물: $R_f = 0.4$)

[0638] $^1\text{H NMR}$: 400 MHz DMSO: δ 4.60-4.58 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 1.4-1.5 (s, 9H)

[0639]

[0640] BOC 피롤리딘 중간체 (1g, 4.7 mmol)를 HCOOH (5 ml)에 첨가하고, 40°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 예열된 IPA (100°C)를 첨가하여 잔류물을 용해시키고; IPA 용액을 냉각시킨 후에 백색 침전물이 형성되었다. 생성물을 여과하고, IPA로 세척하여 중간체 10 (470mg, 63%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0641] 실시예 12: 중간체 11의 제조.

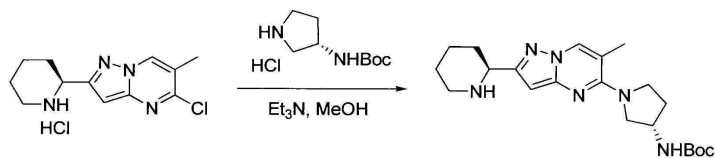
[0642]

[0643] HATU (1.37 g, 3.59 mmol)를 DMF (15.0 mL) 중 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (823 mg, 3.29 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, DMF (1 mL) 중 조 중간체 6 (220 mg, 2.99 mmol)의 용액을 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (2.00 mL, 14.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)와 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL) 및 포화 염화나트륨 용액 (200 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 칼럼 크로마토그래피 (12 g SiO_2 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체 11 (736.2 mg, 51% (2-단계))을 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 10.05 (br s, 0.2H), 9.13 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.81 (br s, 0.2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.2H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.2H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (br s, 0.2H), 6.28 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.01 (br s, 0.2H), 4.54 (br d, $J = 14.0$ Hz, 0.2H), 3.35 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 2H), 1.59-1.31 (m, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ 167.09, 156.12, 153.13, 147.86, 135.68, 131.79, 131.66, 131.38, 130.12, 125.91, 125.44, 117.08, 93.74, 47.65, 44.07, 39.81, 27.83, 25.47, 19.78, 16.90.
 LCMS (ESI) m/z 482.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2.79$ min.
 HPLC t_R (min), 순도 %: 5.438, 99%
 $R_f = 0.47$ (50% EtOAc/헥산).
 키랄 HPLC, 99%ee (키랄팩 IC 5 mM, 4.6×150 mm, 10-95% MeCN/ H_2O , 0.05% 트리플루오로아세트산 개질제) (S)- 이성질체 $t_R = 29.739$ min, (R)- 이성질체 $t_R = 29.495$ min.

[0644]

[0645] 실시예 13: 중간체 12의 제조.

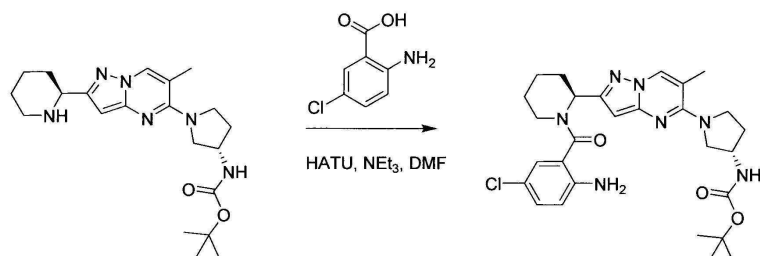


[0646]

[0647] MeOH (1.74 mL) 중 중간체 6 (100.0 mg, 0.35 mmol)의 용액에 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (648 mg, 3.48 mmol) 및 트리에틸아민 (970 μ L, 6.96 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 70 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 중간체 12 (169 mg, 95%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0648] LCMS (ESI) m/z 401.23 $[M + H]^+$, $t_R = 1.86$ min.

[0649] 실시예 14: 중간체 14의 제조.

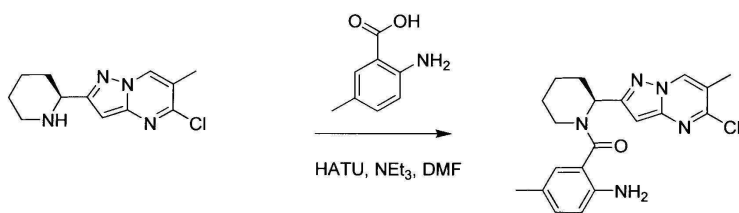


[0650]

[0651] 2-아미노-5-클로로벤조산 (82 mg, 0.48 mmol) 및 HATU (228mg, 0.6 mmol)를 무수 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 중간체 12 (120 mg, 0.3 mmol) 및 트리에틸아민 (0.17 ml)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 14를 수득하였다. (수율 134 mg, 81%).

[0652] LCMS m/z $[M+H]^+$ C₂₈H₃₆ClN₇O₃ 이론치: 554.26. 실험치: 554.18
HPLC Tr (min), 순도 %: 2.00, 98%

[0653] 실시예 15: 중간체 15의 제조.

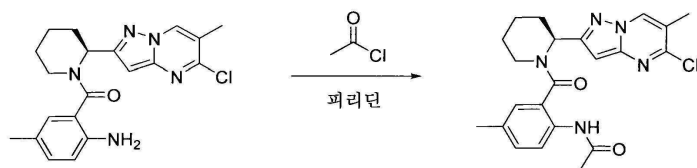


[0654]

[0655] 2-아미노-5-메틸벤조산 (316 mg, 2.09 mmol) 및 HATU (992mg, 2.61 mmol)를 무수 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 중간체 6 (500 mg, 1.74 mmol) 및 트리에틸아민 (0.7 ml)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 15를 수득하였다. (수율 320mg, 42%).

[0656] LCMS m/z $[M+H]^+$ C₂₀H₂₂ClN₅O 이론치: 384.15. 실험치: 383.99
HPLC Tr (min), 순도 %: 2.00, 98%

[0657] 실시예 16: 중간체 16의 제조.



[0658]

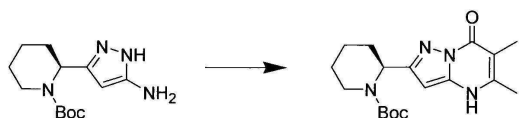
[0659] 중간체 15 (320mg, 0.84mmol)를 피리딘 (2 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 아세트릴 클로라이드 (78mg, 1.0 mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 30분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 16을 수득하였다. (수율 305mg, 86%).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ 이론치: 426.16. 실측치: 425.89

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.40, 98%

[0660]

[0661] 실시예 17: 중간체 18의 제조.



[0662]

[0663] 아세트산 (100 ml) 중 피라졸 중간체 4 (7.2 g, 27.1 mmol)의 용액에 2-메틸 아세토아세테이트 (3.9 ml, 27.1 mM)를 첨가하고, 이 용액을 100℃에서 45분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 40℃에서 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (DCM/MeOH, 구배 0% → 20%)에 의해 정제하여 중간체 18 (7.23 g, 77%)을 오일로서 수득하였다.

1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.26 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.53-1.28 (m, 14H).

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{26}N_4O_3$ 이론치: 346.42. 실측치: 347.07

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.45, 100%.

[0664]

[0665] 실시예 18: 중간체 19의 제조.



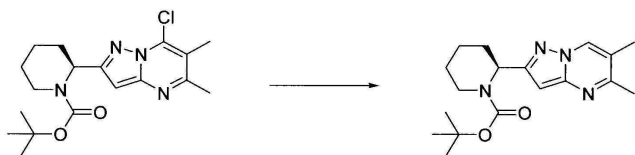
[0666]

[0667] 중간체 18 (0.3g, 0.867 mmol) 및 DMAP (0.117 g, 0.958 mmol)를 무수 피리딘 (15 mL) 중에 용해시키고, 교반시키면서 질소 하에 두었다. $POCl_3$ (0.567ml, 6.07 mmol)을 순수한 상태로 첨가하고, 반응물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 이것이 약 2시간 내에 완결된 경우에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 200 ml DCM 중에 재용해시키고, 200 ml 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, $MgSO_4$ (무수) 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 증발시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 에틸 아세테이트 (25%)를 사용하여 정제함으로써 중간체 19 (0.234g, 0.643 mmol, 74%)를 용리시켰다.

1H -NMR (CD_3CN , 300MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.64 (m, 2H), 1.87 (m 1H), 2.39 (m 4H), 2.55 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 6.39 (s, 1H).

[0668]

[0669] 실시예 19: 중간체 20의 제조.



[0670]

[0671] 출발 중간체 19 (0.06g, 0.165 mmol)를 아세트산나트륨 (0.027 g, 0.330 mmol)과 함께 무수 에탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. 고체 Pd/C (5 중량%) (0.030g)를 첨가하고, 반응물을 수소 벌룬 하에 20분 동안 두었다. 40 마이크로미터 시린지 필터를 사용하여 촉매를 여과하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM에 녹이고, 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하였다. 중간체 20을 헥산 중 0 → 50% EtOAc 구배로 용리시켰다. (수율 ~40 mg, 0.121 mmol, 73%).

¹H-NMR (CD₃CN, 300 MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.64 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)

[0672]

[0673] 실시예 20: 중간체 21의 제조.



[0674]

[0675] 아세트산 (5 ml) 중 피라졸 중간체 4 (0.5 g, 2.2 mmol)의 용액에 3-메틸펜탄-2,4-디온 (0.25 g, 2.2 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 90℃에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 40℃에서 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (DCM/MeOH, 구배 0% → 10%)에 의해 정제하여 생성물 중간체 21 (0.353 g, 47%)을 점성 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 6.31 (s 1H), 5.58 (s 1H), 4.06 (d, *J* = 12.8, 1H), 2.92 (m 1H), 2.79 (m 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (m 1H), 2.30 (s 3H), 1.91 (m 1H), 1.57-1.40 (m, 12H).
LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₁₉H₂₈N₄O₂ 이론치: 344.45. 실측치: 345.20
HPLC Tr (min), 순도 %: 5.96, 95%.

[0676]

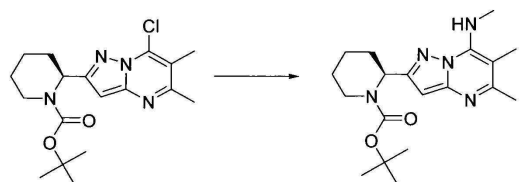
[0677] 실시예 21: 중간체 22의 제조.



[0678]

[0679] 중간체 21 (56 mg, 0.16 mmol)을 1,4-디옥산 (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 진한 HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물인 중간체 22를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0680] 실시예 22: 중간체 23의 제조.



[0681]

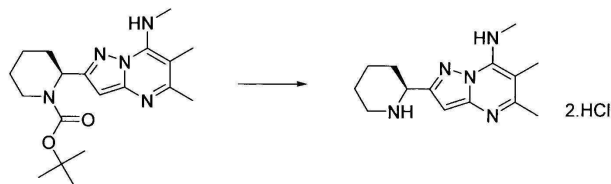
[0682] 중간체 19 (0.110g, 0.301 mmol)를 1,4-디옥산 5ml 중에 용해시켰다. 메틸 아민 (물 중 40%) (2 mL)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM에 녹이고, 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하였다. 중간체 23을 헥산 중 0 → 80% EtOAc 구배로 용리시켰다 (98 mg, 0.272 mmol, 90%).

¹H-NMR (CD₃CN, 300MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 3.35 (d, 3H), 4.01 (d, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H).

[0683]

[0684]

실시예 23: 중간체 24의 제조.



[0685]

[0686]

중간체 23 (0.10g, 0.28 mmol)을 무수 1,4-디옥산 (6 ml) 중에 용해시켰다. 질소 하에 교반하면서 디옥산 (3 ml) 중 4N HCl을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하면서, LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결되면, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성물인 중간체 24를 LC/MS에 의해 특성화한 후에, 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다 (수율 ~73 mg, 0.28 mmol, 100%).

[0687]

LCMS m/z [M+H]⁺ 261

[0688]

실시예 24: 중간체 25의 제조.



[0689]

[0690]

아세트산 (25 ml) 중 피라졸 중간체 4 (3.22 g, 12.08 mmol)의 용액에 1-시클로프로필-1,3-부탄디온 (2.28 g, 18.13 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 40℃에서 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (헥산/EtOAc, 구배 0% → 50%)에 의해 정제하여 중간체 25 (1.72 g, 26%)를 수득하였다.

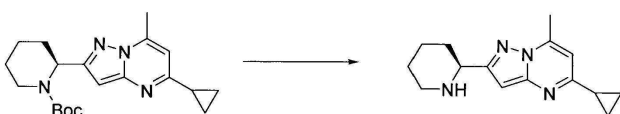
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.44 (s 1H), 6.28 (s 1H), 5.58 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.14-1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.13-1.02 (m, 6H).

[0691]

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₈N₄O₂ 이론치: 357.46. 실측치: 357.13

[0692]

실시예 25: 중간체 26의 제조.



[0693]

[0694]

중간체 25 (0.60g, 1.68 mmol)를 무수 1,4-디옥산 (6 ml) 중에 용해시켰다. 질소 하에 교반하면서 디옥산 (3 ml) 중 4N HCl을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하면서, LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결되면, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성물인 중간체 26을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다 (수율 0.55 g, 100%).

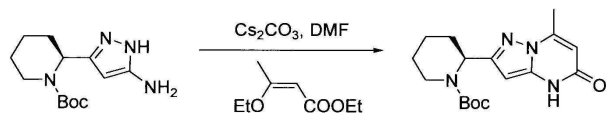
¹H-NMR (CH₃OD, 400 MHz): δ 6.95 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.64 (d, J = 12Hz, 1H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.86 (s 3H), 2.40-2.02 (m, 2H), 2.26-1.81 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 4H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₅H₂₀N₄ 이론치: 257.35. 실측치: 257.15

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.65, 98%.

[0695]

[0696] 실시예 26: 중간체 27의 제조.



[0697]

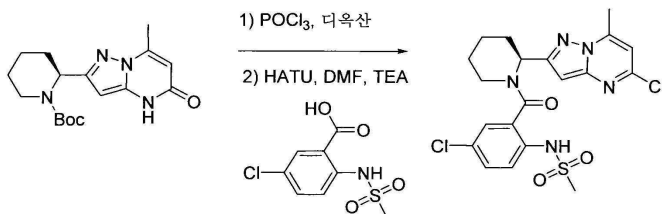
[0698] 중간체 4 (10g, 37.5mmol)를 무수 DMF (60mL) 중에 용해시켰다. 에틸 3-에톡시-2-부테노에이트 (11g, 67.5mmol) 및 탄산세슘 (18g, 56.3mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 48시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 0-80% EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 27 (9.55g, 77% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 5.86 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 11H).

LC/MS (*m/z*): 333.1 [M+H]⁺

[0699]

[0700] 실시예 27: 중간체 28의 제조.



[0701]

[0702] 중간체 27 (S)-tert-부틸-2-(7-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일) 피페리딘-1-카복실레이트 (100mg, 0.3mmol)를 POCl₃ (1mL)과 혼합하고, 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 물질을 감압 하에 농축시킨 다음, 아세트니트릴 중에 용해시키고, 소량의 MeOH를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 고진공 하에 건조시켰다.

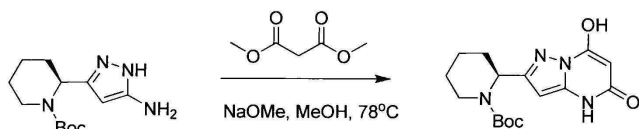
[0703]

5-클로로-2-(메틸숏폰아미도)벤조산 (47mg, 0.187mmol)을 HATU (71mg, 0.187mmol)와 혼합하고, 무수 DMF (1mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 아민 염화수소 (49mg, 0.17mmol)를 무수 DMF (1mL) 중에 용해시키고, 이 반응물에 TEA (71μL, 0.51mmol)를 첨가하고, 이 물질을 16시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 28 (57mg, 39% 수율)을 수득하였다.

LC/MS (*m/z*): 482.2 [M+H]⁺

[0704]

[0705] 실시예 28: 중간체 29의 제조.



[0706]

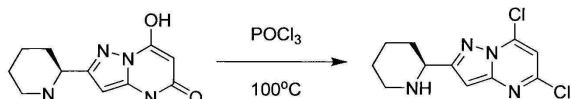
[0707] 중간체 4 (3 g, 0.02 mol)를 MeOH (30 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 디메틸 말로네이트 (2.6 mL, 0.02 mmol) 및 MeOH 중 10% NaOMe (25mL, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 78℃에서 5시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 재용해시키고, HOAc를 첨가하여 용액을 약간 산성으로 만들고, 염수로 세척하고, 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 29 (3g, 78%)를 수득하였다.

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₁₆H₂₂N₄O₄ 이론치: 335.16.실측치: 335.05

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.82, 98%

[0708]

[0709] 실시예 29: 중간체 30의 제조.



[0710]

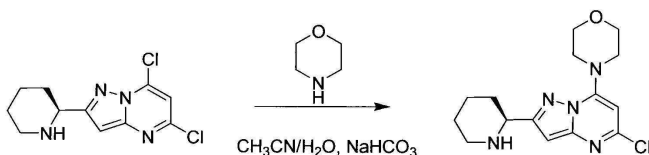
[0711] 중간체 29 (10 g)를 순수한 POCl_3 (25 ml)에 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C 에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 더 이상 거품이 형성되지 않을 때까지 잔류물에 MeOH를 첨가하였다. 이어서, 아세트니트릴 30 mL를 상기 잔류물에 첨가하였고, 오렌지색 고체가 혼합물로부터 침전되어 중간체 30 (7.4g, 92%)을 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2$ 이론치: 271.04, 실험치: 271.07

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.78, 98%

[0712]

[0713] 실시예 30: 중간체 31의 제조.



[0714]

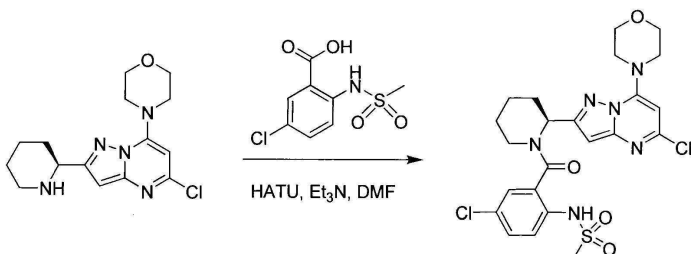
[0715] 중간체 30 (4.2g, 15.5 mmol)을 CH_3CN (40 ml) 및 H_2O (40 ml)에 첨가하고, 상기 혼합물에 NaHCO_3 (2.6G, 31 mmol) 및 모르폴린 (1.35g, 15.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 상기 잔류물에 DCM 20 ml를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 중간체 31 (4.5g, 91%)을 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$ 이론치: 322.14, 실험치: 322.10

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.81, 98%

[0716]

[0717] 실시예 31: 중간체 32의 제조.



[0718]

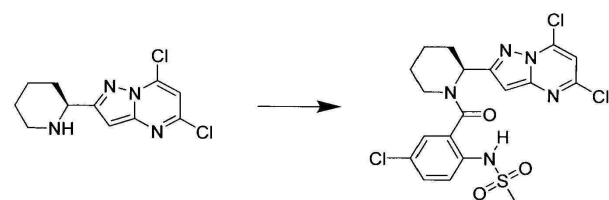
[0719] 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (5 g, 19.94 mmol) 및 HATU (9.5, 24.92 mmol)를 무수 DMF (50 ml) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 상기 용액에 중간체 31 (4 g, 12.46 mmol) 및 트리에틸아민 (6.93 ml)을 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 32를 수득하였다. (수율 4.7 g, 68%).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 이론치: 553.11, 실험치: 553.16

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.72, 98%

[0720]

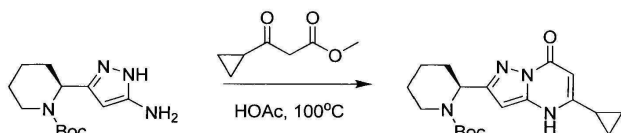
[0721] 실시예 32: 중간체 33의 제조.



[0722]

[0723] DCM (6 ml) 중 (5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산) (0.7g, 2.8 mmol)의 현탁액에 옥살릴클로라이드 (DCM 중 2 M, 6 ml, 12 mmol) 및 DMF (5 마이크로리터)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (20 ml) 중에 용해시켰다. 빙수조 냉각 하에, 아민 중간체 30 (0.78g, 2.54 mmol) 및 Et_3N (0.55 g)을 첨가하고, 실온에서 10분에 이어서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 ml)으로 희석하고, 물로 3x 세척하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 (헥산/AcOEt = 1/1) 상에서 정제하였다. 생성물인 중간체 33을 무색 오일로서 75% 순도로 수득하였으며, 후속 단계에 추가 정제없이 사용하였다.

[0724] 실시예 33: 중간체 34의 제조.



[0725]

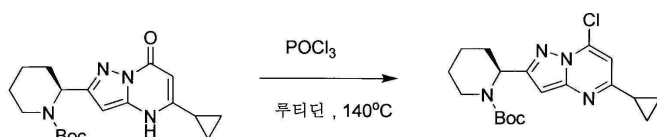
[0726] HOAc (20 mL) 중 중간체 4 (5 g, 0.02 mol)를 3-시클로프로필-3-옥소프로판산 메틸 에스테르 (14g, 0.1 mmol)로 처리하고, 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, SiO_2 칼럼 크로마토그래피 (40 g SiO_2 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산 구매)를 통해 정제하여 중간체 34 (4 g, 83%)를 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ 이론치: 359.20, 실측치: 359.10

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.45, 98%

[0727]

[0728] 실시예 34: 중간체 35의 제조.



[0729]

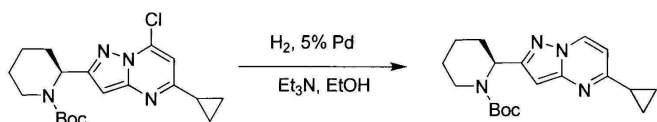
[0730] 출발 물질 중간체 34 (400 mg, 1.1 mmol)를 루티딘 (5 ml) 중에 용해시키고, 이 혼합물에 POCl_3 (340 mg, 2.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 140°C에서 가열하였다. 반응은 30분 내에 완결되었다. 혼합물을 농축시키고, SiO_2 칼럼 크로마토그래피 (40 g SiO_2 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산 구매)를 통해 정제하여 중간체 35 (388 mg, 92%)를 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 이론치: 377.17, 실측치: 377.11

HPLC Tr (min), 순도 %: 3.21, 98%

[0731]

[0732] 실시예 35: 중간체 36의 제조.



[0733]

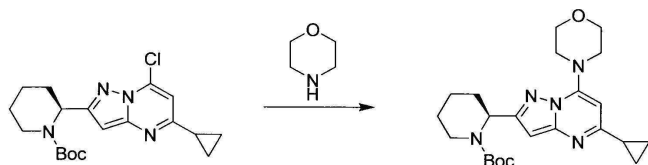
[0734] 출발 물질 중간체 35 (400 mg, 1.1 mmol)를 EtOH (10 ml) 중에 용해시키고, 이 혼합물에 탄소 상 5% Pd (20 mg, 0.053 mmol) 및 Et_3N (0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, SiO_2 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 중간체 36 (283 mg, 80%)를 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 이론치: 343.21, 실측치: 343.13

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.93, 98%

[0735]

[0736] 실시예 36: 중간체 37의 제조.



[0737]

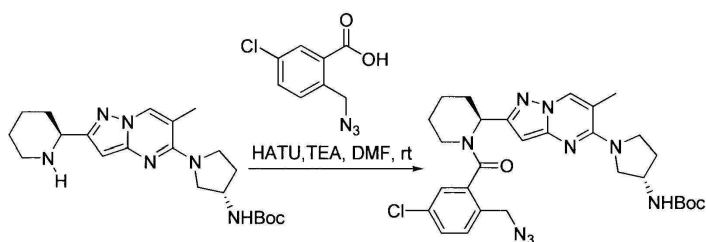
[0738] 출발 물질 중간체 35 (200 mg, 0.55 mmol)를 모르폴린 (10 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, SiO₂ 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 중간체 37 (200 mg, 88%)을 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₃₃N₅O₃ 이론치: 428.26.실측치:428.17

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.90, 98%

[0739]

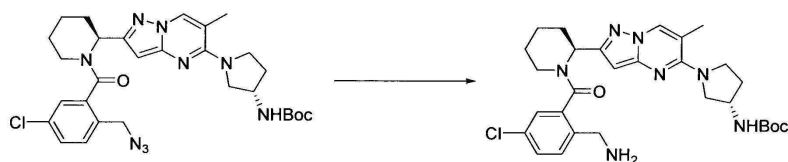
[0740] 실시예 37: 중간체 38의 제조.



[0741]

[0742] 화합물 32의 합성을 위한 절차에 따라, 중간체 115 (54 mg, 0.255 mmol) 및 tert-부틸 (S)-1-(6-메틸-2-((S)-피페리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)피롤리딘-3-일카르바메이트 (중간체 12 (79 mg, 0.198 mmol))로 출발하여, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-75% 에틸 아세테이트) 후에 중간체 38을 백색 고체 (107 mg, 90%)로서 합성하였다.

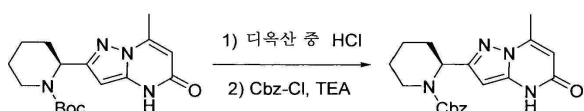
[0743] 실시예 38: 중간체 39의 제조.



[0744]

[0745] 트리페닐포스핀 (87 mg, 0.332 mmol)을 THF 5 mL 중 중간체 38 (97 mg, 0.163 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 90분 후에, 물 0.2 mL를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 중간체 39 (44 mg, 48%)를 수득하였다.

[0746] 실시예 39: 중간체 40의 제조.



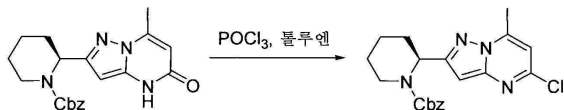
[0747]

[0748] 중간체 27 (1.68g, 5mmol)을 디옥산 (5mL) 중 4N HCl 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 물질을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 고체를 수득하였으며, 이어서 이를 THF (10mL) 및 TEA (2.1mL, 15mmol)와 혼합하였다. Cbz-Cl (739 uL, 5.25 mmol)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 0-80% EtOAc)으로 정제하여 중간체 40 (929mg, 51% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.31 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 367.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 40: 중간체 41의 제조.

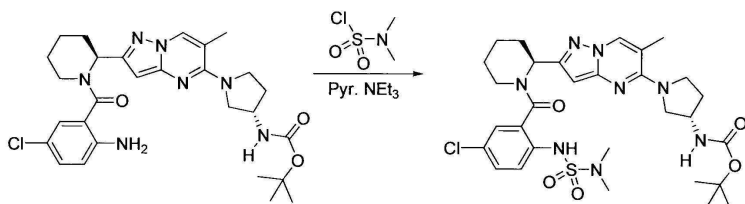


중간체 40 (848mg, 2.3mmol)을 톨루엔 (7mL)과 혼합하였다. POCl_3 (635 μL , 6.94mmol)을 첨가하고, 110 $^\circ\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 물질을 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 2회 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 0-30% EtOAc)으로 정제하여 중간체 41 (425mg, 48% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.29 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 385.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

실시예 41: 중간체 42의 제조.

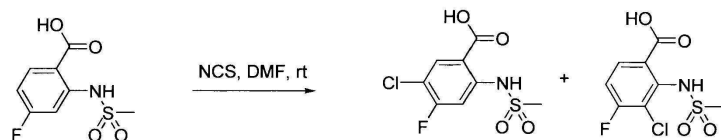


피리딘 (2.00 mL) 중 중간체 14 (100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 N,N-디메틸술폰과모일 클로라이드 (258 mg, 0.19 mmol) 및 트리에틸아민 (500 μL , 3.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 42 (20 mg, 17%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 661.09 $[\text{M} + \text{H}]^+$

MW 660.26

실시예 42: 중간체 43의 제조.

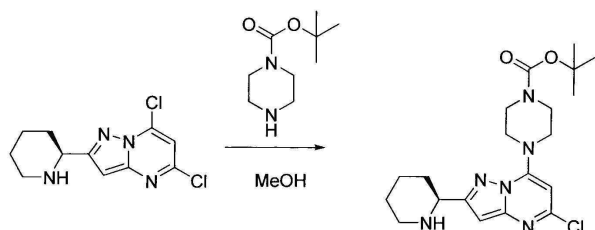


5 : 1

N-클로로숙신이미드 (239 mg, 1.79 mmol)를 DMF 9 mL 중 4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (351 mg, 1.51 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 혼합물을 물 90 mL에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 43 (384 mg, 95%)을 5-클로로-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 대 3-클로로-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산의 5:1 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_8H_7ClFNO_4S$ 이론치: 265.98, 실험치: 266.07.

실시예 43: 중간체 44의 제조.

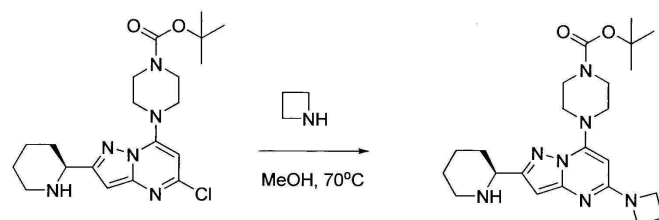


중간체 30 (1g, 3.7 mmol)을 MeOH (5 ml) 중에 용해시키고, 이 용액에 1-N-Boc-피페라진 (0.83g, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% MeOH/DCM)로 정제하여 중간체 44 (1.7g, 100%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 421.05 $[M+H]^+$

MW 420.20

실시예 44: 중간체 45의 제조.

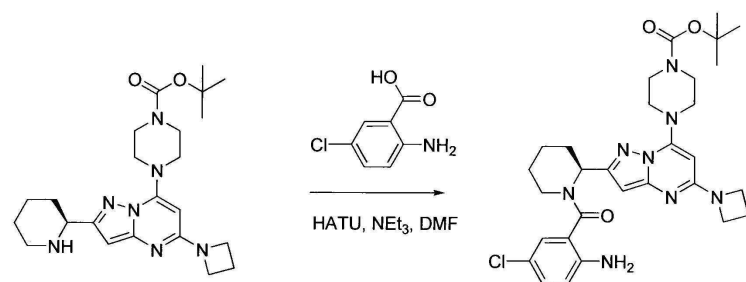


중간체 44 (800mg, 1.9 mmol)를 MeOH (3 ml) 중에 용해시키고, 이 용액에 아제티딘 (1g, 19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-60% MeOH/DCM)로 정제하여 중간체 45 (0.54g, 65%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 442.39 $[M+H]^+$

MW 441.57

실시예 45: 중간체 46의 제조.

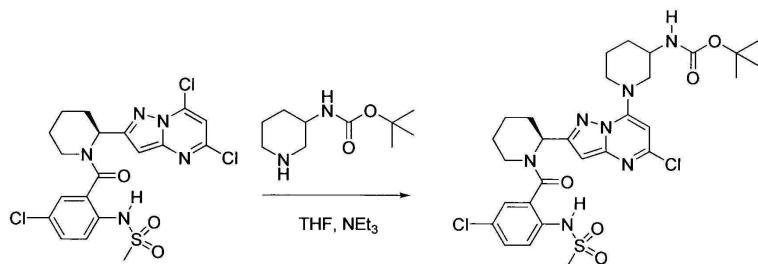


2-아미노-5-클로로벤조산 (340mg, 1.96 mmol) 및 HATU (930mg, 2.44 mmol)를 DMF (3 ml) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 용액에 중간체 45 (500mg, 1.22 mmol) 및 NEt_3 (680 μ l)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 염수 (10 ml)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 2회 (10 ml) 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 중간체 46 (0.5g, 75%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 595.28 $[M+H]^+$

MW 594.14

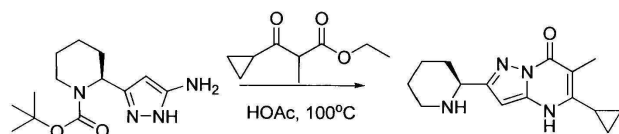
[0774] 실시예 46: 중간체 47의 제조.



[0775]

[0776] 중간체 33 (50mg, 0.1 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (S)-3-(Boc-아미노)피페리딘 (22mg, 0.11 mmol) 및 NEt_3 (27 μl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-50% MeOH/DCM)로 정제하여 중간체 47 (29 mg, 44%)을 수득하였다.

[0777] 실시예 47: 중간체 48의 제조.



[0778]

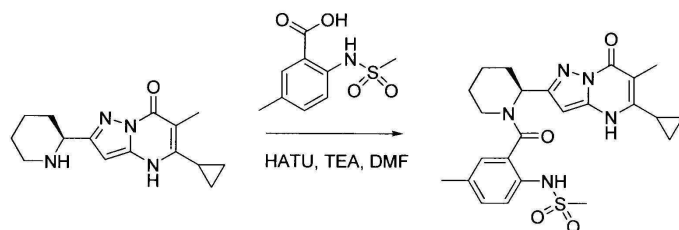
[0779] 3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)-모르폴린-4-카복실산 tert-부틸 에스테르 및 중간체 4 (100mg, 0.37mmol)를 HOAc (2 mL) 중에 용해시키고, 3-시클로프로필-2-메틸-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 (0.24 mL, 1.88mmol)를 첨가하였다. 이 물질을 환류 하에 1시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 콤비플래쉬 실리카 겔 칼럼 (DCM 중 0-80% MeOH의 선형 구배)으로 정제하여 중간체 48 (78mg, 71%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 273.25 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

MW 272.16

[0780]

[0781] 실시예 48: 중간체 49의 제조.



[0782]

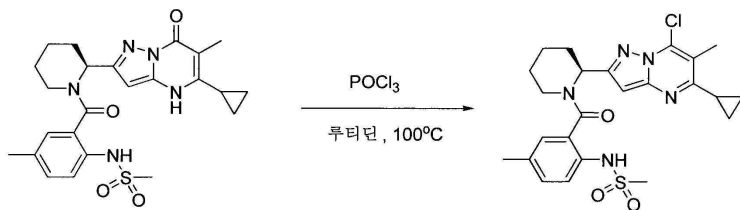
[0783] DMF (3 mL) 중 5-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]벤조산 (126 mg, 0.55 mmol)의 용액에 HATU (281 mg, 0.74 mmol)를 첨가하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 용액에 DMF (1 mL) 중 중간체 48을 첨가하고, 이어서 TEA (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 중간체 49 (110 mg, 62%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 474.23 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

MW 483.19

[0784]

[0785] 실시예 49: 중간체 50의 제조.



[0786]

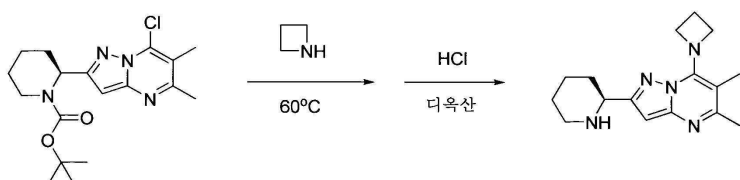
[0787] 중간체 49 (30mg, 0.06mmol)를 루티딘 (2 mL) 중에서 POCl₃ (30 uL)과 혼합하고, 100°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 DCM 중에 용해시키고, 콤비플래쉬 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 0-80% EtOAc의 선형 구배)으로 정제하여 중간체 50 (15mg, 48%)을 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 502.10 [M + H]⁺

MW 501.03

[0788]

[0789] 실시예 50: 중간체 51의 제조.



[0790]

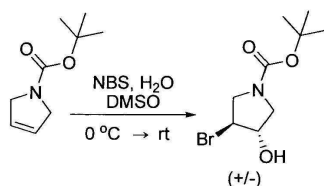
[0791] 중간체 19 (200 mg, 0.55 mmol)를 아제티딘 (1 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 60°C로 30분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 1,4-디옥산 중에 재용해시키고, 4N HCl (1 mL)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% CH₃CN/H₂O)로 정제하여 중간체 51 (144 mg, 92%)을 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 286.21 [M + H]⁺

MW 285

[0792]

[0793] 실시예 51: 중간체 52의 제조.



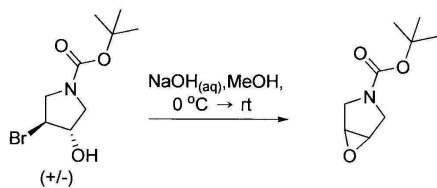
[0794]

[0795] DMSO 7 mL 및 물 0.3 mL 중 tert-부틸 2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (955 mg, 5.64 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. NBS (1.51 g, 8.44 mmol)를 8분에 걸쳐 천천히 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 4시간 후에, 혼합물을 빙수 100 mL에 붓고, 에틸 아세테이트 (2x70 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 100 mL 및 염수 100 mL로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 52 (1.48 g, 99%)를 황색 필름으로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.46 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 5.2Hz, 13 Hz), 3.81 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

[0796]

[0797] 실시예 52: 중간체 53의 제조.



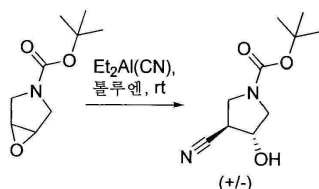
[0798]

[0799] 0℃에서 메탄올 7 mL 중 중간체 52 (467 mg, 1.75 mmol)의 용액에 1.0 N NaOH 수용액 (2.4 mL, 2.4 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 메탄올을 감압 하에 농축시키고, 물 20 mL를 첨가하였다. 수성부를 에틸 아세테이트 (3x25 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 염수 50 mL로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 53 (1.48 g, 99%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.8 Hz), 3.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)

[0800]

[0801] 실시예 53: 중간체 54의 제조.



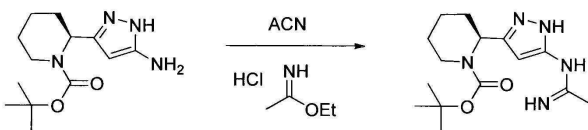
[0802]

[0803] 톨루엔 중 디에틸알루미늄 시아나이드의 용액 (1.0 M, 3.3 mL, 3.3 mmol)을 실온에서 톨루엔 9 mL 중 중간체 53 (298 mg, 1.61 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 1.0 N NaOH 용액 (aq)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 조심스럽게 켄칭 (주의: 발열)한 다음, 물 15 mL로 희석하였다. 수성부를 에틸 아세테이트 (2x60 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 물 (2x60mL) 및 염수 60 mL로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 54 (314 mg, 85%)를 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.63 (m, 1H), 3.80-3.61 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H)

[0804]

[0805] 실시예 54: 중간체 55의 제조.



[0806]

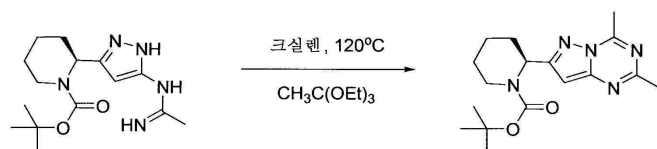
[0807] 중간체 4 (266 mg, 1 mmol)를 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 에틸 아세티미데이트 히드로클로라이드 (247 mg, 2 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세트산 (57 μL, 1 mmol)을 적가하였다. 에탄올 (1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 아세토니트릴로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (물 중 5-95% 아세토니트릴, 0.1% 아세트산 완충액)로 정제하여 중간체 55 (185 mg, 60%)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 5.93 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 12H).

LC/MS (m/z): 308.1 [M+H]⁺

[0808]

[0809] 실시예 55: 중간체 56의 제조.



[0810]

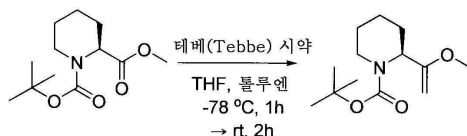
[0811] 중간체 55 (31 mg, 0.1 mmol)를 크실렌 (2 mL)과 혼합하였다. 트리에틸 오르토아세테이트 (60 μ L, 0.33 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여 중간체 56 (16 mg, 48%)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6.30 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 12H).

LC/MS (m/z): 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0812]

[0813] 실시예 56: 중간체 57의 제조.



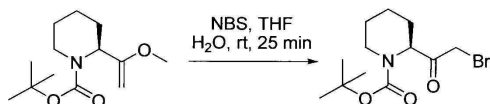
[0814]

[0815] 무수 THF 15 mL 중 중간체 2 (1.52 g, 6.26 mmol)의 용액을 아르곤 하에 -78°C로 냉각시켰다. 테베 시약의 용액 (톨루엔 중 0.5 M, 15 mL, 7.5 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 적하 깔때기에 둔 다음, 1N $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 의 교반 용액이 들은 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 0°C에서 적가하였다. 첨가가 완결된 후에, 에틸 아세테이트 75 mL를 첨가하고, 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다 (황색 침전물). 이어서, 혼합물을 매질 프리트 상에서 여과하고, 여과물을 분리 깔때기에 첨가하였다. 수성 층을 분리한 후에, 나머지 유기 층을 염수 (2x125 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 유성 잔류물을 수득하였다. 헥산을 첨가하여 보다 많은 고체를 분쇄하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 나머지 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 57 (332 mg, 22%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.74 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.32 (m, 2H).

[0816]

[0817] 실시예 57: 중간체 58의 제조.



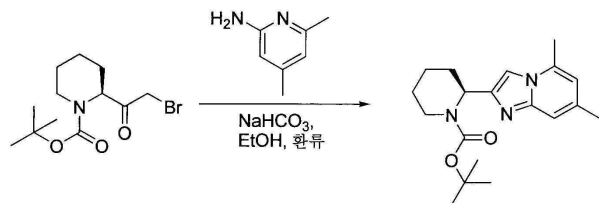
[0818]

[0819] NBS (339 mg, 1.89 mmol)를 THF 10 mL 및 물 3 mL 중 중간체 57 (454 mg, 1.88 mmol)의 용액에 실온에서 천천히 첨가하였다. 25분 후에, 반응 혼합물을 포화 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 45 mL에 부었다. 수성부를 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 75 mL로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-20% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 58 (219 mg, 40%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.89 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.05-2.75 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.33 (m, 2H).

[0820]

[0821] 실시예 58: 중간체 59의 제조.

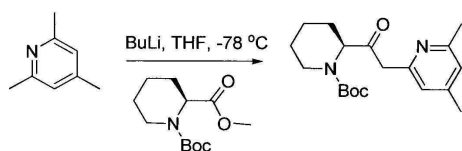


[0822]

[0823] 에탄올 3 mL 중 중간체 58 (73 mg, 0.238 mmol), NaHCO₃ (41 mg, 0.488 mmol) 및 2,4-디메틸-6-아미노피리딘 (60 mg, 0.491 mmol)의 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 중간체 59 (6.0 mg, 7.6%)를 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

[0824] LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₉H₂₇N₃O₂ 이론치: 330.21, 실측치: 330.38.

[0825] 실시예 59: 중간체 60의 제조.



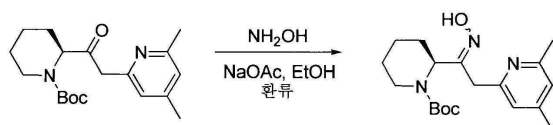
[0826]

[0827] THF (5 mL) 중 콜리딘 (1 g, 8.25 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, BuLi (5.15 mL, 헥산 중 1.6 M)를 적가하였다. 암적색이 즉시 형성되었다. 이 용액을 -78°C에서 10분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 중간체 2 (0.5 g, 0.2 mmol)를 적가하고, -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 이 용액을 THF (2 mL) 중 아세트산 (0.5 mL)으로 킨칭하고, 실온으로 가온하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 부분적으로 제거하고, EtOAc (50 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-60% EtOAc)하여 중간체 60을 무색 오일 (1.36 g, 91%)로서 수득하였다.

[0828] LCMS m/z [M+H]⁺ 332.99.

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.34, 60%

[0829] 실시예 60: 중간체 61의 제조.



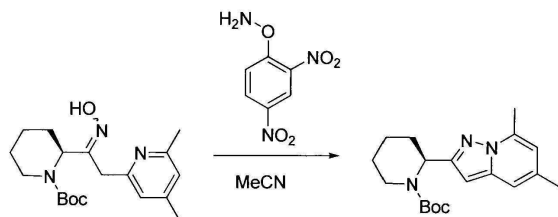
[0830]

[0831] 중간체 60 (1.3 g, 3.91 mmol), 히드록실아민 (1.35 g, 19.5 mmol) 및 NaOAc (1.92 g, 23.46 mmol)를 EtOH (20 mL) 중에서 환류 하에 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 부분적으로 제거하였다. EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-60% EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 61을 무색 오일 (1.10 g, 81%)로서 수득하였다.

[0832] LCMS m/z [M+H]⁺ 348.04

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.28, 80%

[0833] 실시예 61: 중간체 62의 제조.



[0834]

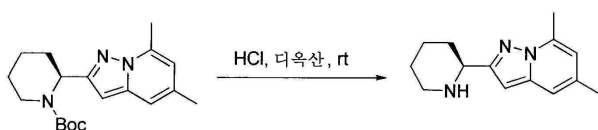
[0835] 중간체 61 (0.348 g, 1.0 mmol) 및 0-(2,4-디니트로-페닐)-히드록실아민 (0.239 g, 1.2 mmol)을 MeCN 중에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. Cs_2CO_3 (0.5 g)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeCN/물 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (5-95% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 중간체 62를 무색 분말 (0.119 g, 34%)로서 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.95

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.81, 98%

[0836]

[0837] 실시예 62: 중간체 63의 제조.



[0838]

[0839] 중간체 62 (0.119 g, 0.362 mmol)를 디옥산 (2 mL) 중에서 교반하고, HCl (4 mL, 디옥산 중 4 M)을 실온에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 중간체 63의 HCl 염을 회백색 분말 (0.125 g, >100%)로서 수득하였다.

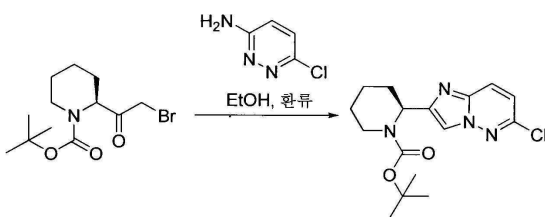
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.16

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.28 (d, 12.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (d, 13.6 Hz), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 1H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.34, 98%

[0840]

[0841] 실시예 63: 중간체 64의 제조.



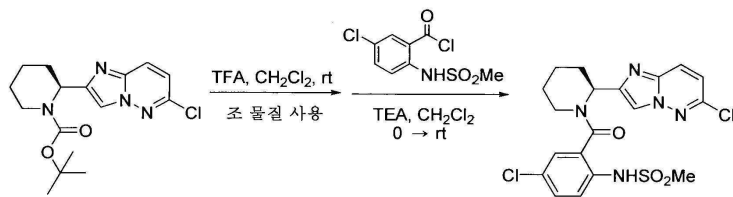
[0842]

[0843] 에탄올 1.2 mL 중 중간체 58 (14 mg, 0.046 mmol) 및 6-클로로피리다진-3-아민 (17 mg, 0.131 mmol)의 혼합물을 밤새 환류 하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-50% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 64를 투명한 필름 (9 mg, 60%)으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 이론치: 337.14. 실험치: 337.04.

[0844]

[0845] 실시예 64: 중간체 65의 제조.



[0846]

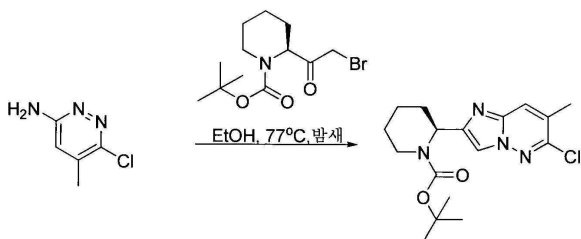
[0847] 트리플루오로아세트산 (0.070 mL, 0.831 mmol)을 CH₂Cl₂ 1 mL 중 중간체 64 (8 mg, 0.024 mmol)의 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, LC/MS은 Boc 기의 완전한 제거를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 2시간 동안 진공 하에 건조시켰다. 무수 CH₂Cl₂ 1.5 mL 중에 용해된 생성 잔류물의 용액에 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조일 클로라이드 (6.5 mg, 0.0252 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 (7.0 μL, 0.049 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. LC/MS 모니터링은 중간체 65 (11.5 mg, 99%)로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0848]

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₉Cl₂N₅O₃S 이론치: 468.06. 실측치: 467.89.

[0849]

실시예 65: 중간체 66의 제조.



[0850]

[0851] 에탄올 16 mL 중 중간체 58 (293 mg, 0.958 mmol) 및 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민 (195 mg, 1.35 mmol)의 혼합물을 77℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 66 (125 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다.

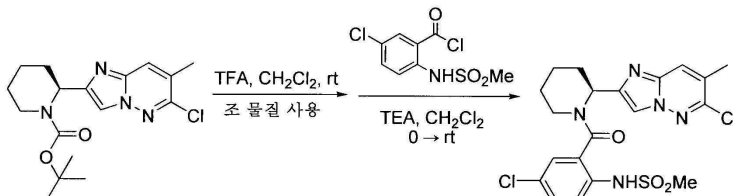
LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₇H₂₃ClN₄O₂ 이론치: 351.15. 실측치: 351.12.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

[0852]

[0853]

실시예 66: 중간체 67의 제조.



[0854]

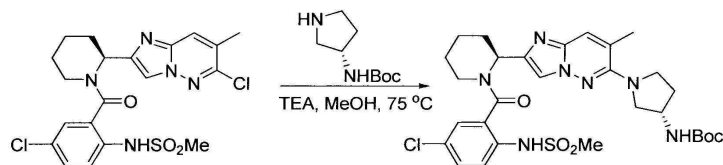
[0855] 중간체 65의 합성을 위한 절차에 따라, 중간체 66 (120 mg, 0.343 mmol)으로 출발하여, 중간체 67 (129 mg, 78%)을 백색 고체로서 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₁Cl₂N₅O₃S 이론치: 482.07. 실측치: 481.86.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.0 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73-7.53 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.68-1.38 (m, 4H).

[0856]

[0857] 실시예 67: 중간체 68의 제조.

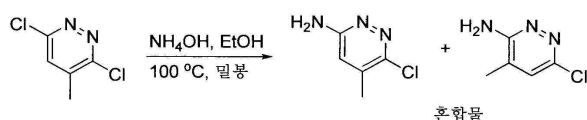


[0858]

[0859] 트리에틸아민 (0.35 mL, 2.51 mmol)을 무수 메탄올 9 mL 중 중간체 67 (109 mg, 0.226 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (469 mg, 2.52 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 밤새 가열하였다. 분석용 HPLC는 중간체 68로의 약 15% 전환율을 나타내었다. 추가의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (1.81 g)를 트리에틸아민 (0.9 mL)과 함께 첨가하고, 혼합물을 5일 동안 다시 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 68 (91 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0860] LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₈ClN₇O₅S 이론치: 632.23. 실측치: 632.55.

[0861] 실시예 68: 중간체 69의 제조.

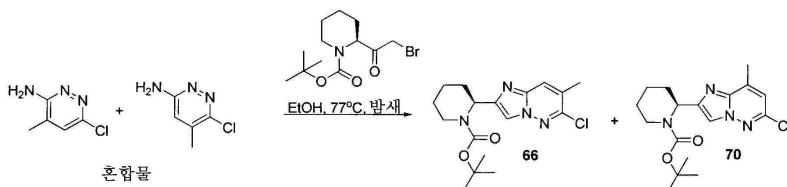


[0862]

[0863] 28% NH₄OH 3.3 mL 및 에탄올 2 mL 중 3,6-디클로로-4-메틸피리다진 (333 mg, 2.04 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 에테르로 세척하고, 경사분리 (5x)하여, 담황색 고체 (123 mg, 42%)를 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민 및 중간체 69의 55/45 혼합물 (분석용 HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[0864] LCMS m/z [M+H]⁺ C₅H₆ClN₃ 이론치: 144.03. 실측치: 144.10.

[0865] 실시예 69: 중간체 70의 제조.

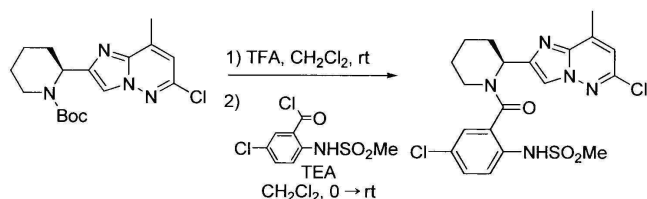


[0866]

[0867] 에탄올 6 mL 중 중간체 58 (105 mg, 0.343 mmol) 및 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민과 중간체 69의 혼합물 (75 mg, 0.521 mmol)의 혼합물을 77℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-40% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 제 1 용리 생성물로서의 중간체 70 (7 mg, 6%)에 이어서 그의 이성질체인 중간체 66 (17 mg, 14%)을 수득하였다.

[0868] 중간체 70: LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₇H₂₃ClN₄O₂ 이론치: 351.15. 실측치: 351.04.

[0869] 실시예 70: 중간체 72의 제조.



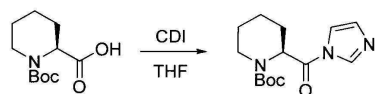
[0870]

[0871] 중간체 65의 합성을 위한 절차에 따라, 중간체 70 (7 mg, 0.020 mmol)으로 출발하여, 중간체 72를 투명한 필름

(5.8 mg, 60%)으로서 회수하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_3S$ 이론치: 482.07, 실측치: 481.94.

실시예 71: 중간체 73의 제조.

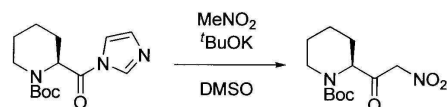


테트라히드로푸란 (260 mL) 중 (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산 (30.0 g, 130 mmol)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (21.2 g, 130 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 잔류물을 에틸 아세테이트 (600 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 물 (200 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL) 및 포화 염화나트륨 용액 (200 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 73 (36 g, 99%)을 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.21 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.45–5.01 (m, 1H), 3.92 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.39–3.05 (m, 1H), 2.13–1.98 (m, 1H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.78–1.56 (m, 2H), 1.55–1.30 (m, 11H).

R_f = 0.30 (50% 에틸 아세테이트/헥산).

실시예 72: 중간체 74의 제조.



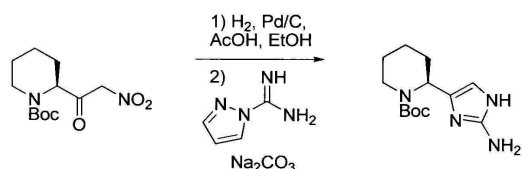
디메틸술폭시드 (129 mL) 중 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (14.5 g, 129 mmol)의 용액에 니트로메탄 (6.93 mL, 129 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 후에, 디메틸술폭시드 중 중간체 73 (36.0 g, 129 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15시간 후에, 아세트산 (50 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (400 mL)과 물 (1 L) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 400 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 칼럼 크로마토그래피 (330 g SiO_2 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0–100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체 74 (35.2 g, 99%)를 황색 고체로서 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 5.36 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.09–3.74 (m, 1H), 3.04–2.69 (m, 1H), 2.14 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.75–1.55 (m, 3H), 1.54–1.39 (m, 11H).

LCMS (ESI) m/z 271.42 $[M - H]^-$, t_R = 2.48 min.

R_f = 0.70 (50% 에틸 아세테이트/헥산).

실시예 73: 중간체 75의 제조.



에탄올 (3.6 mL) 중 탄소 상 팔라듐 (10 중량%, 78.0 mg, 73.0 μ mol)의 현탁액에 중간체 74 (400 mg, 1.47 mmol)를 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 반응 용기를 배기시키고, 수소 기체 (3 x)로 재충전하고, 수소 기체로 충전된 벌룬을 용기에 부착하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 격렬히 교반하고, 이 시점에서 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물에 1H-피라졸-1-카르복시이미드아미드 (323 mg, 2.20 mmol)에 이어서 탄산나트륨 (233 mg, 2.20 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반

응 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물 (150 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 칼럼 크로마토그래피 (12 g SiO₂ 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0-20% 메탄올/디클로로메탄)를 통해 정제하여 중간체 75 (119 mg, 30%)를 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 6.25 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.76–1.62 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 3H), 1.43 (s, 10H).

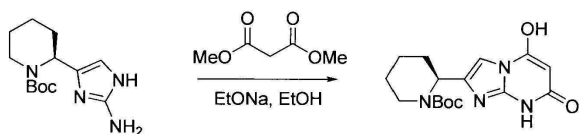
HPLC *t*_R (min), 순도 %: 2.83, 99%.

*R*_f = 0.45 (20% 메탄올/디클로로메탄).

[0884]

[0885]

실시예 74: 중간체 76의 제조.



[0886]

[0887]

에탄올 (1.7 mL) 중 중간체 75 (92 mg, 0.35 mmol) 및 디메틸 말로네이트 (80 μL, 0.70 mmol)의 용액에 소듐 에톡사이드 (에탄올 중 21 중량%, 225 mg, 0.70 mmol) 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70°C로 가열하였다. 19시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 혼합물이 pH = 7일 때까지 아세트산을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 중간체 76 (80 mg, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다.

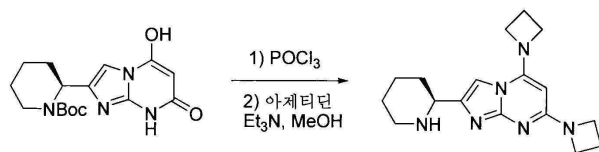
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.94–1.81 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

LCMS (ESI) *m/z* 335.14 [M + H]⁺, *t*_R = 2.24 min.

[0888]

[0889]

실시예 75: 중간체 77의 제조.



[0890]

[0891]

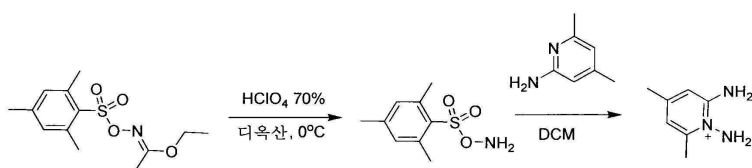
포스포릴 클로라이드 (1 mL)를 중간체 76 (38 mg, 0.11 mmol)에 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C로 가열하였다. 7시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 아세트산 히드로클로라이드 (106 mg, 1.14 mmol), 트리에틸아민 (317 μL, 2.28 mmol) 및 메탄올 (2 mL)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C로 가열하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 중간체 77 (20.2 mg, 56%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

LCMS (ESI) *m/z* 313.13 [M + H]⁺, *t*_R = 1.49 min.

[0892]

[0893]

실시예 76: 중간체 78의 제조.



[0894]

[0895]

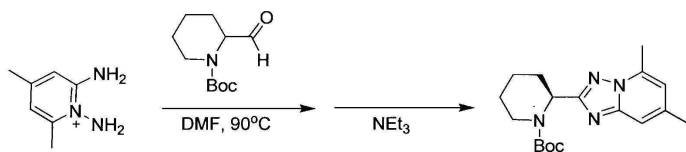
에틸 0-메시틸 술폰일 아세토히드록사네이트 (1 g, 3.5 mmol) 및 디옥산 (3 mL)을 아르곤 하에 혼합하였다. 현

탁액을 0℃로 냉각시킨 다음, HClO₄ (70% 수용액, 0.39 mL)로 처리하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후에, 빙수 (7 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 젖은 채로 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 즉시 DCM (30 mL) 중에 용해시켰다. 미량의 물을 분리 깔때기를 통해 제거하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 이어서, 상기 DCM 용액에 DCM (2 mL) 중 6-아미노-2,4-루티딘 용액을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 tert-부틸 메틸 에테르 (5 mL)를 첨가하였다. 백색 침전물을 여과하고, DCM/tert-부틸 메틸 에테르 (1/1, 40 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 78 (0.68 g, 58%)을 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₇H₁₂N₃ 이론치: 138.19. 실측치: 138.12

HPLC Tr (min), 순도 %: 0.39, 95%

실시예 77: 중간체 79의 제조.

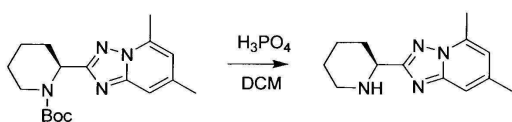


중간체 78 (100 mg, 0.3 mmol) 및 (S)-2-포르밀-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (128 mg, 1.2 mmol)를 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 90℃에서 밤새 가열한 다음, 트리에틸아민 (0.17 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 염수 (3x20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 중간체 79 (16 mg, 11%)를 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₈H₂₆N₄O₂ 이론치: 330.42. 실측치: 330.97

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.40, 98%

실시예 78: 중간체 80의 제조.

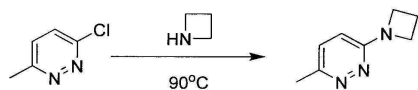


물 (0.010 mL) 중 85% 인산 용액을 DCM (0.2 mL) 중 중간체 79 (16 mg, 0.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 중 0-100% 아세토니트릴)를 사용하여 정제함으로써 중간체 80 (9.6 mg, 86%)을 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₃H₁₈N₄ 이론치: 231.31. 실측치: 231.08

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.30, 98%

실시예 79: 중간체 81의 제조.

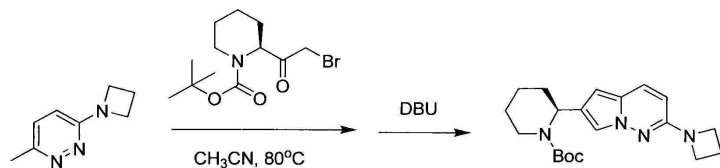


아제티딘 (4.5 g, 78 mmol) 중에 용해된 3-클로로-6-메틸피리다진 (1 g, 7.8 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)를 사용하여 정제함으로써 중간체 81 (980 mg, 84%)을 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₈H₁₁N₃ 이론치: 149.19. 실측치: 149.08

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.80, 98%

[0909] 실시예 80: 중간체 82의 제조.



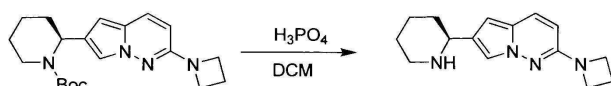
[0910]

[0911] 중간체 81 (387 mg, 2.6 mmol) 및 중간체 58 (200 mg, 0.65 mmol)을 CH₃CN (2 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 90°C에서 밤새 가열한 다음, 1,8-디아자비시클로-[5,4,0]운데스-7-엔 (0.19 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 염수 (3x20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 중간체 82 (14 mg, 4%)를 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₈N₄O₂ 이론치: 356.46, 실측치: 356.94
HPLC Tr (min), 순도 %: 2.64, 98%

[0912]

[0913] 실시예 81: 중간체 83의 제조.



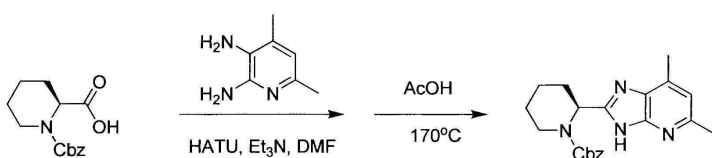
[0914]

[0915] 중간체 82 (14 mg, 0.04 mmol)를 DCM (0.2 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.010 mL) 중 85% 인산 용액을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 NaHCO₃으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 중 0-100% 아세토니트릴)를 사용하여 정제함으로써 중간체 83 (10 mg, 100%)을 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₅H₂₀N₄ 이론치: 257.35, 실측치: 257.13
HPLC Tr (min), 순도 %: 1.59, 98%.

[0916]

[0917] 실시예 82: 중간체 84의 제조.



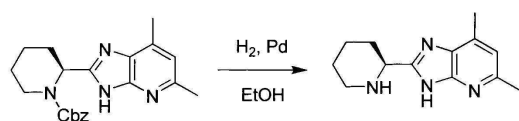
[0918]

[0919] (S)-(-)-1-(카르보벤질옥시)-2-피페리딘카르복실산 (500 mg, 1.9 mmol) 및 HATU (1.16 g, 3 mmol)를 무수 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 2,3-디아미노-4,6-디메틸피리딘 (253 mg, 1.9 mmol) 및 트리에틸아민 (0.53 mL, 3.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 아세트산 (2.5 mL)으로 처리하고, 170°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 84를 수득하였다. (수율 111 mg, 16%).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₄N₄O₂ 이론치: 365.19, 실측치: 365.12
HPLC Tr (min), 순도 %: 2.47, 98%.

[0920]

[0921] 실시예 83: 중간체 85의 제조.



[0922]

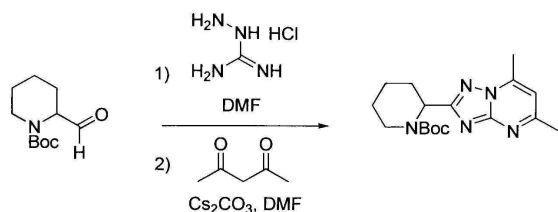
[0923] 중간체 84 (43 mg, 0.118 mmol)를 아르곤 하에 EtOH (5 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 탄소 상 Pd (40 mg)

를 첨가하고, 반응 혼합물을 H₂의 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 나머지 잔류물을 정제용 HPLC (물 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 중간체 85 (27 mg, 87%)를 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₃H₁₈N₄ 이론치: 231.15, 실측치: 231.07

HPLC Tr (min), 순도 %: 0.79, 98%

실시예 84: 중간체 86의 제조.

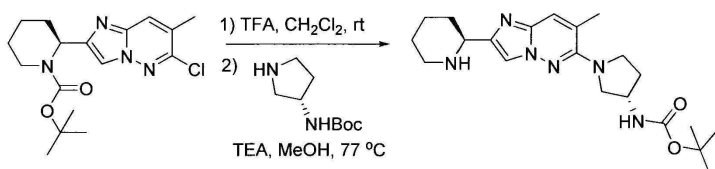


디메틸포름아미드 (14 mL) 중 히드라진카르복시아미드 히드로클로라이드 (320 mg, 2.81 mmol)의 용액에 tert-부틸-2-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 2.81 mmol)를 대기에 개방시킨 채로 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 가열하고, 대기에 개방시킨 채로 격렬히 교반하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 대기에 개방시킨 채로 격렬히 교반하였다. 2일 후에, 아세틸아세톤 (290 μL, 2.81 mmol) 및 탄산세슘 (915 mg, 2.81 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 대기에 개방시킨 채로 90℃로 가열하였다. 6시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (250 mL)와 물 (250 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 포화 염화나트륨 용액 (3 x 100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 칼럼 크로마토그래피 (12 g SiO₂ 콤비플래쉬 HP 글드 칼럼, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 중간체 86 (67.6 mg, 7%)을 황색 오일로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m/z 332.14 [M - H]⁻, t_R = 2.38 min.

R_f = 0.45 (에틸 아세테이트).

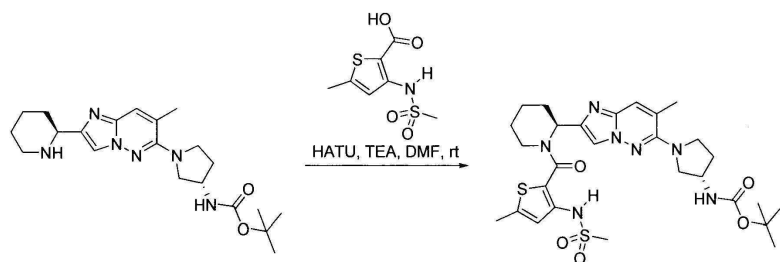
실시예 85: 중간체 87의 제조.



트리플루오로아세트산 (1 mL, 12.9 mmol)을 디클로로메탄 20 mL 중 중간체 66 (131 mg, 0.375 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 2시간 동안 건조시켰다. 생성된 필름을 메탄올 4 mL 중에 용해시키고, (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (710 mg, 3.82 mmol) 및 트리에틸아민 (0.52 mL, 3.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 77℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS은 목적 생성물로의 대략 25% 전환율을 나타내었다. 추가의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (1.1 g, 5.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 77℃에서 72시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)를 통해 정제하여 중간체 87 (135 mg, 90%)을 회백색 필름으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₁H₃₂N₆O₂ 이론치: 401.26, 실측치: 401.24.

[0933] 실시예 86: 중간체 88의 제조.



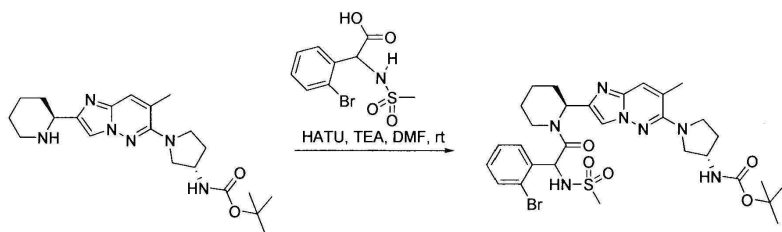
[0934]

[0935] HATU (48 mg, 0.126 mmol)를 무수 DMF 2 mL 중 5-메틸-3-(메틸술폰아미도)티오펜-2-카르복실산 (24 mg, 0.102 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 90분 후에, 중간체 87 (36 mg, 0.09 mmol)의 0.5 mL 아세토니트릴 용액을 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (0.030 mL, 0.217 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 물 및 염수의 1:1 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수의 1:1 용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5-100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 88 (22 mg, 40%)을 투명한 필름으로서 수득하였다.

[0936]

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₈H₃₉N₇O₅S 이론치: 618.25. 실험치: 618.28.

[0937] 실시예 87: 중간체 89의 제조.



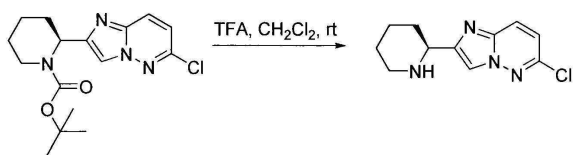
[0938]

[0939] 중간체 88의 절차에 따라, 중간체 87 (38 mg, 0.095 mmol) 및 중간체 95 (44 mg, 0.143 mmol)로 출발하여, 중간체 89 (12 mg, 18%)를 투명한 필름으로서 회수하였다.

[0940]

LCMS m/z [M+H]⁺ C₃₀H₄₀BrN₇O₅S 이론치: 690.20. 실험치: 690.21.

[0941] 실시예 88: 중간체 90의 제조.



[0942]

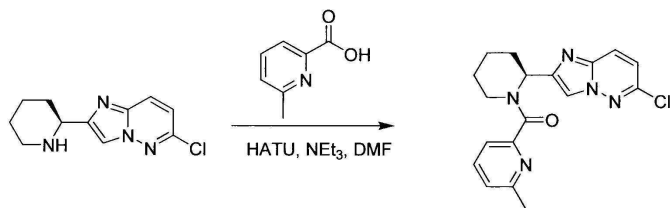
[0943] 트리플루오로아세트산 (0.070 mL, 0.831 mmol)을 CH₂Cl₂ 5 mL 중 중간체 64 (110 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 중간체 90 (114 mg, 100%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₃ClN₄ 이론치: 237.08. 실험치: 237.10.

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.36, 95%

[0944]

[0945] 실시예 89: 중간체 91의 제조.



[0946]

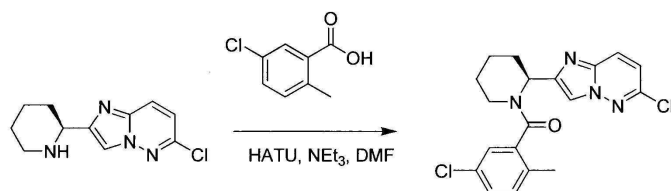
[0947] HATU (45mg, 0.12 mmol) 및 6-메틸-2-피콜린산 (12 mg, 0.09 mmol)을 DMF 2 mL 중에서 혼합하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후에, 중간체 90 (20 mg, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민 (33 μ L, 0.24 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, CH₃CN/H₂O (2/2 mL)로 희석한 다음, 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 중간체 91 (12 mg, 63%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₈H₁₈ClN₅O 이론치: 356.12.실측치:356.14.

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.89, 98%

[0948]

[0949] 실시예 90: 중간체 92의 제조.



[0950]

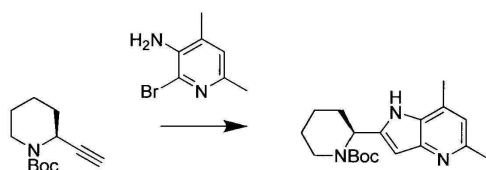
[0951] HATU (45mg, 0.12 mmol) 및 2-메틸-5-클로로벤조산 (16 mg, 0.09 mmol)을 DMF 2 mL 중에서 혼합하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후에, 중간체 90 (20 mg, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민 (33 μ L, 0.24 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, CH₃CN/H₂O (2/2 mL)로 희석한 다음, 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 중간체 92 (14 mg, 64%)를 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₈Cl₂N₄O 이론치: 389.09.실측치:389.13.

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.34, 98%

[0952]

[0953] 실시예 91: 중간체 93의 제조.



[0954]

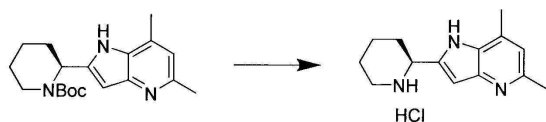
[0955] 트리에틸아민 5 mL 중 (S)-tert-부틸 2-에티닐피페리딘-1-카르복실레이트 (아니켄 엘엘씨(Anichem LLC), 미국 뉴저지주 노스 브런즈윅) (100 mg, 0.48 mmol), 2-브로모-4,6-디메틸피리딘-3-아민 (96 mg, 0.48 mmol), CuI (4.3 mg, 0.0225 mmol) 및 Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ (16 mg, 0.025 mmol)의 용액을 0℃에서 5분 동안 질소 하에 교반하고, 이어서 1시간 동안 90℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 중간체 93 (78 mg, 49%)을 무색 오일로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ 330.02.

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.41, 95%

[0956]

[0957] 실시예 92: 중간체 94의 제조.



[0958]

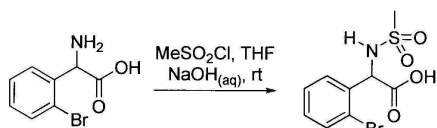
[0959] 디옥산 (4N, 8 mL, 32 mmol) 중 염화수소 용액을 디옥산 10 mL 중 중간체 93 (429 mg, 1.3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 아세토니트릴 및 물로부터 동결건조시켜 중간체 94 (366 mg, >100%)를 회백색 분말 염산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ 229.97

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.57, 95%

[0960]

[0961] 실시예 93: 중간체 95의 제조.



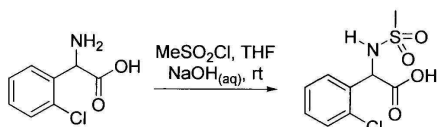
[0962]

[0963] 메탄술폰닐 클로라이드 (0.7 mL, 9.14 mmol)를 THF 8 mL 및 수성 1N 수산화나트륨 7 mL (7 mmol) 중 2-아미노-2-(2-브로모페닐)아세트산 (660 mg, 2.87 mmol)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 격렬히 교반한 다음, 물 5 mL에 부었다. 이 물질을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 95 (742 mg, 84%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.2 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

[0964]

[0965] 실시예 94: 중간체 96의 제조.



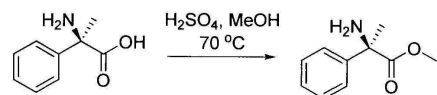
[0966]

[0967] 중간체 95의 절차에 따라, 2-아미노-2-(2-클로로페닐)아세트산 (535 mg, 2.88 mmol)으로 출발하여, 중간체 96 (397 mg, 52%)을 백색 고체로서 합성하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.2 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51-7.25 (m, 4H), 5.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

[0968]

[0969] 실시예 95: 중간체 97의 제조.



[0970]

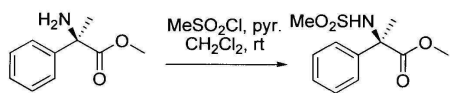
[0971] 무수 메탄올 6.5 mL 중 (R)-2-아미노-2-페닐프로판산 (304 mg, 1.84 mmol) 및 진한 H₂SO₄ 0.7 mL의 용액을 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 메탄올을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 40 mL에 녹이고, 분리 깔때기에 첨가하였다. 기체 발생이 중단될 때까지 (pH 9-10) 고체 탄산나트륨을 천천히 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 100 mL 포화 NaHCO_{3(aq)} 및 염수 100 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 97 (225 mg, 68%)을 유성 잔류물로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.50 (s, 3H)

[0972]

실시예 96: 중간체 98의 제조.

[0973]



[0974]

무수 CH₂Cl₂ 4 mL 중 중간체 97 (225 mg, 1.25 mmol) 및 피리딘 (0.30 mL, 3.75 mmol)의 용액에 메탄 술포닐클로라이드 (0.15 mL, 1.91 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 교반한 후에, 반응 혼합물을 1N HCl (aq) 30 mL로 킨칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 1N HCl (aq)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기부를 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 98 (312 mg, 97%)을 황녹색 유성 잔류물로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

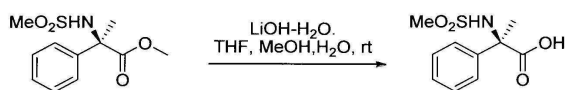
[0975]

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S 이론치: 258.08. 실험치: 258.31

[0976]

실시예 97: 중간체 99의 제조.

[0977]



[0978]

수산화리튬 1수화물 (507 mg, 12.1 mmol)을 1:1:1 THF:MeOH:H₂O 15 mL 중 중간체 98 (310 mg, 1.2 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 1N HCl (aq) 40 mL를 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 100 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 99를 유성 잔류물 (285 mg, 98%)로서 수득하였다.

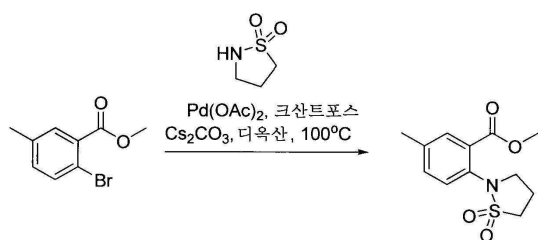
[0979]

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.1 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

[0980]

실시예 98: 중간체 100의 제조.

[0981]



[0982]

오븐 건조된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-브로모-5-메틸벤조에이트 (352 mg, 1.54 mmol), 술탐 (236 mg, 1.95 mmol), 탄산세슘 (732 mg, 2.25 mmol), 아세트산팔라듐 (40.4 mg, 0.18 mmol) 및 크산트포스 (136 mg, 0.235 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 아르곤 하에 두었다. 시약을 무수 디옥산 8 mL 중에 현탁시키고, 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 여과하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 필름을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 100 (322 mg, 78%)을 황색빛 회백색 고체로서 수득하였다.

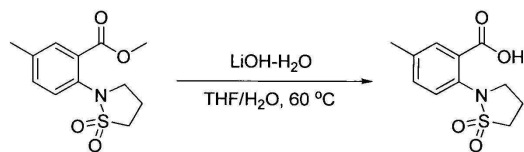
[0983]

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.75 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

[0984]

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₂H₁₅NO₄S 이론치: 270.07. 실험치: 270.12.

[0985] 실시예 99: 중간체 101의 제조.



[0986]

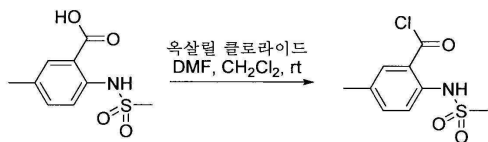
[0987] 수산화리튬 1수화물 (496 mg, 11.8 mmol)을 THF 22 mL 및 물 12 mL 중 중간체 100 (316 mg, 1.17 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 1N HCl (aq) 40 mL를 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 50 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 101을 회백색 고체 (293 mg, 98%)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12.9 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.66 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₃NO₄S 이론치: 254.06. 실험치: 254.18.

[0988]

[0989] 실시예 100: 중간체 102의 제조.



[0990]

[0991] DMF (0.070 mL, 0.908 mmol)를 무수 디클로로메탄 11 mL 중 5-메틸-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (1.01 g, 4.59 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (1.6 mL, 18.3 mmol)의 현탁액에 천천히 첨가하였다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 중간체 102를 황색 고체 (987 mg, 90%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.2 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0992]

[0993] 실시예 101: 중간체 103의 제조.



[0994]

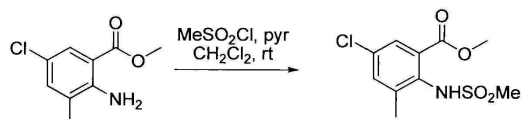
[0995] 무수 메탄올 15 mL 중 2-아미노-5-클로로-3-메틸벤조산 (928 mg, 4.99 mmol) 및 진한 H₂SO₄ 2.0 mL의 용액을 66 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 메탄올을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 50 mL에 녹이고, 분리 깔때기에 첨가하였다. 기체 발생이 중단할 때 (pH 9-10)까지 고체 탄산나트륨을 천천히 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 100 mL 포화 NaHCO₃(aq) 및 염수 100 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 103 (817 mg, 83%)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₉H₁₀ClNO₂ 이론치: 200.04. 실험치: 200.10

[0996]

[0997] 실시예 102: 중간체 104의 제조.



[0998]

[0999] 무수 CH_2Cl_2 9 mL 중 중간체 103 (392 mg, 1.97 mmol) 및 피리딘 (0.45 mL, 5.68 mmol)의 용액에, 메탄 술폰닐 클로라이드 (0.46 mL, 5.66 mmol)를 천천히 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 추가 0.7 mL의 피리딘 및 메탄 술폰닐 클로라이드를 각각 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1N HCl (aq) 30 mL로 켄칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x40 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 1N HCl (aq)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기부를 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 담황색 필름을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 104 (330, 60%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

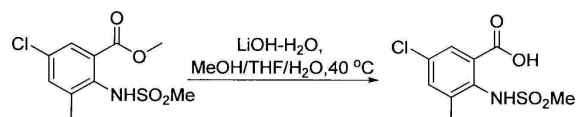
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),

3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}$ 이론치: 278.03. 실측치: 278.08

[1000]

[1001] 실시예 103: 중간체 105의 제조.



[1002]

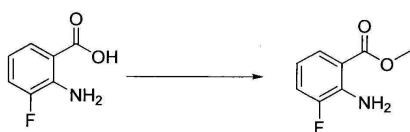
[1003] 수산화리튬 1수화물 (228 mg, 5.43 mmol)을 1:1:1 THF:MeOH:H₂O 3 mL 중 중간체 104 (120 mg, 0.433 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 1N HCl (aq) 20 mL를 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 50 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 105를 백색 고체 (114 mg, 100%)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClNO}_4\text{S}$ 이론치: 264.00. 실측치: 264.09

[1004]

[1005] 실시예 104: 중간체 106의 제조.



[1006]

[1007] 무수 메탄올 11 mL 중 2-아미노-3-플루오로벤조산 (559 mg, 3.62 mmol) 및 진한 H_2SO_4 1.7 mL의 용액을 66시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 메탄올을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 30 mL에 녹이고, 분리 깔때기에 첨가하였다. 기체 발생이 중단될 때까지 (pH 9-10) 고체 탄산나트륨을 천천히 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 100 mL 포화 NaHCO_3 (aq) 및 염수 100 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 5% 에틸 아세테이트)하여 중간체 106 (491 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

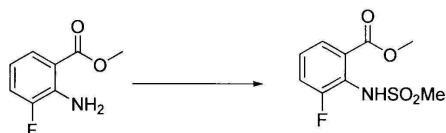
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.66-7.63(m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 5.40

(br s, 2H), 3.89 (s, 3H),

LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_2$ 이론치: 170.05. 실측치: 170.10

[1008]

[1009] 실시예 105: 중간체 107의 제조



[1010]

[1011] 0℃에서 디클로로메탄 5.5 mL 중 중간체 106 (334 mg, 1.97 mmol) 및 피리딘 (0.41 mL, 4.95 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.40 mL, 4.95 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. HPLC는 목적 생성물로의 ~48% 전환율을 나타내었다. 이어서, 피리딘 (0.55 mL) 및 메탄술폰닐 클로라이드 0.50 mL (각각 대략 6.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 총 40시간 후에, 반응 혼합물을 1N HCl 10 mL로 킨칭하였다. 5분 동안 교반한 후에, 혼합물을 물 20 mL에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl (aq) 100 mL 및 100 mL 염수로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 15-50% 에틸 아세테이트)하여 중간체 107 (360 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.79 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.21 3.35 (s, 3H)

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S 이론치: 248.03.실측치:248.08

[1012]

[1013] 실시예 106: 중간체 108의 제조.



[1014]

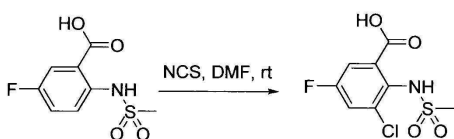
[1015] 물 중 NaOH 용액 (2.85 M, 3 mL, 8.55 mmol)을 THF 8.5 mL 중 중간체 107의 용액에 강하게 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 1N HCl 15 mL를 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 80 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 108을 백색 고체 (284 mg, 91%)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.77 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H)

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₉H₁₀FNO₄S 이론치: 234.02.실측치:234.09

[1016]

[1017] 실시예 107: 중간체 109의 제조.



[1018]

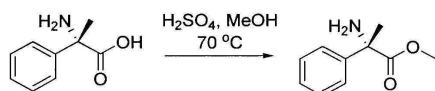
[1019] N-클로로숙신이미드 (528 mg, 3.95 mmol)를 무수 DMF 9 mL 중 5-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (705 mg, 3.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 물 100 mL 및 염수 50 mL에 붓고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1:1 물:염수 300 mL로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 109 (746 mg, 93%)를 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.5 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*_{HF} = 8 Hz, *J*_{HH} = 3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*_{HF} = 8 Hz, *J*_{HH} = 3 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H)

LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₈H₇ClFNO₄S 이론치: 265.98.실측치:265.09

[1020]

[1021] 실시예 108: 중간체 112의 제조.



[1022]

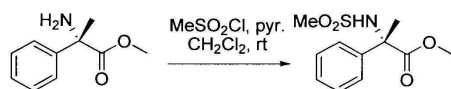
[1023] 무수 메탄올 6 mL 중 (S)-2-아미노-2-페닐프로판산 (246.2 mg, 1.49 mmol) 및 진한 H₂SO₄ 0.6 mL의 용액을 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 메탄올을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 20 mL에 녹이고, 분리 깔때기에 첨가하였다. 기체 발생이 중단될 때까지 (pH 9-10) 고체 탄산나트륨을 천천히 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 80 mL 포화 NaHCO_{3(aq)} 및 염수 80 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 112 (117 mg, 44%)를 황녹색 유성 잔류물로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.51 (s, 3H)

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₃NO₂ 이론치: 180.09, 실측치: 180.19

[1024]

[1025] 실시예 109: 중간체 113의 제조.



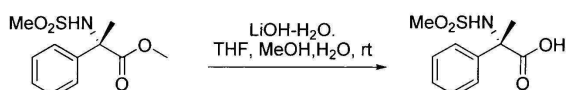
[1026]

[1027] 무수 CH₂Cl₂ 4 mL 중 중간체 112 (116 mg, 0.647 mmol) 및 피리딘 (0.16 mL, 1.98 mmol)의 용액에 메탄 술폰닐 클로라이드 (0.070 mL, 0.91 mmol)를 천천히 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 1N HCl_(aq) 20 mL로 켄칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 1N HCl_(aq)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기부를 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 113 (312 mg, 97%)을 황녹색 유성 잔류물로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₁H₁₅NO₄S 이론치: 258.08, 실측치: 258.19

[1028]

[1029] 실시예 110: 중간체 114의 제조.



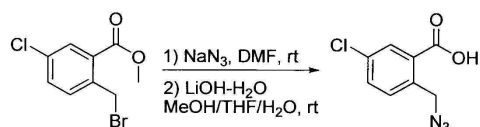
[1030]

[1031] 수산화리튬 1수화물 (169 mg, 4.02 mmol)을 1:1:1 THF:MeOH:H₂O 6 mL 중 중간체 113 (102 mg, 0.397 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 1N HCl_(aq) 15 mL를 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 50 mL로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 114를 담녹색 필름 (93.6 mg, 97%)으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₃NO₄S 이론치: 242.06, 실측치: 242.10.

[1032]

[1033] 실시예 111: 중간체 115의 제조.



[1034]

[1035] 단계 1: 아지드화나트륨 (158 mg, 2.43 mmol)을 DMF 3 mL 중 메틸 2-(브로모메틸)-5-클로로벤조에이트 (518 mg, 1.97 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 물 25 mL로 켄칭하였다. 수성부를 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하고, 합한 유기부를 물 (2x40 mL) 및 염수 50 mL로 세척하였다. 유

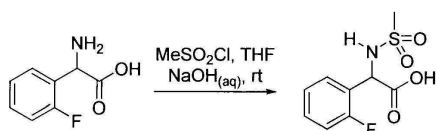
기부를 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(아지도메틸)-5-클로로벤조에이트 (429 mg, 97%)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1036] 단계 2: 수산화리튬 1수화물 (794 mg, 18.9 mmol)을 1:1:1 THF:메탄올:물 27 mL 중 이전 단계로부터의 메틸 2-(아지도메틸)-5-클로로벤조에이트 (426 mg, 1.88 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 2N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 20 mL로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 115 (395 mg, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1037] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7.88 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.78 (s, 2H).

[1038] 실시예 112: 중간체 116의 제조.

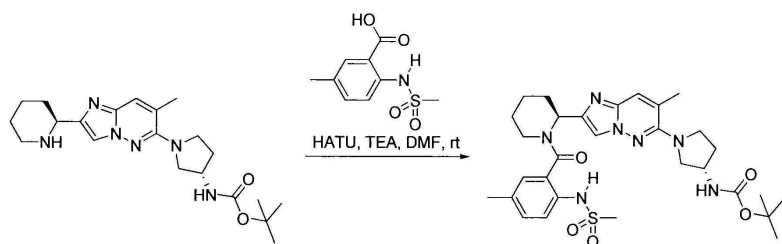
[1039]



[1040] 중간체 95의 절차에 따라, 2-아미노-2-(2-플루오로페닐)아세트산 (1.27 g, 7.51 mmol)으로 출발하여, 중간체 116 (1.33 g, 72%)을 황색 고체로서 합성하였다.

[1041] 실시예 113: 중간체 117의 제조.

[1042]

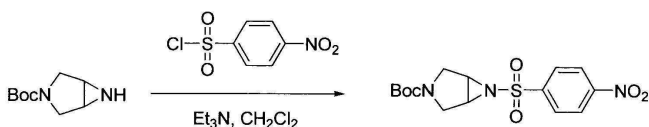


[1043] 중간체 88의 합성을 위한 절차에 따라, 중간체 87 (53 mg, 0.133 mmol) 및 5-메틸-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (42 mg, 0.183 mmol)으로 출발하여, 중간체 117 (31 mg, 38%)을 투명한 필름으로서 회수하였다.

[1044] LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 이론치: 612.29, 실험치: 612.31.

[1045] 실시예 114: 중간체 118의 제조.

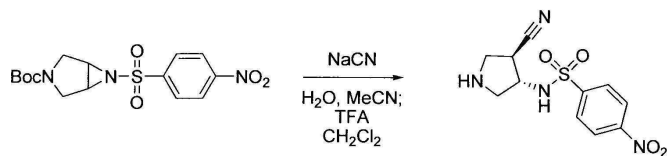
[1046]



[1047] 디클로로메탄 (1.4 mL) 중 tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.271 mmol) 및 트리에틸아민 (38 μL , 0.271 mmol)의 혼합물에 4-니트로벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (60 mg, 0.271 mol)를 첨가하였다. 6.5시간 후에, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트 1:0 $\rightarrow$ 0:1의 구배를 사용하여 직접 정제함으로써 중간체 118 (57 mg, 52%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1048] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 3H), 3.62 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

[1049] 실시예 115: 중간체 119의 제조.

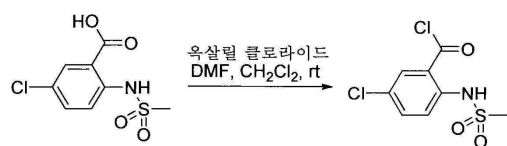


[1050]

[1051] 아세트니트릴 (564 μ L) 및 물 (141 μ L) 중 중간체 118 (57 mg, 0.141 mmol)의 혼합물에 시안화나트륨 (10.4 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 24시간 후에, 반응 혼합물을 실리카 정제용 HPLC (제미니(Gemini) C18, 100 x 30 mm, 5 마이크로미터 칼럼)에 의해 물/아세트니트릴 (0.1% TFA 개질제 함유) 75:15 $\rightarrow$ 0:1의 구배를 사용하여 직접 정제하였다. 디클로로메탄 (1 mL) 중 생성된 중간체에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 중간체 119 (20 mg, 37%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1052] LCMS (m/z) 297.04 [$M+H$], t_r = 1.63 min.

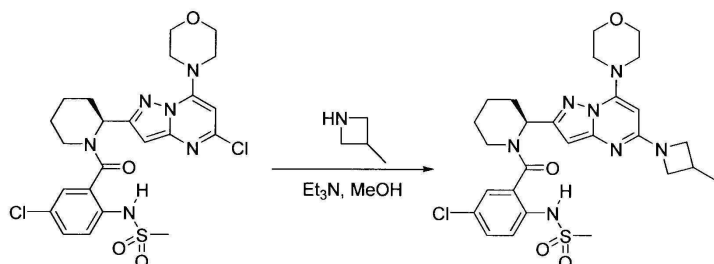
[1053] 실시예 116: 중간체 120의 제조.



[1054]

[1055] DCM (6 mL) 중 (5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산) (0.7g, 2.8 mmol)의 현탁액에 옥살릴클로라이드 (DCM 중 2 M, 6 mL, 12 mmol) 및 DMF (5 마이크로리터)를 첨가하고, 이 물질을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 중간체 120을 조 잔류물로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1056] 실시예 117: 화합물 1의 제조.



[1057]

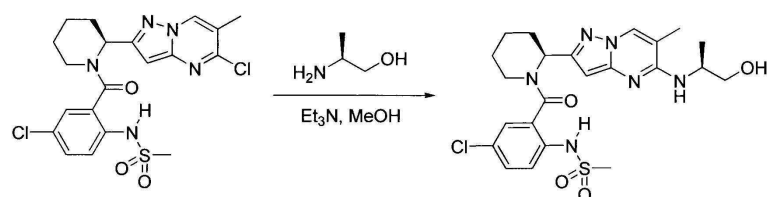
[1058] MeOH (1.00 mL) 중 중간체 32 (20.0 mg, 0.036 mmol)의 용액에 3-메틸아제티딘 히드로클로라이드 (165 mg, 0.72 mmol) 및 트리에틸아민 (200 μ L, 1.44mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 화합물 1 (28 mg, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 588.20 [$M+H$]⁺

MW 587.21

[1059]

[1060] 실시예 118: 화합물 2의 제조.



[1061]

[1062] MeOH (1.0 mL) 중 중간체 11 (30.0 mg, 0.06 mmol)의 용액에 (S)-2-아미노프로판-1-올 (47 mg, 0.62 mmol) 및

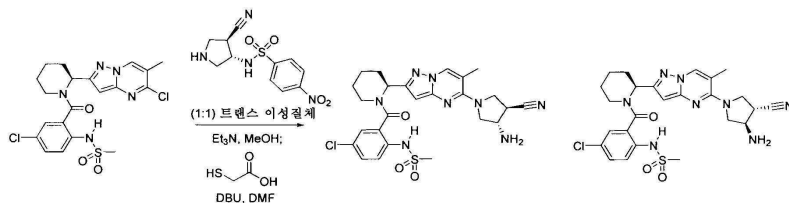
트리에틸아민 (174 μ L, 1.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 화합물 2 (6.7 mg, 22%)를 백색 고체로서 수득하였다. (TFA 염).

LCMS (m/z) 521.10 [$M + H$]⁺

MW 520.17

[1063]

[1064] 실시예 119: 화합물 3의 제조.



[1065]

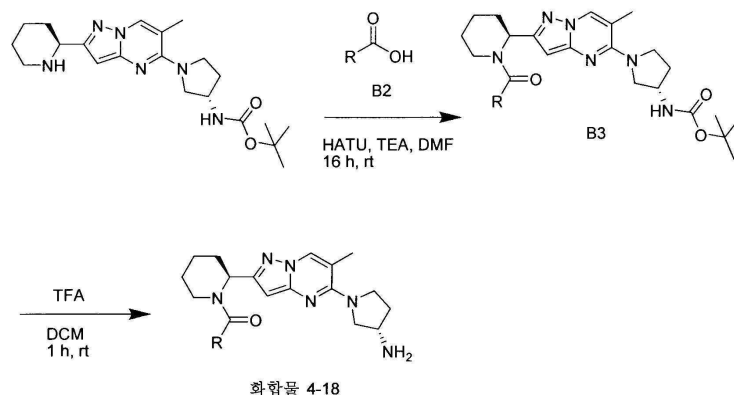
[1066] MeOH (0.5 mL) 중 중간체 11 (25 mg, 0.05 mmol)의 용액에 중간체 119 (20 mg, 0.047 mmol) 및 트리에틸아민 (174 μ L, 1.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 DMF (0.5 mL) 및 DBU (40.0 μ L, 0.268 mmol)에 이어서 2-메르캅토아세트산 (5 μ L, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 화합물 3 (4.2 mg, 14%, 1:1 부분입체이성질체 혼합물)을 백색 고체로서 수득하였다. (TFA 염)

LCMS (m/z) 557.10 [$M + H$]⁺

MW 556.18

[1067]

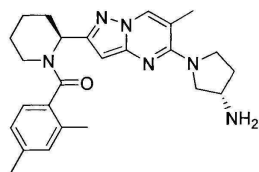
[1068] 실시예 120: 화합물 4-18의 제조를 위한 일반적 절차.



[1069]

[1070] 50 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 DMF (8.8 mL) 중 중간체 12 (2640 mg, 6.59 mmol) 및 TEA (1.83 mL, 13.2 mmol)를 넣었다. 카복실산 (B2) (0.10 mmol 내지 0.50 mmol)을 개별 2-ml 바이알에 넣었다. 이어서, 각각의 바이알에 중간체 12 (0.050 mmol)의 용액을 분배하고, 이어서 HATU (38 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 각각의 반응 혼합물에 EtOAc (4 mL)를 첨가하고, 포화 NaHCO₃ (2 mL x 2)으로 세척하고, 농축시켜, 커플링된 생성물 (B3)을 조 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 재용해시키고, 이어서 TFA (0.2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 이를 CUBCX 칼럼 상에 로딩하였다. 혼합물을 MeOH:EtOAc (1:4, 4 mL) 및 MeOH:디클로로메탄 (1:4, 4 mL)으로 세척하고, 7 N NH₄OMe:EtOAc (3:7, 4 mL)로 용리하고, 농축시켜 최종 화합물 (즉, 화합물 4-18)을 수득하였다.

[1071] 실시예 121: 화합물 4의 제조.



[1072]

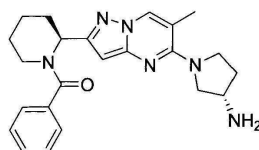
[1073] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 2,4-디메틸벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 15% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 433.46 $[M + H]^+$

MW 432.26

[1074]

[1075] 실시예 122: 화합물 5의 제조.



[1076]

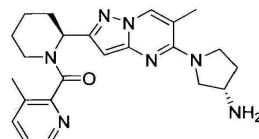
[1077] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 65% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 405.48 $[M + H]^+$

MW 404.23

[1078]

[1079] 실시예 123: 화합물 6의 제조.



[1080]

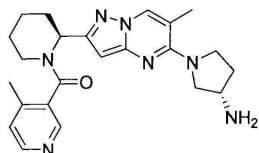
[1081] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 3-메틸피롤리딘산으로부터 출발하여 표제 화합물을 95% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 420.33 $[M + H]^+$

MW 419.24

[1082]

[1083] 실시예 124: 화합물 7의 제조.



[1084]

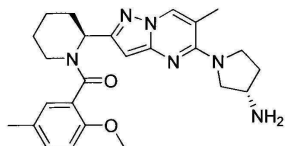
[1085] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 4-메틸니코틴산으로부터 출발하여 표제 화합물을 80% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 420.41 $[M + H]^+$

MW 419.24

[1086]

[1087] 실시예 125: 화합물 8의 제조.



[1088]

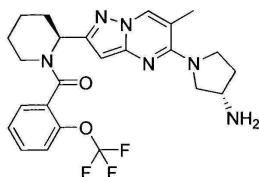
[1089] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 2-메톡시-5-메틸벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 89% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 449.36 $[M + H]^+$

MW 448.26

[1090]

[1091] 실시예 126: 화합물 9의 제조.



[1092]

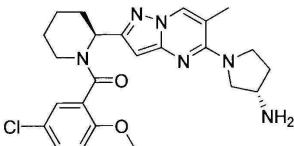
[1093] 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 2-(트리플루오로메톡시)벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 68% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 489.30 $[M + H]^+$

MW 448.21

[1094]

[1095] 실시예 127: 화합물 10의 제조.



[1096]

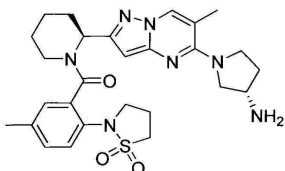
[1097] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 5-클로로-2-메톡시벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 39% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 469.30 $[M + H]^+$

MW 468.20

[1098]

[1099] 실시예 128: 화합물 11의 제조.



[1100]

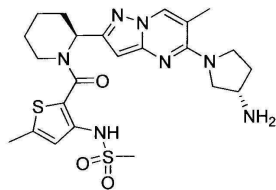
[1101] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 중간체 101로부터 출발하여 표제 화합물을 67% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 538.14 $[M + H]^+$

MW 537.25

[1102]

[1103] 실시예 129: 화합물 12의 제조.



[1104]

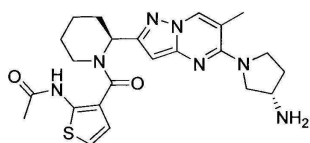
[1105] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 5-메틸-3-(메틸술폰아미도)티오펜-2-카르복실산으로부터 출발하여 표제 화합물을 23% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 518.04 [M + H]⁺

MW 517.19

[1106]

[1107] 실시예 130: 화합물 13의 제조.



[1108]

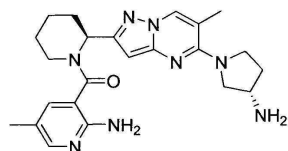
[1109] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 2-아세트아미도티오펜-3-카르복실산으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다.

LCMS (m/z) 468.4 [M + H]⁺

MW 467.21

[1110]

[1111] 실시예 131: 화합물 14의 제조.



[1112]

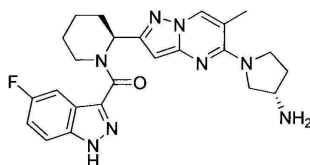
[1113] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 2-아미노-5-메틸니코틴산으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다.

LCMS (m/z) 435.4 [M + H]⁺

MW 434.25

[1114]

[1115] 실시예 132: 화합물 15의 제조.



[1116]

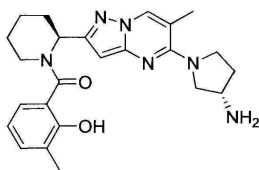
[1117] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 5-플루오로-1H-인다졸-3-카르복실산으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다.

LCMS (m/z) 463.4 [M + H]⁺

MW 462.23

[1118]

[1119] 실시예 133: 화합물 16의 제조.



[1120]

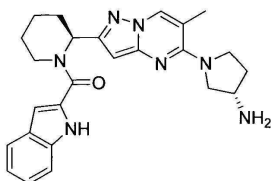
[1121] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 2-히드록시-3-메틸벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다.

LCMS (m/z) 435.4 $[M + H]^+$

MW 434.24

[1122]

[1123] 실시예 134: 화합물 17의 제조.



[1124]

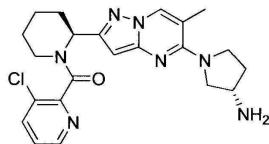
[1125] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 1H-인돌-2-카르복실산으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다.

LCMS (m/z) 444.4 $[M + H]^+$

MW 443.24

[1126]

[1127] 실시예 135: 화합물 18의 제조.



[1128]

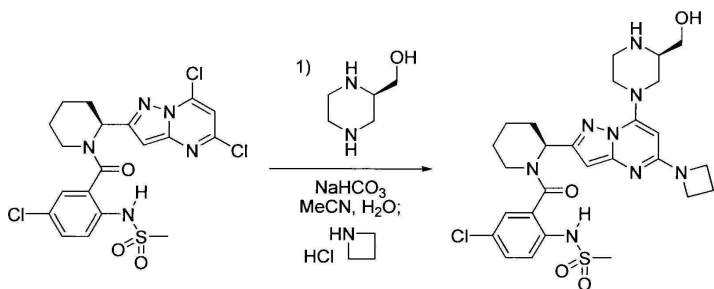
[1129] 실시예 120의 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 3-클로로피콜린산으로부터 출발하여 표제 화합물을 92% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 440.05 $[M + H]^+$

MW 439.19

[1130]

[1131] 실시예 136: 화합물 19의 제조.



[1132]

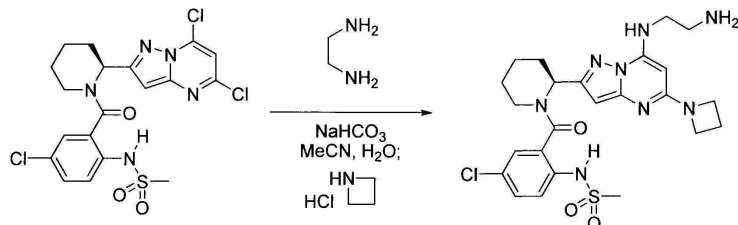
[1133] (R)-피페라진-2-일메탄올 (11.6 μ L, 0.10 mmol) 및 중탄산나트륨 (16.0 mg, 0.20 mmol)을 아세토니트릴 (0.50 mL) 및 물 (0.50 mL) 중 중간체 33 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후에, 아제티딘 히드로클로라이드 (46.0 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용

HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 화합물 19 (16 mg, 22%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 603.14 [M + H]⁺

MW 602.22

실시예 137: 화합물 20의 제조.

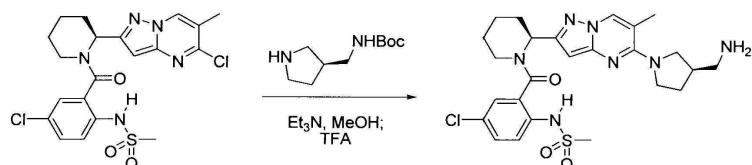


에탄-1,2-디아민 (6.7 μ L, 0.10 mmol) 및 중탄산나트륨 (16.0 mg, 0.20 mmol)을 아세토니트릴 (0.50 mL) 및 물 (0.50 mL) 중 중간체 33 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12 시간 후에, 아제티딘 히드로클로라이드 (46.0 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 화합물 20 (2 mg, 3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 547.13 [M + H]⁺

MW 546.19

실시예 138: 화합물 21의 제조.

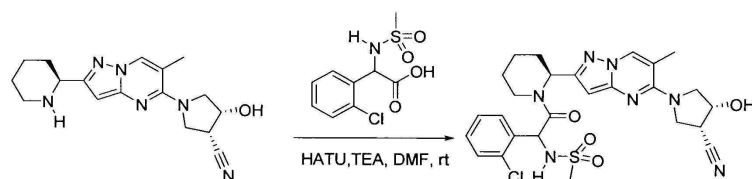


MeOH (1 mL) 중 중간체 11 (30.0 mg, 62.0 μ mol)의 용액에 (S)-tert-부틸-피롤리딘-3-일메틸카르바메이트 (146 mg, 0.62 mmol) 및 트리에틸아민 (174 μ L, 1.25 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C로 가열 하였다. 12시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하였다. 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 30분 후에, 생성된 혼합물을 농축시켜 화합물 21 (40.0 mg, 98%)을 담황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS (ESI) *m/z* 546.19 [M + H]⁺, *t_R* = 1.95 min.

MW 545.20

실시예 139: 화합물 22의 제조.



HATU (57 mg, 0.149 mmol)를 DMF 1.2 mL 중 중간체 96 (34 mg, 0.129 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 60분 동안 교반한 후에, 중간체 7 (22 mg, 0.067 mmol)에 이어서 즉시 트리에틸아민 (0.023 mL, 0.168 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O 30 mL에 붓고, 에

틸 아세테이트 30 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 50 mL 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 22를 고체 (5 mg, 11%) 트리플루오로아세트산 염 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)으로서 수득하였다.

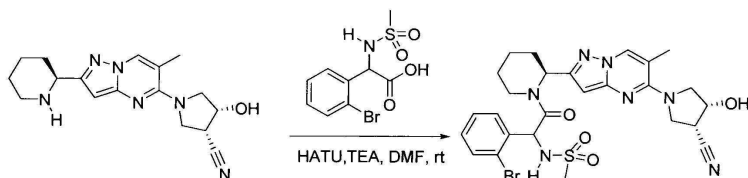
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 이론치: 572.18. 실험치: 572.08.

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.65, 88%.

[1146]

[1147]

실시예 140: 화합물 23의 제조.



[1148]

[1149]

화합물 22의 합성을 위한 절차에 따라, 중간체 95 (40 mg, 0.130 mmol) 및 중간체 7 (25 mg, 0.076 mmol)로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 23을 고체 (7 mg, 13%) 트리플루오로아세트산 염 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)으로서 합성하였다.

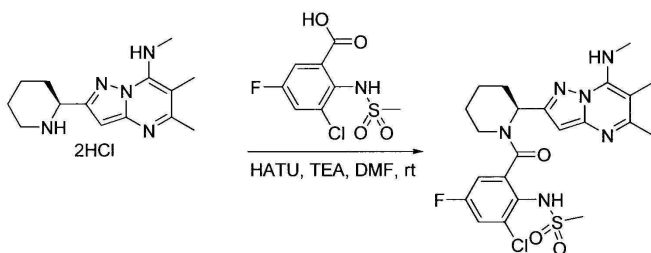
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_4\text{S}$ 이론치: 616.13. 실험치: 615.98.

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.69, 93%.

[1150]

[1151]

실시예 141: 화합물 24의 제조.



[1152]

[1153]

화합물 22의 합성에 따라, 중간체 109 (31.4 mg, 0.117 mmol) 및 중간체 24 (30.6 mg, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민 (0.045 mL, 0.315 mmol)으로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 24 (38 mg, 68%)를 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 합성하였다.

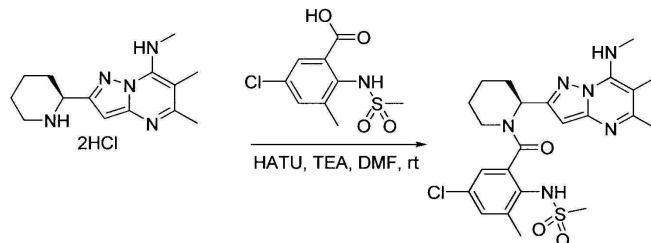
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 이론치: 509.15. 실험치: 509.30.

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.00, 99%.

[1154]

[1155]

실시예 142: 화합물 25의 제조.



[1156]

[1157]

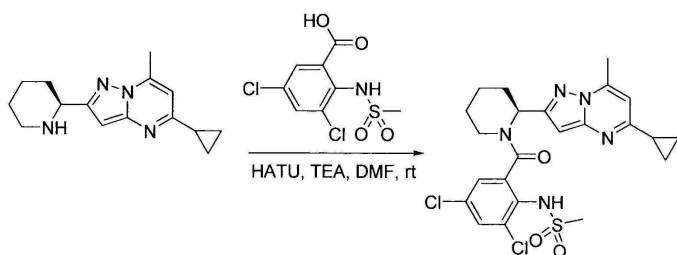
화합물 22의 합성에 따라, 중간체 105 (21.5 mg, 0.081 mmol) 및 중간체 24 (20.1 mg, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민 (0.030 mL, 0.210 mmol)으로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 25 (29 mg, 77%)를 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₉ClN₆O₃S 이론치: 505.17. 실측치: 505.32.
HPLC Tr (min), 순도 %: 5.58, 99%.

[1158]

[1159]

실시예 143: 화합물 26의 제조.



[1160]

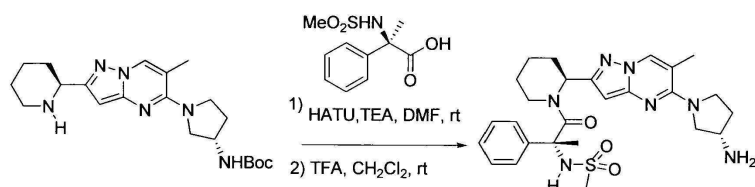
[1161]

화합물 22의 합성에 따라, 3,5-디클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (58 mg, 0.204 mmol), 중간체 26의 0.5 M DMF 용액 (0.3 mL, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.060 mL, 0.420 mmol)으로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 26 (69 mg, 72%)을 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 합성하였다.

[1162]

[1163]

실시예 144: 화합물 27의 제조.



[1164]

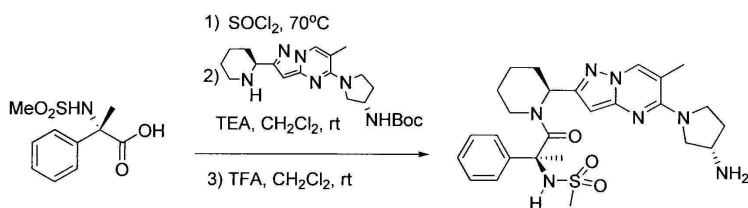
[1165]

HATU (150 mg, 0.394 mmol)를 DMF 3.3 mL 중 중간체 99 (80 mg, 0.33 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 45분 동안 교반한 후에, 중간체 12 (106 mg, 0.266 mmol)에 이어서 즉시 트리에틸아민 (0.090 mL, 0.639 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O 30 mL에 붓고, 에틸 아세테이트 30 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 50 mL 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 7 mL 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.7 mL, 8.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 27 (7.5 mg, 5%)을 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

[1166]

[1167]

실시예 145: 화합물 28의 제조.



[1168]

[1169]

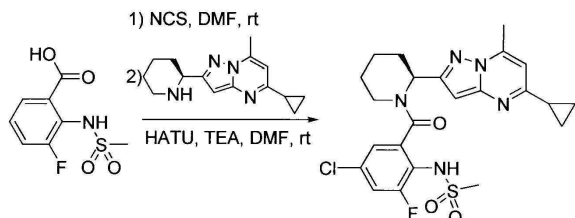
중간체 114 (59 mg, 0.243 mmol)를 실온에서 순수한 티오닐 클로라이드 (2 mL, 27.5 mmol) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 디클로로메탄 2 mL 중 이 잔류물의 용액에 중간체 12 (78 mg, 0.195 mmol) 및 트리에틸아민 (0.040 mL, 0.283 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리

카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 목적 전구체 27 mg을 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 2 mL 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.150 mL, 1.95 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 28 (3 단계에 걸쳐 26 mg, 17%)을 오렌지빛-황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₅N₇O₃S 이론치: 526.25. 실측치: 526.19.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.88, 97%.

실시예 146: 화합물 29의 제조.

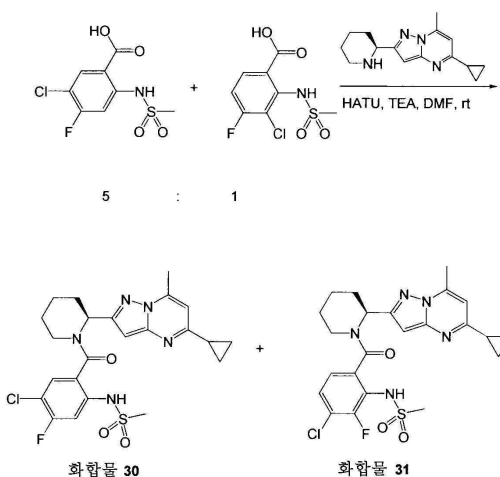


N-클로로숙신이미드 (99.4 mg, 0.744 mmol)를 DMF 3.5 mL 중 중간체 108 (142 mg, 0.609 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 5-클로로-3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (142 mg, 87%, 90% HPLC 순도)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. HATU (87.4 mg, 0.230 mmol)를 DMF 5 mL 중 5-클로로-3-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (55.1 mg, 0.206 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 45분 후에, 중간체 26의 0.5 M DMF 용액 (0.050 mL, 0.375 mmol) 및 트리에틸아민 (0.3 mL, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 H₂O 50 mL에 붓고, 에틸 아세테이트 30 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 50 mL 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 생성물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유)에 의해 정제하여, 동결 건조 후에 화합물 29 (28 mg, 31%)를 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₅ClFN₅O₃S 이론치: 506.14. 실측치: 506.07.

HPLC Tr (min), 순도 %: 7.52, 99%.

실시예 147: 화합물 30 및 화합물 31의 제조.



화합물 29의 절차에 따라, 5-클로로-4-플루오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 및 중간체 43 (53 mg, 0.198 mmol)의 ~5:1 혼합물, 중간체 26의 0.5 M DMF 용액 (0.3 mL, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.060 mL, 0.420 mmol)으로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 30 (36 mg, 39%) 및 화합물 31 (7 mg, 8%)을 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 합성하였다.

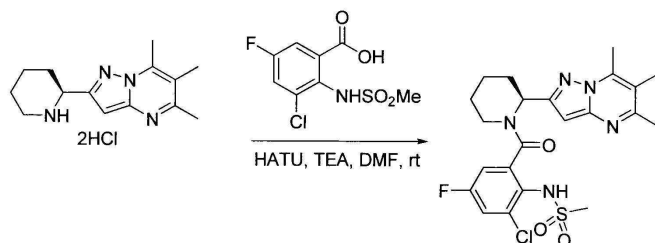
화합물 **30**: LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}ClFN_5O_3S$ 이론치: 506.14. 실측치: 506.12.

HPLC Tr (min), 순도 %: 7.62, 98%.

화합물 **31**: LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}ClFN_5O_3S$ 이론치: 506.14. 실측치: 506.10.

HPLC Tr (min), 순도 %: 6.73, 99%.

실시예 148: 화합물 32의 제조.

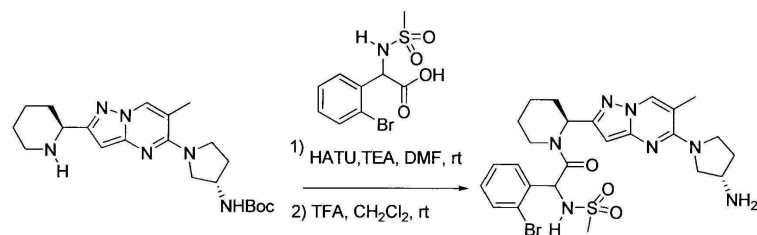


화합물 22의 합성에 따라, 중간체 109 (15.1 mg, 0.056 mmol) 및 중간체 22 및 트리에틸아민 (0.020 mL, 0.137 mmol)으로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 32 (13 mg, 55%)를 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 합성하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}ClFN_5O_3S$ 이론치: 494.14. 실측치: 494.30.

HPLC Tr (min), 순도 %: 6.19, 95%.

실시예 149: 화합물 33의 제조.

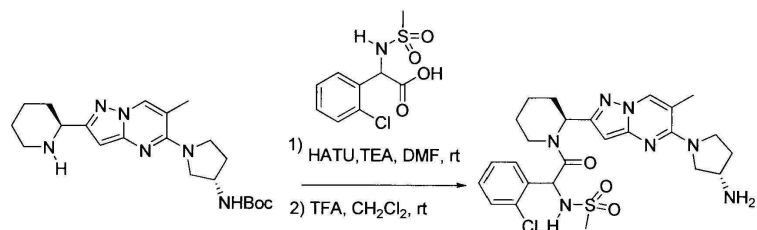


화합물 27의 합성에 따라, 중간체 95 (148 mg, 0.795 mmol) 및 중간체 12 (82 mg, 0.151 mmol)로 출발하여, 화합물 33 (2 단계에 걸쳐 89 mg, 84%)을 백색 고체 트리플루오로아세트산 염 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)으로서 합성하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}BrN_7O_3S$ 이론치: 590.15. 실측치: 590.33.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.93, 99%.

실시예 150: 화합물 34의 제조.

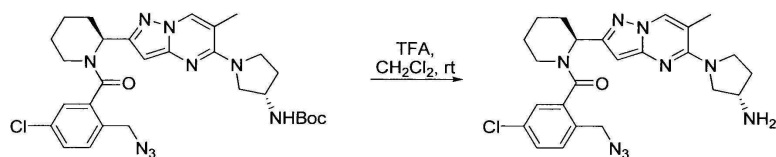


화합물 27의 합성에 따라, 중간체 96 (48 mg, 0.183 mmol) 및 중간체 12 (49 mg, 0.122 mmol)로 출발하여, 화합물 34 (2 단계에 걸쳐 47 mg, 58%)를 백색 고체 트리플루오로아세트산 염 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)으로서 합성하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$ 이론치: 546.20. 실측치: 546.32.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.88, 96%.

[1191] 실시예 151: 화합물 35의 제조.



[1192]

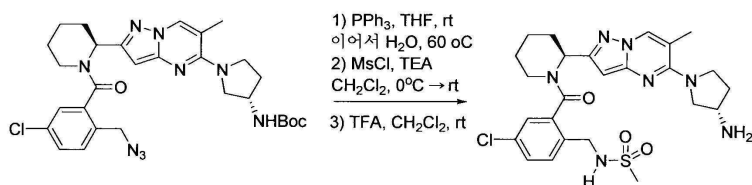
[1193] 화합물 27의 합성에서의 Boc 탈보호 단계를 따르지만 중간체 38 (11 mg)로 출발하여, 화합물 35 (11 mg, 99%)를 백색 고체 필름으로서 합성하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}ClN_9O$ 이론치: 494.21, 실측치: 494.09.

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.24, 99%.

[1194]

[1195] 실시예 152: 화합물 36의 제조.



[1196]

[1197] 단계 1: 트리페닐포스핀 (87 mg, 0.332 mmol)을 THF 5 mL 중 중간체 38 (97 mg, 0.163 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 90분 후에, 물 0.2 mL를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 중간체 벤질아민 (44 mg, 48%)을 수득하였다.

[1198] 단계 2: 단계 1로부터의 이전 중간체를 디클로로메탄 2 mL 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.035 mL, 0.249 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 0 °C로 냉각시키고, 메탄 술포닐클로라이드 (0.020 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10-90% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 중간체 벤질술포나미드 (35 mg, 78%)를 수득하였다.

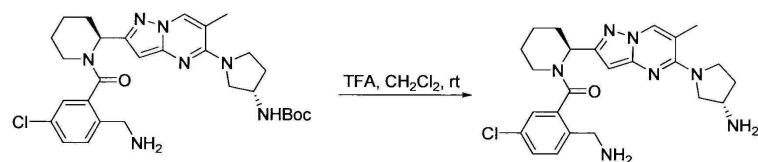
[1199] 단계 3: 단계 2로부터의 이전 중간체 (27 mg, 0.042 mmol)를 디클로로메탄 1.5 mL 중에 실온에서 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.135 mL, 1.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 36 (26 mg, 99%)을 백색 고체 필름 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$ 이론치: 546.20, 실측치: 546.32.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.96, 99%.

[1200]

[1201] 실시예 153: 화합물 37의 제조.



[1202]

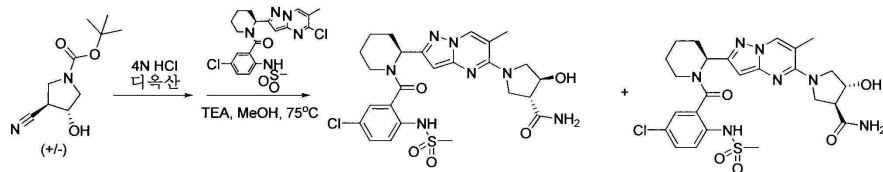
[1203] 중간체 39 (5 mg, 0.00882 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL 중에 실온에서 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (0.03 mL, 0.386 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 37 (6.6 mg, 93%)을 비스-트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{31}ClN_7O$ 이론치: 468.22, 실측치: 468.09.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.32, 97%.

[1204]

[1205] 실시예 154: 화합물 38 및 화합물 39의 제조.



[1206]

[1207] 염산의 디옥산 용액 (4N, 1.25 mL, 5 mmol)을 디옥산 6 mL 중 중간체 54 (106 mg, 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후에, 용매를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 생성하고, 이를 메탄올 4 mL 중에 용해시키고, 중간체 11 (41.4 mg, 0.0858 mmol) 및 트리에틸아민 (0.14 mL, 1.00 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 75°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 38 (18 mg, 19%) 및 화합물 39 (3 mg, 3%)를 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

화합물 38: LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₅S 이론치: 576.17. 실측치: 576.44.

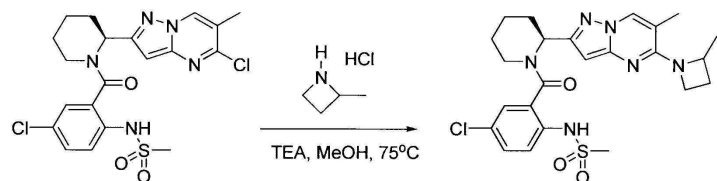
HPLC Tr (min), 순도 %: 5.36, 99%

화합물 39: LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₅S 이론치: 576.17. 실측치: 576.43.

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.51, 76%

[1208]

[1209] 실시예 155: 화합물 40의 제조.



[1210]

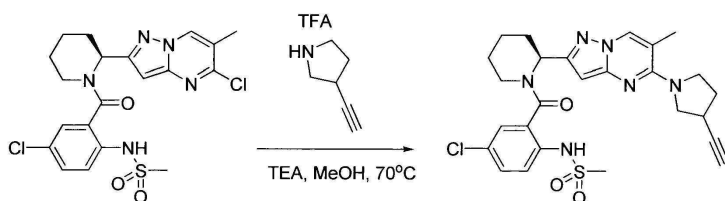
[1211] 실시예 154의 제2 단계의 절차에 따라, 중간체 11 (50 mg, 0.104 mmol) 및 2-메틸아제티딘 히드로클로라이드 (72 mg, 0.669 mmol)로 출발하여, 화합물 40 (43 mg, 80%)을 백색 고체 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)로서 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₉ClN₆O₃S 이론치: 517.17. 실측치: 517.06.

HPLC Tr (min), 순도 %: 6.62, 96%.

[1212]

[1213] 실시예 156: 화합물 41의 제조.



[1214]

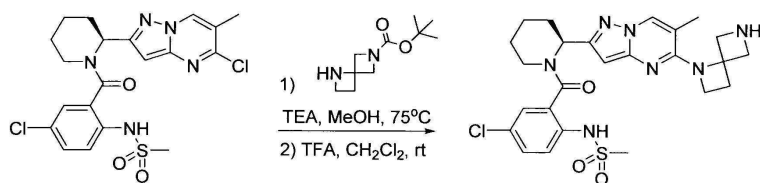
[1215] 실시예 154의 제2 단계의 절차에 따라, 중간체 11 (54 mg, 0.112 mmol) 및 3-에티닐피롤리딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (108 mg, 0.519 mmol)로 출발하여, 화합물 41 (59 mg, 96%)을 백색 고체 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)로서 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₉ClN₆O₃S 이론치: 541.17. 실측치: 541.07.

HPLC Tr (min), 순도 %: 7.25, 99%.

[1216]

[1217] 실시예 157: 화합물 42의 제조.



[1218]

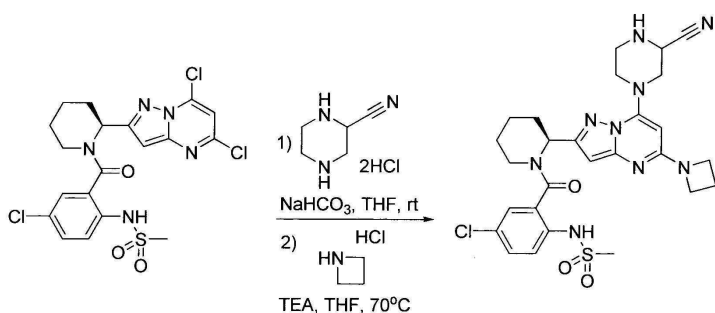
[1219] 트리에틸아민 (0.100 mL, 0.717 mmol)을 메탄올 5 mL 중 중간체 11 (71 mg, 0.147 mmol) 및 tert-부틸 1,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 (114 mg, 0.575 mmol)의 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 75°C에서 밤새 가열한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 나머지 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (핵산 중 5-75% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 1-(2-(1-(5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조일)피페리딘-2-일)-6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-1,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트를 고체 (33 mg, 35%)로서 수득하였다. 이 고체를 디클로로메탄 3 mL 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.15 mL, 1.95 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 42 (33 mg, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₇O₃ 이론치: 544.18. 실측치: 544.37.

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.67, 96%.

[1220]

[1221] 실시예 158: 화합물 43의 제조.



[1222]

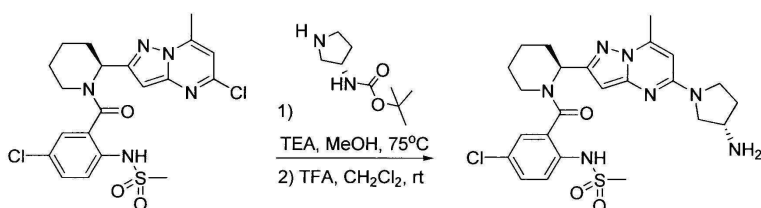
[1223] 중탄산나트륨 (54 mg, 0.643 mmol) 및 피페라진-2-카르보닐트릴 비스히드로클로라이드 (38 mg, 0.206 mmol)를 중간체 33의 용액 (99 mg, 0.197 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-클로로-2-((2S)-2-(5-클로로-7-(3-시아노피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 (30 mg, 26%)를 수득하였다. 이 황색 필름 (27 mg, 0.047 mmol)을 THF 3 mL 중에 용해시키고, 아세트딘 히드로클로라이드 (22 mg, 0.237 mmol) 및 트리에틸아민 (0.066 mL, 0.470 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 43 (10 mg, 30%)을 담황색 고체 트리플루오로아세트산 염 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물)으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₂ClN₉O₃S 이론치: 597.21. 실측치: 597.17.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.79, 91%.

[1224]

[1225] 실시예 159: 화합물 44의 제조.



[1226]

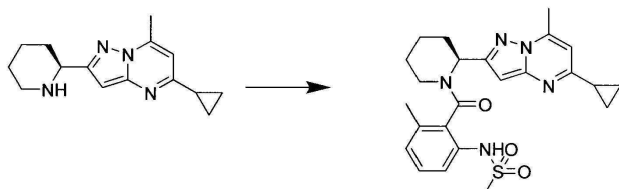
[1227] 화합물 42의 절차에 따라, 중간체 28 (49.7 mg, 0.103 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (144 mg, 0.744 mmol)로 출발하여, 동결건조 후에 화합물 44 (63 mg, 95%)를 회백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 합성하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}ClN_7O_3S$ 이론치: 532.18. 실측치: 532.03.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.79, 99%.

[1228]

[1229] 실시예 160: 화합물 45의 제조.



[1230]

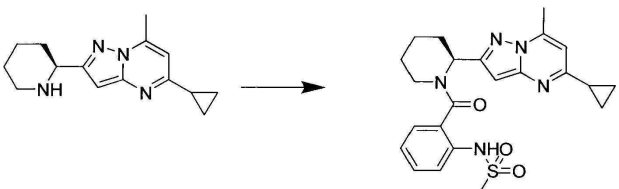
[1231] DMF (5 ml) 중 중간체 26 (100 mg, 0.034 mmol)의 용액에 2-아미노-6-메틸 벤조산 (0.5g, 3.3 mmol) 및 HATU (1.13g, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여, 커플링된 중간체 (44 mg, 33%)를 백색 고체로서 수득하였다. 이어서, 이 중간체를 실온에서 DMF (3 ml) 중 메탄술포닐 클로라이드 (0.3 ml)와 반응시켰다. 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 45 (44 mg, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 468.15 $[M+H]^+$

MW 467.6

[1232]

[1233] 실시예 161: 화합물 46의 제조.



[1234]

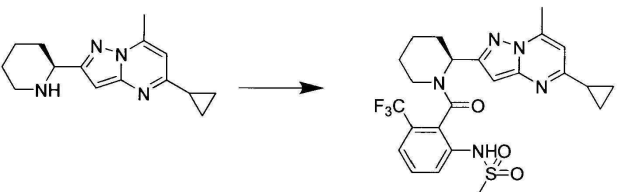
[1235] DMF (1.5 ml) 중 중간체 26 (0.5 mmol)의 용액에 카르복실레이트 (0.1g, 0.46 mmol) 및 HATU (0.132g, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 46 (66 mg, 32%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 454.19 $[M+H]^+$

MW 453.6

[1236]

[1237] 실시예 162: 화합물 47의 제조.



[1238]

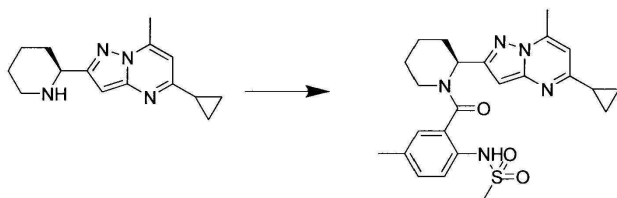
[1239] 화합물 46을 위한 절차에 따라, 생성물을 백색 고체 (5.4 mg, 12%)로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 522.15 $[M + H]^+$

MW 521.6

[1240]

[1241] 실시예 163: 화합물 48의 제조.



[1242]

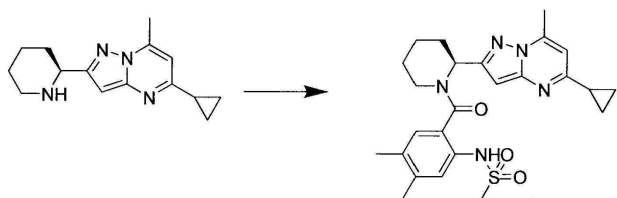
[1243] 화합물 46을 위한 절차에 따라, 생성물을 백색 고체 (46.1 mg, 24%)로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 375.16 $[M + H]^+$

MW 374.5

[1244]

[1245] 실시예 164: 화합물 49의 제조.



[1246]

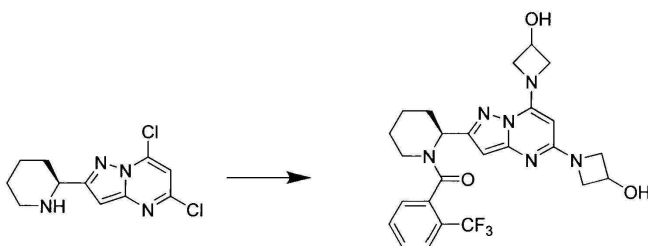
[1247] 화합물 46을 위한 절차에 따라, 생성물을 백색 고체 (100 mg, 43%)로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 389.17 $[M + H]^+$

MW 388.5

[1248]

[1249] 실시예 165: 화합물 50의 제조.



[1250]

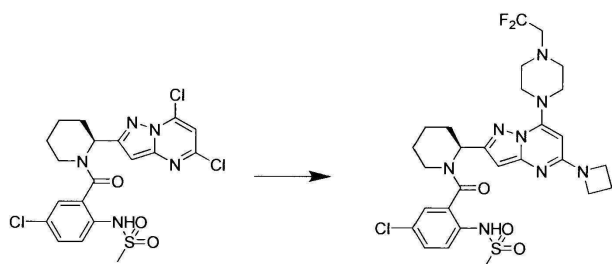
[1251] MeOH (5 ml) 중 중간체 30 (1g, 3.68 mmol)의 용액에 3-히드록시아제티딘 (2g, 18.4 mmol)을 첨가하였다. 환류 하에 16시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 비스-부가물 (92 mg, 9%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 고체를 DMF (2.5 ml) 중에 용해시키고, NEt₃ (0.3 ml) 및 2-트리플루오로메틸-벤조일 클로라이드 (0.2 ml)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 50 (81 mg, 64%)을 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 517.3 $[M + H]^+$

MW 516.5

[1252]

[1253] 실시예 166: 화합물 51의 제조.



[1254]

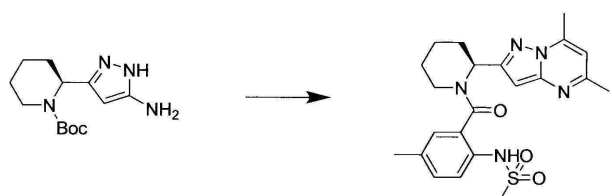
[1255] MeCN (4 ml) 중 중간체 33 (0.14g, 0.28 mmol)의 용액에 N-디플루오로에틸-피페라진 (0.062g, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 MeOH (3 ml) 중에 용해시키고, 아세트딘을 첨가하였다 (1 ml). 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 51 (133 mg, 74%)을 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 637.26 [M + H]⁺

MW 637.2

[1256]

[1257] 실시예 167: 화합물 52의 제조.



[1258]

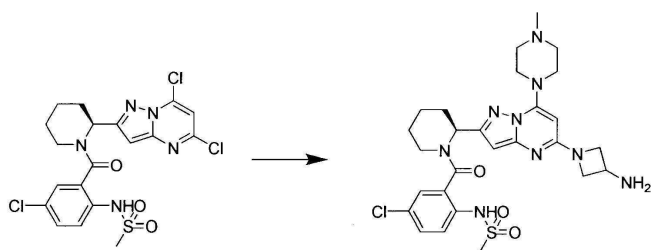
[1259] EtOH (2 ml) 및 HOAc (2 ml) 중 중간체 4 (0.59g, 2.21 mmol)의 용액에 2,5-펜탄디온 (0.332g)을 첨가하였다. 환류 하에 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트 1:0 → 0:1의 구배를 사용하여 정제하였다. 잔류물을 DCM (2 ml) 및 TFA (2 ml) 중에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후에, DMF (1.5 ml) 중 생성된 아민 (0.078g, 0.34 mmol)에 카르복실레이트 (0.102g, 0.44 mmol), HATU (0.146g, 0.51 mmol) 및 NEt₃ (0.1 ml)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 52 (108 mg, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 442.14 [M + H]⁺

MW 441.6

[1260]

[1261] 실시예 168: 화합물 53의 제조.



[1262]

[1263] MeCN (3 ml) 중 중간체 33 (0.2g, 0.65 mmol)의 용액에 N-메틸-피페라진 (0.071g, 0.65 mmol) 및 수성 포화 Na₂CO₃를 첨가하여 pH <8로 조정하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 MeOH (3 ml) 중에 용해시키고, N-Boc-아미노-아세트딘을 첨가하였다 (0.167g). 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (2 ml) 중에 용해시키고, TFA (2

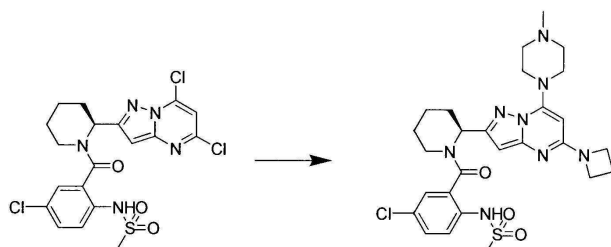
ml)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 53 (49 mg, 12%)을 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 602.18 [M + H]⁺

MW 602.2

[1264]

[1265] 실시예 169: 화합물 54의 제조



[1266]

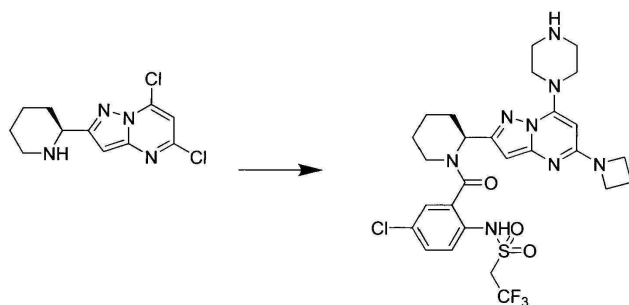
[1267] MeCN (3 ml) 중 중간체 33 (0.1g, 0.2 mmol)의 용액에 N-메틸-피페라진 (0.114g, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 MeOH (3 ml) 중에 용해시키고, 아세트딘을 첨가하였다 (1 ml). 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 THF (3 ml) 및 히드라진 (1 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 환류하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 상응하는 아세트딘 아미드를 수득하였다. 아미드를 환류 하에 물 (5 ml) 중 LiOH (1.1g)에 2시간 동안 적용하여, 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의한 정제 후에 생성물 54 (36 mg)를 백색 분말로서 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 615.15 [M - H]⁻

MW 617.1

[1268]

[1269] 실시예 170: 화합물 55의 제조.



[1270]

[1271] MeCN (5 ml) 중 중간체 30 (0.111g, 0.4 mmol)의 용액에 N-Boc-피페라진 (0.152g, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 MeOH (3 ml) 중에 용해시키고, 아세트딘을 첨가하였다 (1 ml). 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 아민을 백색 고체로서 수득하였다. DMF (1.5 ml) 중 생성된 아민 (0.078g, 0.34 mmol)에 2-아미노-5-클로로-벤조산 (0.102g, 0.44 mmol) 및 HATU (0.146g, 0.51 mmol) 및 NEt₃ (0.1 ml)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 아닐린 (108 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 고체를 피리딘 (2.5 ml) 중에 용해시키고, 완전한 전환이 관찰될 때까지 술폰일 클로라이드를 실온에서 적가하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 DCM (2 ml) 중에 용해시키고, TFA (2 ml)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질

제)에 의해 정제하여 생성물 55 (49 mg, 12%)를 백색 분말로서 수득하였다.

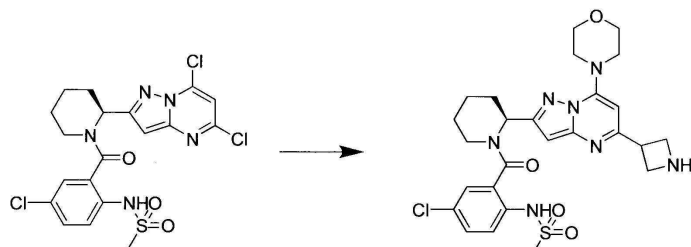
LCMS (m/z) 641.24 [$M + H$]⁺

MW 641.1

[1272]

[1273]

실시예 171: 화합물 56의 제조.



[1274]

[1275]

MeCN (3 ml) 중 중간체 33 (0.1g, 0.2 mmol)의 용액에 모르폴린 (0.2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 모노 부가물을 수득하였다. 이 중간체 (0.06g)를 THF (2 ml) 중 에 용해시키고, NMP (0.2 ml), Fe(acac)₃ (0.002g) 및 3-아이오도-N-boc-아제티딘 (0.31g)을 첨가하였다. iPrMgCl의 용액 (1.3 M, 1.7 ml)을 -78°C에서 적가하고, 이 용액을 실온으로 천천히 가온하였다. 반응물을 수성 포화 NH₄Cl로 켄칭하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O, 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 56 (16.1 mg)을 백색 분말로서 수득하였다.

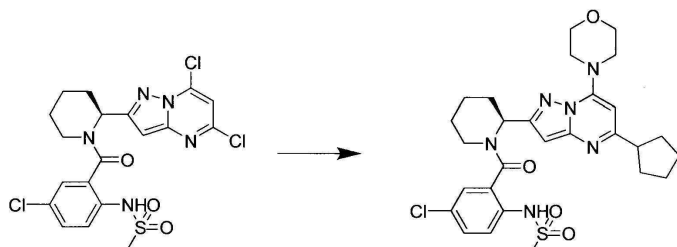
LCMS (m/z) 574.19 [$M + H$]⁺

MW 574.1

[1276]

[1277]

실시예 172: 화합물 57의 제조.



[1278]

[1279]

화합물 56을 위한 절차에 따라 시클로펜틸마그네슘 브로마이드를 사용하여, 생성물 57을 백색 고체 (16 mg, 30%)로서 수득하였다.

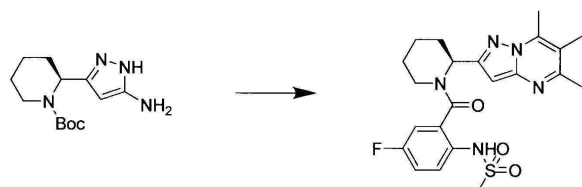
LCMS (m/z) 587.32 [$M + H$]⁺

MW 587.1

[1280]

[1281]

실시예 173: 화합물 58의 제조.



[1282]

[1283]

HOAc (5 ml) 중 중간체 4 (0.94g, 4.15 mmol)의 용액에 3-메틸-2,5-헵탄디온 (0.332g)을 첨가하였다. 환류 하에 0.5시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트 1:0 → 0:1의 구배를 사용하여 정제하였다. 잔류물을 DCM (2 ml) 및 TFA (2 ml) 중 에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후에, DMF (1.5 ml) 중 생성된 아민 (0.26g)에 5-플루

오로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 카르복실레이트 (0.26g), HATU (0.35g) 및 NEt_3 (0.1 ml)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 58 (101 mg, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

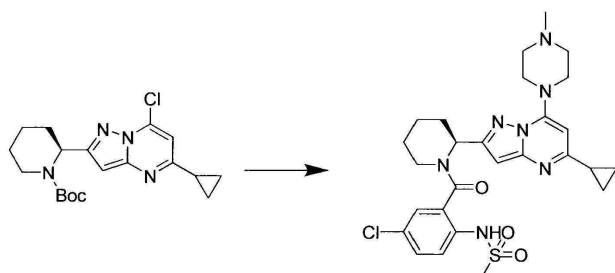
LCMS (m/z) 460.12 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

MW 459.5

[1284]

[1285]

실시예 174: 화합물 59의 제조.



[1286]

[1287]

MeOH (2 ml) 중 중간체 35 (0.54g, 1.4 mmol)의 용액에 N-메틸-피페라진 (2 ml)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 정제하였다. 잔류물을 DCM (2 ml) 및 TFA (2 ml) 중에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후에, DMF (1.5 ml) 중 생성된 아민 (0.09g)에 카르복실레이트 (0.26g), HATU (0.35g) 및 NEt_3 (0.1 ml)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 생성물 59 (70.8 mg, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다.

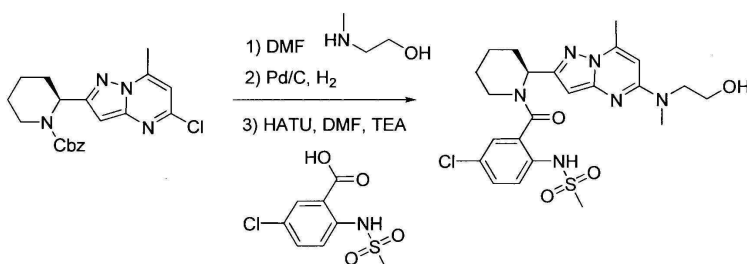
LCMS (m/z) 572.24 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

MW 572.1

[1288]

[1289]

실시예 175: 화합물 60의 제조.



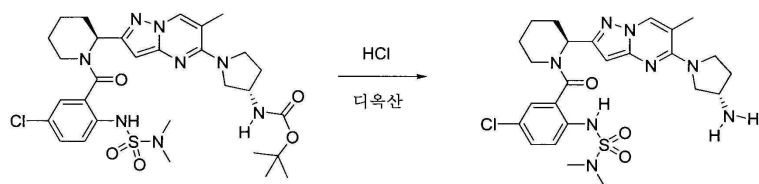
[1290]

[1291]

중간체 41 (43mg, 0.109mmol)을 DMF (500uL) 및 2-(메틸아미노)에탄올 (88uL, 1.09mmol) 중에 용해시키고, TEA (304uL, 2.18mmol)를 첨가하였다. 이 물질을 70°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트를 사용하여 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 2회 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이 물질을 MeOH 중에 용해시키고, Pd/C를 첨가하고, H_2 (g) 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (28mg, 0.109mmol)을 HATU (42mg, 0.109mmol)와 혼합하고, 무수 DMF (300uL) 중에 용해시켰다. 1시간 동안 교반하였다. 수소화 생성물을 무수 DMF (300uL) 중에 용해시키고, 반응물에 첨가하였다. TEA (30uL, 0.218mmol)를 첨가하였다. 12시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴을 사용하여 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 생성물 60 (19 mg, 27% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.49 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.40-2.05 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H).
LC/MS (m/z): 521.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

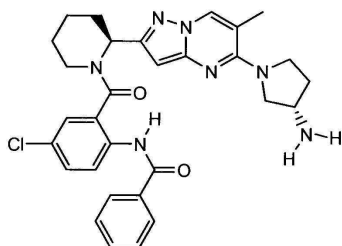
실시예 176: 화합물 61의 제조.



디옥산 (2.00 mL) 중 중간체 42 (12 mg, 0.018 mmol)의 용액에 진한 HCl (50 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)에 의해 정제하여 화합물 61 (8 mg, 86%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 561.11 $[\text{M} + \text{H}]^+$
MW 560.10

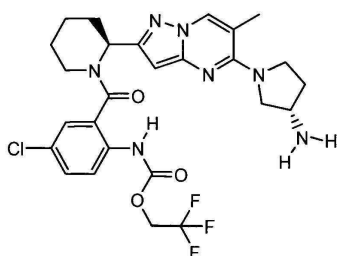
실시예 177: 화합물 62의 제조.



화합물 61을 위한 일반적 절차 (즉, 중간체 42의 제조를 위한 아실화 단계 및 화합물 61의 제조를 위한 Boc 제거 단계)에 따라 중간체 14 및 벤조일 클로라이드로부터 출발하여 표제 화합물을 54% 전체 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 558.12 $[\text{M} + \text{H}]^+$
MW 557.07

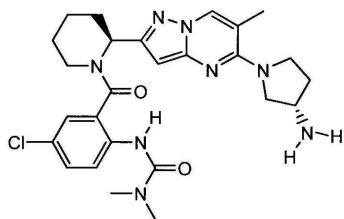
실시예 178: 화합물 63의 제조.



화합물 61을 위한 일반적 절차 (즉, 중간체 42의 제조를 위한 아실화 단계 및 화합물 61의 제조를 위한 Boc 제거 단계)에 따라 중간체 14 및 2,2,2-트리플루오로에틸 카르보노클로리데이트로부터 출발하여 표제 화합물을 14% 전체 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 580.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$
MW 579.00

[1305] 실시예 179: 화합물 64의 제조.



[1306]

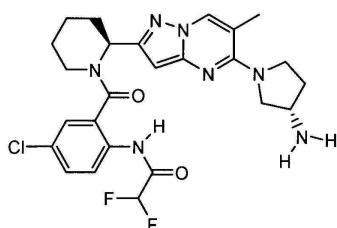
[1307] 화합물 61을 위한 일반적 절차 (즉, 중간체 42의 제조를 위한 아실화 단계 및 화합물 61의 제조를 위한 Boc 제거 단계)에 따라 중간체 14 및 디메틸카르바모일 클로라이드로부터 출발하여 표제 화합물을 27% 전체 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 525.05 $[M + H]^+$

MW 524.05

[1308]

[1309] 실시예 180: 화합물 65의 제조.



[1310]

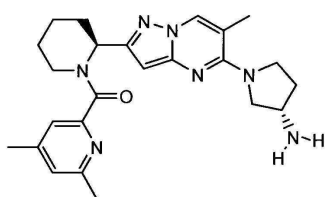
[1311] 화합물 61을 위한 일반적 절차 (즉, 중간체 42의 제조를 위한 아실화 단계 및 화합물 61의 제조를 위한 Boc 제거 단계)에 따라 중간체 14 및 디플루오로아세트산 무수물로부터 출발하여 표제 화합물을 47% 전체 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 532.25 $[M + H]^+$

MW 530.99

[1312]

[1313] 실시예 181: 화합물 66의 제조.



[1314]

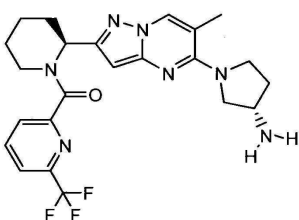
[1315] 화합물 4-18을 위한 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 4,6-디메틸-피리딘-2-카르복실산으로부터 출발하여 표제 화합물을 25% 전체 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 434.27 $[M + H]^+$

MW 433.55

[1316]

[1317] 실시예 182: 화합물 67의 제조.



[1318]

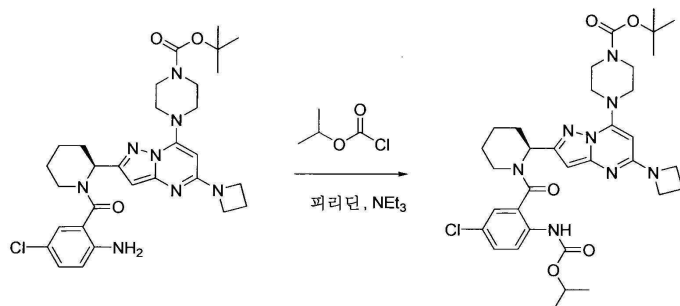
[1319] 화합물 4-18을 위한 일반적 절차에 따라 중간체 12 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산으로부터 출발하여 표제 화합물을 68% 전체 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 473.85 $[M + H]^+$

MW 472.49

[1320]

[1321] 실시예 183: 화합물 68의 제조.



[1322]

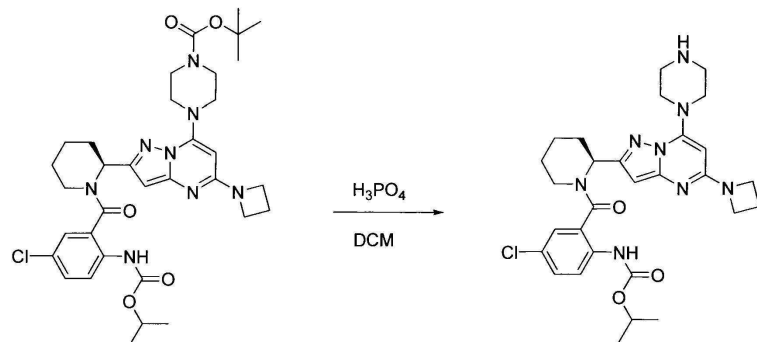
[1323] 중간체 46 (80mg, 0.13 mmol)을 피리딘 (2 ml) 중에 용해시키고, 이 용액에 이소프로필 클로로포르메이트 (331mg, 2.7 mmol) 및 NEt_3 (54 μ l)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물 68 (46mg, 50%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 681.21 $[M + H]^+$

MW 680.22

[1324]

[1325] 실시예 184: 화합물 69의 제조.



[1326]

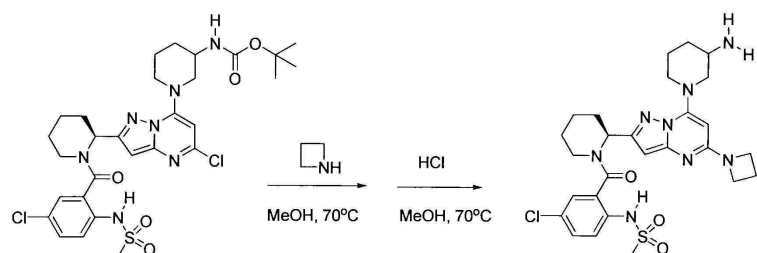
[1327] 화합물 68을 DCM (0.2 mL) 중에 용해시키고, H_3PO_4 (5 μ L)를 이 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% CH_3CN/H_2O)에 의해 정제하여 화합물 69 (11 mg, 50%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 581.26 $[M + H]^+$

MW 580.11

[1328]

[1329] 실시예 185: 화합물 70의 제조.



[1330]

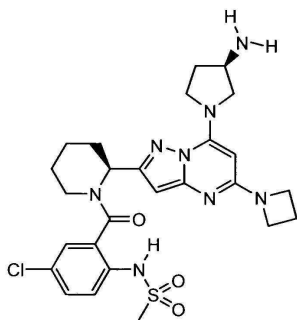
[1331] 중간체 47 (29 mg, 0.04 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 아세트딘 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 70℃로 밤새 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물에 진한 HCl (0.1 mL)을 첨가하고, 70℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응물을 NaHCO₃ (10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% CH₃CN/H₂O)에 의해 정제하여 화합물 70 (6 mg, 24%)을 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 587.20 [M + H]⁺

MW 586.14

[1332]

[1333] 실시예 186: 화합물 71의 제조.



[1334]

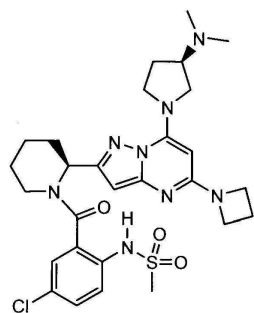
[1335] 중간체 47 및 화합물 70의 합성을 위한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 27% 수율로 제조하였다. 이에 따라, 중간체 33으로부터 출발하여, 중간체 47의 제조에 따라 (R)-(+)-3-(Boc-아미노)피롤리딘을 도입하고, 이어서 화합물 70의 제조에 따라 아세트딘을 도입하여 화합물 71을 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 573.31 [M + H]⁺

MW 572.11

[1336]

[1337] 실시예 187: 화합물 72의 제조.



[1338]

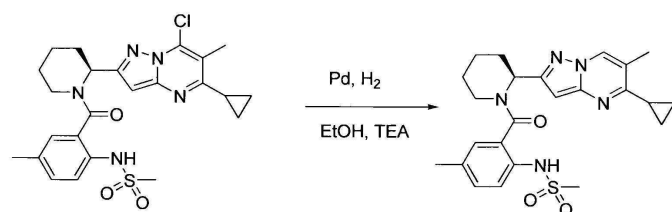
[1339] 중간체 47 및 화합물 70의 합성을 위한 일반적 절차에 따라 표제 화합물을 30% 수율로 제조하였다. 이에 따라, 중간체 33으로부터 출발하여, 중간체 47의 제조에 따라 (R)-(+)-3-(디메틸아미노)피롤리딘을 도입하고, 이어서 화합물 70의 제조에 따라 아세트딘을 도입하여 화합물 72를 수득하였다.

LCMS (*m/z*) 600.92 [M + H]⁺

MW 600.16

[1340]

[1341] 실시예 188: 화합물 73의 제조.



[1342]

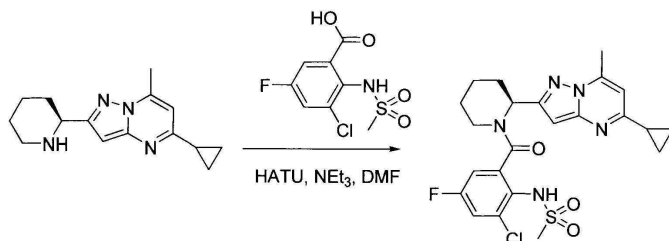
[1343] 중간체 50 (15mg, 0.03 mmol)을 EtOH (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 5% Pd (0.006 mmol) 및 TEA (17 μ l)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 촉매를 여과하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 73 (14 mg, 100%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 467.75 [$M + H$]⁺

MW 466.58

[1344]

[1345] 실시예 189: 화합물 74의 제조.



[1346]

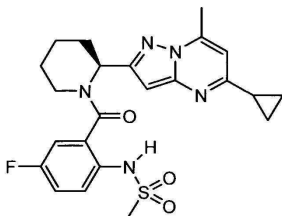
[1347] 중간체 109 (85 mg, 0.32 mmol) 및 HATU (152 mg, 0.4 mmol)를 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 용액에 중간체 26 (50 mg, 0.2 mmol) 및 NEt₃ (50 μ l)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 염수 (10 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 2회 (10 mL) 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 74 (35 mg, 36%)를 수득하였다.

LCMS (m/z) 506.21 [$M + H$]⁺

MW 504.99

[1348]

[1349] 실시예 190: 화합물 75의 제조.



[1350]

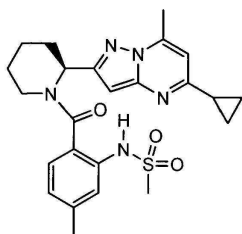
[1351] 화합물 74를 위한 절차에 따라 중간체 26 및 5-플루오로-2-메탄술폰아미도벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 16% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 471.68 [$M + H$]⁺

MW 470.55

[1352]

[1353] 실시예 191: 화합물 76의 제조.



[1354]

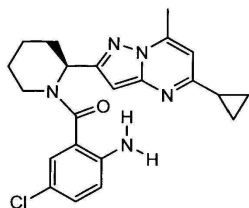
[1355] 화합물 74를 위한 절차에 따라 중간체 26 및 4-메틸-2-메탄술폰아미도벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 32% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 467.82 [$M + H$]⁺

MW 466.58

[1356]

[1357] 실시예 192: 화합물 77의 제조.



[1358]

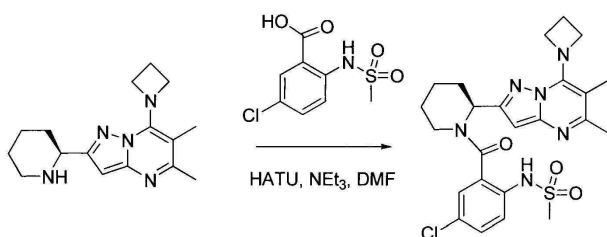
[1359] 화합물 74를 위한 절차에 따라 중간체 26 및 5-클로로-2-아미노벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 68% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 410.10 $[M + H]^+$

MW 408.91

[1360]

[1361] 실시예 193: 화합물 78의 제조.



[1362]

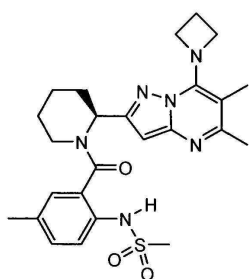
[1363] 5-클로로-2-메탄술폰아미도벤조산 (18 mg, 0.073 mmol) 및 HATU (32 mg, 0.084 mmol)를 DMF (3 ml) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 용액에 중간체 51 (16 mg, 0.056 mmol) 및 NEt_3 (16 μ l)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 염수 (10 ml)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 2회 (10 ml) 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% CH_3CN/H_2O)에 의해 정제하여 화합물 78 (10 mg, 34%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 517.17 $[M + H]^+$

MW 516.04

[1364]

[1365] 실시예 194: 화합물 79의 제조.



[1366]

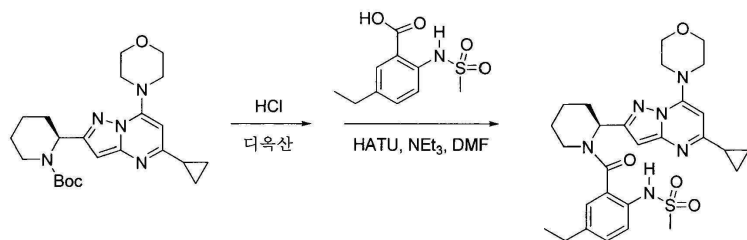
[1367] 화합물 78을 위한 절차에 따라 중간체 51 및 5-메틸-2-메탄술폰아미도벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 39% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 497.28 $[M + H]^+$

MW 496.62

[1368]

[1369] 실시예 195: 화합물 80의 제조.



[1370]

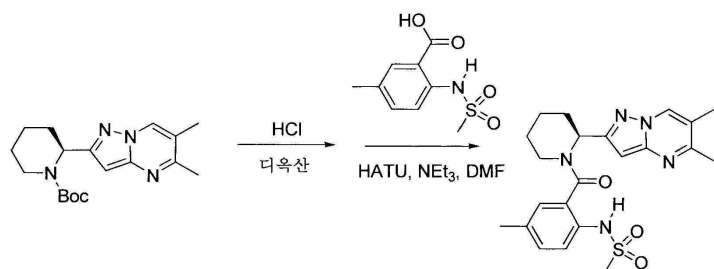
[1371] 중간체 37 (65 mg, 0.13 mmol)을 1,4-디옥산 (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 진한 HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 이어서, 잔류물을 5-에틸-2-메탄술폰아미도벤조산 (47 mg, 0.2 mmol) 및 HATU (95 mg, 0.26 mmol)의 DMF 용액 (3 mL)에 첨가하고, 이어서 Net_3 (50 μl)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 염수 (10 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 2회 (10 mL) 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 80 (39 mg, 46%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 552.94 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

MW 551.69

[1372]

[1373] 실시예 196: 화합물 81의 제조.



[1374]

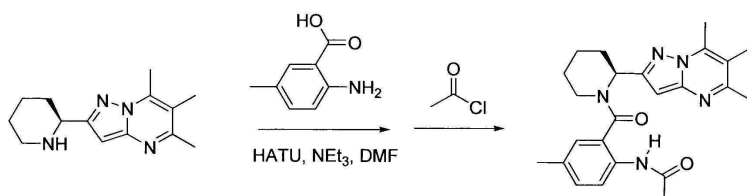
[1375] 중간체 20 (1.08 g, 3.3 mmol)을 1,4-디옥산 (20 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 이어서, 잔류물을 5-메틸-2-메탄술폰아미도벤조산 (1.1 g, 5 mmol) 및 HATU (2.5 g, 6.6 mmol)의 DMF 용액 (20 mL)에 첨가하고, 이어서 NEt_3 (1.4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 염수 (10 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 2회 (10 mL) 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물 81 (652 mg, 45%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 442.16 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

MW 441.55

[1376]

[1377] 실시예 197: 화합물 82의 제조.



[1378]

[1379] 중간체 22를 5-메틸-2-아미노벤조산 (35 mg, 0.19 mmol) 및 HATU (85 mg, 0.22 mmol)의 DMF 용액 (2 mL)에 첨가하고, 이어서 NEt_3 (50 μl)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 카르보네이트 수지 (50 mg)를 첨가하고, 진탕기를 사용하여 밤새 교반하였다. 이어서, 수지를 여과하고, 이 여과물에 아세틸 클로라이드 (50 μl)를 첨가하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)에 의해 정제하여 화합물 82 (54 mg, 59%)를 수득하였다.

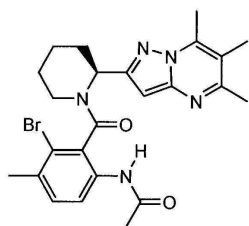
LCMS (m/z) 419.68 [M + H]⁺

MW 418.52

[1380]

실시예 198: 화합물 83의 제조.

[1381]



[1382]

화합물 82를 위한 절차에 따라 중간체 22 및 2-아미노-5-메틸-6-브로모벤조산으로부터 출발하여 표제 화합물을 26% 수율로 제조하였다.

[1383]

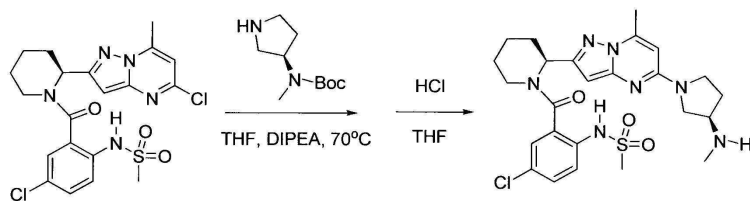
LCMS (m/z) 498.35 [M + H]⁺

MW 497.42

[1384]

실시예 199: 화합물 84의 제조.

[1385]



[1386]

중간체 28 (50 mg, 0.1 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (R)-3-N-Boc-N-메틸아미노-피롤리딘 (200 mg) 및 DIPEA (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 70°C로 가열하였다. 상기 용액에 진한 HCl (0.2 mL)을 첨가하고, 70°C에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% CH₃CN/H₂O)로 정제하여 화합물 84 (20 mg, 35%)를 수득하였다.

[1387]

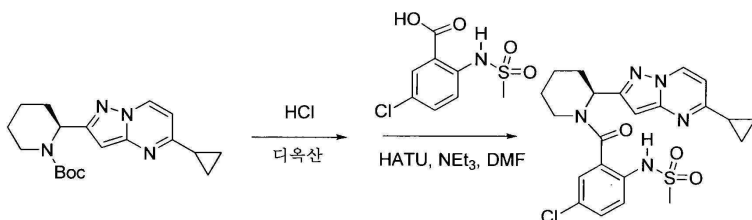
LCMS (m/z) 546.23 [M + H]⁺

MW 545.08

[1388]

실시예 200: 화합물 85의 제조.

[1389]



[1390]

중간체 36 (66 mg, 0.16 mmol)을 1,4-디옥산 (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 진한 HCl (0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 이어서, 잔류물을 5-클로로-2-메탄술폰아미도벤조산 (60 mg, 0.24 mmol) 및 HATU (122mg, 0.32 mmol)의 DMF 용액 (2 mL)에 첨가하고, 이어서 NEt₃ (50 μ l)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 염수 (10 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 2회 (10 mL) 세척한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% CH₃CN/H₂O)로 정제하여 화합물 85 (39 mg, 52%)를 수득하였다.

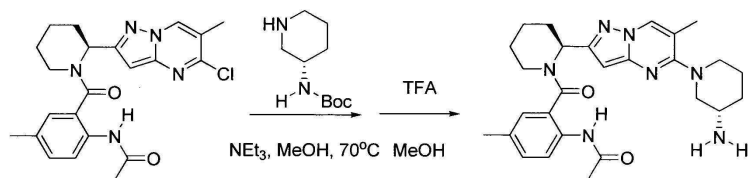
[1391]

LCMS (m/z) 474.12 [M + H]⁺

MW 472.98

[1392]

[1393] 실시예 201: 화합물 86의 제조.



[1394]

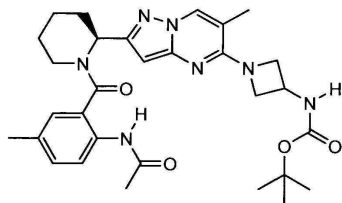
[1395] 중간체 16 (50 mg, 0.11 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (S)-3-(Boc-아미노)피페리딘 (65 mg, 0.33 mmol) 및 NEt_3 (60 μl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 70°C로 가열하였다. 상기 용액에 TFA (0.2 mL)를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여 화합물 86 (10 mg, 18%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 489.98 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

MW 488.61

[1396]

[1397] 실시예 202: 화합물 87의 제조.



[1398]

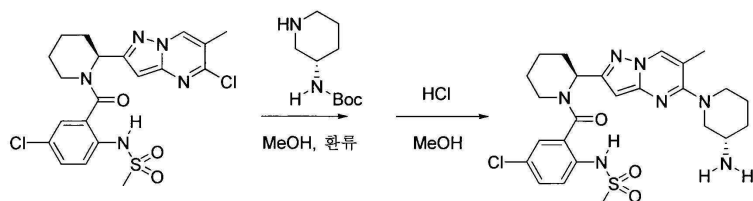
[1399] 실시예 154의 제2 단계의 절차에 따라 중간체 16 및 3-N-Boc-아미노아세트아이드로부터 출발하여 표제 화합물을 56% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 561.92 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

MW 560.68

[1400]

[1401] 실시예 203: 화합물 88의 제조.



[1402]

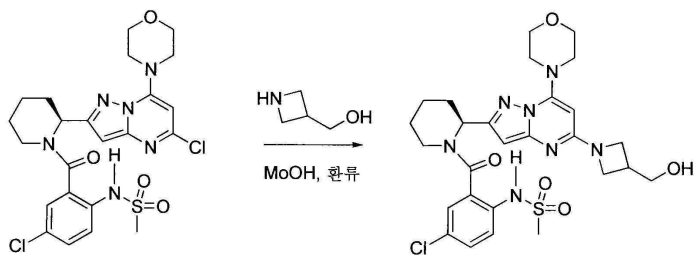
[1403] 중간체 11 (40 mg, 0.083 mmol)을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (S)-3-(Boc-아미노)피페리딘 (166 mg, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류하였다. 상기 용액에 진한 HCl (0.2 mL)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여 화합물 88 (20 mg, 45%)을 수득하였다.

LCMS (m/z) 546.21 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

MW 545.08

[1404]

[1405] 실시예 204: 화합물 89의 제조.



[1406]

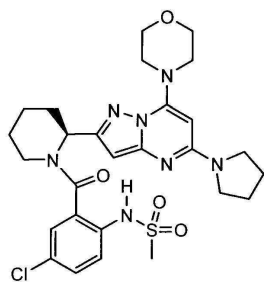
[1407] MeOH (1.00 mL) 중 중간체 32 (10.0 mg, 0.018 mmol)의 용액에 3-히드록시메틸아제티딘 (20 mg, 0.23 mmol) 및 트리에틸아민 (55 μ L, 0.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/H₂O)에 의해 정제하여 화합물 89 (10 mg, 91%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS (m/z) 604.35 [$M + H$]⁺

MW 603.12

[1408]

[1409] 실시예 205: 화합물 90의 제조.



[1410]

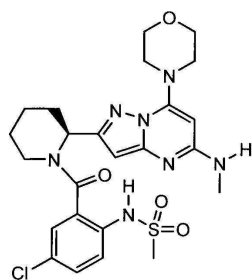
[1411] 화합물 89를 위한 절차에 따라 중간체 32 및 피롤리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 92% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 588.31 [$M + H$]⁺

MW 587.12

[1412]

[1413] 실시예 206: 화합물 91의 제조.



[1414]

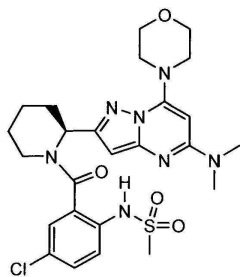
[1415] 화합물 89를 위한 절차에 따라 중간체 32 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물을 31% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 548.16 [$M + H$]⁺

MW 547.06

[1416]

[1417] 실시예 207: 화합물 92의 제조.



[1418]

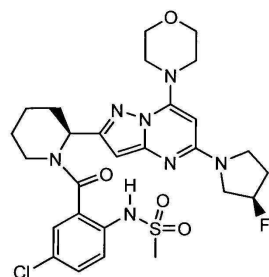
[1419] 화합물 89를 위한 절차에 따라 중간체 32 및 디메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물을 57% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 562.14 $[M + H]^+$

MW 561.08

[1420]

[1421] 실시예 208: 화합물 93의 제조.



[1422]

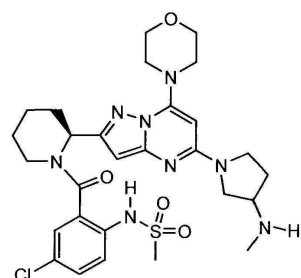
[1423] 화합물 89를 위한 절차에 따라 중간체 32 및 (R)-(-)-3-플루오로피롤리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 50% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 606.21 $[M + H]^+$

MW 605.11

[1424]

[1425] 실시예 209: 화합물 94의 제조.



[1426]

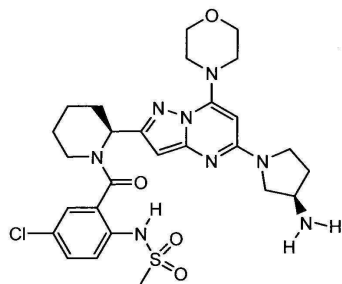
[1427] 화합물 88을 위한 절차에 따라 중간체 32 및 3-N-Boc-3-N-메틸아미노-피롤리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 27% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 617.25 $[M + H]^+$

MW 616.23

[1428]

[1429] 실시예 210: 화합물 95의 제조.



[1430]

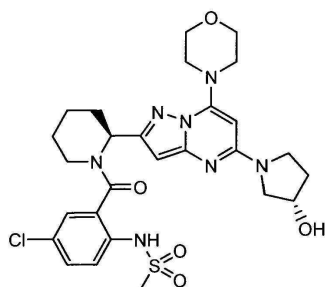
[1431] 화합물 88을 위한 절차에 따라 중간체 32 및 (R)-(-)-3-N-Boc-아미노-피롤리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 21% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 603.21 [M + H]⁺

MW 602.14

[1432]

[1433] 실시예 211: 화합물 96의 제조.



[1434]

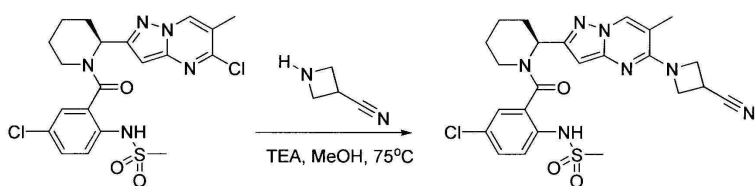
[1435] 화합물 89을 위한 절차에 따라 중간체 32 및 (S)-(-)-3-히드록시피롤리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 50% 수율로 제조하였다.

LCMS (m/z) 604.23 [M + H]⁺

MW 603.12

[1436]

[1437] 실시예 212: 화합물 97의 제조.



[1438]

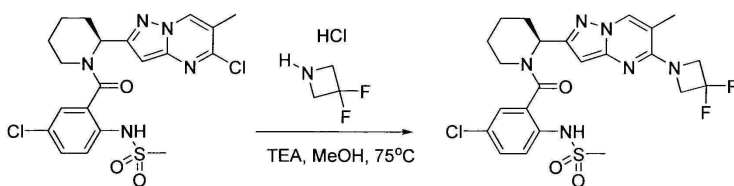
[1439] 실시예 154의 제2 단계의 절차에 따라, 중간체 11 (67 mg, 0.139 mmol) 및 아제티딘-3-카르보니트릴 (57 mg, 0.695 mmol)로 출발하여, 화합물 97 (10 mg, 14%)을 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₆ClN₇O₃S 이론치: 528.15, 실험치: 528.15.

HPLC Tr (min), 순도 %: 6.87, 99%.

[1440]

[1441] 실시예 213: 화합물 98의 제조.



[1442]

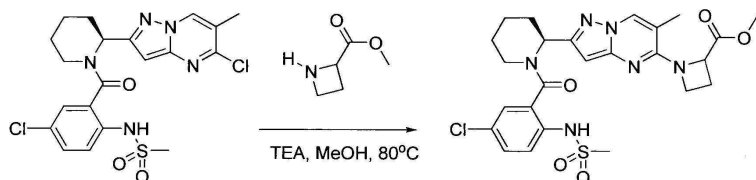
[1443] 실시예 154의 제2 단계의 절차에 따라, 중간체 11 (60 mg, 0.124 mmol) 및 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드 (80 mg, 0.618 mmol)로 출발하여, 화합물 98 (21 mg, 31%)을 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₅ClF₂N₆O₃S 이론치: 539.14. 실측치: 517.06.

HPLC Tr (min), 순도 %: 7.62, 99%.

[1444]

[1445] 실시예 214: 화합물 99의 제조.



[1446]

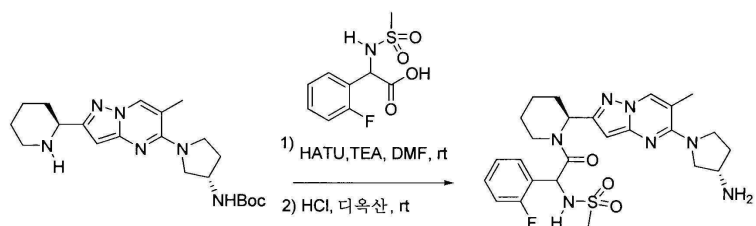
[1447] 실시예 154의 제2 단계의 절차에 따라, 중간체 11 (80 mg, 0.124 mmol) 및 메틸 아제티딘-2-카르복실레이트 (98 mg, 0.646 mmol)로 출발하고, 80°C에서 가열하여, 화합물 99 (38 mg, 40%)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 합성하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₉ClN₆O₅S 이론치: 561.16. 실측치: 561.37.

HPLC Tr (min), 순도 %: 7.04, 86%.

[1448]

[1449] 실시예 215: 화합물 100의 제조.



[1450]

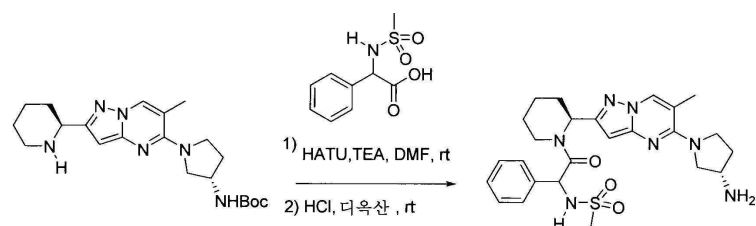
[1451] 화합물 27의 합성에 따라, 중간체 116 (66 mg, 0.27 mmol) 및 중간체 12 (28 mg, 0.07 mmol)로 출발하고, 단계 2에서 HCl로 Boc-탈보호하여, 화합물 100 (2 단계에 걸쳐 10 mg, 25%)을 합성하였다 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₂FN₇O₃S 이론치: 530.23. 실측치: 530.42.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.74, 96%.

[1452]

[1453] 실시예 216: 화합물 101의 제조.



[1454]

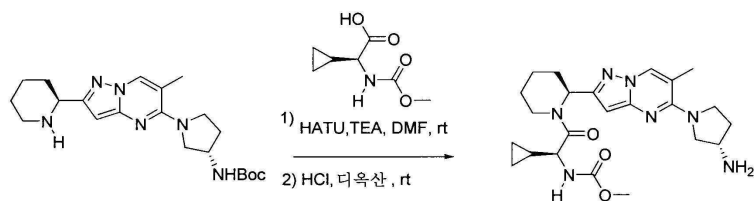
[1455] 화합물 27의 합성에 따라, 2-(메틸술폰아미도)-2-페닐아세트산 (90 mg, 0.39 mmol) 및 중간체 12 (60 mg, 0.15 mmol)로 출발하고, 단계 2에서 HCl로 Boc-탈보호하여, 화합물 101 (2 단계에 걸쳐 8 mg, 10%)을 합성하였다 (부분입체이성질체의 ~1:1 혼합물).

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₃N₇O₃S 이론치: 512.24. 실측치: 512.15.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.72, 97%.

[1456]

[1457] 실시예 217: 화합물 102의 제조.



[1458]

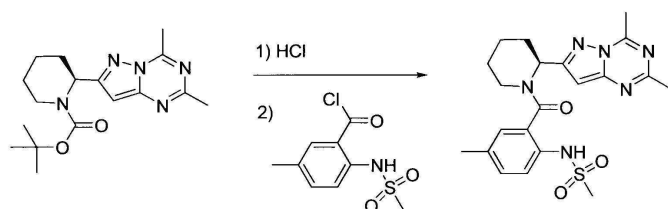
[1459] 화합물 27의 합성에 따라, (S)-2-시클로프로필-2-(메톡시카르보닐아미노)아세트산 (42 mg, 0.243 mmol) 및 중간체 12 (75 mg, 0.188 mmol)로 출발하고, 단계 2에서 HCl로 Boc-탈보호하여, 화합물 102 (2 단계에 걸쳐 18 mg, 20%)를 합성하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{33}N_7O_3$ 이론치: 456.26, 실측치: 546.32.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.36, 99%.

[1460]

[1461] 실시예 218: 화합물 103의 제조.



[1462]

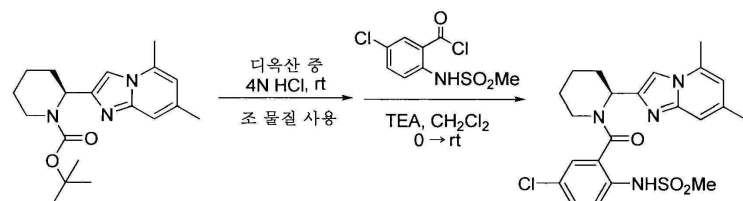
[1463] 중간체 56 (16 mg, 0.048 mmol)을 메탄올 (1 mL) 중에 용해시켰다. HCl (디옥산 중 4N, 1 mL, 4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후에, 잔류물을 무수 DCM (2 mL) 및 TEA (0.020 mL, 0.144 mmol)와 혼합하고, 중간체 102 (12 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, 트리에틸아민을 첨가하였다 (0.020 mL, 0.144 mmol). 30분 후에, 추가의 메탄올을 첨가한 다음, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 정제용 HPLC (물 중 5-95% 아세토니트릴)를 통해 정제하여 화합물 103 (12 mg, 56%)을 수득하였다.

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.40-7.25 (m, 3H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 2.95 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 5H), 2.11 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 443.2 $[M+H]^+$

[1464]

[1465] 실시예 219: 화합물 104의 제조.



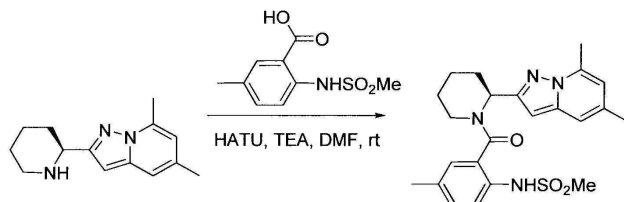
[1466]

[1467] 디옥산 (4N, 0.25 mL, 1.0 mmol) 중 염화수소의 용액을 디옥산 1 mL 중 중간체 59 (5.8 mg, 0.0176 mmol)의 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, LC/MS은 Boc 기의 완전한 제거를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 2시간 동안 건조시켰다. 무수 CH_2Cl_2 2 mL 중에 용해된 생성된 잔류물의 용액에 중간체 120 (5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조일 클로라이드) (5.1 mg, 0.020 mmol)을 첨가하였다. $0^\circ C$ 로 냉각시킨 후에, 트리에틸아민 (7.0 μL , 0.049 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 104 (3 mg, 37%)를 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$ 이론치: 461.13. 실측치: 461.31.
 1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.71-1.45 (m, 4H).
 HPLC Tr (min), 순도 %: 5.15, 99%

[1468]

[1469] 실시예 220: 화합물 105의 제조.



[1470]

[1471] HATU (0.225 mg, 1.49 mmol)를 DMF (2 mL) 중 5-메틸-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (0.15 g, 0.65 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 중간체 63 (0.125 g, 0.54 mmol)을 DMF (2mL) 중 용해시키고, 트리에틸아민 (0.1 mL, 9.88 mmol)을 첨가하였다. 여기에 5-메틸-2-(메틸술폰아미도)벤조산 및 HATU의 DMF 용액을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeCN/물 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (5-95% H_2O /MeCN, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 화합물 105를 무색 분말 (0.134 g, 57%)로서 수득하였다.

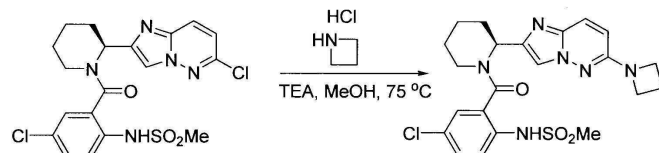
1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.95 (s, 1 H), 7.31-7.19 (m, 3 H), 6.61 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 4.90 (s, 0.5 H), 4.46 (s, 0.5 H), 4.22-3.33 (m, 3 H), 3.18 (m, 0.5 H), 3.04 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.19-1.29 (4 H)

LCMS m/z $[M+H]^+$ 441.14

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.48, 98%

[1472]

[1473] 실시예 221: 화합물 106의 제조.



[1474]

[1475] 트리에틸아민 (0.050 mL, 0.363 mmol)을 무수 메탄올 2 mL 중 중간체 65 (11.2 mg, 0.024 mmol) 및 아세트딘 히드로클로라이드 (14 mg, 0.150 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 106 (5.8 mg, 40%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

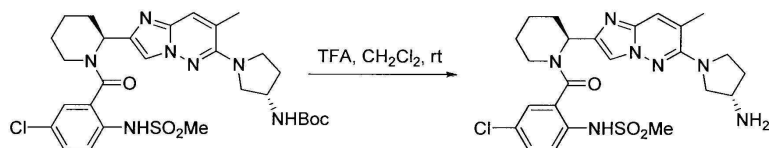
LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}ClN_6O_3S$ 이론치: 489.14. 실측치: 489.05.

1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 7.55-7.36 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.74-1.41 (m, 4H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 5.49, 85%

[1476]

[1477] 실시예 222: 화합물 107의 제조.



[1478]

[1479] 트리플루오로아세트산 (0.45 mL, 5.78 mmol)을 디클로로메탄 6 mL 중 중간체 68 (65 mg, 0.10 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 150분 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 24시간 동안 건조시켜 화합물 107 (66 mg, 99%)을 갈색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

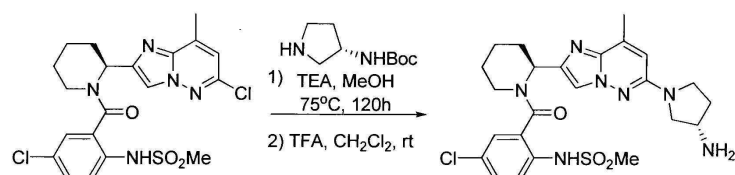
LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S 이론치: 532.18. 실측치: 532.01.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.1 (s, 1H), 8.05 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.40 (m, 3H), 5.99 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.30-3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37-2.17 (m, 3H), 2.04-1.82 (m, 3H), 1.71-1.21 (m, 5H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.37, 97%

[1480]

[1481] 실시예 223: 화합물 108의 제조.



[1482]

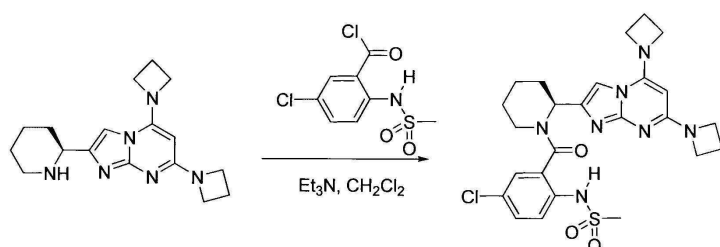
[1483] 메탄올 2.5 mL 중 중간체 72 (5.8 mg, 0.012 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (73 mg, 0.28 mmol) 및 트리ethyl아민 (0.030 mL, 0.21 mmol)의 혼합물을 75°C에서 120시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 중간체 72로부터 분리할 수 없는 목적 생성물로의 ~12% 전환율을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 CH₂Cl₂ 2 mL 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.100 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 108 (0.8 mg, 10%)을 황색 필름 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₀ClN₇O₃S 이론치: 532.18. 실측치: 532.02.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.33, 99%

[1484]

[1485] 실시예 224: 화합물 109의 제조.



[1486]

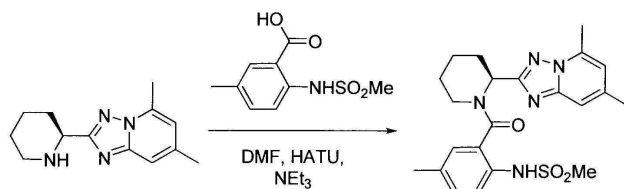
[1487] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 중간체 77 (20 mg, 0.06 mmol) 및 트리ethyl아민 (25 μl, 0.18 mmol)의 용액에 중간체 120 (5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조일 클로라이드) (16 mg, 0.06 mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 SiO₂ 칼럼 크로마토그래피 (4 g SiO₂ 콤비플래쉬 HP 골드 칼럼, 0-100% 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 직접 정제하여 화합물 109 (8.2 mg, 25%)를 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.53–7.47 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.39–4.25 (m, 5H), 4.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.47 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.39 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05–1.87 (m, 1H), 1.78–1.53 (m, 3H), 1.46–1.24 (m, 4H)
HPLC *t*_R (min), 순도 %: 3.55, 85%.
LCMS (ESI) *m/z* 545.19 [M + H]⁺, *t*_R = 1.97 min.
*R*_f = 0.50 (5% 메탄올/디클로로메탄).

[1488]

[1489]

실시예 225: 화합물 110의 제조.



[1490]

[1491]

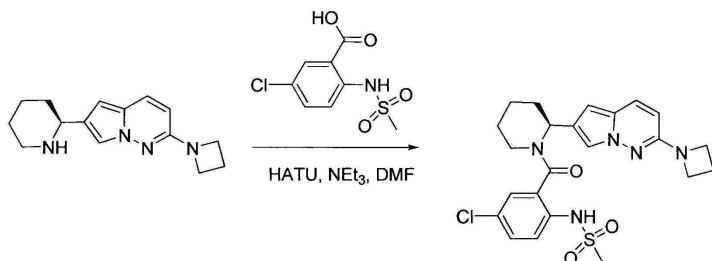
HATU (23 mg, 0.06 mmol) 및 5-메틸-2-(메틸술폰아미드)벤조산 (11 mg, 0.05 mmol)을 무수 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 중간체 80 (7 mg, 0.03 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (물 중 0–100% 아세토니트릴)로 정제하여 화합물 110 (2 mg, 15%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.61 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.34 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.22–7.19 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 2.89–2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (bs, 1H), 1.67–1.64 (m, 3H), 1.46 (bs, 2H), 1.19 (s, 3H).
LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₂H₂₇N₅O₃S 이론치: 442.55. 실험치: 442.13
HPLC Tr (min), 순도 %: 3.35, 98%

[1492]

[1493]

실시예 226: 화합물 111의 제조.



[1494]

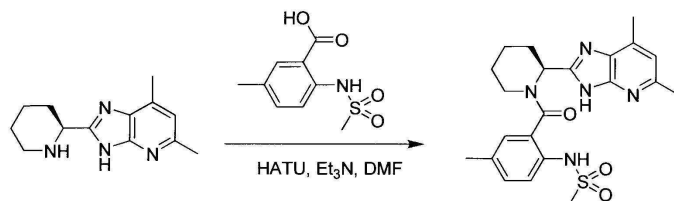
[1495]

HATU (9.5 mg, 0.038 mmol) 및 5-클로로-2-(메틸술폰아미드)벤조산 (7.8 mg, 0.03 mmol)을 무수 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 중간체 83 (5 mg, 0.019 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.718 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 중 0–100% 아세토니트릴)로 정제하여 화합물 111 (3 mg, 32%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.96–2.95 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (quintet, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.59–1.48 (m, 4H)
LCMS *m/z* [M+H]⁺ C₂₃H₂₆ClN₅O₃S 이론치: 488.00. 실험치: 488.00
HPLC Tr (min), 순도 %: 2.32, 98%.

[1496]

[1497] 실시예 227: 화합물 112의 제조.



[1498]

[1499] HATU (32 mg, 0.084 mmol) 및 5-메틸-2-(메틸술폰아미드)벤조산 (15.5 mg, 0.068 mmol)을 무수 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 1시간 동안의 활성화 후에, 중간체 85 (15 mg, 0.056 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.718 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 화합물 112 (16 mg, 57%)를 수득하였다.

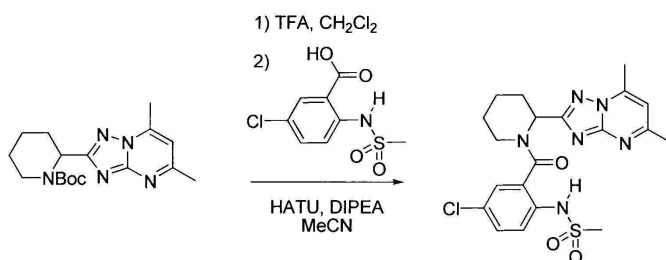
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.55 (bs, 2H).

LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 이론치: 442.18.실측치: 442.12

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.26, 98%.

[1500]

[1501] 실시예 228: 화합물 113의 제조.



[1502]

[1503] 디클로로메탄 (2 mL) 중 중간체 86 (67 mg, 0.20 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 후에, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 5-클로로-2-(메틸술폰아미도)벤조산 (54.9 mg, 0.22 mmol), HATU (83.7 mg, 0.22 mmol)에 이어서 아세토니트릴 (1 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (139 μL , 0.80 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 포화 염화나트륨 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (5-100% MeCN/ H_2O , 0.1% 트리플루오로아세트산 개질제)에 의해 정제하여 화합물 113 (25.8 mg, 28%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m/z 463.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$, t_R = 2.35 min.

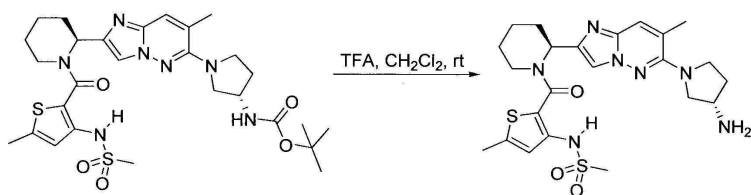
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.71-7.32 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.59-3.37 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.84-1.37 (m, 5H).

HPLC t_R (min), 순도 %: 4.03, 95%.

R_f = 0.55 (에틸 아세테이트).

[1504]

[1505] 실시예 229: 화합물 114의 제조.



[1506]

[1507] 화합물 107의 합성을 위한 절차를 따르지만 중간체 88 (21 mg, 0.034 mmol)로 출발하여, 화합물 114 (20 mg, 99%)를 담황색 필름 트리플루오로아세트산 염으로서 회수하였다.

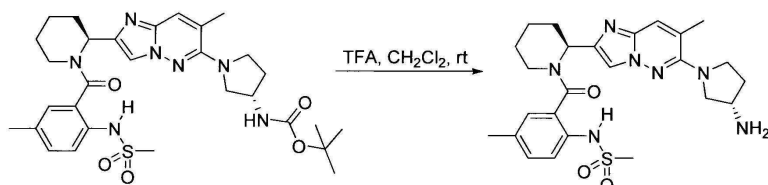
LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{31}N_7O_3S_2$ 이론치: 518.19. 실측치: 518.19.

1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.4 (s, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.51 (br s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.38 (m, 3H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.36, 98%

[1508]

[1509] 실시예 230: 화합물 115의 제조.



[1510]

[1511] 화합물 107의 합성을 위한 절차를 따르지만 중간체 117 (30 mg, 0.049 mmol)로 출발하여, 화합물 115 (27 mg, 88%)를 담황갈색 필름 트리플루오로아세트산 염으로서 회수하였다.

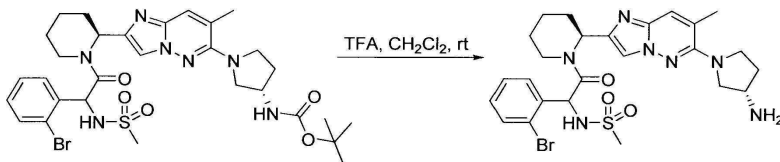
LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{33}N_7O_3S$ 이론치: 512.24. 실측치: 512.27.

1H -NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41-7.22 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.58-2.32 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.30, 94%

[1512]

[1513] 실시예 231: 화합물 116의 제조.



[1514]

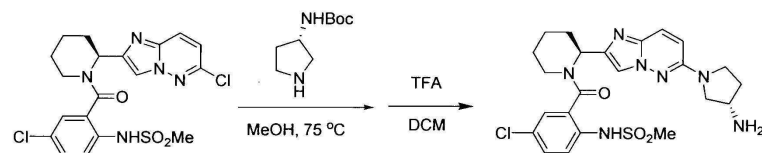
[1515] 화합물 107을 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 중간체 89 (11 mg, 0.049 mmol)로 출발하여, 화합물 116 (10.6 mg, 94%)를 담황색 필름 트리플루오로아세트산 염으로서 회수하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}BrN_7O_3S$ 이론치: 590.15. 실측치: 590.48.

HPLC Tr (min), 순도 %: 4.84, 95%

[1516]

[1517] 실시예 232: 화합물 117의 제조.

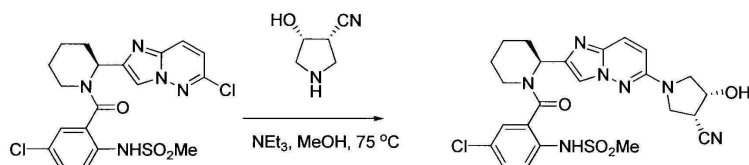


[1518]

[1519] 중간체 65 (20 mg, 0.043 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (240 mg, 1.29 mmol)를 무수 메탄올 2 mL 중에서 혼합하였다. 혼합물을 75°C에서 3일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.1 mL, 1.30 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세트ونی트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 117 (10 mg, 45%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}ClN_7O_3S$ 이론치: 518.17. 실측치: 518.22.
 1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.91 (bs, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 2H), 1.89 (bs, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 2H).
 HPLC Tr (min), 순도 %: 2.26, 85%

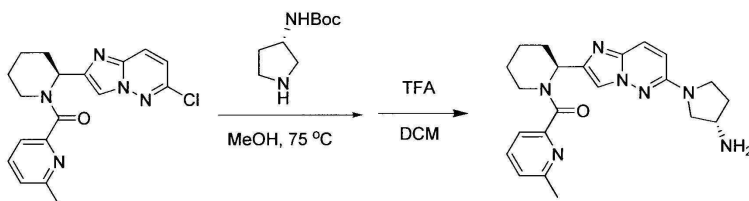
실시예 233: 화합물 118의 제조.



중간체 65 (20 mg, 0.043 mmol) 및 (3S,4R)-4-히드록시피롤리딘-3-카르보닐트릴 (120 mg, 1.08 mmol)을 무수 메탄올 2 mL 중에서 혼합하였다. 이 혼합물에 트리에틸아민 (0.12 mL, 0.868 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 75°C에서 5일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 118 (10 mg, 45%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{26}ClN_7O_4S$ 이론치: 544.15. 실측치: 544.21.
 1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 4H), 3.61-3.45 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 1.81 (bs, 2H), 1.66 (bs, 3H).
 HPLC Tr (min), 순도 %: 2.07, 90%

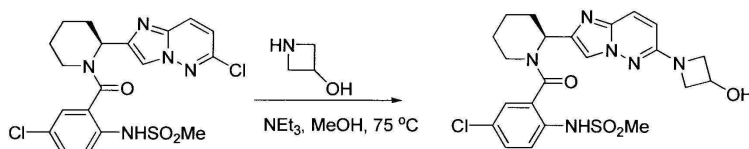
실시예 234: 화합물 119의 제조.



중간체 91 (12 mg, 0.034 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (375 mg, 2.04 mmol)를 무수 메탄올 2 mL 중에서 혼합하였다. 혼합물을 75°C에서 5일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.1 mL, 1.30 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 119 (8 mg, 56%)를 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

LCMS m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{27}N_7O$ 이론치: 406.23. 실측치: 406.30.
 1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.31 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.61-7.30 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.55-2.42 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H).
 HPLC Tr (min), 순도 %: 1.52, 90%

실시예 235: 화합물 120의 제조.



[1531] 중간체 65 (20 mg, 0.043 mmol) 및 3-히드록시아세티딘 (46 mg, 0.43 mmol)을 무수 메탄올 2 mL 중에서 혼합하였다. 이 용액에 tri에틸아민 (0.24 mL, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 2일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 120 (7 mg, 47%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

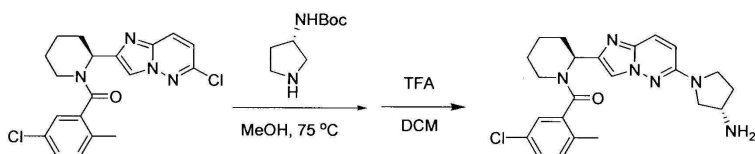
LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₅ClN₆O₄S 이론치: 505.13. 실측치: 505.19.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.76-7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.59-6.50 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.43-2.16 (m, 2H), 1.94-1.44 (m, 6H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.02, 95%

[1532]

[1533] 실시예 236: 화합물 121의 제조.



[1534]

[1535] 중간체 92 (14 mg, 0.036 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (375 mg, 2.04 mmol)를 무수 메탄올 2 mL 중에서 혼합하였다. 혼합물을 75°C에서 5일 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.1 mL, 1.30 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중 15-100% 아세토니트릴 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))에 의해 정제하여, 동결건조 후에 화합물 121 (12 mg, 73%)을 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

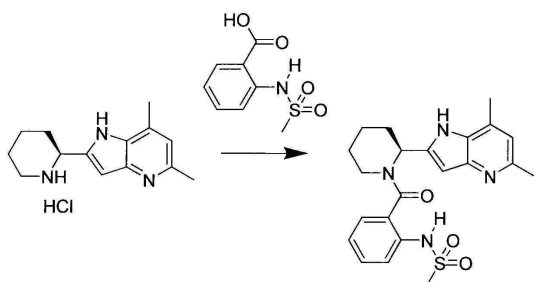
LCMS m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₇ClN₆O 이론치: 439.19. 실측치: 439.30.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.90-7.61 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 3H), 7.02-6.10 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.78-3.59 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 6H).

HPLC Tr (min), 순도 %: 1.71, 90%

[1536]

[1537] 실시예 237: 화합물 122의 제조.



[1538]

[1539] PyBOP (223 mg, 0.78 mmol)를 DMF 2 mL 중 2-(메틸술폰아미도)벤조산 (150 mg, 0.69 mmol)의 현탁액에 실온에서 첨가하였다. 30분 후에, 중간체 94 (150 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고, pH가 >9가 될 때까지 tri에틸아민을 첨가하였다. 질소 하에 3시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN/물 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (5-95% H₂O/MeCN, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 화합물 122 (154 mg, 54%)를 무색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.07 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.31 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08-1.53 (m, 6H).

LCMS m/z [M+H]⁺ 441.12

HPLC Tr (min), 순도 %: 2.11, 98%

[1540]

- [1541] 항바이러스 활성
- [1542] 본 발명의 또 다른 측면은 바이러스 감염의 억제가 필요한 것으로 추정되는 샘플 또는 대상체를 본 발명의 조성물로 처리하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [1543] 본 발명의 문맥 내에서, 바이러스를 함유하는 것으로 추정되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 객담, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 식품, 물 또는 공기 샘플; 생물산물 샘플, 예컨대 세포, 특히 목적 당단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로, 상기 샘플은 바이러스 감염을 유도하는 유기체, 빈번하게는 병원성 유기체, 예컨대 종양 바이러스를 함유하는 것으로 추정될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매\물 혼합물을 비롯한 임의의 배지 중에 함유될 수 있다. 샘플은 살아있는 유기체, 예컨대 인간, 및 인공 물질, 예컨대 세포 배양물을 포함한다.
- [1544] 원하는 경우에, 조성물의 적용 후에 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성을 임의의 방법, 예컨대 이러한 활성을 검출하는 직접 및 간접 방법에 의해 관찰할 수 있다. 이러한 활성을 결정하는 정량적, 정성적 및 반-정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로, 상기 기재된 스크리닝 방법 중 하나가 적용되지만, 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관찰과 같은 임의의 다른 방법이 또한 적용가능하다.
- [1545] 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 공지된 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 화합물의 항바이러스 활성은 하기 일반적 프로토콜을 사용하여 측정할 수 있다.
- [1546] 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 항바이러스 활성 및 세포독성 검정
- [1547] 항-RSV 활성
- [1548] RSV에 대한 항바이러스 활성은 Hep2 세포에서 시험관내 세포보호 검정을 사용하여 결정하였다. 본 검정에서, 바이러스 복제를 억제하는 화합물은 바이러스-유도된 세포 사멸에 대한 세포보호 효과를 나타내었으며, 세포 생존 시약을 사용하여 이를 정량화하였다. 사용된 방법은 공개 문헌 (문헌 [Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53])에 이전에 기재된 방법과 유사하였다.
- [1549] Hep2 세포는 ATCC (버지니아주 마나사스)로부터 입수하였고, 이를 10% 태아 소 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 MEM 배지 중에서 유지하였다. 세포를 1주일에 2회 계대배양하였고, 전면생장 하위 단계로 유지하였다. RSV 균주 A2의 상업용 원액 (어드밴스드 바이오테크놀로지스(Advanced Biotechnologies), 메릴랜드주 컬럼비아)을 화합물 시험 전에 적정하여, Hep2 세포에서 원하는 세포병변 효과를 생성하는 바이러스 원액의 적절한 희석을 결정하였다.
- [1550] 항바이러스 시험을 위해, Hep2 세포를 검정 24시간 전에 3,000개 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 개별 96-웰 플레이트 상에서, 시험할 화합물을 세포 배양 배지 중에 연속 희석하였다. 각각의 시험 화합물에 대해 3배 연속 희석 증분으로 8개의 농도를 제조하고, 시딩된 Hep2 세포가 있는 플레이트 상에 100 μ L/웰의 각 희석물을 2별로 옮겼다. 후속적으로, 적정에 의해 상기에서 결정된 바이러스 원액의 적절한 희석물을 세포 배양 배지 중에서 제조하고, 100 μ L/웰을 세포 및 연속 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포 웰 3개 및 미감염 세포 웰 3개를 포함하였다. RSV로 감염시킨 후에, 시험 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, RSV-유도된 세포병변 효과를 셀 타이터글로(Cell TiterGlo) 시약 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨)에 이어서 발광 판독을 사용하여 결정하였다. 억제 백분율은 0% 및 100% 억제 대조군에 대해서 각각의 시험 농도에 대해 계산하였고, 각각의 화합물에 대한 EC50 값은 RSV-유도된 세포병변 효과를 50% 억제하는 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다. 리바비린 (시그마(Sigma)로부터 구입, 미주리주 세인트 루이스)을 항바이러스 활성에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.
- [1551] 또한, 384웰 포맷을 사용하여 Hep2 세포에서 RSV에 대한 항바이러스 활성에 대해 화합물을 시험하였다. 자동화를 통한 3배 증분의 10-단계 연속 희석을 사용하여 화합물을 DMSO 중에 각각 4별 인접 복제로 희석하였다. 희석 플레이트당 8종의 화합물을 시험하였다. 이어서, 희석된 화합물 0.4 μ L를 배지 (글루타민, 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 미디어테크 인크.(Mediatech Inc.) MEM) 20 μ L를 함유하는 384-웰 플레이트 (덜가 264616을 포함하는 눈크(Nunc) 142761 또는 164730) 내로 바이오맥(Biomex)을 통해 스탬핑하였다. DMSO 및 적합한 양성 대조군 화합물, 예컨대 80 μ M GS-329467 또는 10 μ M 427346을 각각 100% 및 0% 세포 사멸 대조군으로 사용하였다.

[1552] Hep2 세포 (1.0×10^5 개 세포/ml)를 샘플 플레이트의 개수를 초과하는, 적어도 40 ml의 배치로 상기와 같이 제조하고 (플레이트당 8 ml 세포 믹스), 판매처 공급된 (ABI) RSV 균주 A2로 감염시켜, 1:1000 (바이러스:세포 #) 또는 1:3000 (바이러스 부피:세포 부피)의 MOI에 도달하도록 하였다. 바이러스의 첨가 직후에, RSV 감염된 Hep2 세포 현탁액을 각각의 스탬핑된 384-웰 플레이트에 유플로우(uFlow) 분배기를 사용하여 웰당 20 μ l로 첨가하여, 각각 2000개의 감염 세포를 갖는 40 μ L/웰의 최종 부피를 제공하였다. 이어서, 상기 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 5일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 상기 플레이트를 생물안전 작업대 후드에서 1.5 시간 동안 실온으로 평형화시키고, 셀-타이터 글로 생존 시약 (프로메가) 40 μ L를 각 웰에 유플로우를 통해 첨가하였다. 10-20분 인큐베이션 후에, 엔비전(EnVision) 또는 빅터(Victor) 발광 플레이트 판독기 (퍼킨-엘머 (Perkin-Elmer))를 사용하여 플레이트를 판독하였다. 이어서, 데이터를 RSV 세포 감염성 및 8-플레이트 EC50-Hep2-384 또는 8-플레이트 EC50-Hep2-엔비전 프로토콜 하의 생물정보학 포털 상에 업로드하고 분석하였다.

[1553] 김정에서 생성된 다중 지점 데이터를 파이프라인 파일럿(Pipeline Pilot) (엑셀리스, 인크.(Accelrys, Inc.), 버전 7.0)을 사용하여 분석함으로써, 4-파라미터 곡선에 대한 최소 제곱 적합도를 기초로 용량 반응 곡선을 생성하였다. 이어서, 곡선에 대해 생성된 식을 사용하여, 주어진 농도에서의 억제 %를 계산하였다. 이어서, 표에 보고된 억제 %를 각각 0% 및 100%에 대한 곡선 억제 % 값의 하위값 및 상위값의 정규화를 기초로 조정하였다.

[1554] RSV-유도된 세포병변 효과에 대한, 본원에 개시된 화합물의 대표적인 활성을 하기 표에 제시하였다.

화합물 화학식	0.5 μ M에서의 억제 퍼센트
1	95
2	97
3	100
4	100
5	100
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100
11	100
12	100
13	98
14	97

[1555]

15	92
16	100
17	96
18	100
19	100
20	100
21	100
22	100
23	100
24	91
25	97
26	97
27	100
28	100
29	90
30	91
31	86
32	85
33	100
34	100
35	100
36	100
37	100
38	100
39	99
40	100
41	100
42	100
43	100
44	100
45	100
46	97
47	99
48	93
49	94
50	100
51	100
52	99
53	99
54	98
55	98
56	93
57	93

[1556]

58	89
59	92
60	87
61	100
62	100
63	100
64	100
65	100
66	100
67	99
68	100
69	99
70	100
71	100
72	100
73	100
74	97
75	100
76	99
77	94
78	99
79	100
80	99
81	100
82	97
83	100
84	95
85	86
86	84
87	89
88	89
89	90
90	100
91	91
92	98
93	56
94	89
95	99
96	90
97	97
98	100
99	100
100	100

[1557]

101	100
102	99
103	27
104	3
105	96
106	100
107	100
108	100
109	64
110	60
111	56
112	5
113	16
114	100
115	100
116	100
117	100
118	100
119	83
120	100
121	100
122	15

[1558]

[1559]

세포독성

[1560]

시험 화합물의 세포독성은 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 바와 유사한 방식 (문헌 [Cihlar et al.,

Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65.]으로 세포 생존 시약을 사용하여, 항바이러스 활성과 병행하여 미감염 Hep2 세포에서 결정하였다. 세포를 RSV로 감염시키지 않은 것을 제외하고는 항바이러스 활성의 결정과 동일한 프로토콜을 화합물 세포독성의 측정에 사용하였다. 대신, 바이러스가 없는 새로운 세포 배양 배지 (100 μ L/웰)를 세포 및 사전희석된 화합물을 포함하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 이어서, 세포를 4일 동안 인큐베이션하고, 이어서 셀타이터 글로 시약 및 발광 판독을 사용하여 세포 생존율을 시험하였다. 미처리 세포, 및 50 μ g/ml 퓨로마이신 (시그마, 미주리주 세인트 루이스)으로 처리한 세포를 각각 100% 및 0% 세포 생존율 대조군으로서 사용하였다. 세포 생존율 퍼센트는 0% 및 100% 대조군에 대해서 각각의 시험 화합물에 대해 계산하였고, CC50 값은 세포 생존율을 50% 감소시키는 화합물 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[1561] 384웰 포맷을 사용하여 Hep2 세포에서 화합물 세포독성을 시험하기 위해, 자동화를 통한 3배 증분의 10-단계 연속 희석을 사용하여 화합물을 DMSO 중에 각각 4벌 인접 복제로 희석하였다. 희석 플레이트당 8종의 화합물을 시험하였다. 이어서, 희석된 화합물 0.4 μ L를 배지 (글루타민, 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 미디어테크 인크. MEM) 20 μ L를 함유하는 384-웰 플레이트 (덜개 264616을 포함하는 눈크 142761 또는 164730) 내로 바이오맥을 통해 스탬핑하였다. 50 μ g/mL 퓨로마이신 및 DMSO를 각각 100% 및 0% 세포독성 대조군으로 사용하였다.

[1562] Hep2 세포 (1.0×10^5 개 세포/ml)를 각각의 스탬핑된 플레이트에 웰당 20 μ L로 첨가하여 총 2000개 세포/웰 및 최종 부피 40 μ L/웰을 제공하였다. 통상적으로, 세포는 샘플 플레이트의 개수를 초과하는, 1.0×10^5 개 세포/ml로 사전희석된 배지였고, 유플로우 분배기를 사용하여 이를 각각의 검정 플레이트 내에 웰당 20 μ L로 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 플레이트를 생물안전 작업대 후드에서 1.5시간 동안 실온으로 평형화시키고, 셀-타이터 글로 생존 시약 (프로메가) 40 μ L를 각 웰에 유플로우를 통해 첨가하였다. 10-20분 인큐베이션 후에, 엔비전 또는 빅터 발광 플레이트 판독기 (퍼킨-엘머)를 사용하여 플레이트를 판독하였다. 이어서, 데이터를 8-플레이트 CC50-Hep2 또는 8-플레이트 CC50-Hep2 엔비전 프로토콜을 사용하는 세포독성 검정 하의 생물정보학 포털 (파이프라인 파일럿) 상에 업로드하고 분석하였다.

[1563] 상기 본원에 인용된 모든 공개물, 특허 및 특허 문헌은 개별적으로 참조로 포함된 것과 마찬가지로 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 다양한 특성의 바람직한 실시양태 및 기술과 관련하여 기재되었다. 그러나, 당업자는 본 발명의 취지 및 범위 내에 있는 한, 다수의 변경 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.