



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월05일
(11) 등록번호 10-2286860
(24) 등록일자 2021년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 237/24 (2006.01) A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/08 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 237/24 (2013.01)
A61K 31/50 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7008927

(22) 출원일자(국제) 2014년09월10일

심사청구일자 2019년09월05일

(85) 번역문제출일자 2016년04월05일

(65) 공개번호 10-2016-0052683

(43) 공개일자 2016년05월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/055018

(87) 국제공개번호 WO 2015/038660

국제공개일자 2015년03월19일

(30) 우선권주장

61/877,171 2013년09월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02011120153 A1

US20090281107 A1

US20120222251 A1

(73) 특허권자

얀센 바이오파마, 인코퍼레이티드.

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 그랜드 애비뉴 2층 260-이

(72) 발명자

베이젤만, 레오니드

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 260

헨드릭스, 로버트, 덴

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 260

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 66 항

심사관 : 신창훈

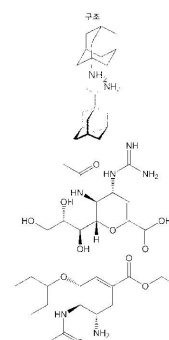
(54) 발명의 명칭 피리다지는 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

피리다지는 화합물, 하나 이상의 피리다지는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물을 합성하는 방법이 본원에서 개시되어 있다. 오르토믹소바이러스 감염을 포함하는 질환 및/또는 병태를 피리다지는 화합물로 완화 및/또는 치료하는 방법이 또한 본원에서 개시되어 있다. 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염의 예는 인플루엔자 감염을 포함한다.

대표도

명칭 또는 CAS 번호	3D/2D 명칭
아민타딘	아미다민-3-아민
리만타딘	(R)-3-(4-(4-아미노페닐)페닐)아민
지니미비르	25,38,45-4-구아니디노-3,4-프로프-1-엔-2-일 이미노-2-(1,8,20-1,2,3-트리아지올로(4-프로필)-4-부-2-아미노) 2H-피리다진-5-카복실산
오셀타미비르	에틸 (R)-4R,5S-5-에티노-4-아세트아미노-3-((에탄-3-일옥시)사이클로헥스-1-엔-1-카복실레이트



(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/08 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 403/08 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

(72) 발명자

스토이체바, 안티샤, 디미트로바

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 260

드발, 제롬

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 260

스티븐스, 사라, 캐더린

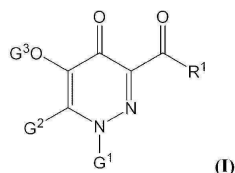
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 세컨드 플로어 이스트 그랜드 애비뉴 260

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

G^1 은 R^4 및 R^5 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G^2 는 수소, 할로젠, $-CN$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CH_2OH$, $-CH(Y^1)(OH)$ 또는 $-C(O)Y^1$ 이고;

G^3 은 수소, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)OY^2$, $-(CHCH_3)-OC(O)Y^2$, 및 $-(CHCH_3)-OC(O)OY^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴이고;

R^1 은 OR^6 , NH_2 , 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 일치환 아미노, 임의로 치환된 이치환 아미노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 N-설포아미도 및 임의로 치환된 알콕시아민으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^1 은 R^{10} 이고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 또는 임의로 치환된 C-아미도이고;

R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하거나, 또는

R^2 및 R^3 은 함께 $=O$ 를 형성하고;

R^4 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^4 는 $A^1 A^4 B^4$ 이고, 여기서 A^1 은 CH 또는 N이고; R^{A^4} 및 R^{B^4} 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 페닐이고;

R^5 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

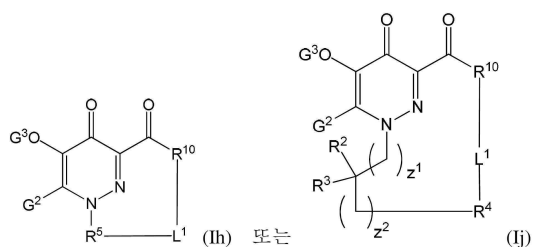
R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^7$ 및 $-C(O)NR^8R^9$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 및 R^9 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^8 및 R^9 는 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

여기서 R^1 이 R^{10} 이면, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (Ih) 또는 (Ij)의 구조를 갖고:



여기서 R^{10} , L^1 및 R^4 함유 고리는 11- 내지 20-원 고리이고, R^{10} , L^1 및 R^5 함유 고리는 11- 내지 20-원 고리이며;

R^{10} 은 임의로 치환된 $-CH_2-$, 임의로 치환된 $-CH=CH-$, O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 이고;

R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

L^1 은 $-L^2-$ 또는 $-L^3-L^4-L^5-$ 이고;

L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로알케닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^3 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이고;

L^4 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 이고;

L^5 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 또는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이고;

Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

G^2 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

G^3 은 수소, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)Y^2$, $-(CH_2)-OC(O)OY^2$, $-(CHCH_3)-OC(O)Y^2$, 및 $-(CHCH_3)-OC(O)OY^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y^2 는 C_{1-6} 알킬이고;

R^1 은 OR^6 , NH_2 , 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 헤테로사이클릴 및 N-설포아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 헤테로사이클릴 및 N-설포아미도는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬), (헤테로사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카바밀, N-카바밀, O-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카복시, O-카복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 아미노, 일치환된 아미노 기 및 이치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^2 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

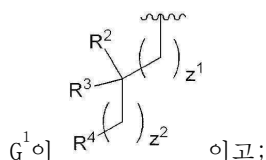
R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하는,

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

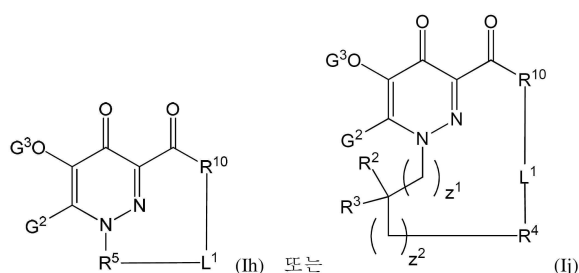
제1항에 있어서,



R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 피페리디노 또는 임의로 치환된 피롤리디노를 형성하는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 식 (Ih) 또는 식 (Ij)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 5

제4항에 있어서, L^2 가 임의로 치환된 알킬렌; 임의로 치환된 알케닐렌; 임의로 치환된 헤테로알킬렌; 또는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서, L^2 가 임의로 치환된 C_{4-7} 알킬렌이거나; 또는 L^2 가 임의로 치환된 C_{4-7} 알케닐렌이거나; 또는 L^2 가 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-NH-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-NH-$,

또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-NH-$ 이거나; 또는 L^2 가 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-O-$, 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-O-$ 이거나; 또는 L^2 가 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-S$ 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-NH-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ 이거나; 또는 L^2 가 임의로 치환된 C_3 산소 함유 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 C_4 산소 함유 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 C_5 산소 함유 헤테로알케닐렌인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제4항에 있어서,

L^1 이 $-L^3-L^4-L^5-$ 이고;

L^3 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

L^4 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

L^5 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이거나, 또는

L^1 은 $-L^3-L^4-L^5-$ 이고;

L^3 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

L^4 는 O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 이고;

L^5 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이거나, 또는

L^1 은 $-L^3-L^4-L^5-$ 이고;

L^3 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌이고;

L^4 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 이고;

L^5 는 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌인,

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제4항에 있어서, R^1 이 R^{10} 이고, 여기서 R^{10} 은 NR^{11} 이며; R^{11} 은 H (수소)인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 이 OR^6 이거나; 또는 R^1 이 NH_2 이거나; 또는 R^1 이 임의로 치환된 일치환 아미노이거나; 또는 R^1 이 임의로 치환된 이치환 아미노이거나; 또는 R^1 이 임의로 치환된 헤테로사이클릴이거나; 또는 R^1 이 임의로 치환된 N-설폰아미도이거나; 또는 R^1 이 R^{10} 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^6 이 수소이거나; 또는 R^6 이 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 R^6 이 $-C(O)R^7$ 이거나; 또는 R^6 이 $-C(O)NR^8R^9$ 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

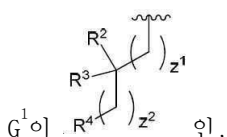
제9항에 있어서, 헤테로사이클릴이 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴이거나; 또는 헤테로사이클릴이 고리에 적어도 하나의 질소를 갖고 N-연결된 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^{10} 이 CH_2 이거나; 또는 R^{10} 이 NR^{11} 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,



화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R^2 가 수소이거나; 또는 R^2 가 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제13항에 있어서, R^3 이 수소이거나; 또는 R^3 이 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제13항에 있어서, R^2 및 R^3 이 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R^2 및 R^3 이 이들이 결합된 탄소와 함께, 비치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R^2 및 R^3 이 이들이 결합된 탄소와 함께, C_5 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R^2 및 R^3 이 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제12항에 있어서, R^4 가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제17항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제18항에 있어서, 임의로 치환된 페닐이 일치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 이치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 3개 이상의 치환체로 치환된, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제18항에 있어서, 임의로 치환된 페닐이 오르토-치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 메타-치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 파라-치환된 페닐인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제12항에 있어서, R^4 가 임의로 치환된 사이클로알킬이거나; 또는 R^4 가 임의로 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^4 가 임의로 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제12항에 있어서, R^4 가 할로젠, C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, N-설포아미도, S-설포아미도, 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 카보닐, C-카복시, $-CH_2-$ (일치환 아미노) 및 $-CH_2-$ (이치환 아미노)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 할로젠, 할로알킬 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 아릴이거나; 또는 임의로 치환된 사이클로알킬이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 사이클로알킬이거나; 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 C-카복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제13항에 있어서, Z^1 이 0 또는 1인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제13항에 있어서, Z^1 이 2, 3, 또는 4인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제13항에 있어서, Z^2 가 0 또는 1인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제13항에 있어서, Z^2 가 2, 3, 또는 4인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제1항에 있어서, G^1 이 R^5 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제28항에 있어서, R^5 가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제29항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제30항에 있어서, 임의로 치환된 페닐이 일치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 이치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 3개 이상의 치환체로 치환된, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제30항에 있어서, 임의로 치환된 페닐이 오르토-치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 메타-치환된 페닐이거나; 또는 임의로 치환된 페닐이 파라-치환된 페닐인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제28항에 있어서, R^5 가 임의로 치환된 사이클로알킬이거나; 또는 R^5 가 임의로 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^5 가 임의로 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제28항에 있어서, R^5 가 할로젠, C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, N-설프아미도, S-설프아미도, 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 카보닐, C-카복시, $-CH_2-$ (일치환 아미노) 및 $-CH_2-$ (이치환 아미노)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

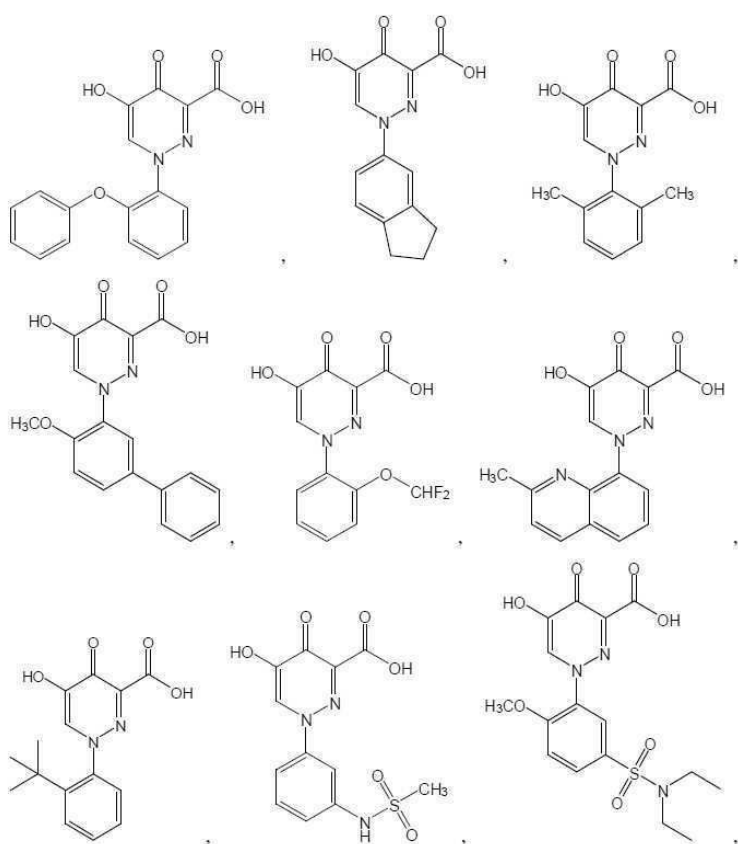
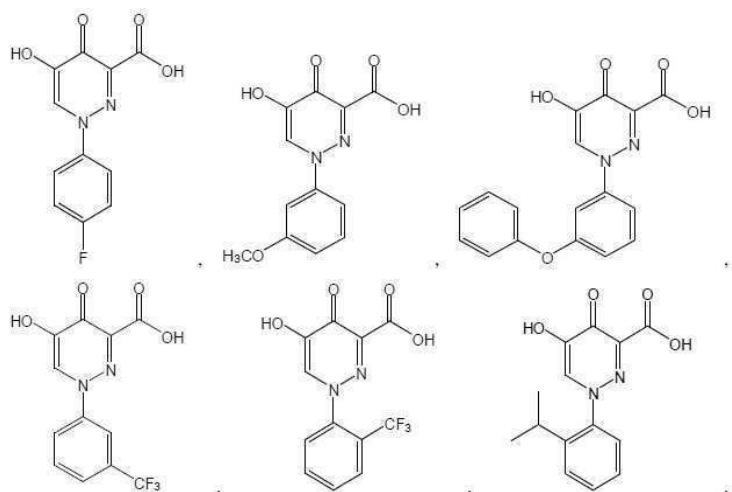
제34항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 치환된 아릴이거나; 또는 임의로 치환된 사이클로알킬이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 치환된 사이클로알킬이거나; 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 C-카복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

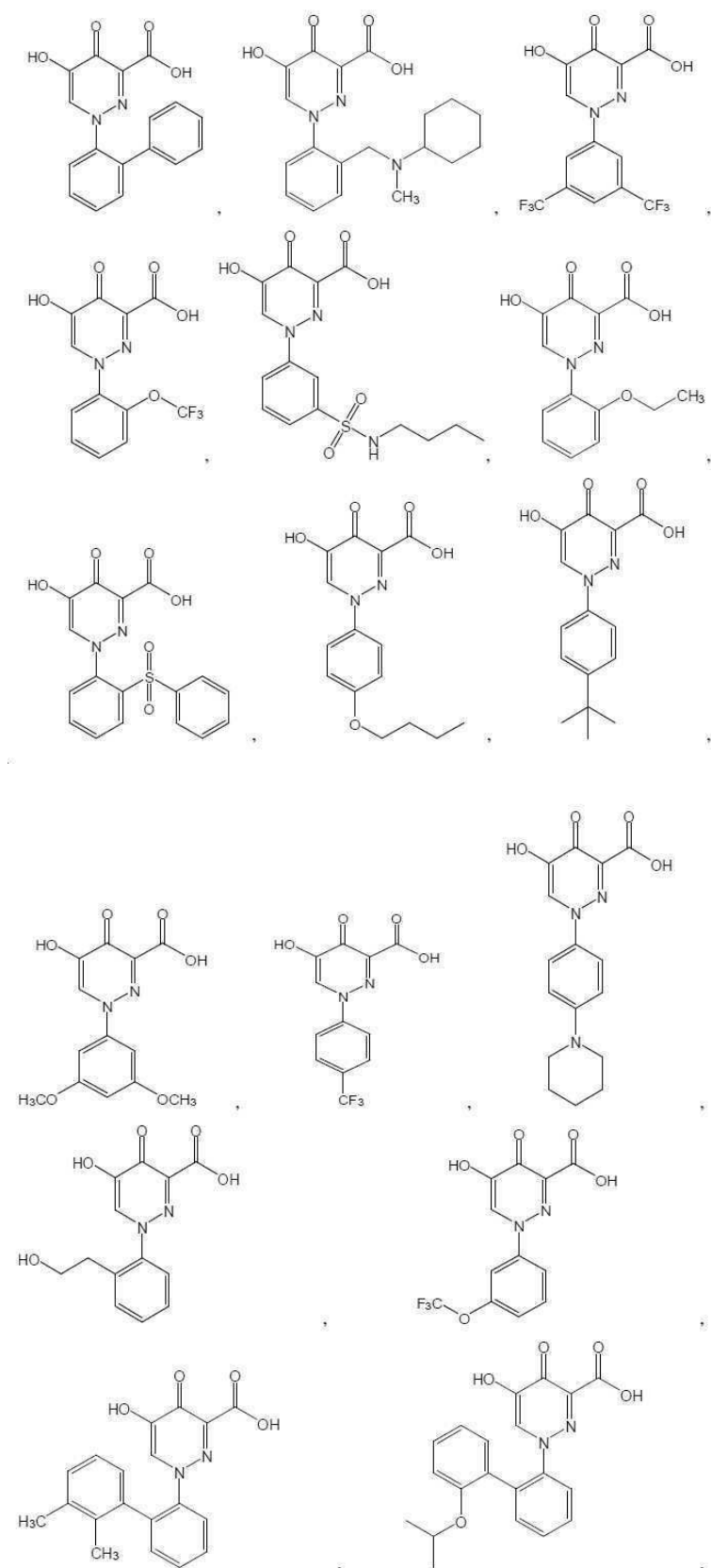
청구항 36

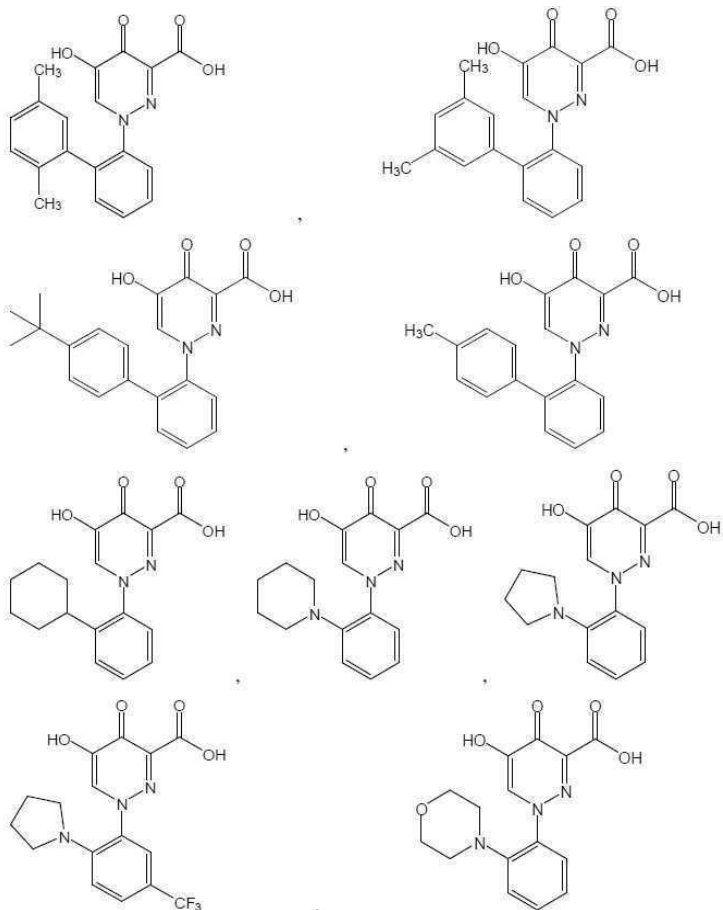
제1항에 있어서, G^3 가 수소인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

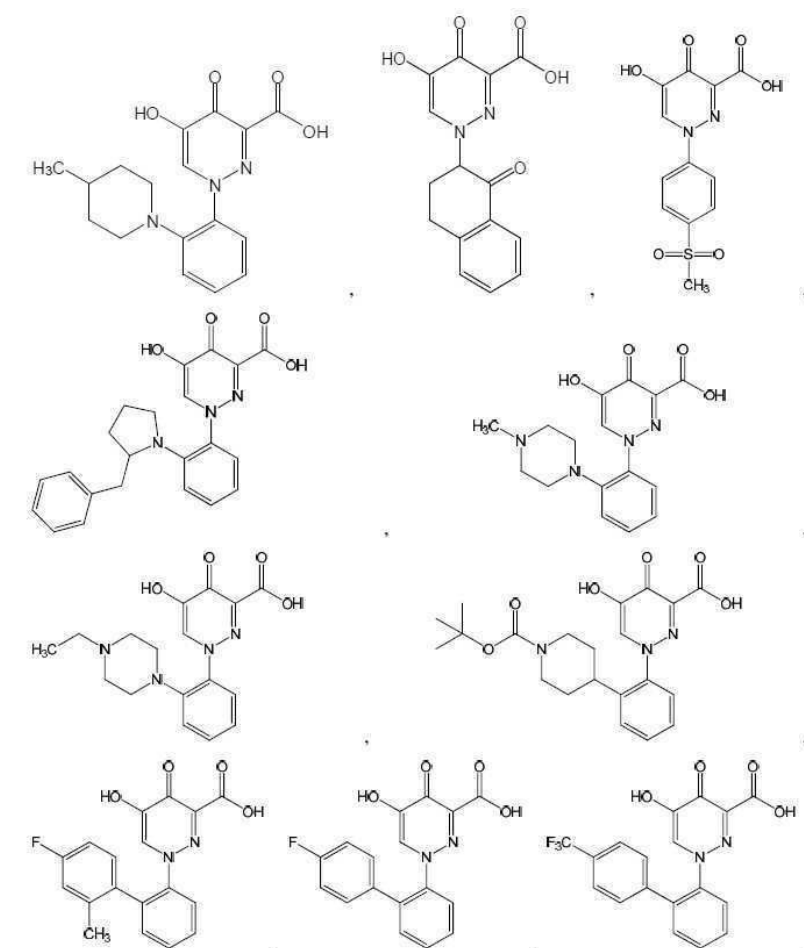
청구항 37

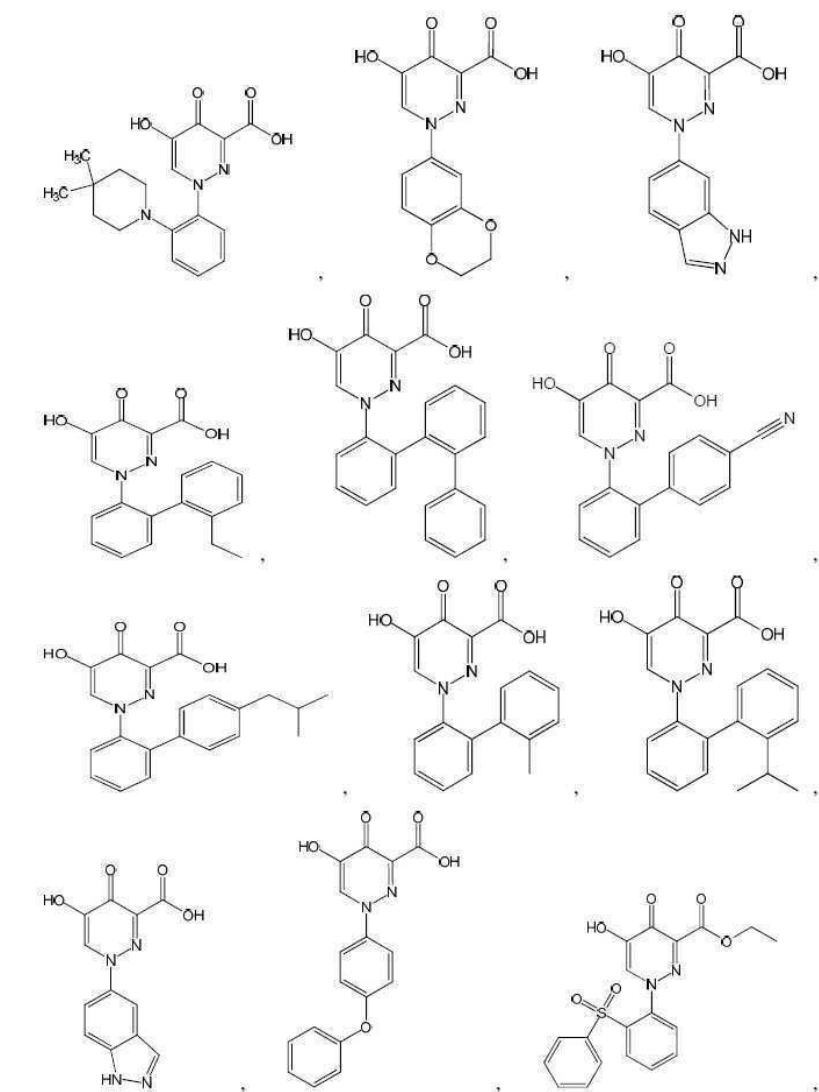
제1항에 있어서, 하기 화합물들 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

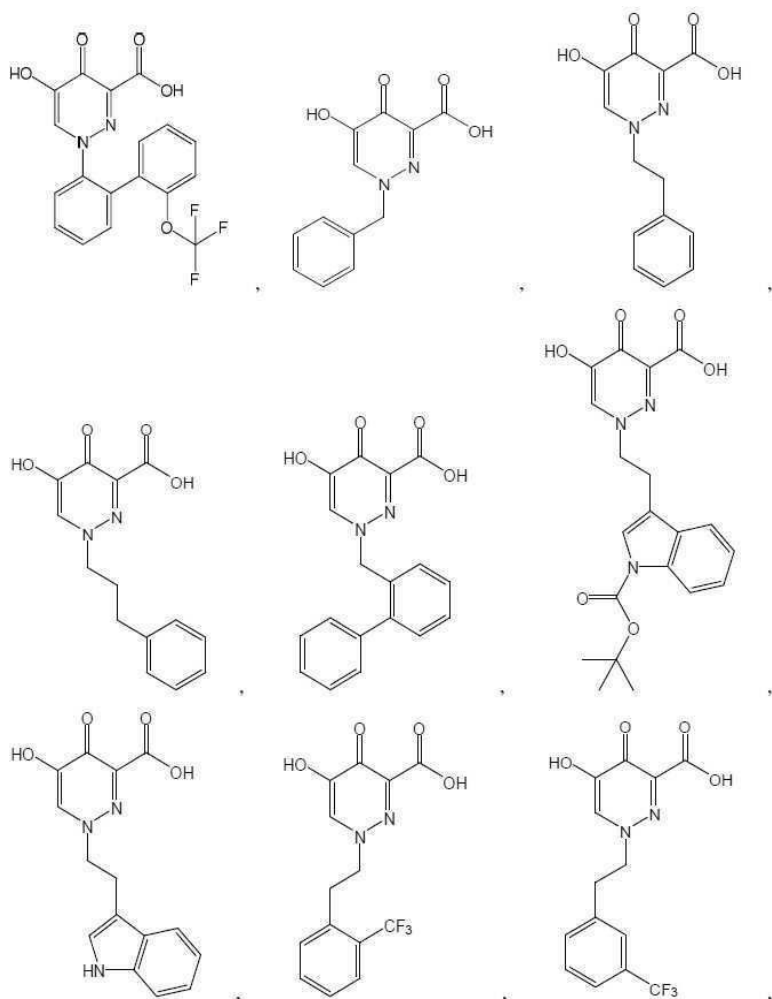


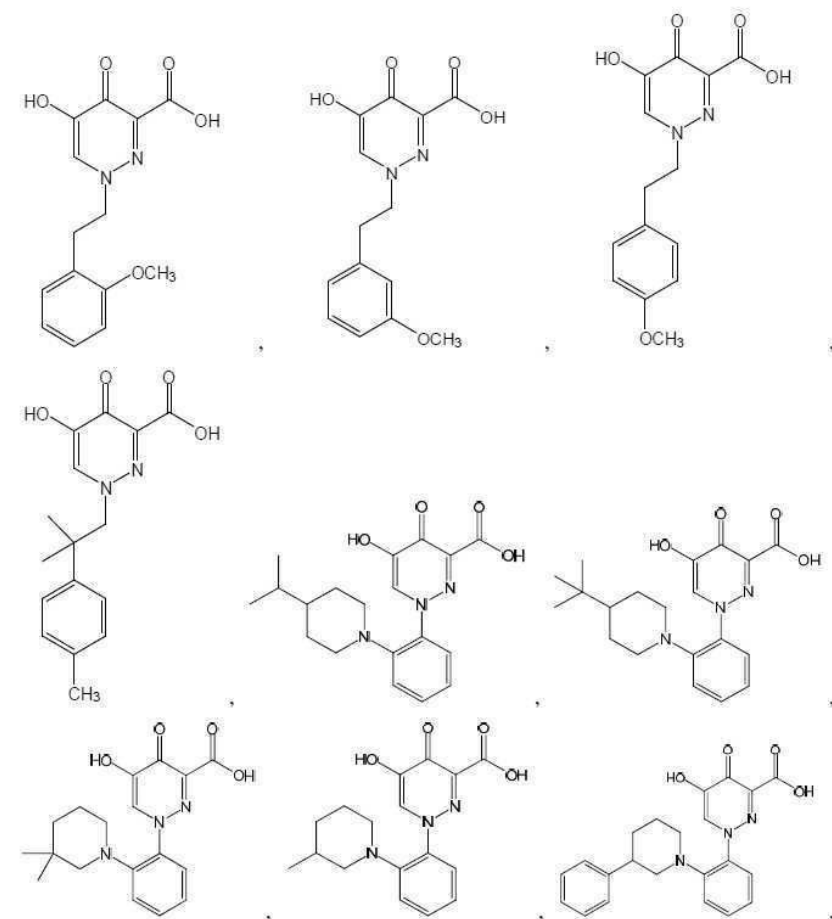


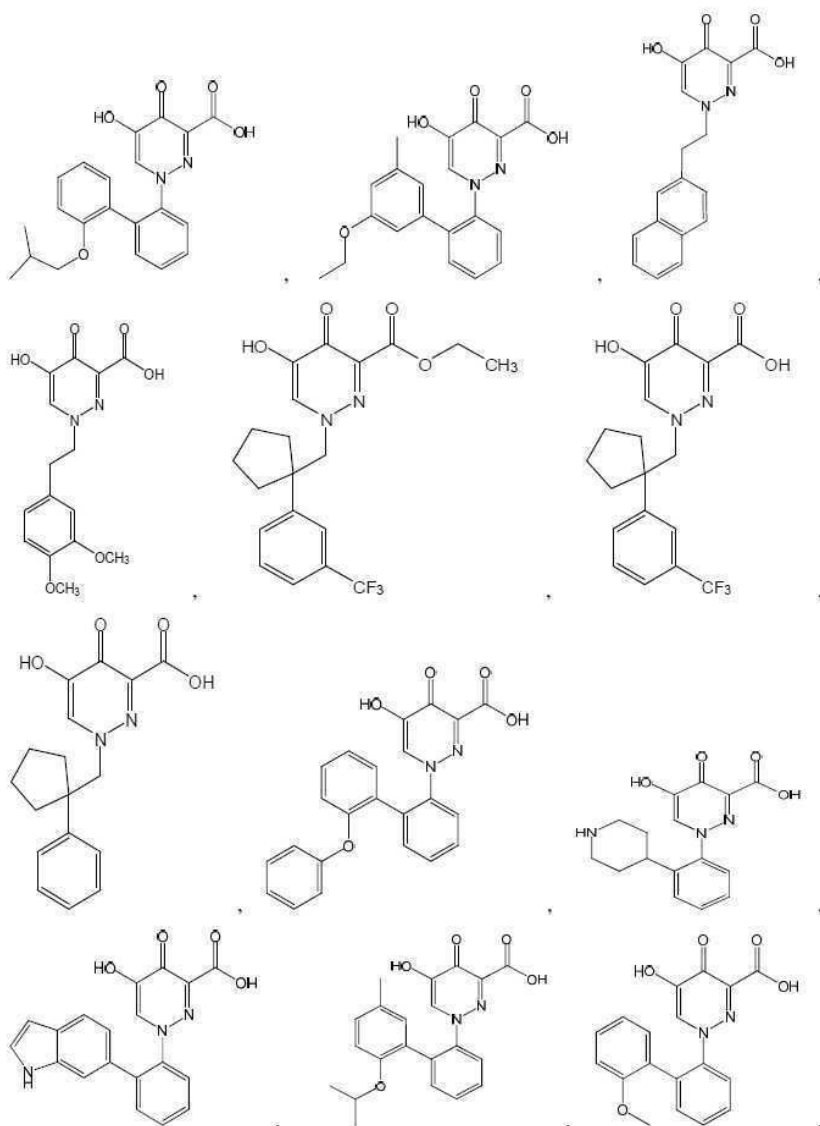


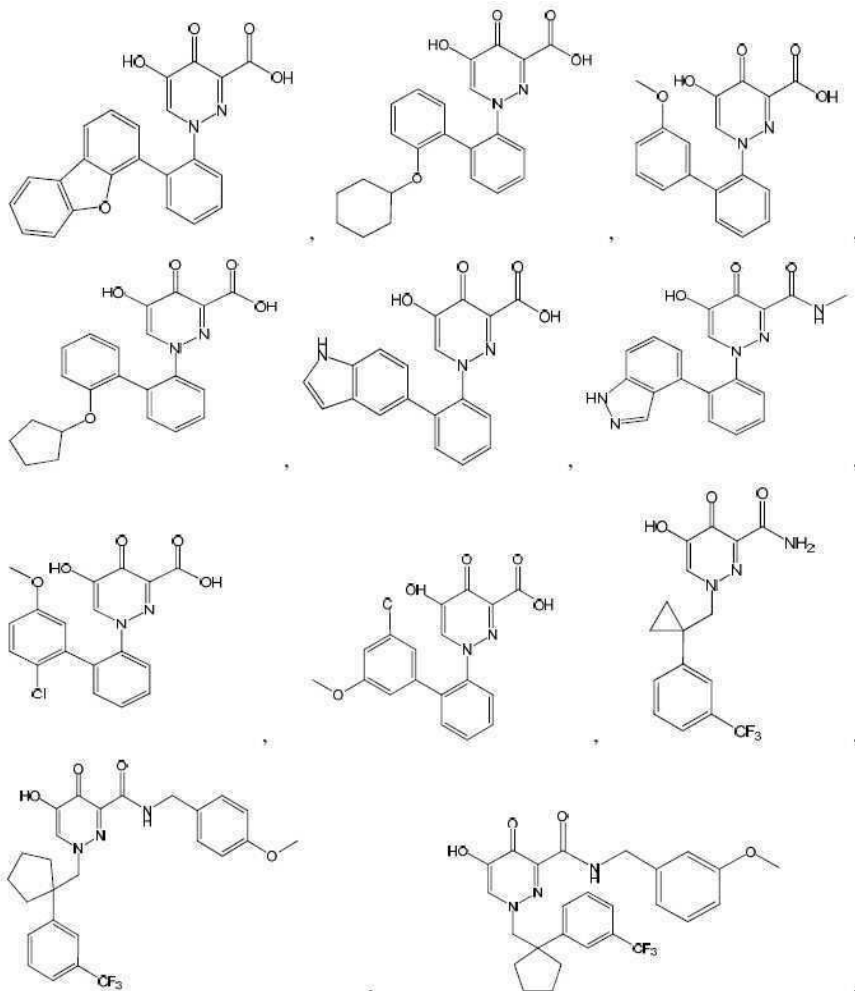


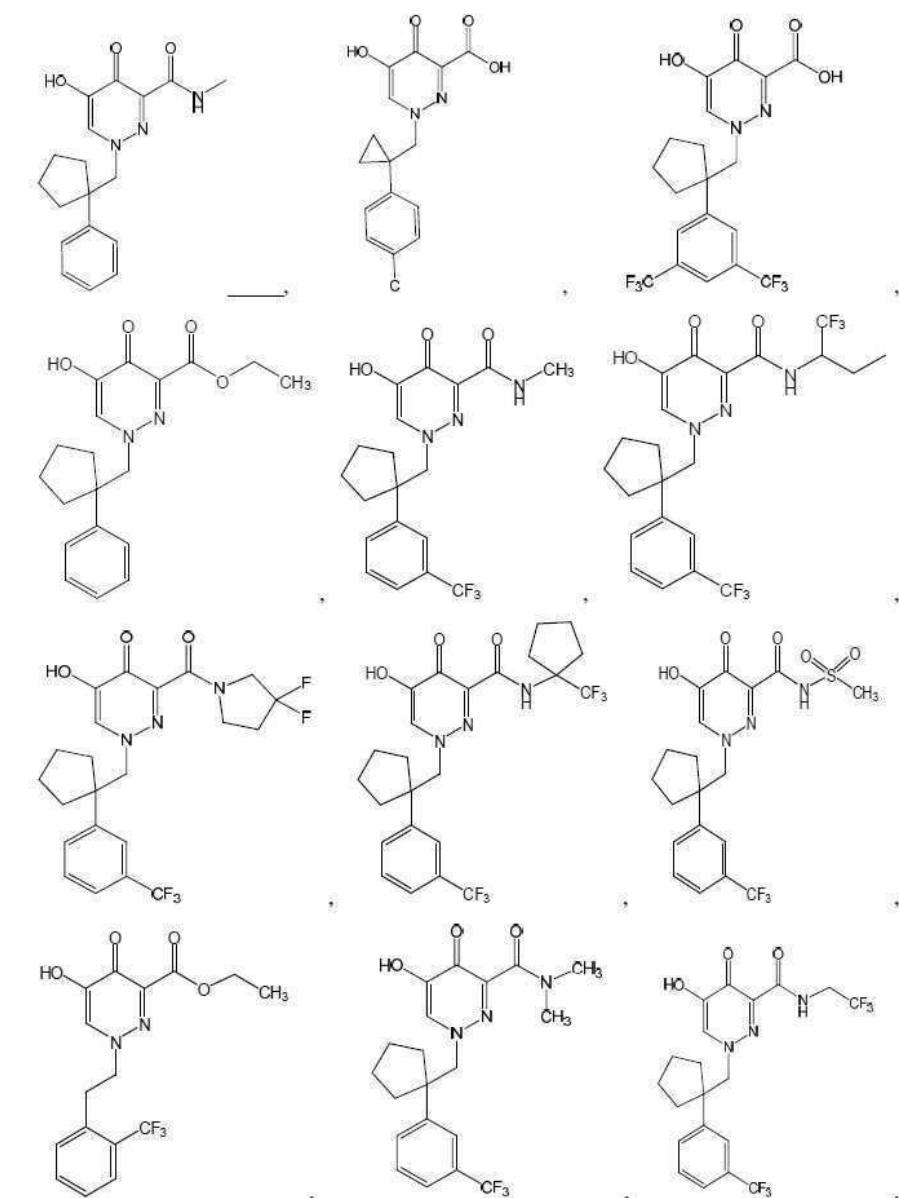


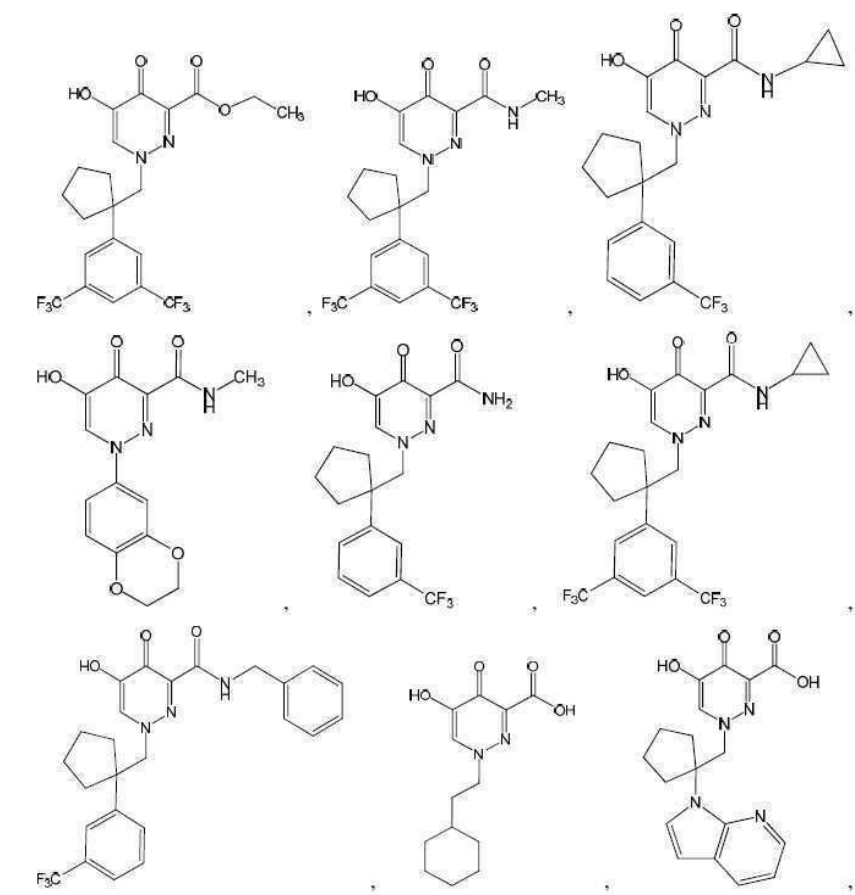


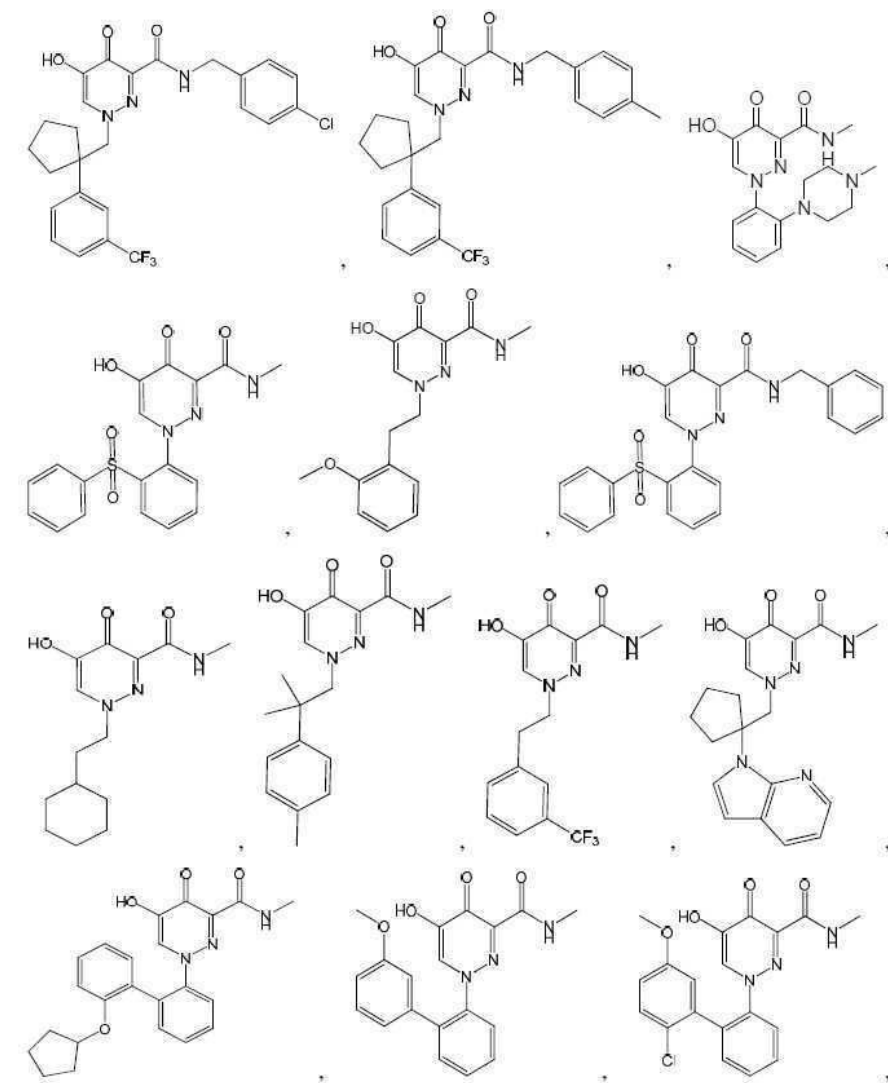


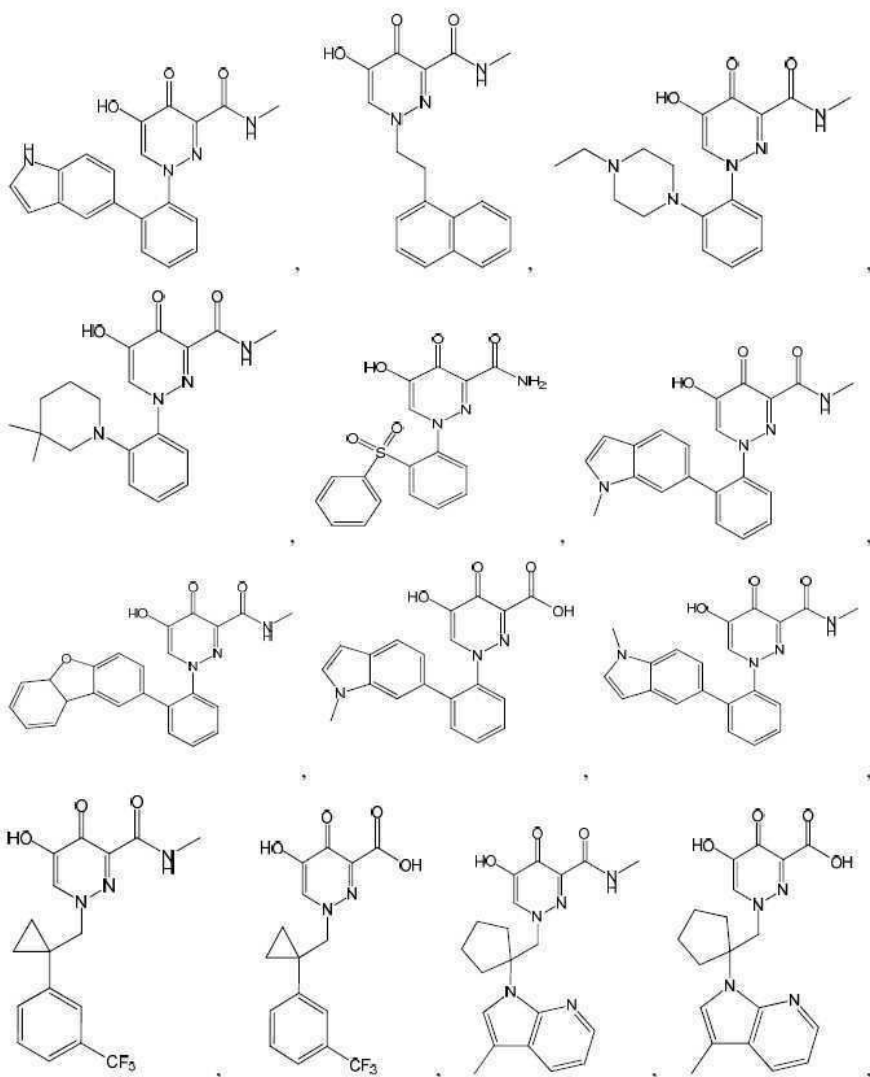


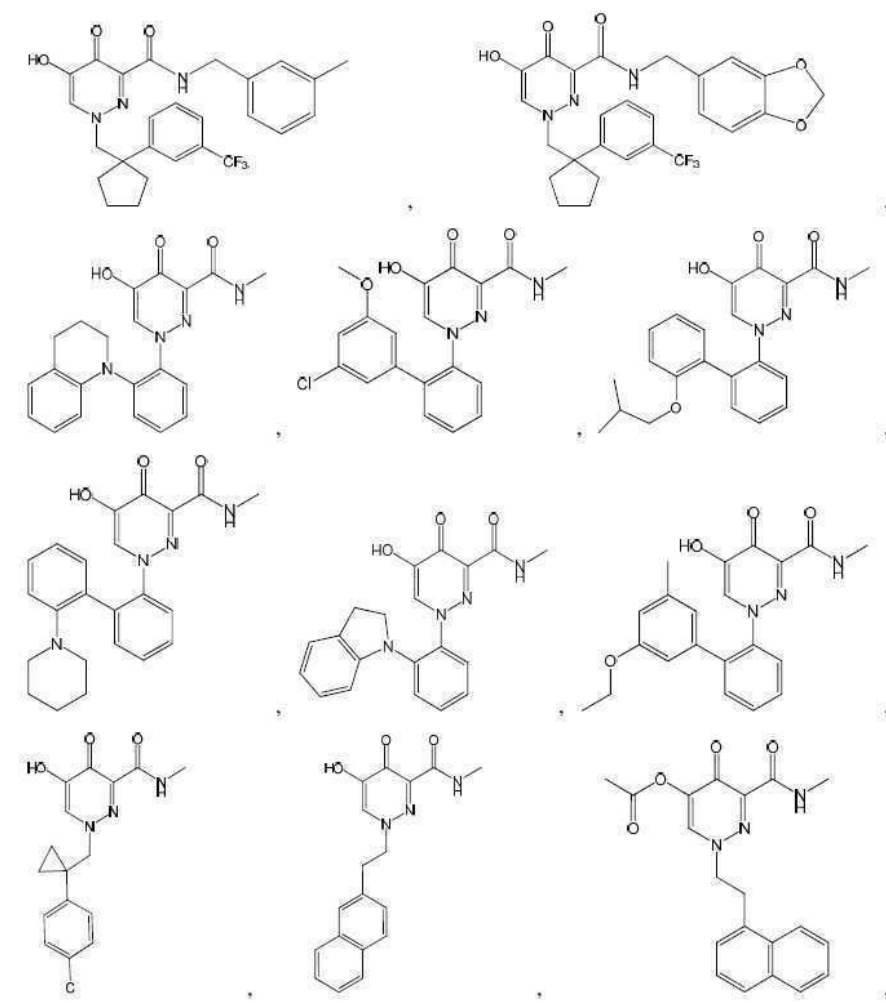


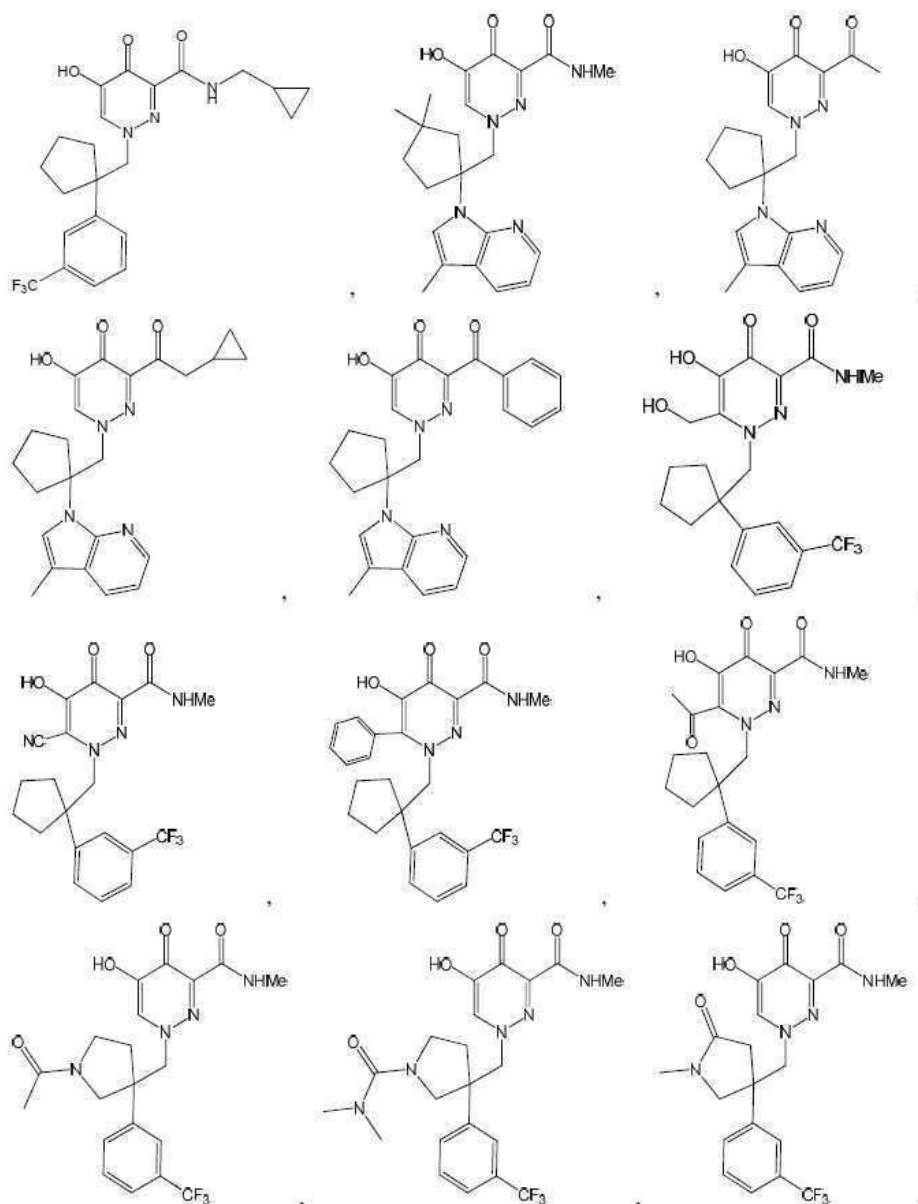


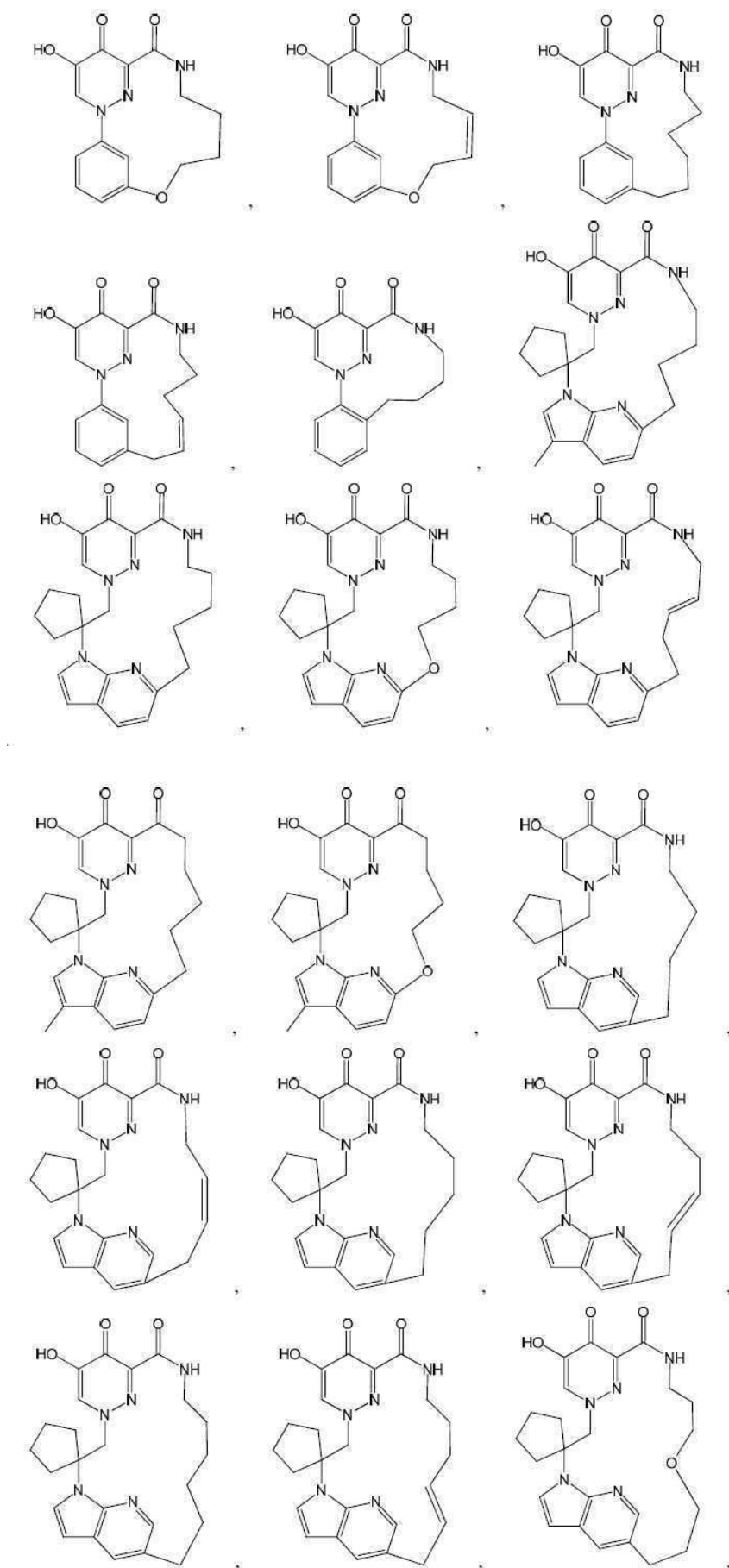


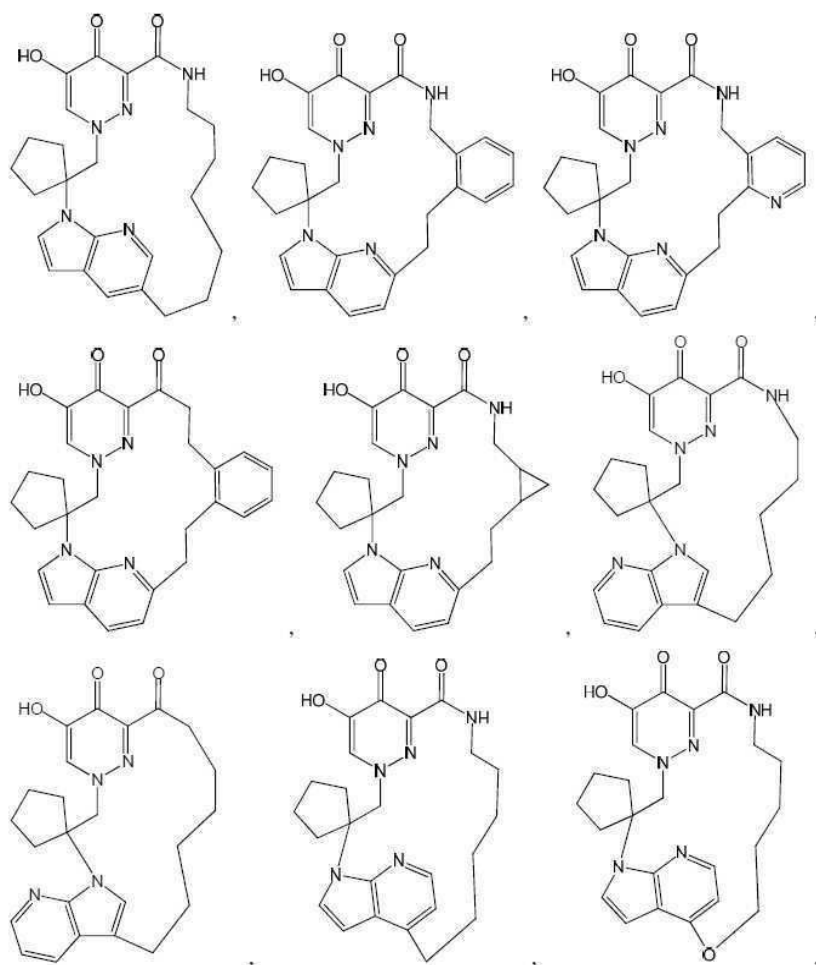


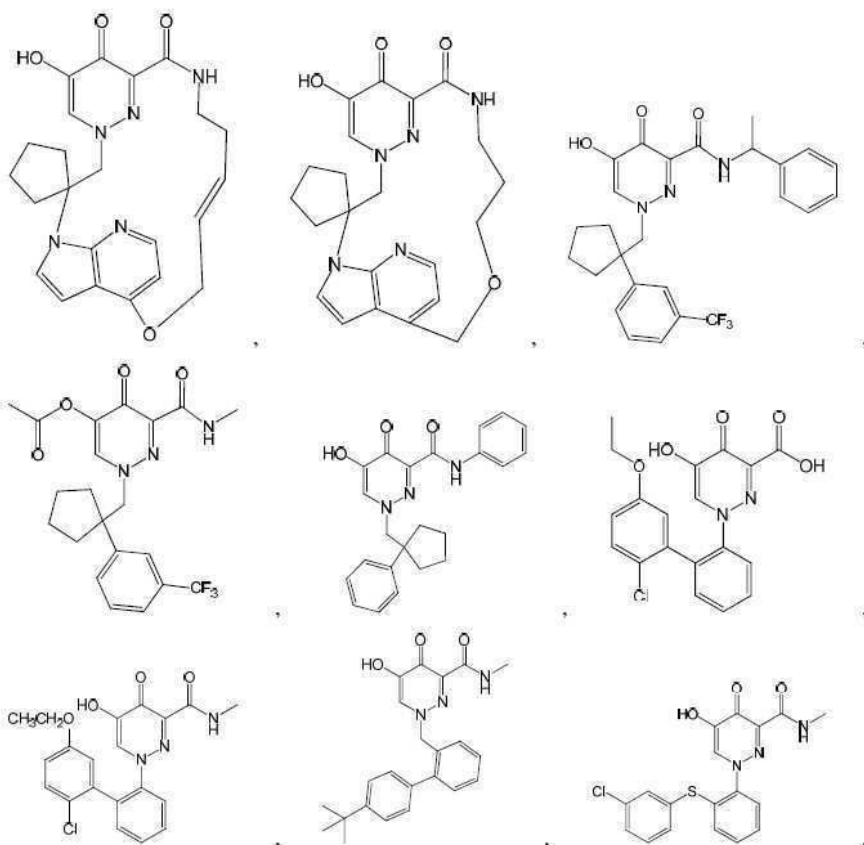


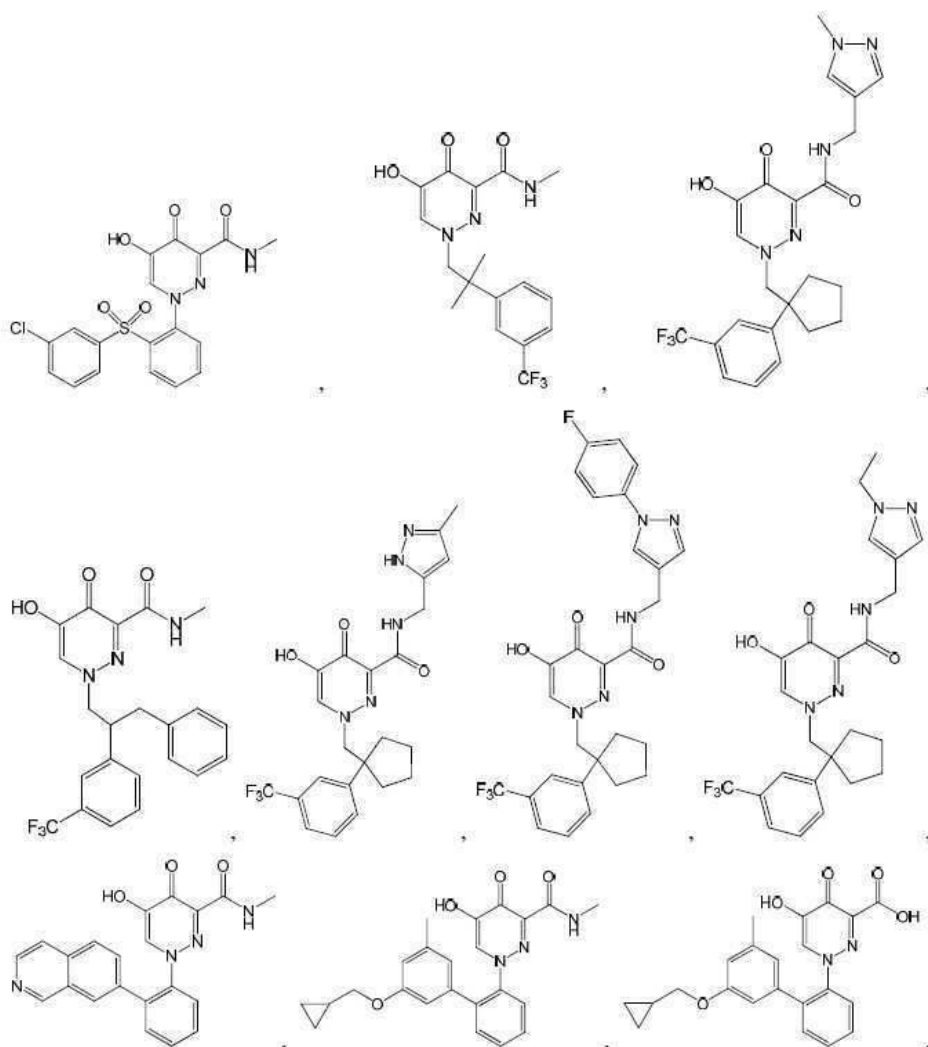


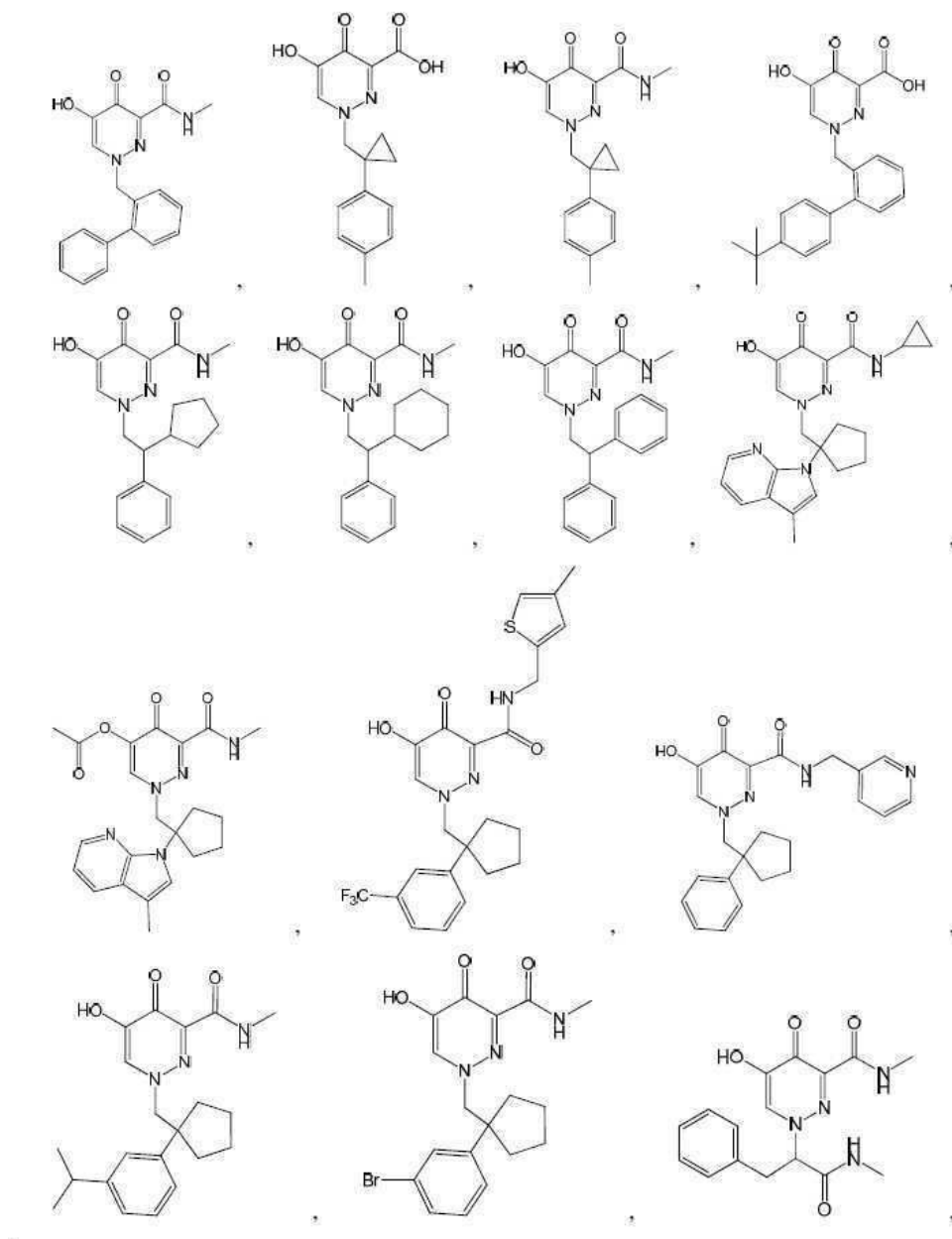


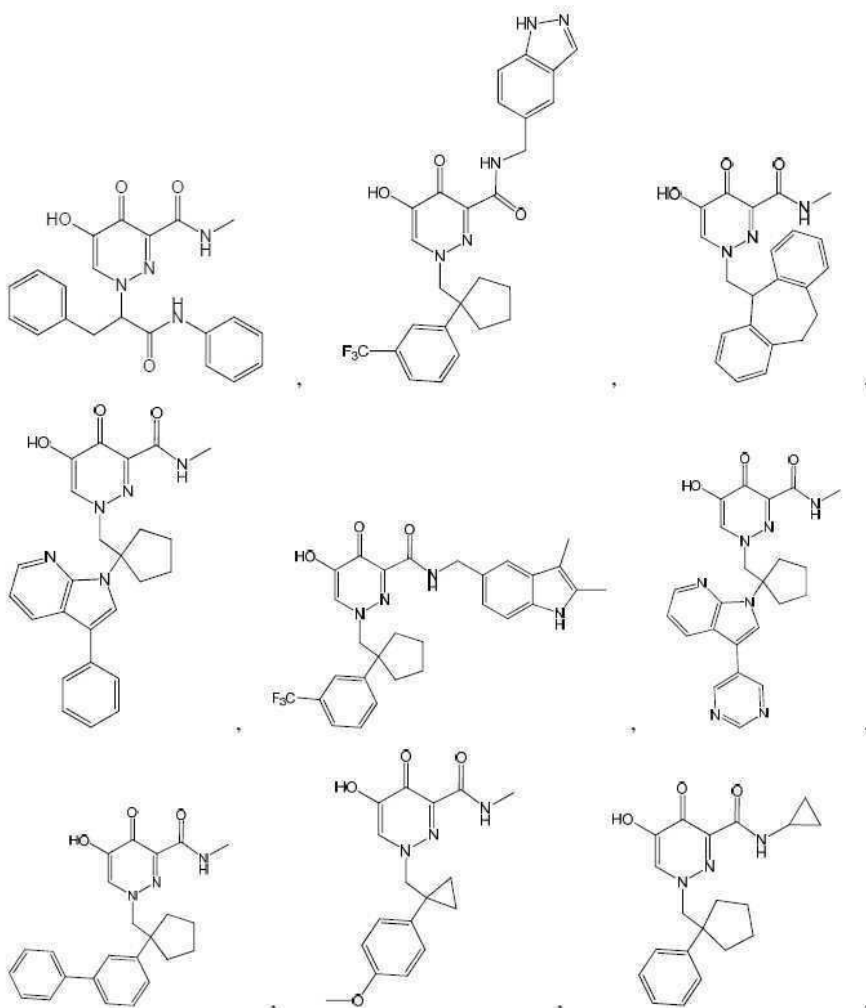


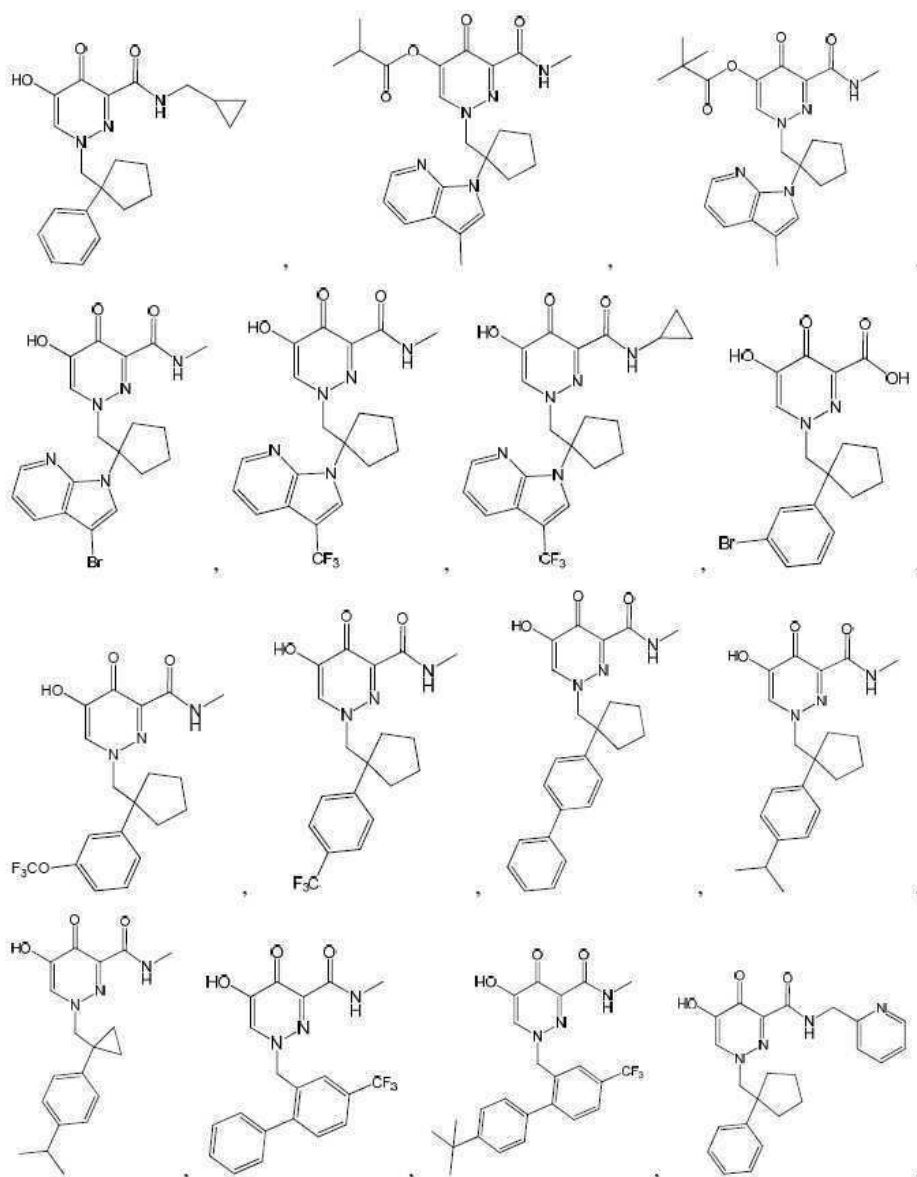


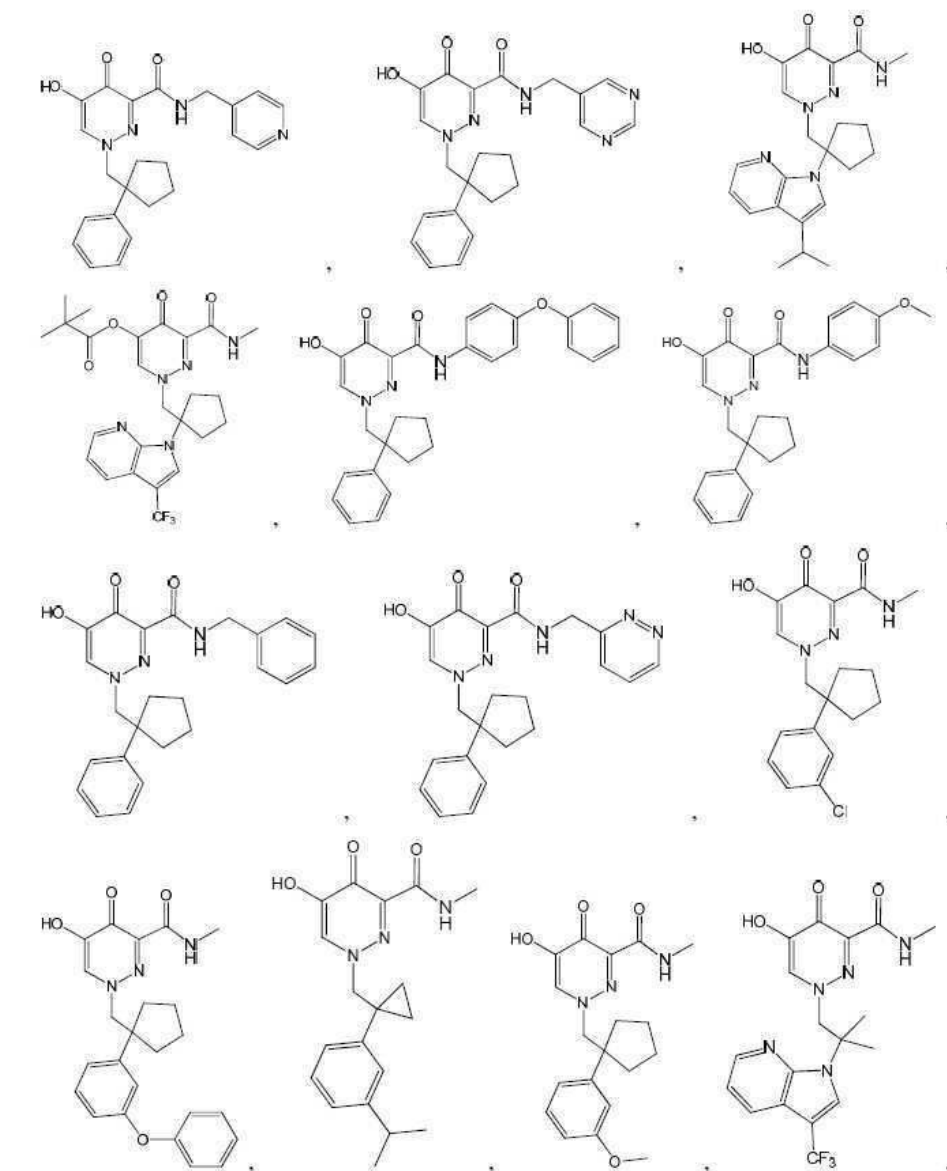


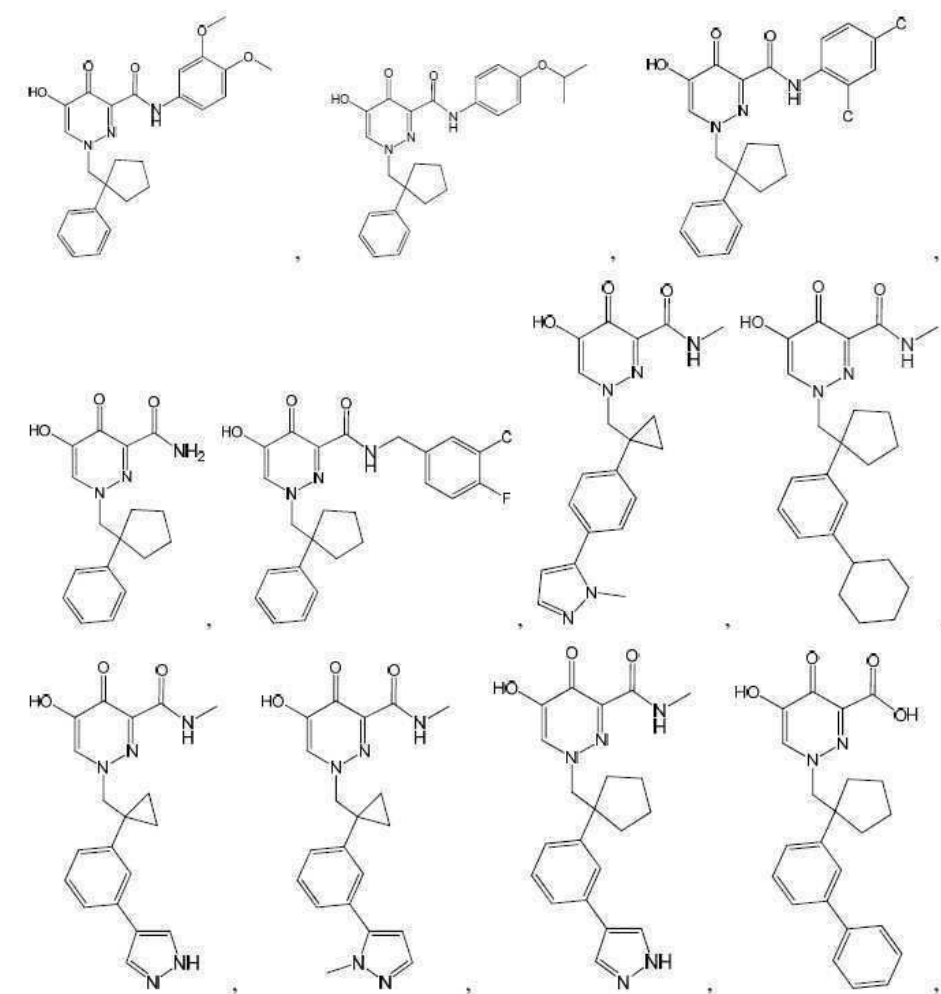


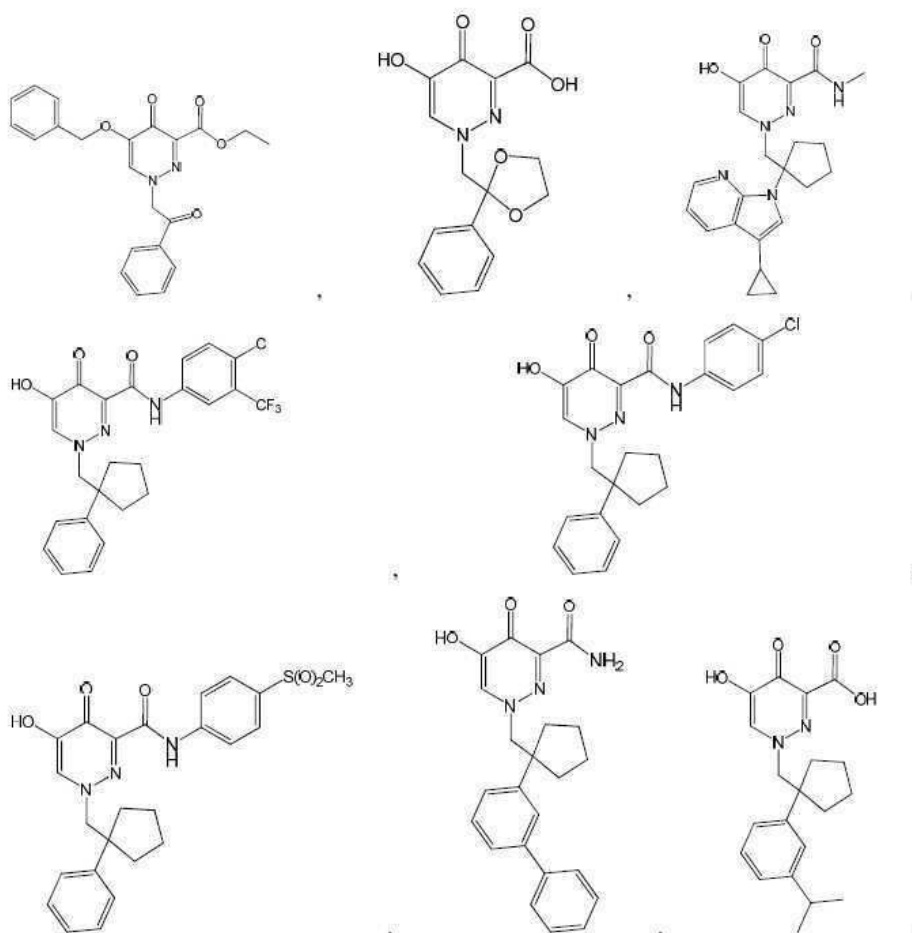


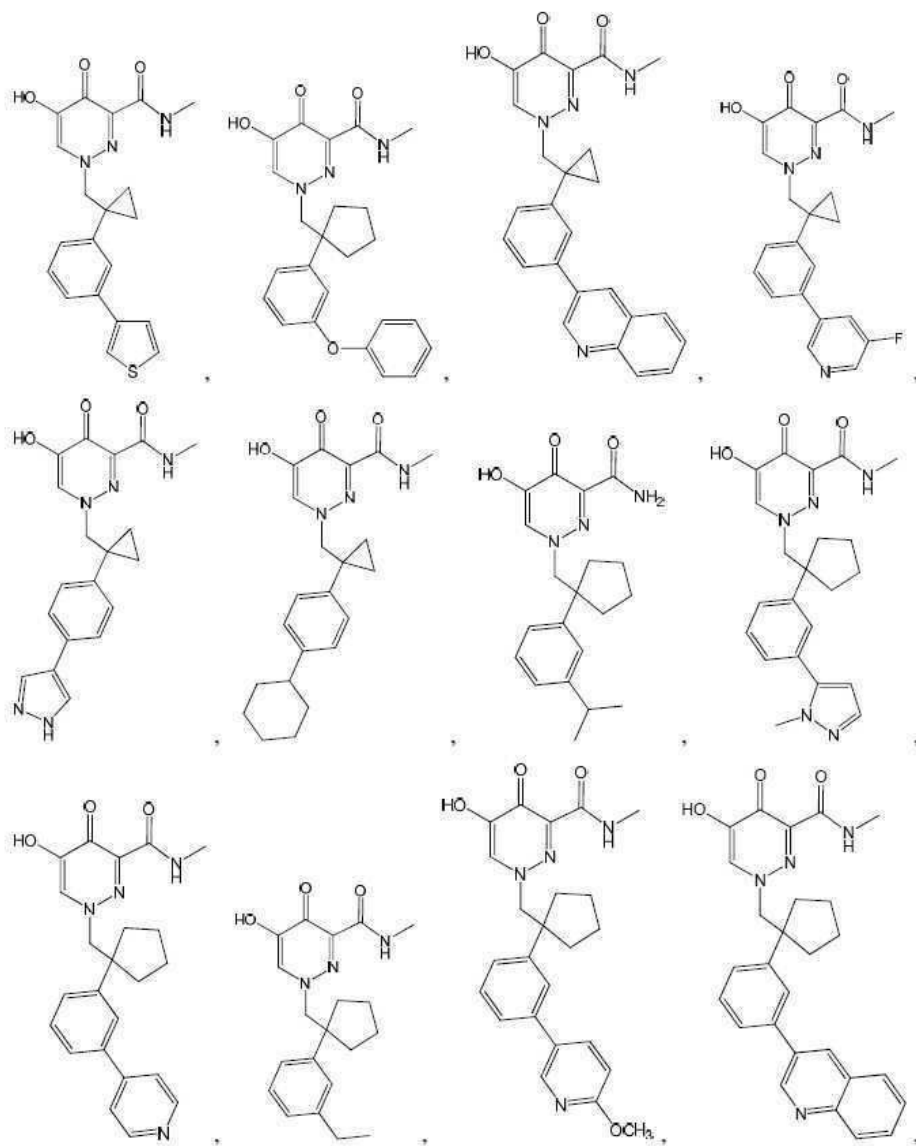


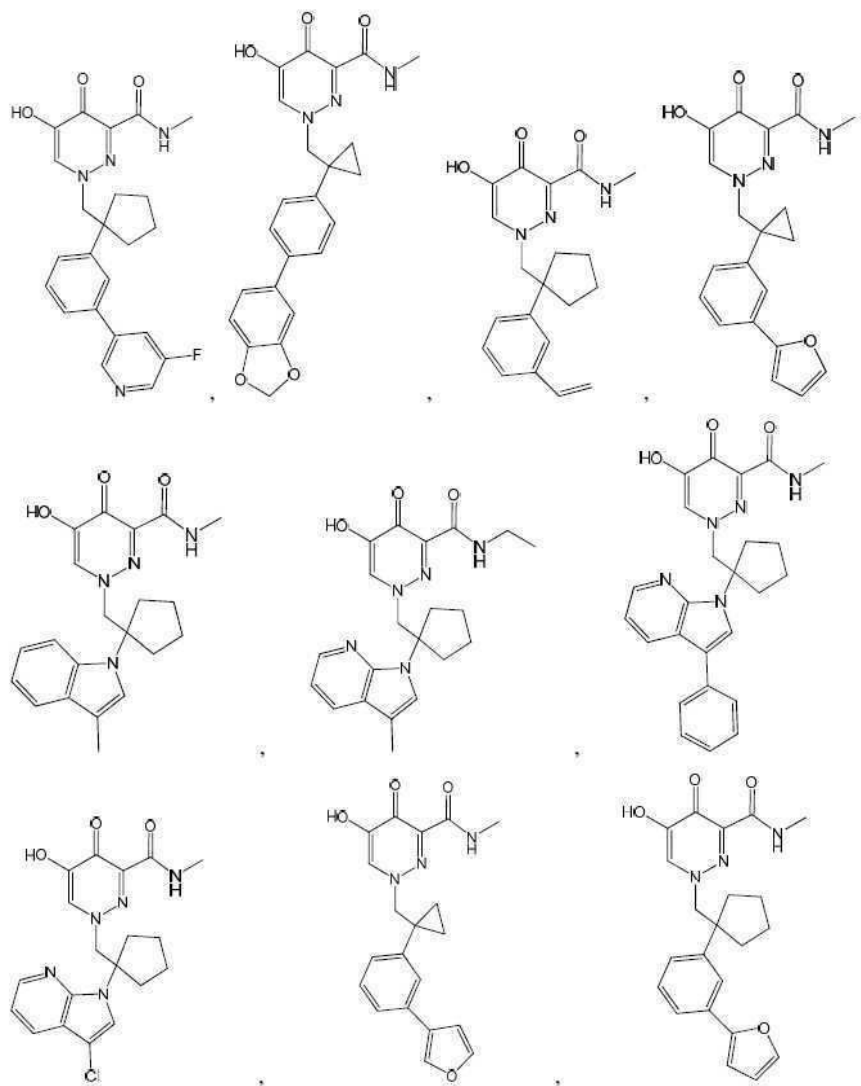


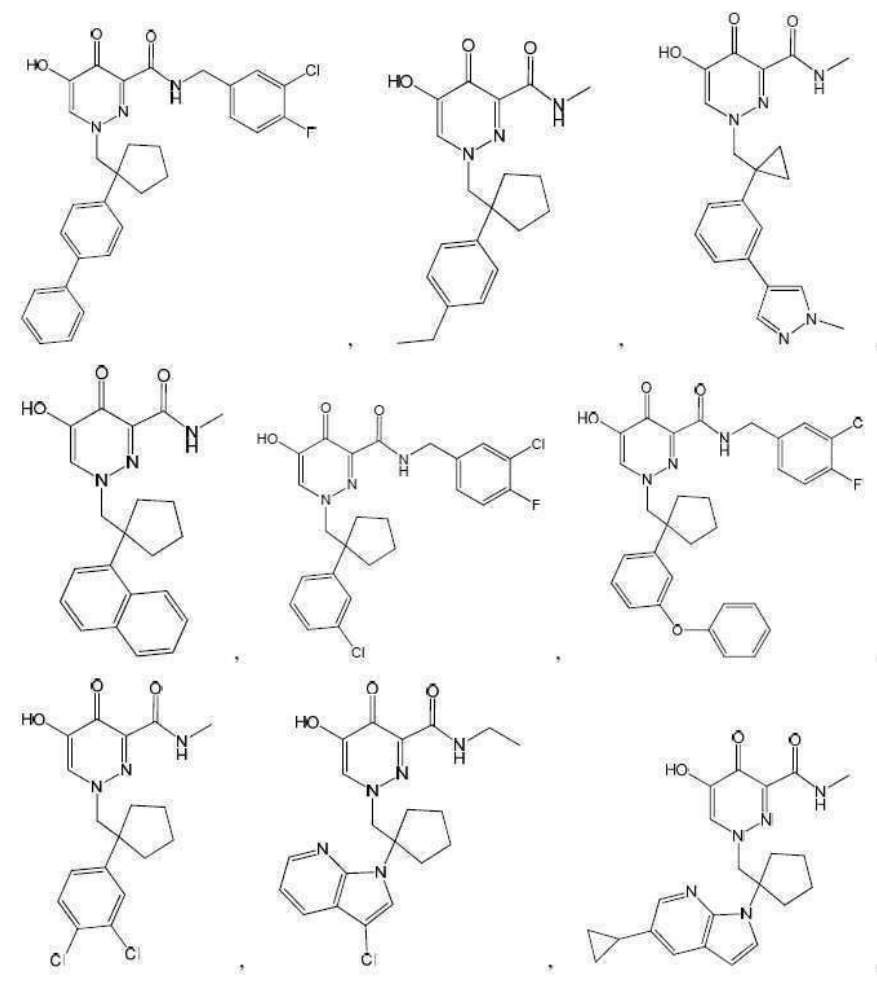


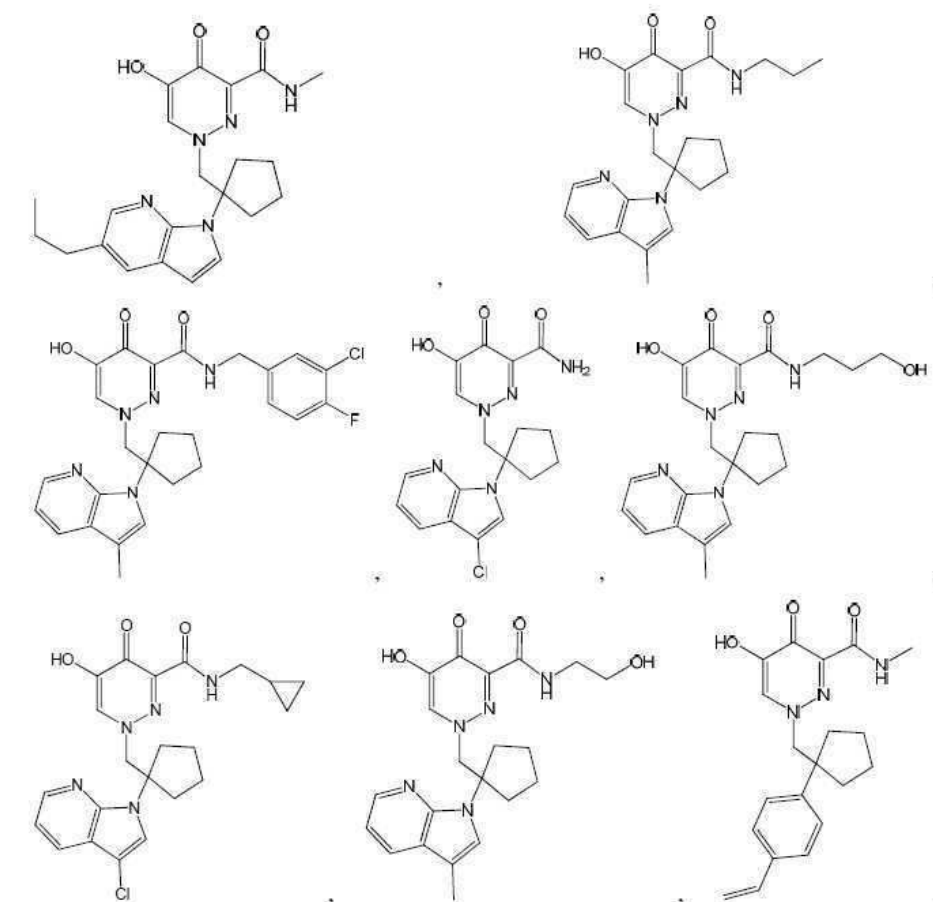


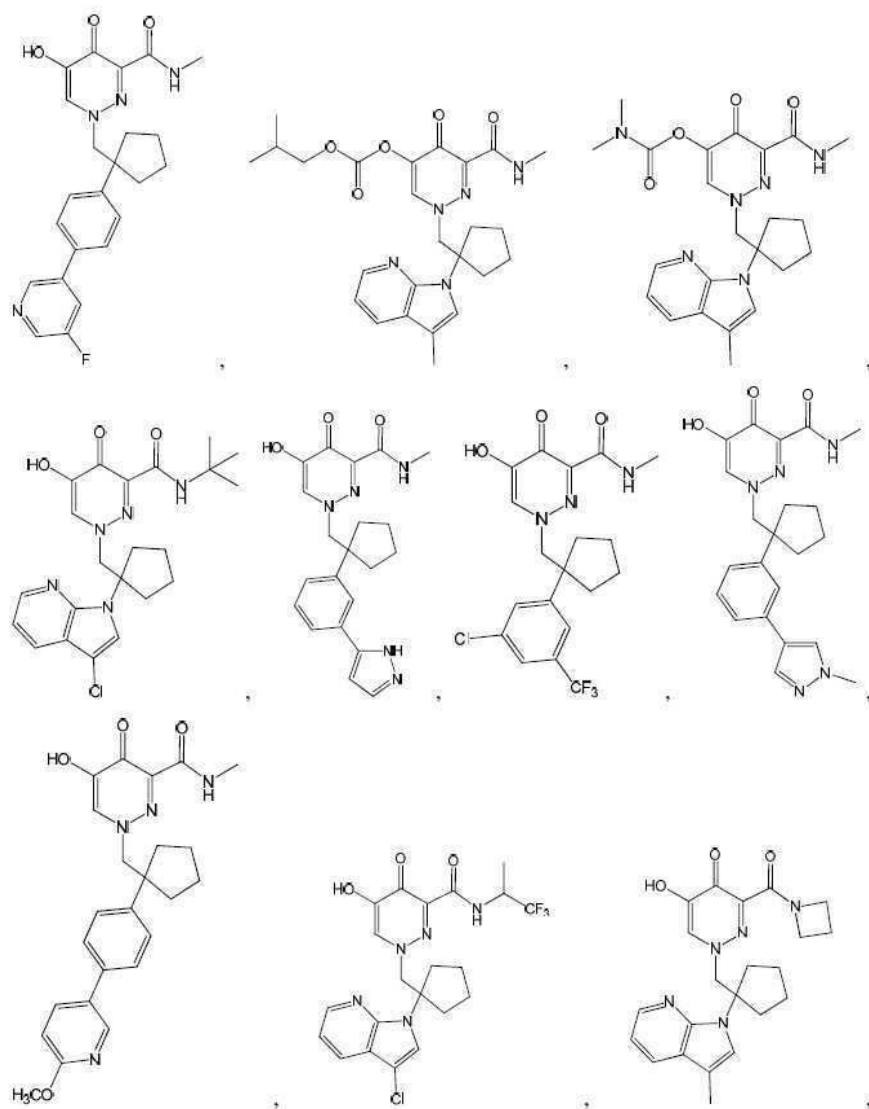


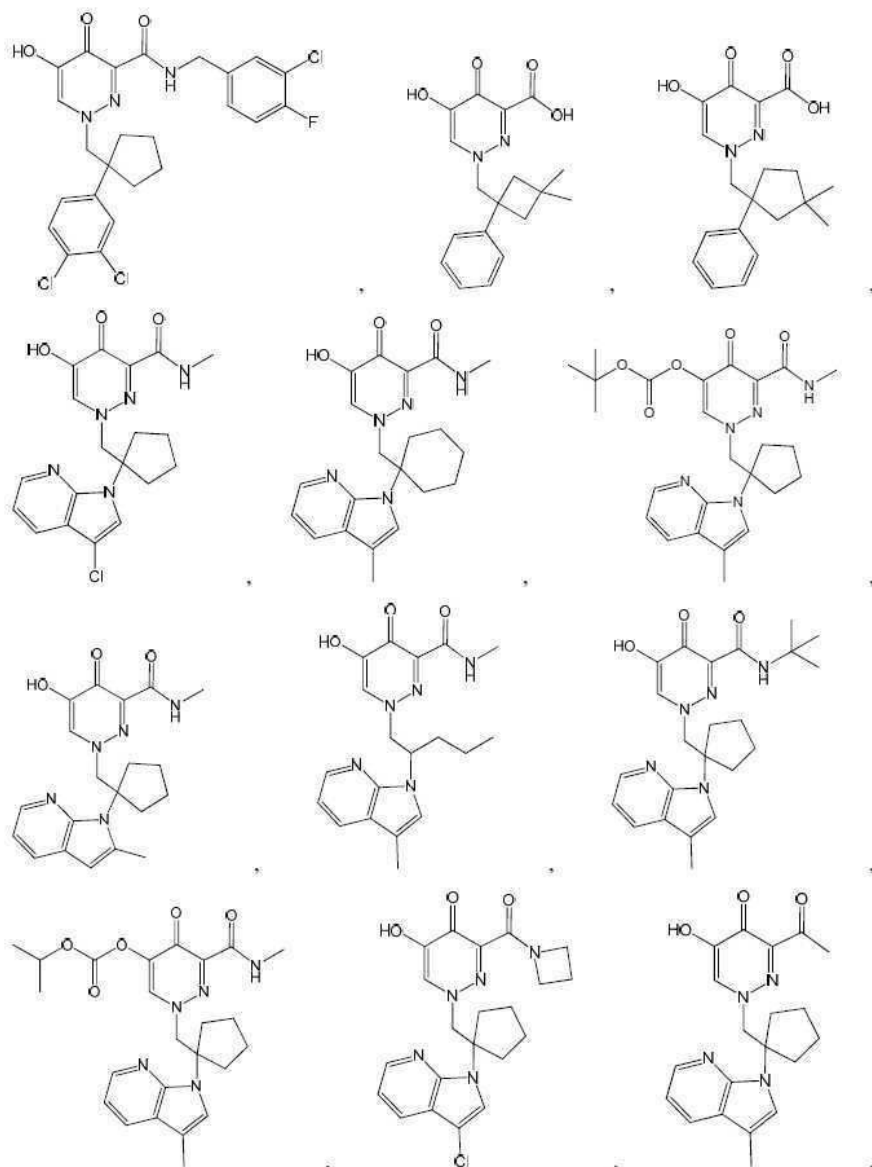


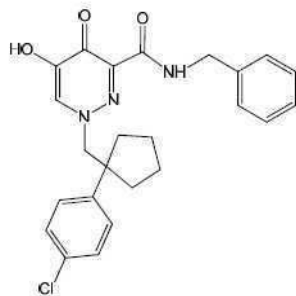
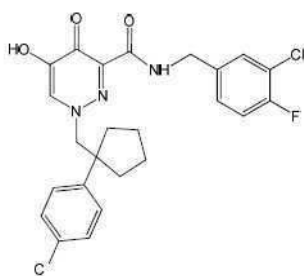
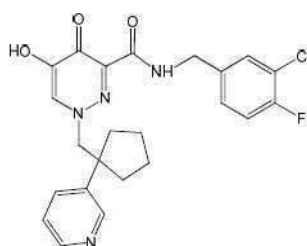
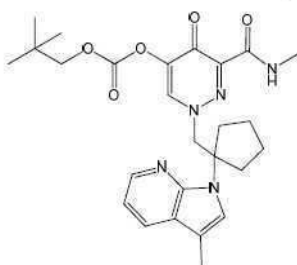
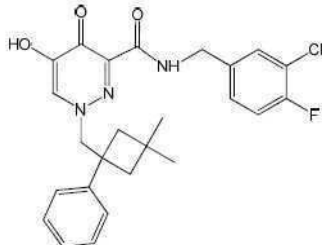
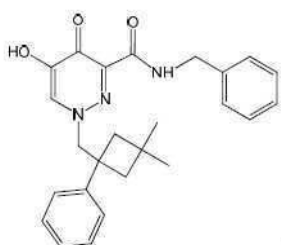
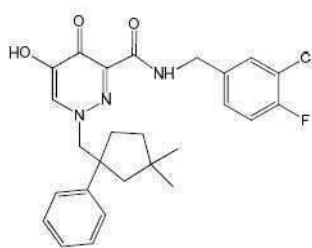
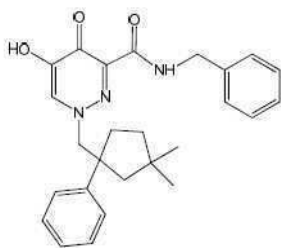


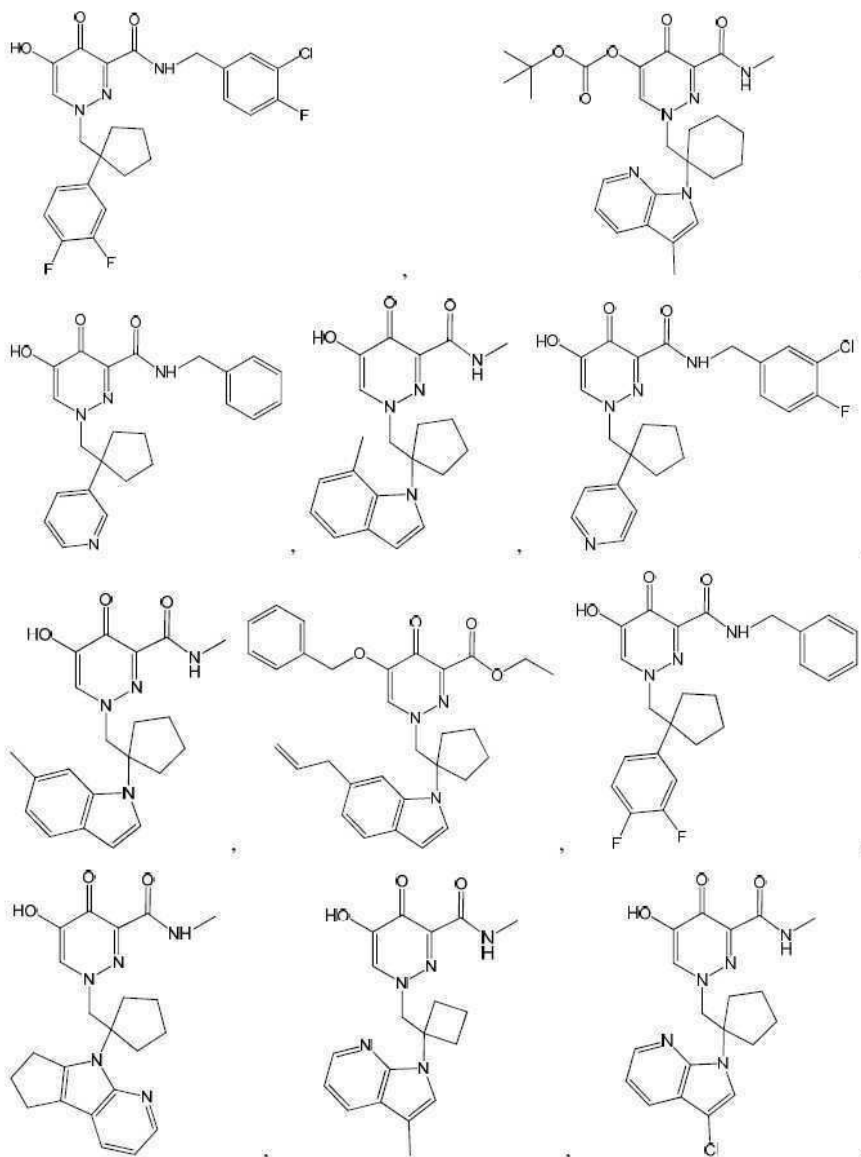


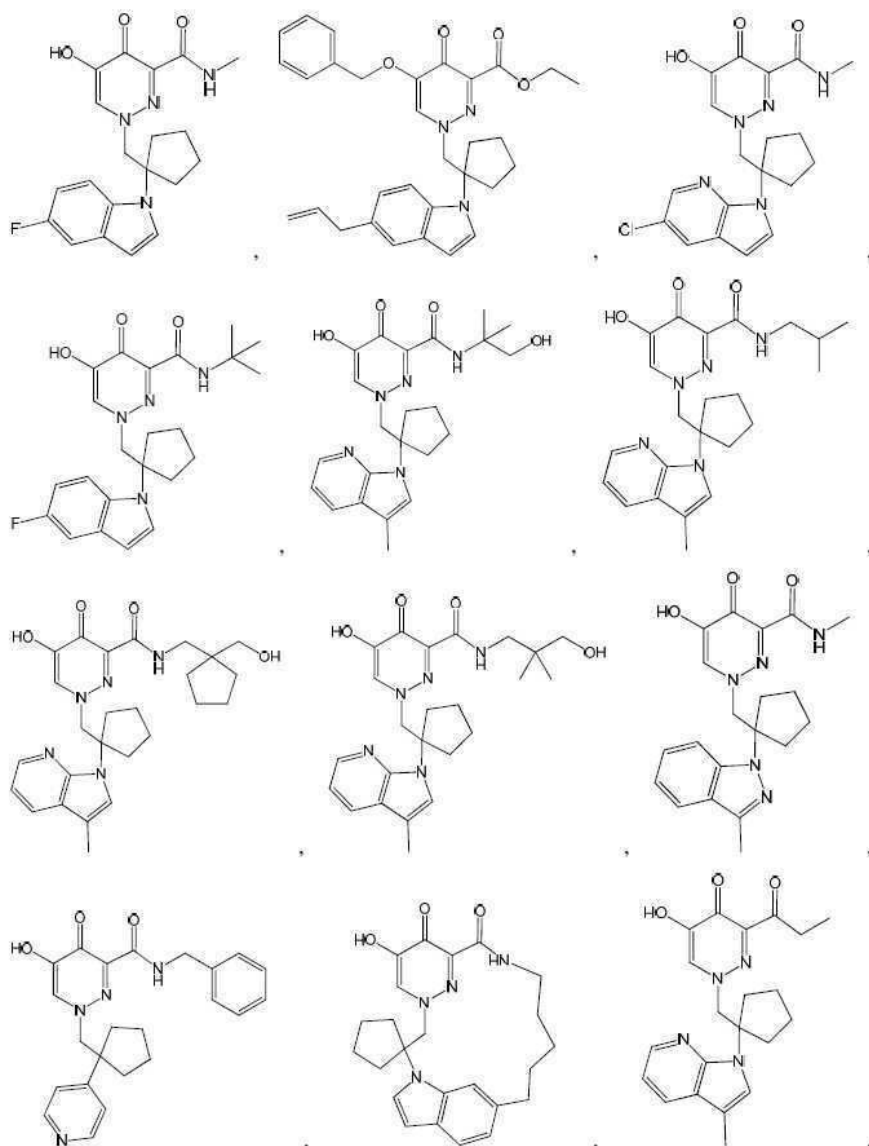


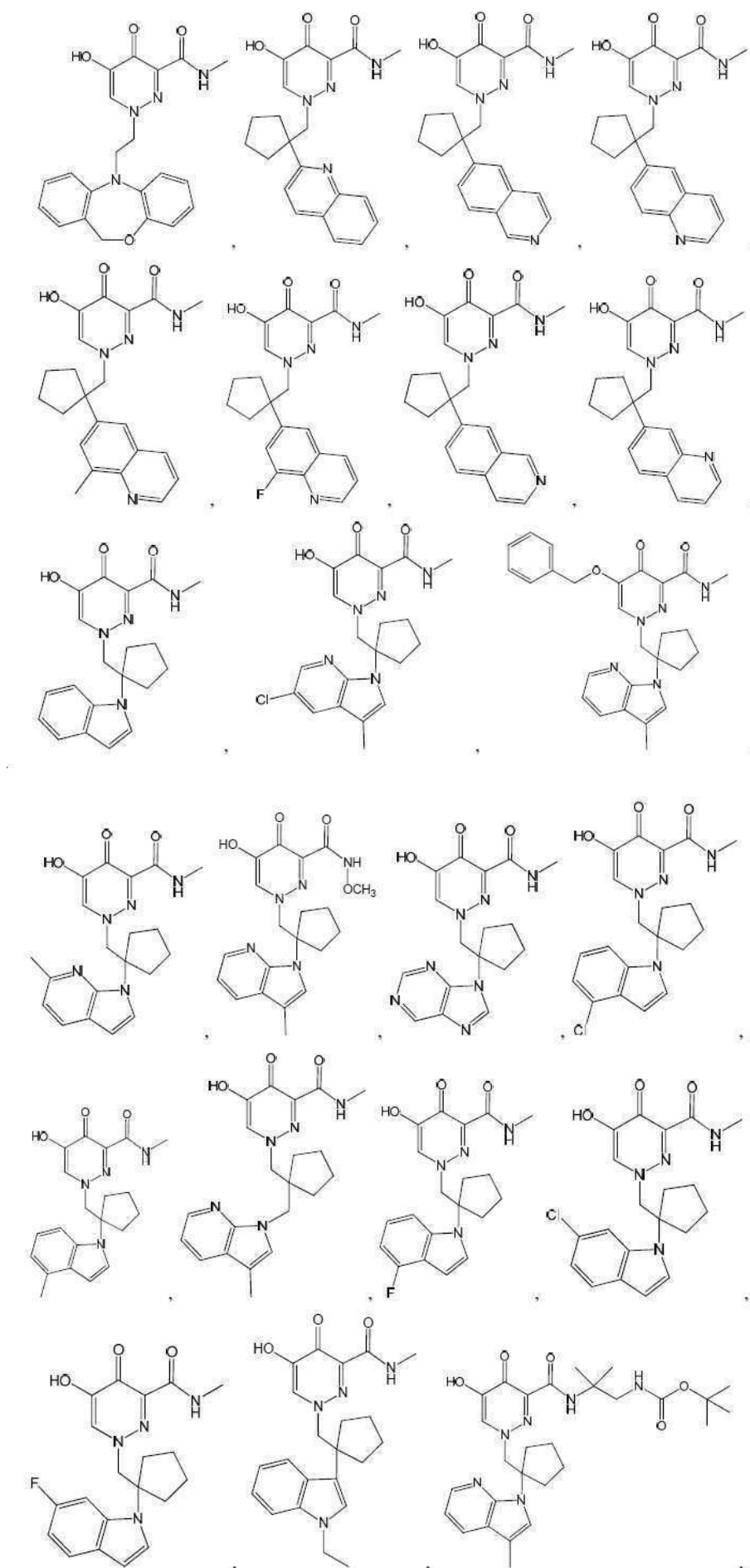


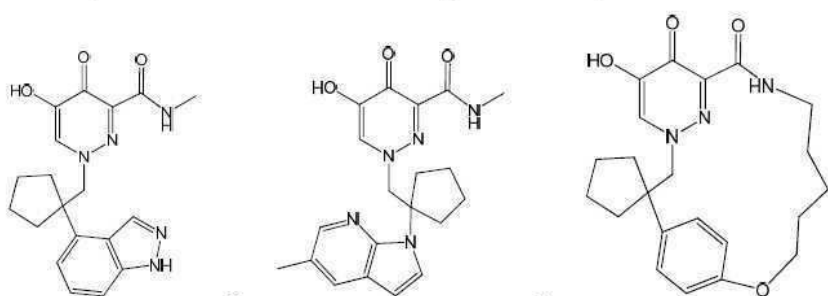
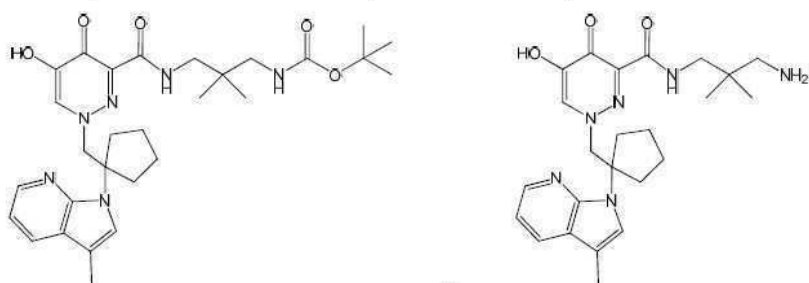
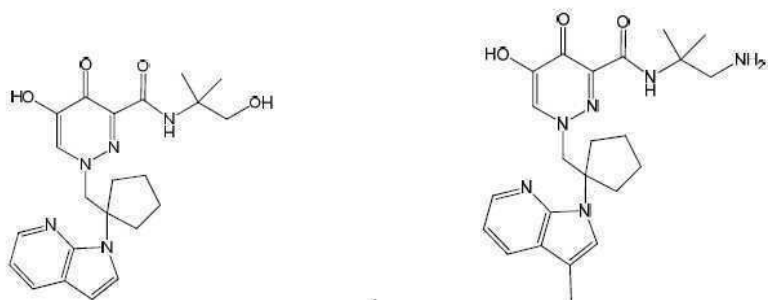
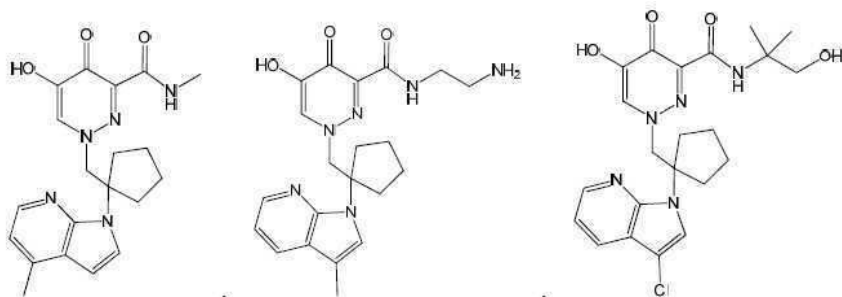


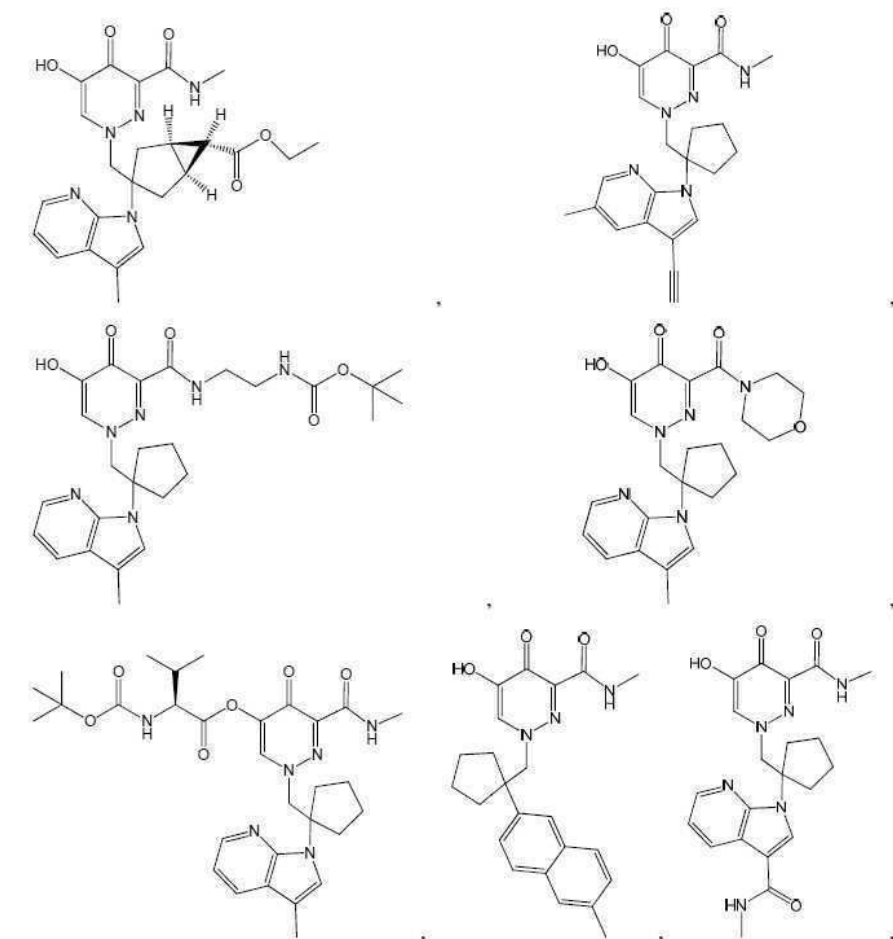


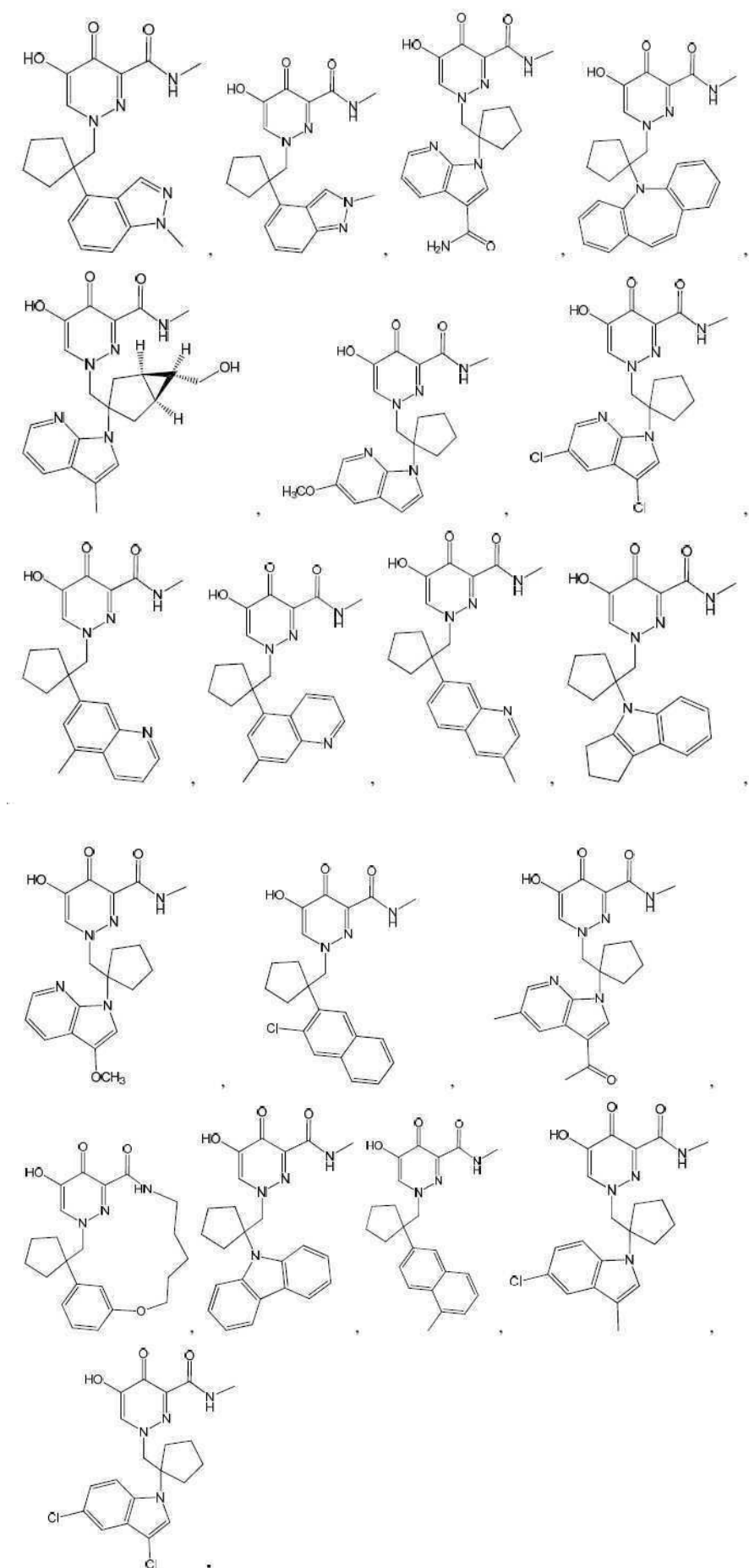






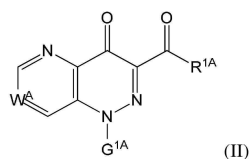




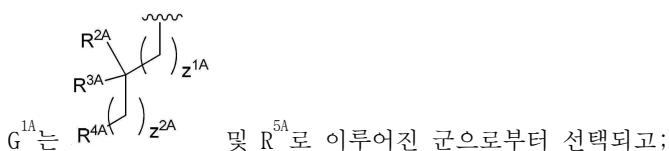


청구항 38

식 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,



R^{1A} 는 OR^{6A} , NH_2 , 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 일치환 아미노, 임의로 치환된 이치환 아미노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 N-설폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

R^{1A} 는 R^{10A} 이고;

W^A 는 $-CH-$ 또는 $-N-$ 이고;

R^{2A} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{3A} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

R^{2A} 및 R^{3A} 는 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{4A} 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{5A} 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

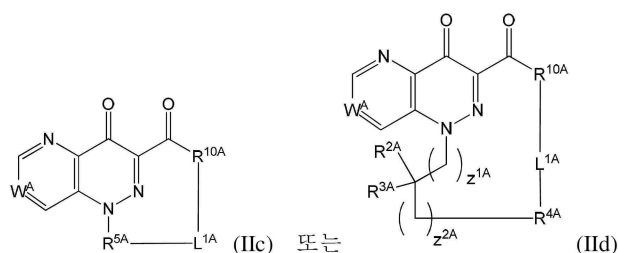
R^{6A} 는 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{7A}$ 및 $-C(O)NR^{8A}R^{9A}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{7A} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{8A} 및 R^{9A} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{8A} 및 R^{9A} 는 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{1A} 가 R^{10A} 이면, 식 (II)의 화합물은 하기 식 (IIc) 또는 (IId)의 구조를 갖고:



R^{10A} , L^{1A} , 및 R^{4A} 함유 고리는 11- 내지 20-원 고리이고, R^{10A} , L^{1A} , 및 R^{5A} 함유 고리는 11- 내지 20-원 고리이며;

R^{10A} 는 임의로 치환된 $-CH_2-$, 임의로 치환된 $-CH=CH-$, O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 이고;

R^{11A} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

L^{1A} 는 $-L^{2A}-$ 또는 $-L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}-$ 이고;

L^{2A} 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로알케닐렌로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^{3A} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌이고;

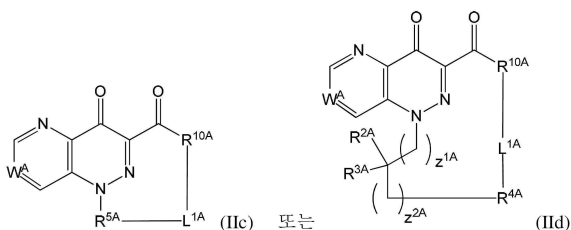
L^{4A} 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 이고;

L^{5A} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 또는 임의로 치환된 헤테로알킬렌이고;

Z^{1A} 및 Z^{2A} 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 39

제38항에 있어서, 식 (IIc) 또는 식 (IId)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 40

제39항에 있어서, L^{2A} 가 임의로 치환된 알킬렌이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 알케닐렌이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 헤테로알킬렌이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 헤테로알케닐렌인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

제39항에 있어서, L^{2A} 가 임의로 치환된 C_{4-7} 알킬렌이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 C_{4-7} 알케닐렌이거나; 또는

L^{2A} 가 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-NH-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-NH-$, 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-NH-$ 이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-O-$, 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-O-$ 이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-S$ 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-NH-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ 이거나; 또는 L^{2A} 가 임의로 치환된 C_3 산소 함유 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 C_4 산소 함유 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 C_5 산소 함유 헤테로알케닐렌인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제39항에 있어서,

L^{1A} 가 $-L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}-$ 이고;

L^{3A} 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

L^{4A} 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

L^{5A} 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이거나; 또는

L^{1A} 가 $-L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}-$ 이고;

L^{3A} 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이고;

L^{4A} 는 O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 이고;

L^{5A} 는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌이거나; 또는

L^{1A} 가 $-L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}-$ 이고;

L^{3A} 는 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌이고;

L^{4A} 는 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 이고;

L^{5A} 는 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌인,

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제38항에 있어서,

R^{1A} 가 R^{10A} 이고, 여기서 R^{10A} 는 NR^{11A} 이며;

R^{11A} 는 H (수소)인,

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제38항에 있어서, R^{1A} 가 NH_2 , 임의로 치환된 일치환 아미노 또는 임의로 치환된 이치환 아미노이거나; 또는 R^{1A} 가 임의로 치환된 알킬인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

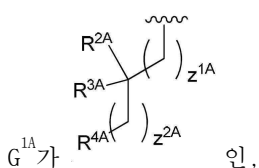
제38항에 있어서, R^{1A} 가 R^{10A} 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제45항에 있어서, R^{10A} 가 CH_2 이거나; 또는 R^{10A} 가 NR^{11A} 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제38항에 있어서,



화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

제47항에 있어서, R^{2A} 및 R^{3A} 가 이들이 결합된 탄소와 함께, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R^{2A} 및 R^{3A} 가 이들이 결합된 탄소와 함께, 비치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R^{2A} 및 R^{3A} 가 이들이 결합된 탄소와 함께, C_5 사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제38항에 있어서, R^{4A} 가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

제49항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

제49항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 할로젠, 할로알킬 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 치환된 아릴인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 52

제38항에 있어서, Z^{1A} 가 0이거나; 또는 Z^{1A} 가 1인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 53

제38항에 있어서, Z^{2A} 가 0이거나; 또는 Z^{2A} 가 1인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 54

제38항에 있어서, G^{1A} 가 R^{5A} 인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 55

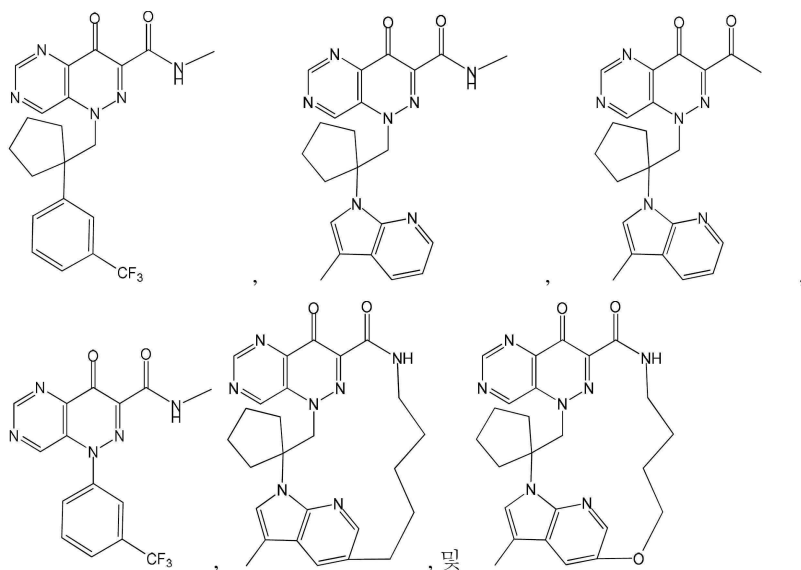
제54항에 있어서, R^{5A} 가 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

제55항에 있어서, 임의로 치환된 아릴이 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 57

제38항에 있어서, 하기 화합물들 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



청구항 58

유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염의 완화 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 59

오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 완화 또는 치료하기 위한 약제의 제조에서, 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법.

청구항 60

오르토믹소바이러스 바이러스의 복제를 억제하기 위한 약제의 제조에서, 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법.

청구항 61

오르토믹소바이러스 바이러스로 감염된 세포와 접촉시키기 위한 약제의 제조에서, 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법.

청구항 62

하나 이상의 추가 제제와 조합하여 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 완화 또는 치료하기 위한 약제의 제조에서, 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법.

는 방법으로서, 상기 약제는 유효량의 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 또는 세포와의 접촉을 위한 것인, 방법.

청구항 63

인플루엔자 엔도뉴클레아제의 엔도뉴클레아제 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에서, 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법.

청구항 64

제59항에 있어서, 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염이 인플루엔자인, 방법.

청구항 65

제62항에 있어서, 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염이 인플루엔자이고; 하나 이상의 추가 제제가 뉴라미니다제 억제제, M2 단백질 억제제, 폴리머라제 억제제, PB2 억제제, 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르, 라니나미비르 옥타노에이트, 파비피라비르, 플루다제, ADS-8902, 면역-조절물질, 베타프로스트, Neugene®, 리바비린, CAS 등록 번호 1422050-75-6, CAS 등록 번호 1259366-34-1 (VX-787), FluMist Quadrivalent® (MedImmune), Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline), Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur), Flucelvax® (Novartis) 및 FluBlok® (Protein Sciences)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 인플루엔자가 인플루엔자 A이거나; 또는 인플루엔자가 인플루엔자 B이거나; 또는 인플루엔자가 인플루엔자 C이거나; 또는 인플루엔자가 H1N1, H3N2, H5N1 및 H7N9로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 임의의 우선권 출원들에 대한 참조로의 포함
- [0002] 예를 들면, 본 출원과 함께 제출된 출원 데이터 시트 또는 청구서에서 확인된 해외 또는 국내 우선권 주장이 확인되는 임의의 및 모든 출원들은 37 CFR 1.57, 및 규정 4.18 및 20.6 하에 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 2014년 9월 9일에 생성된 파일명 ALIOS081로서 제공되고, 이는 4kb 바이트 크기이다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0005] 기술분야
- [0006] 본 출원은 화학, 생화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본원에는 피리다지논 화합물, 하나 이상의 피리다지논 화합물을 포함하는 억제학적 조성물, 및 이의 합성 방법이 개시되어 있다. 또한, 본원에는 하나 이상의 피리다지논 화합물로 오르토믹소바이러스의 바이러스 감염을 개선하고/하거나 치료하는 방법이 개시되어 있다.

배경 기술

- [0007] 설명
- [0008] *오르토믹소바이러스(Orthomyxoviridae)* 과의 바이러스는 음성-극성, 단일가닥 RNA 바이러스이다. *오르토믹소바이러스* 과는 인플루엔자바이러스 A, 인플루엔자바이러스 B, 인플루엔자바이러스 C, 이사바이러스(Isavirus), 토고토바이러스(Thogotovirus)를 포함하는 다수의 속(genera)을 함유한다. 인플루엔자바이러스는 상부 및 하부 기도 바이러스 감염을 포함하는 호흡기 바이러스 감염을 야기할 수 있다. 호흡기 바이러스 감염은 매년 수백만의 사람의 주된 사망 원인이다. 상부 기도 바이러스 감염은 코, 부비강, 인두 및/또는 후두와 관련된다. 하부 기도 바이러스 감염은 기도, 일차 기관지 및 폐를 포함하는 성대 아래의 호흡기 계통과 관련된다.
- [0009] 요약
- [0010] 본원에 개시된 일부 구현에는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 억제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

본원에서 개시된 다른 구현에는 화학식 (II)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0011] 본원에서 개시된 일부 구현에는 오르토믹소바이러스 바이러스 감염을 앓고 있는 대상체에게, 유효량의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있는, 오르토믹소바이러스 바이러스 감염의 개선 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 본원에서 기재된 다른 구현에는 오르토믹소바이러스 바이러스 감염의 개선 및/또는 치료용 약제를 제조하는데 있어서의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본원에서 기재된 또 다른 구현에는 오르토믹소바이러스 바이러스 감염을 개선하고/하거나 치료하기 위해 사용될 수 있는, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 본원에서 기재된 또 다른 구현에는 오르토믹소바이러스에 감염된 세포를 유효량의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, 오르토믹소바이러스 바이러스 감염의 개선 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 본원에서 개시된 일부 구현에는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있는, 오르토믹소바이러스 감염의 예방 방법에 관한 것이다. 예를 들면, 오르토믹소바이러스 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염 (예컨대 인플루엔자 A, B 및/또는 C)일 수 있다.

[0012] 본원에서 개시된 일부 구현에는 오르토믹소바이러스에 감염된 세포를 유효량의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, 오르토믹소바이러스의 복제의 억제 방법에 관한 것이다. 예를 들면, 오르토믹소바이러스 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염 (예컨대 인플루엔자 A, B 및/또는 C)일 수 있다. 본원에서 개시된 다른 구현에는 엔도뉴클레아제의 활성 부위를 유효량의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, 인플루엔자 엔도뉴클레아제의 엔도뉴클레아제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 이들 및 다른 구현에는 하기에 더욱 상세하게 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 항-인플루엔자 제제의 예를 나타낸다.

상세한 설명

인플루엔자는 음성 극성, 단일가닥 RNA 바이러스이고 *오르토믹소바이러스* 과의 일종이다. 현재 3개의 종의 인플루엔자: 인플루엔자 A, 인플루엔자 B 및 인플루엔자 C가 존재한다. 인플루엔자 A는 바이러스의 표면으로부터 돌출된 M2 단백질, 뉴라미니다제 및 혈구응집소를 함유하는, 숙주세포로부터 유도된 지질막을 가진다. 인플루엔자 A는 혈구응집소 (H 또는 HA) 및 뉴라미니다제 (N)에 기초하여 추가로 분류된다. 대략 16개 H 항원 (H1 내지 H16) 및 9개 N 항원 (N1 내지 N9)이 존재한다. 인플루엔자 A는 H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 및 H10N7을 포함하는 다수의 하위유형을 포함한다. 인플루엔자 바이러스 폴리머라제는 3개의 서브유닛, 중합효소 산성 (PA), 중합효소 염기성 1 (PB1) 및 중합효소 염기성 2 (PB2)로 구성되는 이질삼합체(heterotrimer)이다. 이 중합효소는 감염된 세포의 핵에서의 바이러스 RNA의 복제 및 전사와 관련된다. PA 서브유닛은 엔도뉴클레아제 활성 부위를 포함한다. PA의 엔도뉴클레아제 활성은 바이러스 mRNA 합성을 위한 프라이머로서 PB1 서브유닛에 의해 사용되는 세포성 mRNA를 분리한다.

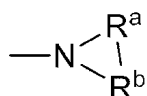
인플루엔자 바이러스는 감염된 분비물 및/또는 오염된 표면 또는 반대면과의 직접 접촉을 통해 사람으로부터 사람에게 옮겨질 수 있다. 인플루엔자 바이러스 감염으로부터의 합병증은 폐렴, 기관지염, 탈수, 및 부비강 및 귀 감염을 포함한다. 인플루엔자 감염에 대한 FDA에 의해 현재 승인된 약물치료는 제한된 수의 뉴라미니다제 억제제 및 M2 단백질 억제제를 포함한다. 승인된 뉴라미니다제 억제제 및 M2 단백질 억제제의 예는 아만타딘, 리만

타딘, Relenza® (자나미비르, GlaxoSmithKline) 및 Tamiflu® (오셀타미비르, Genentech)을 포함한다.

정의

다르게 정의하지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은 본 기술분야의 당업자에게 통상적으로 이해될 수 있는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 참조되는 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 공개물은 다르게 언급되지 않는 한 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 용어에 대한 다수의 정의가 존재하는 경우, 다르게 언급되지 않는 한 본 구간에 있는 것들이 우선된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 "R"기(들), 예컨대, 비제한적으로, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 나타내어진 원자에 부착될 수 있는 치환체를 나타낸다. R기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 2개의 "R"기가 "함께 취해지는" 것으로 기재되는 경우, R기와 이들이 부착되는 원자가 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, NR^aR^b 기의 R^a 및 R^b 가 "함께 취해지는" 것으로 나타난 경우, 이는 이들이 서로 공유 결합되어 고리를 형성하는 것을 의미한다:



또한, 대안적으로 2개의 "R"기가 이들이 부착되는 원자(들)과 "함께 취해지고" 이로써 고리를 형성하는 경우, R기는 앞서 정의된 변형체 또는 치환체로 제한되지 않을 수 있다.

기가 "임의로 치환된" 것으로 기재되는 경우에 기는 하나 이상의 나타내어진 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환되거나 치환되는" 것으로 기재되는 경우, 치환되는 경우 치환체(들)은 하나 이상의 나타내어진 치환체로부터 선택될 수 있다. 어떠한 치환체도 나타나지 않은 경우, 이는 나타내어진 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬), (헤테로사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카바밀, N-카바밀, O-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카복시, O-카복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 아지도, 실릴, 설페닐, 설페닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 아미노, 1-치환된 아미노기 및 2-치환된 아미노기로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "a" 및 "b"가 정수인 " C_a 내지 C_b "는 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기에서의 탄소 원자의 수, 또는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기의 고리에서의 탄소 원자의 수와 관련된다. 즉, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬의 고리(들), 사이클로알케닐의 고리(들), 아릴의 고리(들), 헤테로아릴의 고리(들) 또는 헤테로사이클릴의 고리(들)은 "a" 내지 "b"(둘 모두 포함) 개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들면, " C_1 내지 C_4 알킬"기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬기, 즉, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 및 $(CH_3)_3C-$ 와 관련된다. "a" 및 "b"가 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기에 대해 지정되지 않는 경우, 본 정의에서 기재된 가장 넓은 범위로 가정된다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알킬"은 완전 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 탄화수소 기를 포함하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (본원에서 나타날 때는 언제나, 수치 범위 예컨대 "1 내지 20"은 주어진 범위에서 각 정수를 의미하고; 예를 들면, "1 내지 20개의 탄소 원자"는, 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 등 (최대 20개의 탄소 원자 포함)으로 구성될 수 있다는 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않는 경우에 용어 "알킬"의 경우를 포함한다). 알킬 기는 또한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 기는 " C_1 - C_4 알킬"로서 지정될 수 있거나 유사하게 지정될 수 있다. 단지 예로써, " C_1 - C_4 알킬"은, 알킬 사슬 중 1 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내고, 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸로부터 선택된다. 전형적인 알킬 기는, 절대적인 비제한으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸 (직쇄형 및 분지형) 및 헥실 (직쇄형 및 분지형)을 포함한다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수

있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐"은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬 기를 의미한다. 알케닐 기의 예는 알레닐, 비닐메틸 및 에테닐을 포함한다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알키닐"은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 알킬 기를 의미한다. 알키닐의 예는 에티닐 및 프로피닐을 포함한다. 알키닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 완전히 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 모노- 또는 다환식 탄화수소 고리계를 의미한다. 2개 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬 기는 고리(들) 중 3 내지 10개의 원자 또는 고리(들) 중 3 내지 8개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는, 절대적인 비제한으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에서 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 모노- 또는 다환식 탄화수소 고리계를 의미하지만; 1개 초과가 있다면, 이중 결합은 모든 고리 전체에 완전히 비국재화된 파이-전자계를 형성할 수 없다 (다르게 기는 본원에서 정의된 바와 같이 "아릴"이다). 2개 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아릴"은 모든 고리 전체에 완전히 비국재화된 파이-전자계를 갖는 카보사이클릭 (모든 탄소) 모노-사이클릭 또는 다환식 방향족 고리계 (2개의 카보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리계 포함)을 의미한다. 아릴 기 중 탄소 원자의 수는 변할 수 있다. 예를 들면, 아릴 기는 C₆-C₁₄ 아릴 기, C₆-C₁₀ 아릴 기, 또는 C₆ 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로, 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함한다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자, 즉, 질소, 산소 및 황을 비제한적으로 포함하는 탄소 이외의 원소를 함유하는 모노-사이클릭 또는 다환식 방향족 고리계 (완전히 비국재화된 파이-전자계를 갖는 고리계)를 의미한다. 헤테로아릴 기의 고리(들)의 수는 변할 수 있다. 예를 들면, 헤테로아릴 기는 고리(들) 중 4 내지 14개의 원자, 고리(들) 중 5 내지 10개의 원자 또는 고리(들) 중 5 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 더욱이, 용어 "헤테로아릴"은 융합 고리계를 포함하고, 여기서 2개의 고리, 예컨대 적어도 하나의 아릴 고리 및 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 또는 적어도 2 헤테로아릴 고리는, 적어도 하나의 화학 결합을 공유한다. 헤테로아릴 고리의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 시놀린 및 트리아진. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 최대 18-원 모노-사이클릭, 바이사이클릭, 및 트리사이클릭 고리계를 의미하고, 여기서 탄소 원자는 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 헤테로사이클은 그와 같은 방식으로 위치한 하나 이상의 불포화된 결합을 임의로 함유할 수 있지만, 완전히 비국재화된 파이-전자계가 모든 고리 전체에 생기지 않는다. 헤테로원자(들)은 산소, 황, 및 질소를 비제한적으로 포함하는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카보닐 또는 티오카보닐 작용기를 추가로 함유할 수 있고, 이로써, 상기 정의는 옥소-시스템 및 티오-시스템 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카바메이트를 포함하게 된다. 2개 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 추가로, 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴 중 임의의 질소는 사원화될 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로지환족 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 그와 같은 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디하이드로우라실, 트리옥산,

헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 모폴린, 옥시란, 피페리딘 *N*-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 비닐피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모폴린, 티아모폴린 설폭사이드, 티아모폴린 설포, 및 그것의 벤조-융합된 유사체 (예를 들면, 벤즈이미다졸리딘, 테트라하이드로퀴놀린 및 3,4-메틸렌디옥시펜일).

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 분자 단편을 그것의 말단 탄소 원자를 통해 연결하는 직쇄형 또는 분지형 연결 완전 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 탄화수소 기를 의미한다. 그 예는 비제한적으로 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 및 부틸렌 ($-(\text{CH}_2)_4-$) 기를 포함한다. "저급 알킬렌 기"는 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알킬렌 기를 의미한다. 저급 알킬렌 및 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기 또는 알킬렌 기 중 하나 이상의 수소를 "치환된"의 정의 하에서 열거된 치환체(들)로 대체하여 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐렌"은 분자 단편을 그것의 말단 탄소 원자를 통해 연결하는 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지형 연결 탄화수소 기를 의미한다. 그 예는 비제한적으로 에틸렌 ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 프로페닐렌 ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 및 부테닐렌 ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) 기를 포함한다. 알케닐렌 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬렌"은 탄소 골격 내에 하나 이상의 헤테로원자 그룹 또는 헤테로원자 함유 기를 함유하는 알킬렌을 의미한다 (즉, 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자 그룹 또는 헤테로원자 함유 그룹으로 대체된 알킬렌 기). 일부 구현예에서, 헤테로알킬렌은 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로알킬렌의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$, 등.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알케닐렌"은 탄소 골격 내에 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 알케닐렌을 의미한다 (즉, 하나 이상의 완전 포화된 탄소 원자 (즉 CH_2)가 헤테로원자 그룹 또는 헤테로원자 함유 그룹으로 대체된 알케닐렌 기). 일부 구현예에서, 헤테로알케닐렌은 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로알케닐렌의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$, 등.

본원에서 사용된 바와 같이, "아랄킬" 및 "아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해, 치환체로서 연결된 아릴 기를 의미한다. 아랄킬의 저급 알킬렌 및/또는 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예는 비제한적으로 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬, 및 나프틸알킬을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아랄킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해, 치환체로서 연결된 헤테로아릴 기를 의미한다. 헤테로아랄킬의 저급 알킬렌 및/또는 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예는 비제한적으로 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 퓨릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 이미다졸릴알킬, 및 그것의 벤조-융합된 유사체를 포함한다.

"(헤테로알리사이클릴)알킬" 및 "(헤테로사이클릴)알킬"은 저급 알킬렌 기를 통해, 치환체로서 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릴 기를 의미한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및/또는 헤테로사이클릭은 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예는 비제한적으로 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸, 및 (1,3-티아지난-4-일)메틸을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시"는 식 $-\text{OR}$ 을 의미하고, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬,

사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬은 본원에서 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시 (이소프로폭시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아실"은, 카보닐 기를 통해, 치환체로서 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴을 의미한다. 그 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "하이드록시알킬"은 알킬 기를 의미하고, 여기서 수소 원자 중 하나 이상은 하이드록시 기에 의해 대체된다. 예시적인 하이드록시알킬 기는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 및 2,2-디하이드록시에틸. 하이드록시알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 알킬 기를 의미하고, 여기서 수소 원자 중 하나 이상은 할로젠 (예를 들면, 모노-할로알킬, 디-할로알킬 및 트리-할로알킬)에 의해 대체된다. 그와 같은 기는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸 및 2-플루오로이소부틸. 할로알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는 식 -O-알킬의 알콕시 기를 의미하고, 여기서, 수소 원자 중 하나 이상은 할로젠 (예를 들면, 모노-할로알콕시, 디-할로알콕시 및 트리-할로알콕시)에 의해 대체된다. 그와 같은 기는 비제한적으로, 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로이소부톡시를 포함한다. 할로알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"설페닐" 기는 "-SR" 기를 의미하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. 설페닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"설퍼닐" 기는 "-S(=O)-R" 기를 의미하고, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 설퍼닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"설포닐" 기는 " SO_2R " 기를 의미하고, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"O-카복시" 기는 " $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ " 기를 의미하고, 여기서 R은, 본원에서 정의된 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬이다. O-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

용어들 "에스테르" 및 "C-카복시"는 " $\text{-C}(=\text{O})\text{OR}$ " 기를 의미하고, 여기서 R은 O-카복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"티오카보닐" 기는 " $\text{-C}(=\text{S})\text{R}$ " 기를 의미하고, 여기서 R은 O-카복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오카보닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"트리할로메탄설포닐" 기는 " X_3CSO_2- " 기를 의미하고, 여기서 각각의 X는 할로젠.

"트리할로메탄설포나미도" 기는 " $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_A)-$ " 기를 의미하고, 여기서 각각의 X는 할로젠이고, R_A 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬이다.

용어 "아미노"는 본원에서 사용된 바와 같이, -NH_2 기를 의미한다.

용어 "하이드록시"는, 본원에서 사용된 바와 같이, -OH 기를 의미한다.

"시아노" 기는 " -CN " 기를 의미한다.

용어 "아지도"는 본원에서 사용된 바와 같이, -N_3 기를 의미한다.

"이소시아네이트" 기는 " -NCO " 기를 의미한다.

"티오시아네이트" 기는 "-CNS" 기를 의미한다.

"이소티오시아네이트" 기는 "-NCS" 기를 의미한다.

"카보닐" 기는 $C=O$ 기를 의미한다.

"S-설펜아미도" 기는 " $-SO_2N(R_A R_B)$ " 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. S-설펜아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-설펜아미도" 기는 " $RSO_2N(R_A)-$ " 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-설펜아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"O-카바밀" 기는 " $-OC(=O)N(R_A R_B)$ " 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. O-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-카바밀" 기는 " $ROC(=O)N(R_A)-$ " 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"O-티오카바밀" 기는 " $-OC(=S)N(R_A R_B)$ " 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. O-티오카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-티오카바밀" 기는 " $ROC(=S)N(R_A)-$ " 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-티오카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"C-아미도" 기는 " $-C(=O)N(R_A R_B)$ " 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. C-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-아미도" 기는 " $RC(=O)N(R_A)-$ " 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

용어 "할로겐 원자" 또는 "할로겐"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 원소 주기율표의 7족의 방사선-안정한 원자, 예컨대, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 임의의 하나를 의미한다.

치환체의 수가 명시되지 않는 경우 (예를 들면, 할로알킬), 존재하는 하나 이상의 치환체가 있을 수 있다. 예를 들면, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로겐을 포함할 수 있다. 다른 예로서, " C_1-C_3 알콕시페닐"은 1, 2 또는 3개 원자를 함유한 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는, 다르게 명시하지 않는 한, 그것의 공통의 용법, 인식된 약어, 또는 생화학적 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회 (Biochem. 11:942-944 (1972) 참조)에 따른다.

본원에 사용되는 용어 "보호기" 및 "보호기들"은 분자에 존재하는 기가 원치않는 화학 반응이 진행되는 것을 방지하기 위해 분자에 부가된 임의의 원자 또는 원자의 기와 관련된다. 보호기 모이어티의 예는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999], 및 [J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973]에 기재되어 있고, 이 둘은 적합한 보호기를 개시하는 제한된 목적으로 본원에 참조로 포함된다. 보호기 모이어티는 특정 반응 조건에 대해 안정적이고 본 기술분야로부터 공지된 방법론을 사용하는 편리한 단계에서 용이하게 제거될 수 있는 방식으로 선택될 수 있다. 보호기의 비제한적인 목록은 벤질; 치환된 벤질; 알킬카보닐 및 알콕시카보닐 (예를 들면, t-

부톡시카보닐 (BOC), 아세틸 및 이소부티릴); 아릴알킬카보닐 및 아릴알콕시카보닐 (예를 들면, 벤질옥시카보닐); 치환된 메틸 에테르 (예를 들면 메톡시메틸 에테르 및 테트라하이드로피라닐 에테르); 치환된 에틸 에테르; 치환된 벤질 에테르; 실릴 (예를 들면, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, t-부틸 디메틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 및 t-부틸디페닐실릴); 에스테르 (예를 들면, 벤조에이트 에스테르); 카보네이트 (예를 들면, 메톡시메틸카보네이트); 설포네이트 (예를 들면, 토실레이트 및 에실레이트); 비환식 케탈 (예를 들면, 디메틸 아세탈 및 디이소프로필 아세탈); 사이클릭 케탈 (예를 들면, 1,3-디옥산 및 1,3-디옥솔란); 비환식 아세탈; 사이클릭 아세탈; 비환식 헤미아세탈; 사이클릭 헤미아세탈; 디티오아세탈 (환식 및 비환식 모두); 디티오케탈 (환식 및 비환식 모두) (예를 들면, S,S'-디메틸, S,S'-디에틸, S,S'-디이소프로필, 1,3-디티안 및 1,3-디티올란); 오르토에스테르 (사이클릭 오르토에스테르 포함, 예컨대 사이클릭 오르토포르메이트); 카바메이트 (예를 들면, N-페닐카바메이트) 및 트리아릴메틸기 (예를 들면, 트리틸, 모노메톡시트리틸 (MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 및 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr); 및 본 명세서에서 기재된 것)을 포함한다.

본원에 사용되는 "이탈기(leaving group)"는 화학 반응에서의 또 다른 원자 또는 모이어티로 대체될 수 있는 임의의 원자 또는 모이어티와 관련된다. 보다 구체적으로, 일부 구현예에서, "이탈기"는 친핵성 치환 반응에서 대체될 수 있는 임의의 원자 또는 모이어티와 관련된다. 일부 구현예에서, "이탈기"는 강산의 콘주게이트 염기인 임의의 원자 또는 모이어티이다. 적합한 이탈기의 예는, 비제한적으로, 토실레이트, 메실레이트 및 할로젠 (예를 들면, I, Br, 및 Cl)을 포함한다. 이탈기의 비제한적인 특성 및 예는, 예를 들면, 문헌 [*Organic Chemistry*, 2d ed., Francis Carey (1992), pages 328-331; *Introduction to Organic Chemistry*, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), pages 169-171; and *Organic Chemistry*, 5th ed., John McMurry (2000), pages 398 and 408]에서 찾을 수 있고, 이들 모두는 이탈기의 특성 및 예를 개시하는 제한된 목적으로 본원에 참조로 포함된다.

용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 투여되는 유기체에 유의미한 자극을 야기하지 않고, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 화합물의 염과 관련된다. 일부 구현예에서, 염은 화합물의 산 부가염이다. 약제학적 염은 화합물과 무기산 예컨대 할로겐화수소산 (예를 들면, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산을 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물과 유기산 예컨대 지방족 또는 방향족 카복실 또는 설포산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 살리실 또는 나프탈렌설포산을 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물과 염기를 반응시켜 염 예컨대 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘염, 유기 염기의 염 예컨대 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇ 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 및 아미노산과의 염 예컨대 아르기닌 및 라이신을 형성하여 수득될 수 있다.

본 출원에 사용되는 용어 및 어구, 및 특히 첨부된 특허청구범위에서의 이의 변형체는, 다르게 명확하게 언급되지 않는 한, 제한이 아닌 확장 가능한 것으로 해석되어야 한다. 상기의 것의 예로서, 용어 "포함함(including)"은 "제한됨 없이 포함함", "비제한적으로 포함함" 등을 의미하는 것으로 임혀져야 하고; 본원에 사용되는 용어 "포함함(comprising)"은 "포함함(including)", "함유함", 또는 "~으로 특정됨"과 동의어이고, 포괄적이고 또는 확장 가능한 것이고, 추가의 미인용된 성분 또는 방법 단계를 배제하지 않고; 용어 "가짐(having)"은 "적어도 가짐"으로 해석되어야 하고; 용어 "포함하다"는 "비제한적으로 포함하다"로서 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되는 항목의 예시적인 예를 제공하고 이는 완전하고 제한적인 열거가 아니며; '바람직하게는', '바람직한', '원하는' 또는 '바람직하게' 등과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어들의 사용은 특정 특징이 구조 또는 기능에 대해 중요하고, 필수적이고, 또는 중대한 것을 의미하는 것으로 이해되어서는 안되고, 대신 단순히 특정 구현예에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적인 또는 추가적인 특징을 강조하는 것으로 의도된다. 또한, 용어 "포함함(comprising)"은 어구 "적어도 가짐(having at least)" 또는 "적어도 포함함(including at least)"과 동의어인 것으로 해석되어야 한다. 방법의 맥락에서 사용되는 경우, 용어 "포함함(comprising)"은 상기 방법이 인용되는 단계를 적어도 포함하나, 추가적인 단계를 포함할 수 있는 것을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치의 맥락에서 사용되는 경우, 용어 "포함함(comprising)"은 화합물, 조성물 또는 장치가 인용되는 특징 또는 성분을 적어도 포함하나, 또한 추가적인 특징 또는 성분을 포함할 수 있는 것을 의미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'으로 연결되는 한 군의 항목들은 이들 항목의 각각 및 모두가 상기 군에 존재하는 것이 필수적인 것으로 읽어서는 안되고, 이보다는, 다르게 명확하게 언급하지 않는 한, '및/또는'으로 읽어야 한다. 유사하게는, 접속어 '또는'으로 연결된 한 군의 항목들은 이 군에서 상호 배타성이 필수적인 것으로 읽어서는 안되며, 이보다는, 다

르게 명확하게 언급하지 않는 한, '및/또는'으로 읽어야 한다.

본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 본 기술분야의 당업자는 맥락 및/또는 응용에 적합한 바에 따라 복수로부터 단수로 및/또는 단수로부터 복수로 해석할 수 있다. 다양한 단수/복수 순열(permutation)은 명확성을 위해 본원에 명확하게 기재될 수 있다. 규정되지 않은 단수 조항("a" 또는 "an")은 복수를 배제하지 않는다. 단일 프로세서 또는 다른 유닛은 특허청구범위에 인용되는 다수의 항목의 기능들을 이행할 수 있을 것이다. 특정 측정값이 서로 상이한 종속항에서 인용된다는 단순 사실은 이러한 측정값의 조합이 유리하도록 사용될 수 없다는 것을 나타내지 않는다. 특허청구범위에서의 임의의 참조 부호는 범위를 제한하기 위한 것으로 해석되어서는 안된다.

하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대적 입체화학이 명확하게 나타내어지지 않은 경우, 각각의 중심은 독립적으로 R-입체배치 또는 S-입체배치 또는 이들의 혼합의 것일 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본원에 제공되는 화합물은 거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체가 풍부한 라세미 혼합물, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체가 풍부한, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로서 정의될 수 있는 기하이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물 중에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 이들의 혼합물일 수 있는 것으로 이해된다.

본원에 개시된 화합물은 채워지지 않은 원자가를 가지는 경우, 이후 상기 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1 (프로튬) 및 수소-2 (중수소)로 채워지는 것으로 이해된다.

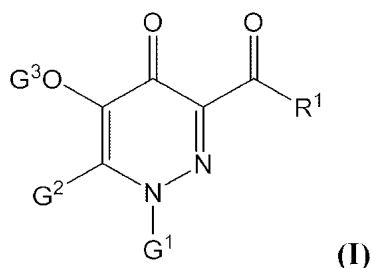
본원에 기재된 화합물은 동위원소로 라벨링될 수 있는 것으로 이해된다. 동위원소 예컨대 중수소로의 치환은 큰 대사성 안정성을 생성하는 특정 치료적 장점, 예컨대, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다. 화합물 구조에서 나타난 각각의 화학 성분은 상기 성분의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화합물 구조에서의 수소 원자는 명확하게 개시되어 있거나 또는 화합물에 존재하는 것으로 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 비제한적으로 수소-1 (프로튬) 및 수소-2 (중수소)를 포함하는, 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 화합물에 대한 본원의 참조는, 문맥에서 명확하게 다르게 언급하지 않는 한, 모든 잠재적 동위 원소 형태를 포괄한다.

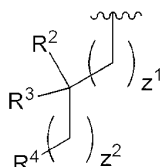
본원에 기재된 방법 및 조합은 결정질 형태 (또한 화합물의 동일한 성분 조성의 상이한 결정 팩킹 배열을 포함하는 다형체로서 공지됨), 비정질 상, 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태로 존재한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되고, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우 형성된다. 또한, 본원에 제공되는 화합물은 미용매화된 것뿐 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 용매화된 형태는 본원에 제공되는 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화된 형태의 것과 동등한 것으로 고려된다.

일정 범위의 값이 제공되는 경우, 상한값 및 하한값, 및 이 범위에서의 상한값 및 하한값 사이의 각각의 중간값들은 본 구현예에 포괄되는 것으로 이해된다.

화합물

본원에서 개시된 일부 구현예는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다,





여기서: G^1 은 R^4 및 R^5 로부터 선택될 수 있고; G^2 은 수소, 할로젠, $-CN$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-CH_2OH$, $-CH(Y^1)(OH)$ 또는 $-C(O)Y^1$ 일 수 있고; G^3 은 수소, $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)OY^2$, $-(CHCH_3)-O(CO)Y^2$, 및 $-(CHCH_3)-O(CO)OY^2$ 로부터 선택될 수 있고; Y^1 및 Y^2 은 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있고; R^1 은 OR^6 , NH_2 , 임의로 치환된 1-치환된 아민, 임의로 치환된 2-치환된 아민, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 N-설폰아미도 및 임의로 치환된 알콕시아민, 또는 R^{10} 로부터 선택될 수 있고; R^2 은 수소, C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 또는 임의로 치환된 C-아미도일 수 있고; R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있고; 또는 R^2 및 R^3 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 6 원 헤테로사이클릴 또는 $=O$ 를 형성할 수 있고; R^4 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있거나; 또는 R^4 은 $A^1R^{A4}R^{B4}$ 일 수 있고, 여기서 A^1 은 CH 또는 N 일 수 있고; 그리고 R^{A4} 및 R^{B4} 각각은 독립적으로 임의로 치환된 페닐일 수 있고; R^5 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고; R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^7$ 및 $-C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택될 수 있고; R^7 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; R^8 및 R^9 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있거나; 또는 R^8 및 R^9 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; 여기서 R^1 은 R^{10} 일 때, 이때 R^{10} 및 R^4 은 함께 취해지고 L^1 을 포함할 수 있고, 여기서 L^1 은 R^{10} 및 R^4 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하거나, 또는 여기서 R^1 은 R^{10} 일 때, 이때 R^{10} 및 R^5 은 함께 취해지고 L^1 을 포함할 수 있고, 여기서 L^1 은 R^1 및 R^5 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하고; 여기서 R^{10} 은 임의로 치환된 $-CH_2-$, 임의로 치환된 $-CH=CH-$, O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 이고; 여기서 R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있고; 그리고 Z^1 및 Z^2 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

일부 구현예에서, G^3 은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, G^3 이 $-C(O)Y^2$, $-C(O)O-Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)Y^2$, $-(CH_2)-O(CO)OY^2$, $-(CHCH_3)-O(CO)Y^2$, 및 $-(CHCH_3)-O(CO)OY^2$ 로부터 선택될 수 있는 전구약물이다.

다양한 치환체는 식 (I)의 6-원 고리 상에 존재할 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, G^2 은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, G^2 은 할로젠일 수 있다. 또 다른 구현예에서, G^2 은 $-CN$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, G^2 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, G^2 은 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, G^2 은 $-CH_2OH$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, G^2 은 $-CH(Y^1)(OH)$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, G^2 은 $-C(O)Y^1$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, G^2 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, G^2 은 비치환된 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸일 수 있다. Y^1 및 Y^2 가 G^2 및/또는 G^3 각각 내에 존재할 때, Y^1 및 Y^2 은 독립적으로 임의로 치환된

C₁₋₆ 알킬 또는 임의로 치환된 아릴 (예컨대 임의로 치환된 페닐)일 수 있다.

다양한 기는 R¹에서 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, R¹은 OR⁶일 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, R¹은 하이드록시일 수 있다. 다른 구현예에서, R¹이 OR⁶일 때, R⁶은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R¹이 OR⁶일 때, R⁶은 -C(O)R⁷일 수 있다. 적합한 R⁷ 기의 예는, 비제한적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, R¹이 OR⁶일 때, R⁶은 -C(O)NR⁸R⁹일 수 있다. R⁸ 및 R⁹은 독립적으로 다양한 치환체, 예컨대 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 또는 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서, R⁸ 및 R⁹는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. R⁸ 및 R⁹로부터 형성될 수 있는 적합한 임의로 치환된 헤테로사이클릴의 예는 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 포함한다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소, C₁₋₆ 알킬, 아실 또는 C-아미도일 수 있다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소, -C(O)R⁷ 및 -C(O)NR⁸R⁹일 수 있다. 다른 구현예에서, R⁶은 -C(O)R⁷ 및 -C(O)NR⁸R⁹일 수 있다.

일부 구현예에서, R¹은 NH₂일 수 있다. 다른 구현예에서, R¹은 임의로 치환된 1-치환된 아민일 수 있다. 적합한 1-치환된 아민의 예는 -NHR^{1AA}의 식을 갖는 기이고, 여기서 R^{1AA}은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1AA}은 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1AA}은 알킬, 아릴, 및 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. R¹이 식 -NHR^{1AA}를 갖는 1-치환된 아민일 때, R^{1AA}은 치환된 또는 비치환된 기일 수 있다.

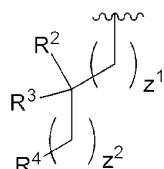
다른 구현예에서, R¹은 임의로 치환된 2-치환된 아민일 수 있다. 예를 들면, R¹은 -NR^{1BB}R^{1CC}의 식을 갖는 기일 수 있고, 여기서 R^{1BB} 및 R^{1CC}은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1BB} 및 R^{1CC}은 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1BB} 및 R^{1CC}은 알킬, 아릴, 및 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1BB} 및 R^{1CC}은 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1BB} 및 R^{1CC}은 상이할 수 있다. R¹이 식 -NR^{1BB}R^{1CC}을 갖는 2-치환된 아민일 때, R^{1BB} 및 R^{1CC}은 치환된 또는 비치환된 기일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R¹은 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 다양한 헤테로사이클릴은 사용될 수 있고 고리 탄소 또는 고리 헤테로원자를 통해 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 5 내지 6 원 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 헤테로사이클릴은 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 상기 헤테로원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R¹은 고리 내에 적어도 하나의 질소를 함유하고 N-연결된 헤테로사이클릴인 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R¹은 비치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R¹은 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R¹은 임의로 치환된 N-설폰아미도일 수 있다. 일부 구현예에서, R¹이 임의로 치환된 N-설폰

아미도일 때, 황에 부착된 기는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 임의로 치환된 N-설펜아미도에 대한 적합한 구조의 예는 -NHS(O)₂R¹⁰⁰이고, 여기서 R¹⁰⁰은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R¹⁰⁰은 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R¹⁰⁰은 알킬, 아릴, 및 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. R¹은 식 -NHS(O)₂R¹⁰⁰를 갖는 N-설펜아미도일 때, R¹⁰⁰은 치환된 또는 비치환된 기일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R¹은 임의로 치환된 알콕시아민일 수 있다. 임의로 치환된 알콕시아민의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: -NH(C₁₋₆ 알콕시) 및 -N(C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알콕시), -NH(OCH₃) 및 -NCH₃(OCH₃).



일부 구현예에서, G¹는 R⁴일 수 있다. 일부 구현예에서, R²은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R²은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 적합한 C₁₋₆ 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 직쇄형 또는 분지형 펜틸 및 직쇄형 또는 분지형 헥실을 포함한다. 또 다른 구현예에서, R²은 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R²은 임의로 치환된 C₅₋₆ 사이클로알킬, 예컨대 임의로 치환된 모노사이클릭 C₅₋₆ 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 융합된, 바이사이클릭 C₅₋₆ 사이클로알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R²은 임의로 치환된 아릴, 예컨대 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R²은 임의로 치환된 아릴(C₁₋₆ 알킬), 예를 들면, 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 다른 구현예에서, R²은 임의로 치환된 C-아미도일 수 있다. 예를 들면, R²은 C(=O)NH-(C₁₋₆ 알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서, R³은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R³은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다.

일부 구현예에서, R² 및 R³은 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, R² 및 R³은 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R² 및 R³ 둘 모두는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R² 및 R³ 둘 모두는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 예를 들면, R² 및 R³ 둘 모두는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R²은 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C₁₋₆ 알킬) 또는 임의로 치환된 C-아미도일 수 있고, 그리고 R³은 수소일 수 있다.

대안적으로, 일부 구현예에서, R² 및 R³는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 적합한 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. R² 및 R³이 함께 취해질 때, 사이클로알킬 기는 비치환될 수 있다. 대안으로서, 사이클로알킬 기는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R² 및 R³는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 C₅ 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R² 및 R³는, 함께 취해져서, 비치환된 C₅ 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, R² 및 R³는, 함께 취해져서, 1-치환된 또는 2-치환된 C₅ 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R² 및 R³는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 형성될 수 있는 헤테

로사이클릴의 예는, 비제한적으로, 임의로 치환된 질소 함유 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 포함한다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 5 내지 6 원 N-연결된 헤테로사이클릴, 예를 들면, 임의로 치환된 피페리디노 또는 임의로 치환된 피롤리디노를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 는, 함께 취해져서, =O를 형성할 수 있고, 이로써, R^2 및 R^3 이 부착된 탄소는 R^2 및 R^3 와 함께 카보닐 기를 형성한다.

다양한 기는 R^4 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 나프틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 비치환된 페닐일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 치환된 페닐일 수 있다. 하나 이상의 기는 치환된 페닐 상에 존재할 수 있다. 예를 들면, 치환된 페닐은 1-치환된 페닐, 예컨대 오르토-치환된 페닐, 메타-치환된 페닐 또는 파라-치환된 페닐일 수 있다. 또 하나의 예로서, 치환된 페닐은 2-치환된 페닐, 예컨대 2,5-2-치환된 페닐, 2,4-2-치환된 페닐 및 2,3-2-치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환된 페닐은 3개 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

다른 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알케닐일 수 있다. 예를 들면, R^4 은 임의로 치환된 C_{4-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 비치환된 사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 치환된 사이클로알킬일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 비치환된 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 예는 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴, 예를 들면, 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 비치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^4 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.

R^4 가 치환될 때, 하나 이상의 기가 존재할 수 있다. 2개 이상의 치환체가 존재할 때, 2개 이상의 치환체는 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 치환체가 R^4 상에 존재할 때, 치환체 중 적어도 하나는 잔여 치환체와 상이하다. 일부 구현예에서, R^4 상에 존재하는 모든 치환체는 상이하다. 일부 구현예에서, R^4 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, N-설포아미도, S-설포아미도, 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 카보닐, C-카복시, $-CH_2-(1\text{-치환된 아민})$ 및 $CH_2-(2\text{-치환된 아민})$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 가 치환된 아릴일 때, 아릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴 (예를 들면, 페닐), 시아노, 할로젠, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 가 치환된 사이클로알킬일 때, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 가 치환된 헤테로사이클릴일 때, 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 C-카복시로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 의 치환된 헤테로사이클릴은 치환된 또는 비치환된 벤질로 치환될 수 있다.

피리다지논 고리는 치환된 또는 비치환된 알킬렌을 통해 R^4 에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, Z^1 은 0일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^1 은 1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^1 은 2일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^1 은 3일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^1 은 4일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^2 은 0일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^2 은 1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^2 은 2일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^2 은 3일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^2

은 4일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^1 은 1일 수 있고, 그리고 Z^2 은 0일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^1 및 Z^2 둘 모두는 1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^1 및 Z^2 둘 모두는 >1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 중 적어도 하나는 Z^1 및 Z^2 은 1일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 중 적어도 하나는 1일 수 있고, 그리고 Z^1 및 Z^2 은 중 다른 것은 >1일 수 있다.

일부 구현예에서, R^4 은 $A^1R^{A4}R^{B4}$ 일 수 있고, 여기서 A^1 은 CH 또는 N일 수 있고; 그리고 R^{A4} 및 R^{B4} 각각은 독립적으로 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 예를 들면, R^4 은 $CHR^{A4}R^{B4}$ 또는 $NR^{A4}R^{B4}$ 일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 페닐 기는 동일 또는 상이할 수 있고, 치환 또는 비치환될 수 있다.

다른 구현예에서, G^1 은 R^5 일 수 있다. R^4 에서와 같이, R^5 은 다양한 기일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 나프틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 비치환된 페닐일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 치환된 페닐일 수 있다. 하나 이상의 기는 치환된 페닐 상에 존재할 수 있다. 예를 들면, 치환된 페닐은 1-치환된 페닐, 예컨대 오르토-치환된 페닐, 메타-치환된 페닐 또는 파라-치환된 페닐일 수 있다. 또 하나의 예로서, 치환된 페닐은 2-치환된 페닐, 예컨대 2,5-2-치환된 페닐, 2,4-2-치환된 페닐 및 2,3-2-치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환된 페닐은 3개 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

다른 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알케닐일 수 있다. 예를 들면, R^5 은 치환된 또는 비치환된 C_{4-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 비치환된 사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 치환된 사이클로알킬일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 비치환된 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 비치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.

R^5 가 치환될 때, 하나 이상의 기가 존재할 수 있다. 2개 이상의 치환체가 존재할 때, 2개 이상의 치환체는 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 치환체가 R^5 상에 존재할 때, 치환체 중 적어도 하나는 잔여 치환체와 상이하다. 일부 구현예에서, 상에 존재하는 모든 치환체는 R^5 는 상이하다. 일부 구현예에서, R^5 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, N-설포아미도, S-설포아미도, 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 카보닐, C-카복시, $-CH_2-$ (1-치환된 아민) 및 CH_2- (2-치환된 아민)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 가 치환된 아릴일 때, 아릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 다른 구현예에서, R^5 가 치환된 아릴일 때, 아릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴 (예를 들면, 페닐), 시아노, 할로젠, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 가 치환된 사이클로알킬일 때, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 가 치환된 헤테로사이클릴일 때, 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 C-카복시로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 의 치환된 헤테로사이클릴은 치환된 또는 비치환된 벤질로 치환될 수 있다.

일부 구현예에서, R^1 은 1-치환된 아민, 예컨대 -NH-알킬이 아니다. 다른 구현예에서, R^1 은 2-치환된 아민이 아니다. 예를 들면, 일부 구현예에서, R^1 은 -N(CH₃)₂를 포함하여 -N(알킬)₂이 아니다. 일부 구현예에서, R^6 은 C₁₋₆ 알킬이 아니다. 또 다른 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴이 아니다. 다른 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 N-연결된 헤테로사이클릴이 아니다.

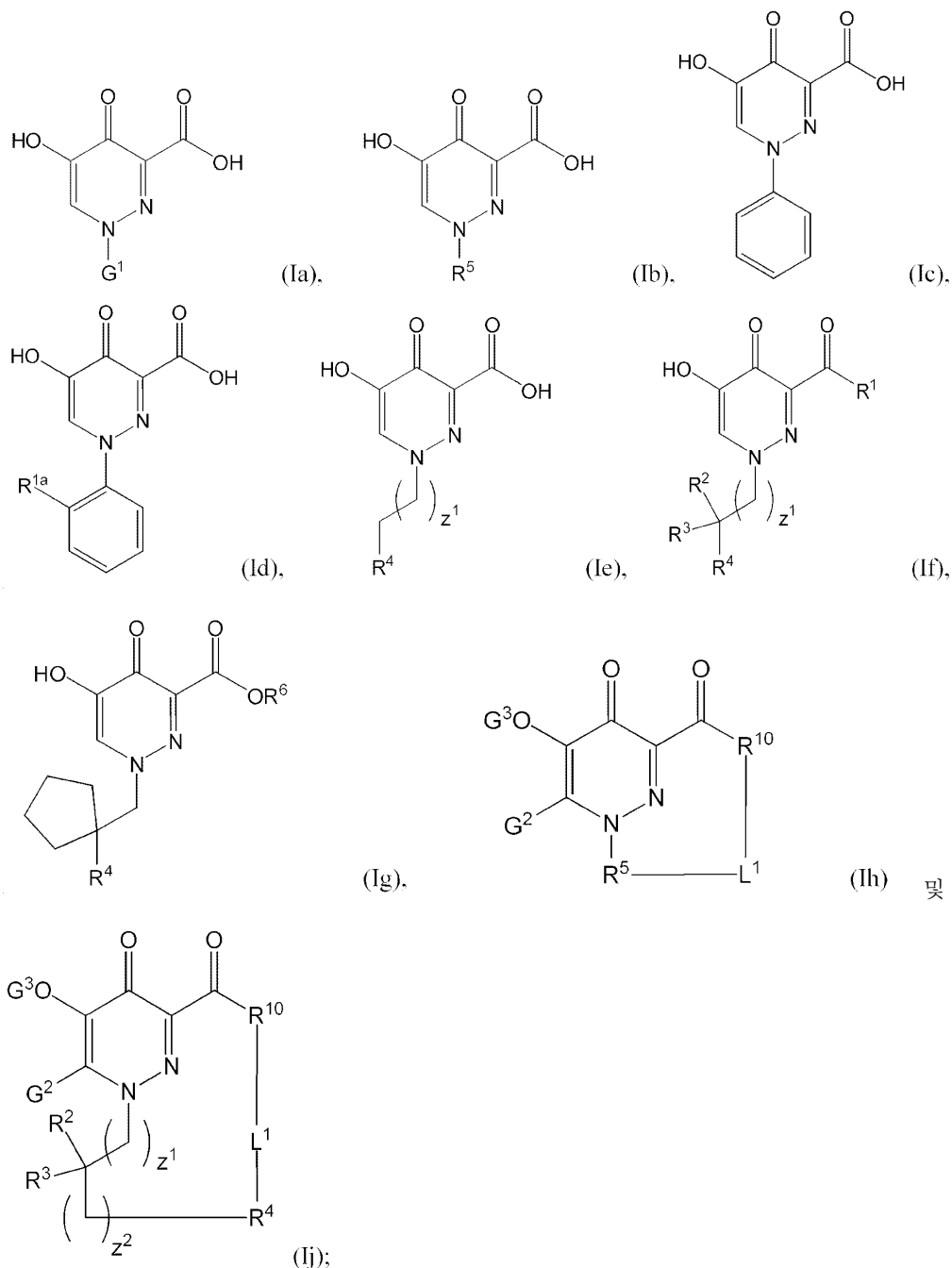
일부 구현예에서, 피리다지논 고리는 R^4 에 연결되어 사이클릭 화합물, 예를 들면, 식 (Ih)의 화합물을 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, 피리다지논 고리는 R^5 에 연결되어 사이클릭 화합물, 예컨대 식 (Ij)의 화합물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R^1 이 R^{10} 일 때, 이때 R^{10} 및 R^4 은 함께 취해질 수 있고 L^1 을 포함하고, 여기서 L^1 은 R^{10} 및 R^4 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하거나, 또는 여기서 R^1 이 R^{10} 일 때, 이때 R^{10} 및 R^5 은 함께 취해질 수 있고 L^1 을 포함하고, 여기서 L^1 은 c R^1 및 R^5 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하고; 여기서 R^{10} 은 임의로 치환된 -CH₂-, 임의로 치환된 -CH=CH-, O (산소), S (황), 또는 NR¹¹일 수 있고; 그리고 여기서 R^{11} 은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 NR¹¹일 수 있다. 예를 들면, R^{10} 은 NH일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{10} 은 임의로 치환된 -CH₂-일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 O (산소)일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10} 은 S (황)일 수 있다.

L^1 에 대해, 일부 구현예에서, L^1 은 -L²-일 수 있다. 일부 구현예에서, L^1 이 -L²-일 때, L^2 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로알케닐렌으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, L^2 은 임의로 치환된 알킬렌, 예를 들면, 임의로 치환된 C₄₋₇ 알킬렌일 수 있다. 다른 구현예에서, L^2 은 임의로 치환된 알케닐렌, 예컨대 임의로 치환된 C₄₋₇ 알케닐렌일 수 있다. 또 다른 구현예에서, L^2 은 임의로 치환된 헤테로알킬렌일 수 있다. 적합한 임의로 치환된 헤테로알킬렌의 예는 하기를 포함한다: 임의로 치환된 -(CH₂)₃-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₄-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₅-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₃-S-, 임의로 치환된 -(CH₂)₄-S-, 임의로 치환된 -(CH₂)₅-S-, 임의로 치환된 -(CH₂)₃-NH-, 임의로 치환된 -(CH₂)₄-NH-, 및 임의로 치환된 -(CH₂)₅-NH-. 또 다른 구현예에서, L^2 은 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 예컨대 임의로 치환된 -(CH₂)(CH=CH)(CH₂)-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)(CH=CH)(CH₂)₂-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)₂-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)-S-, 임의로 치환된 -(CH₂)(CH=CH)(CH₂)₂-S-, 임의로 치환된 -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)₂-S, 임의로 치환된 -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)-NH-, 임의로 치환된 -(CH₂)(CH=CH)(CH₂)₂-NH- 및 임의로 치환된 -(CH₂)₂(CH=CH)(CH₂)₂-NH-일 수 있다. 일부 구현예에서, L^2 은 임의로 치환된 -(CH₂)₃-O-, 임의로 치환된 -(CH₂)₄-O-, 또는 임의로 치환된 -(CH₂)₅-O-일 수 있다. 다른 구현예에서, L^2 은 임의로 치환된 C₃ 산소-함유 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 C₄ 산소-함유 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 C₅ 산소-함유 헤테로알케닐렌일 수 있다.

다른 구현예에서, L^1 은 -L³-L⁴-L⁵-일 수 있고, 여기서 L^3 은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌일 수 있고; L^4 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR¹¹일 수 있고; 그리고 L^5 은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌 또는 임의로 치환된 헤테로알킬렌일 수 있다. 일부 구현예에서, L^3 은 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌일 수 있고; L^4 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있고; 그리고 L^5 은 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌일 수 있다. 다른 구현예에서, L^3 은 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬렌일 수 있고; L^4 은 O (산소), S (황), 또는 NR¹¹일 수 있고; 그리고 L^5

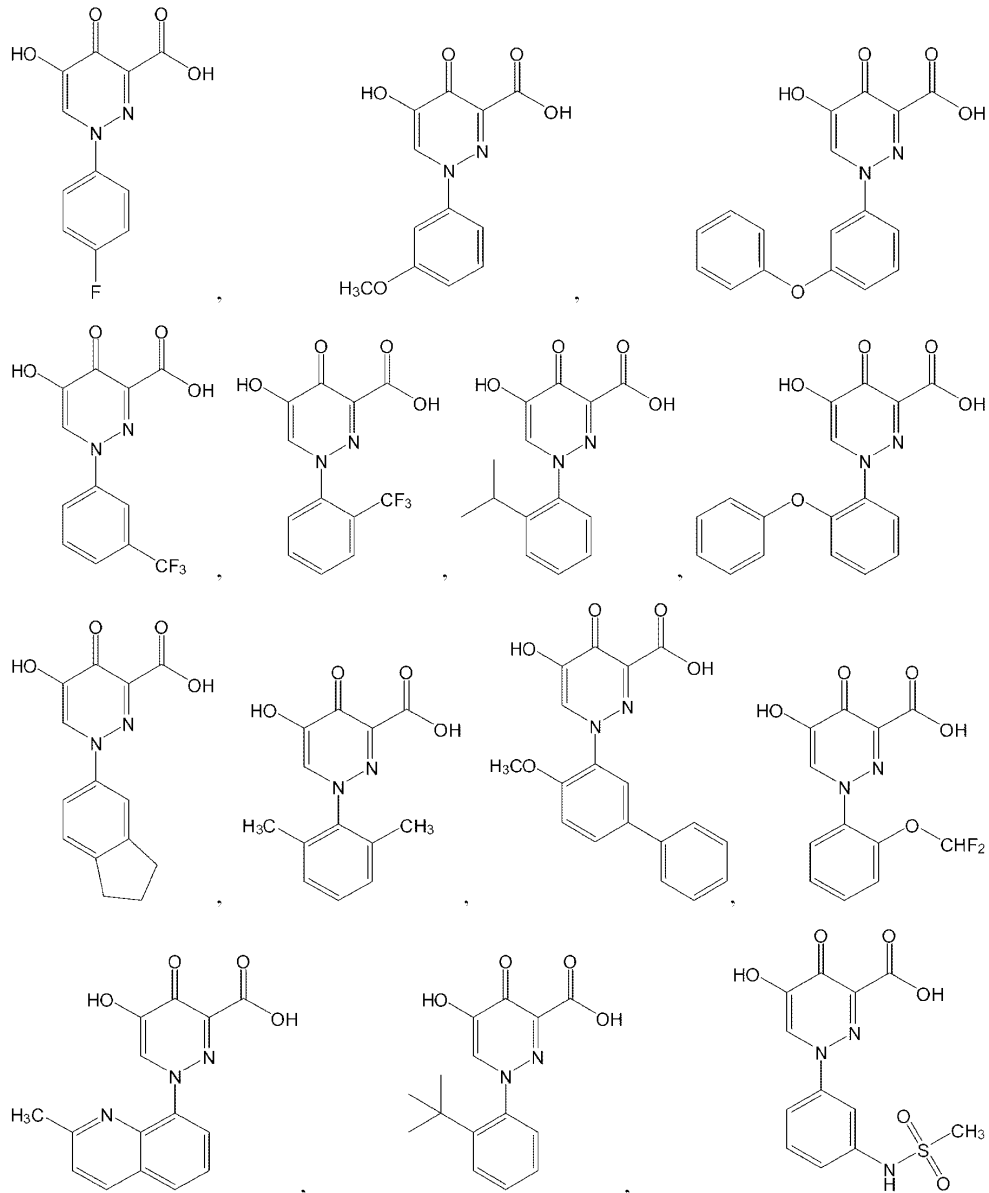
은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌일 수 있다. 또 다른 구현예에서, L^3 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌일 수 있고; L^4 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11} 일 수 있고; 그리고 L^5 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌일 수 있다.

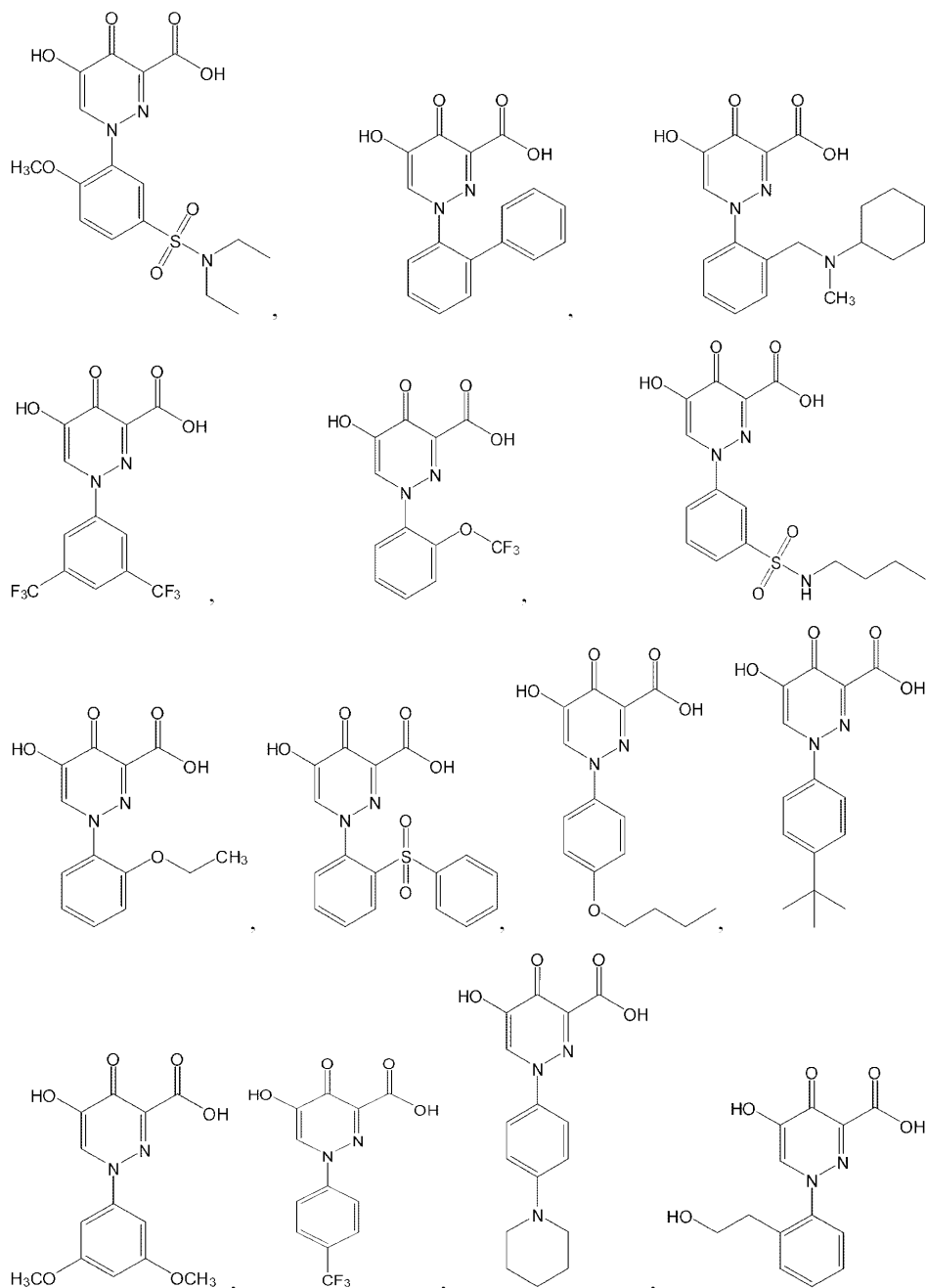
일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (Ia), 식 (Ib), 식 (Ic), 식 (Id), 식 (Ie), 식 (If) 및 식 (Ig)로부터 선택된 화합물일 수 있다.

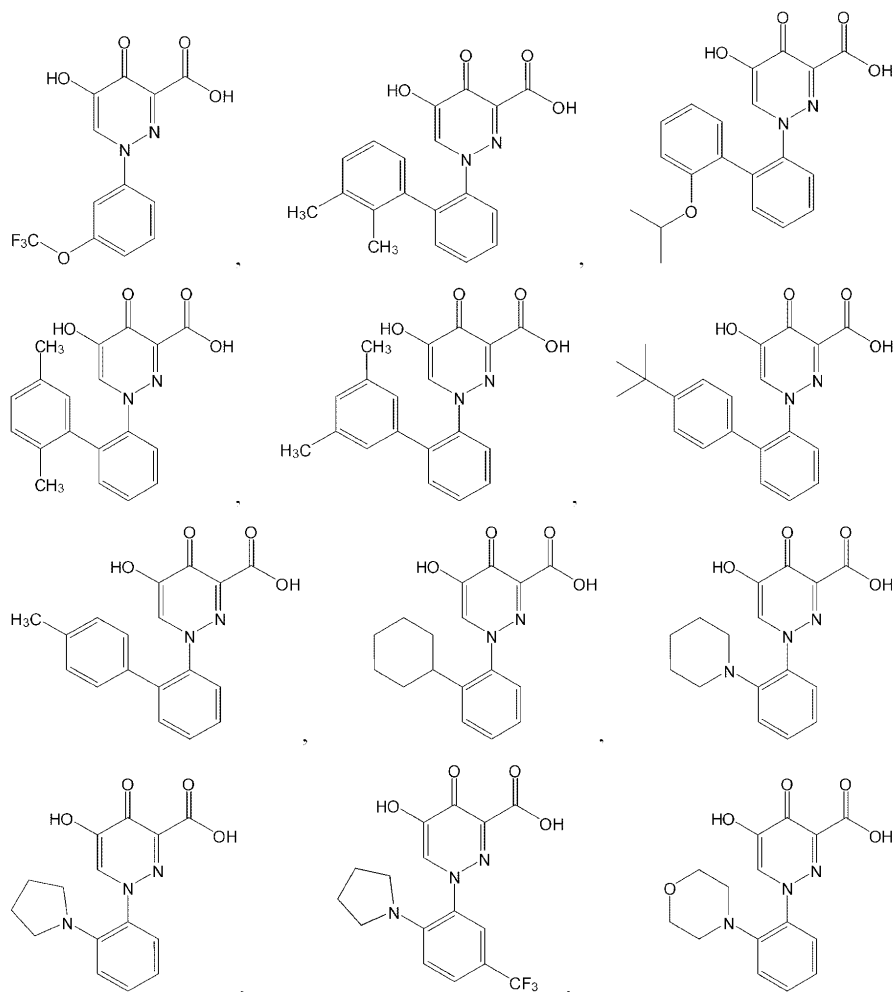


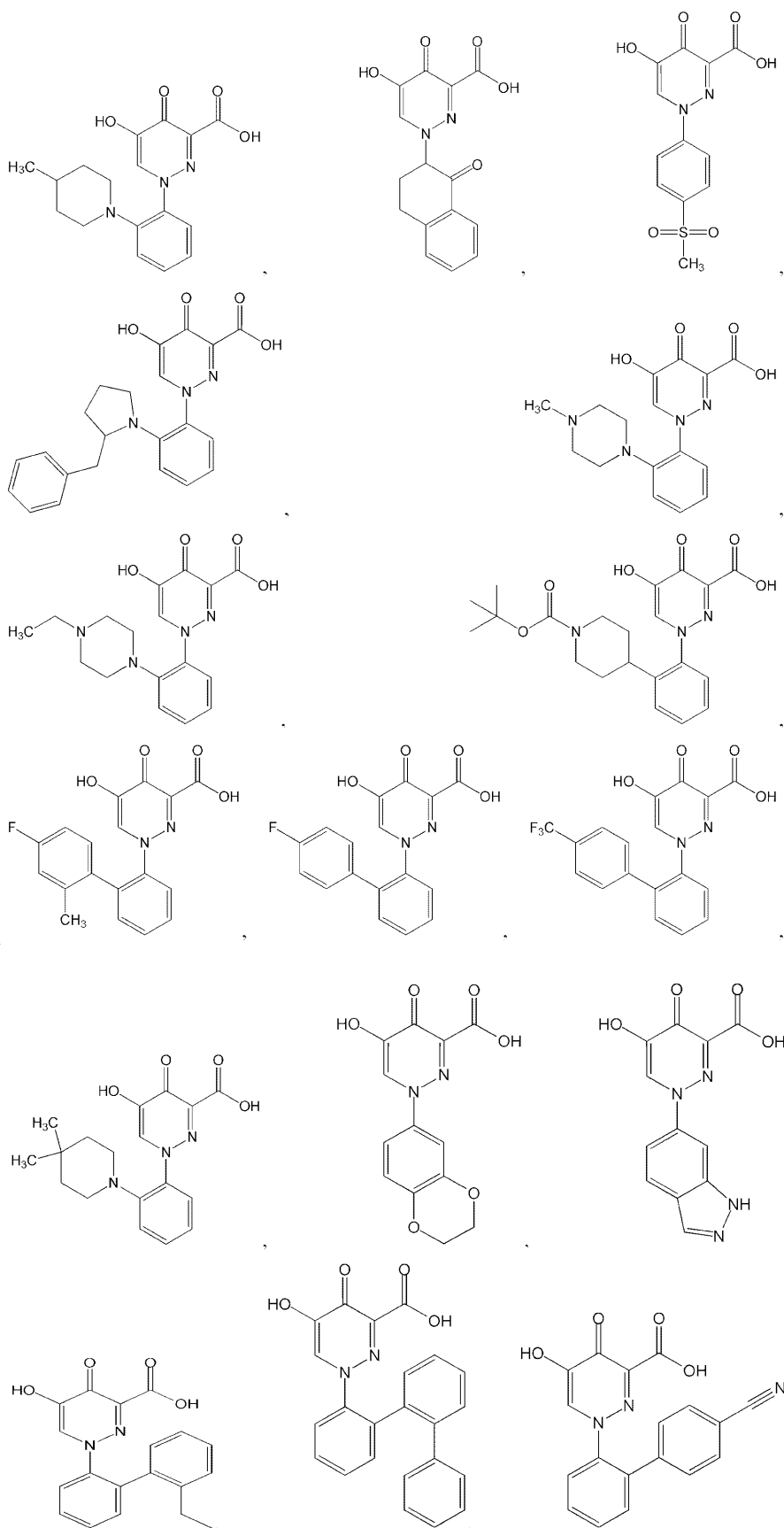
여기서 G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 z^1 은 식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다. 다양한 구현예에서, 식 (Ic)에 대해, 페닐 고리는 치환 또는 비치환될 수 있고; 식 (Id)에 대해, R^{1a} 은 임의로 치환된 N-연결된 헤테로사이클릴일 수 있고; 식 (If)에 대해, R^6 은 수소는 아니고; 그리고 식 (If)에 대해, R^1 은 OR^6 이 아니다. 일부 구현예에서, R^6 은 식 (If) 및/또는 (Ig)에 대해 수소도 아니고/거나 C_{1-6} 알킬도 아니다.

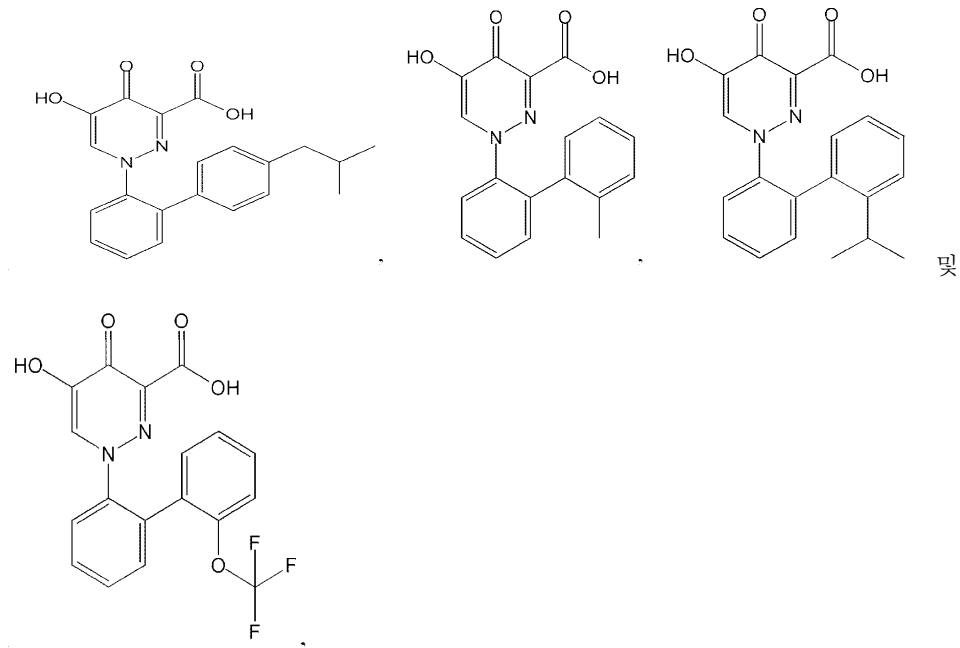
식 (I)의 화합물의 예는 하기, 또는 후술한 것 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



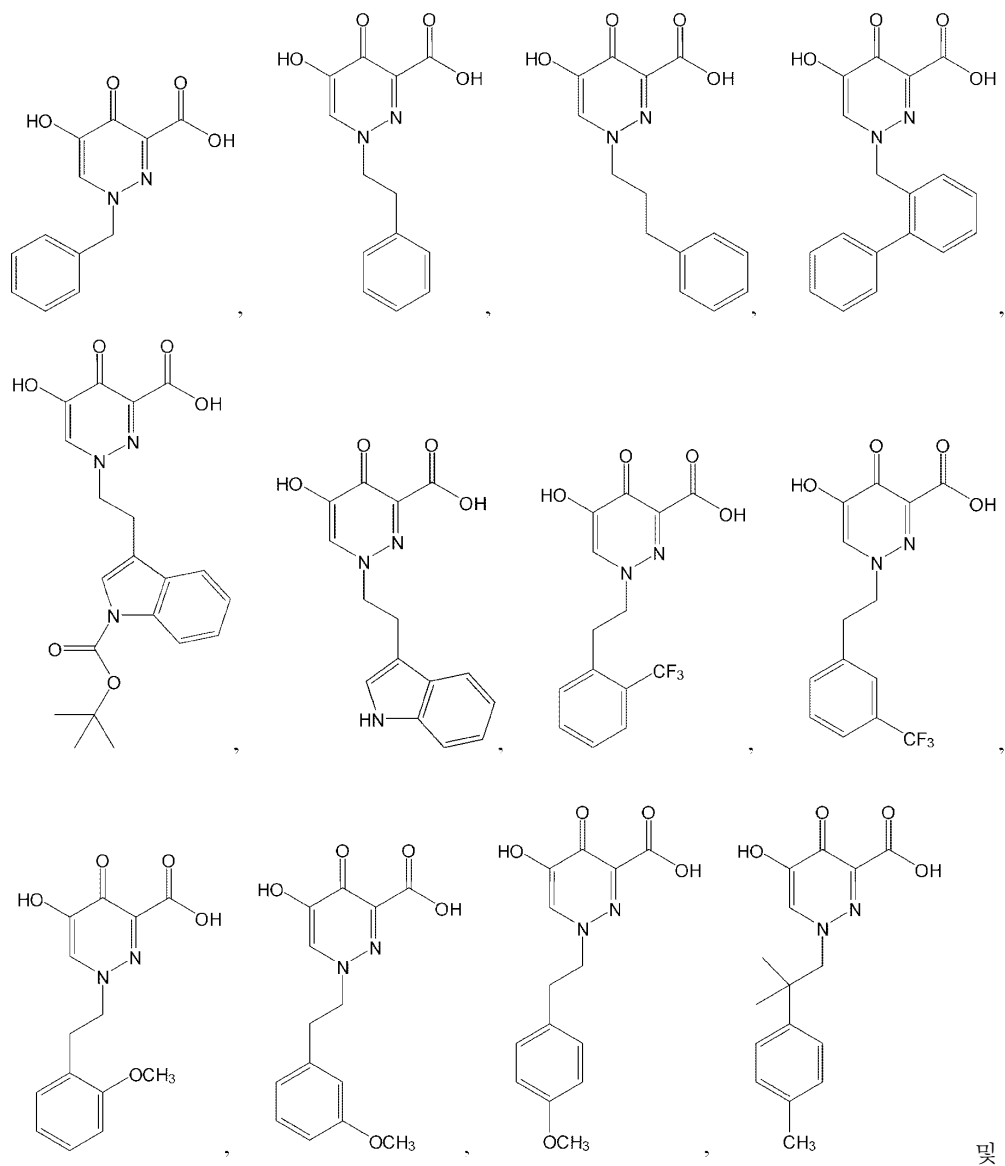


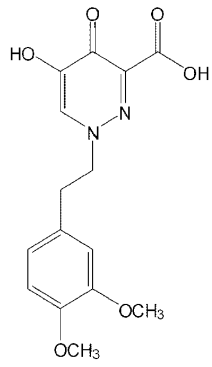




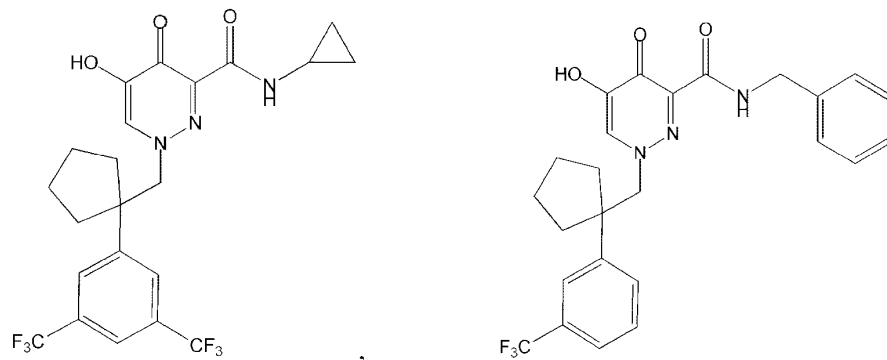
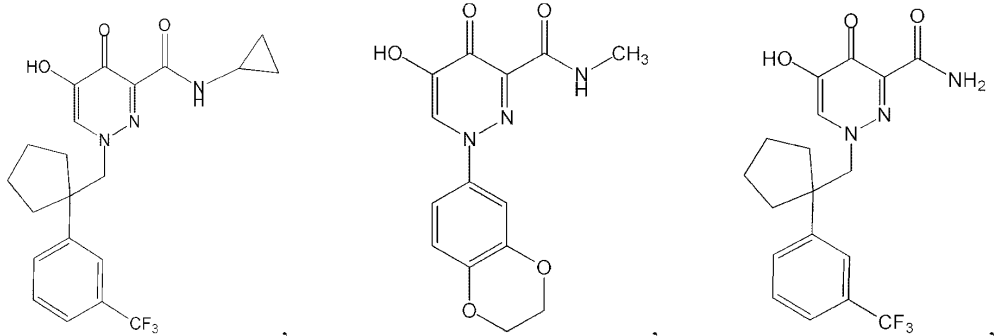
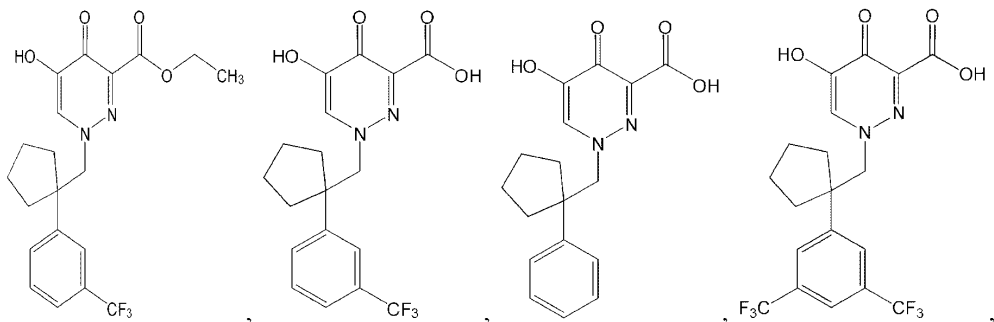


추가적 식 (I)의 화합물의 예는 하기, 또는 후술한 것 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

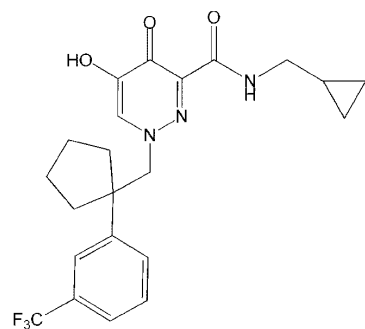




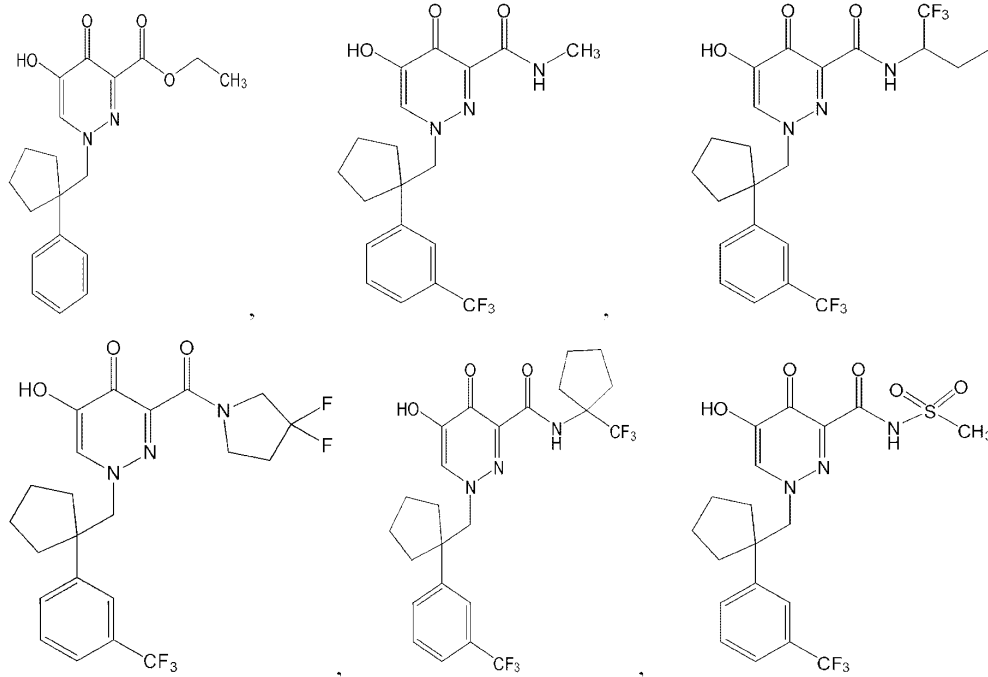
식 (I)의 화합물의 추가 예는 하기, 또는 후술한 것 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

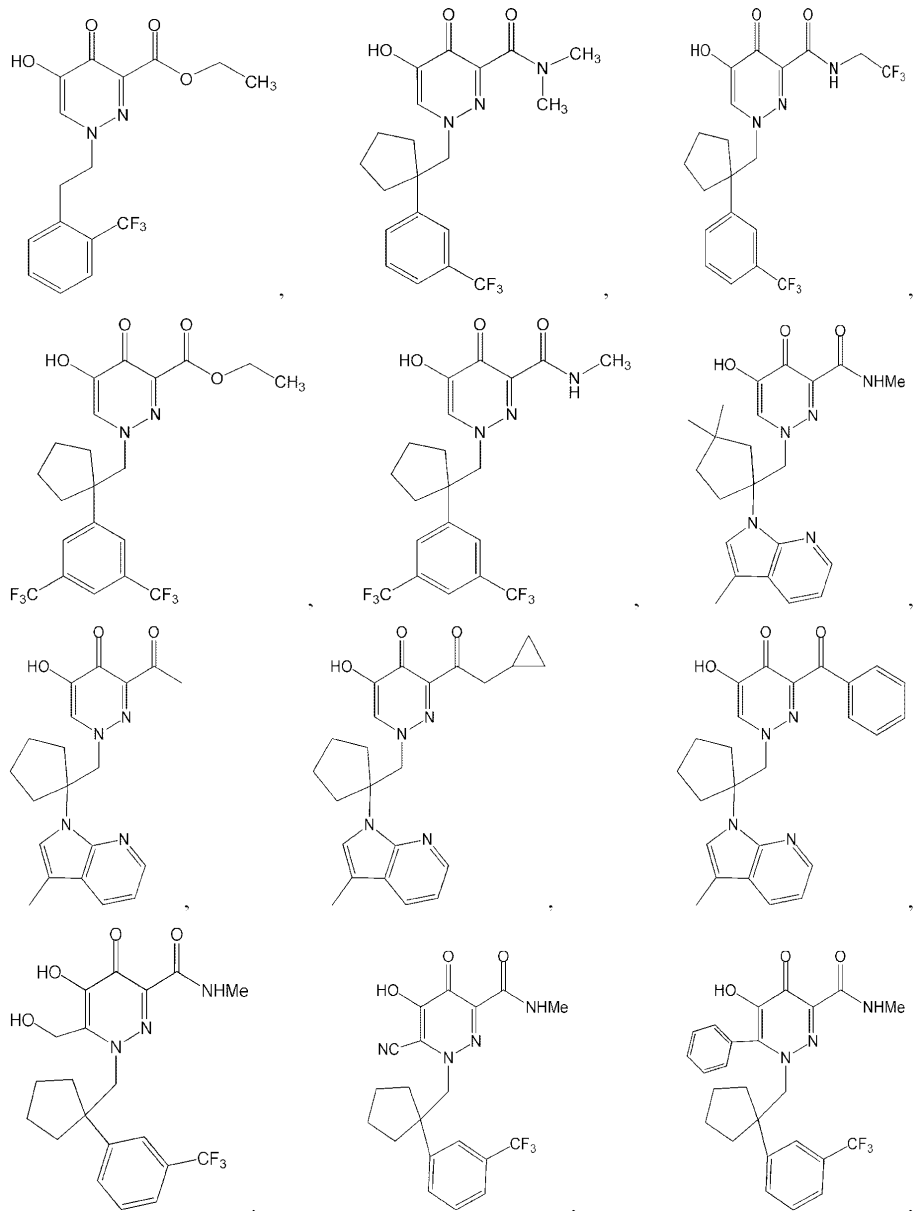


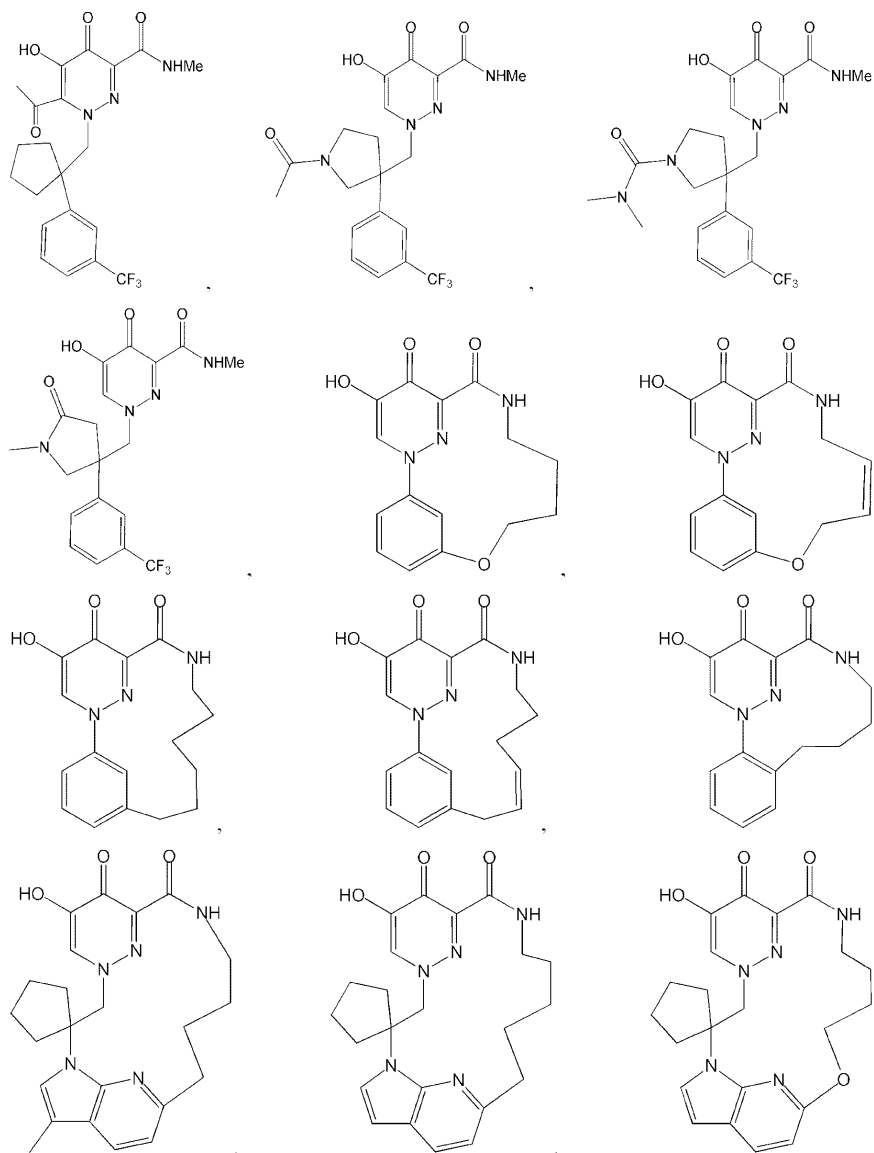
및

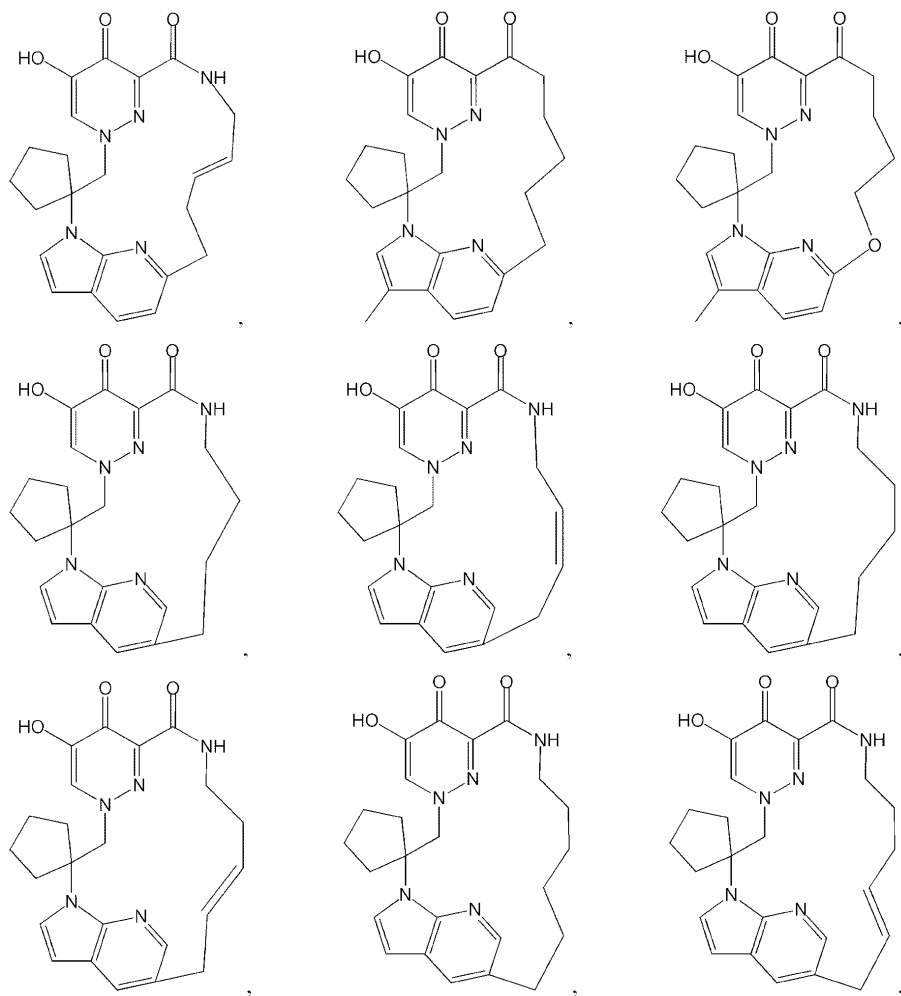


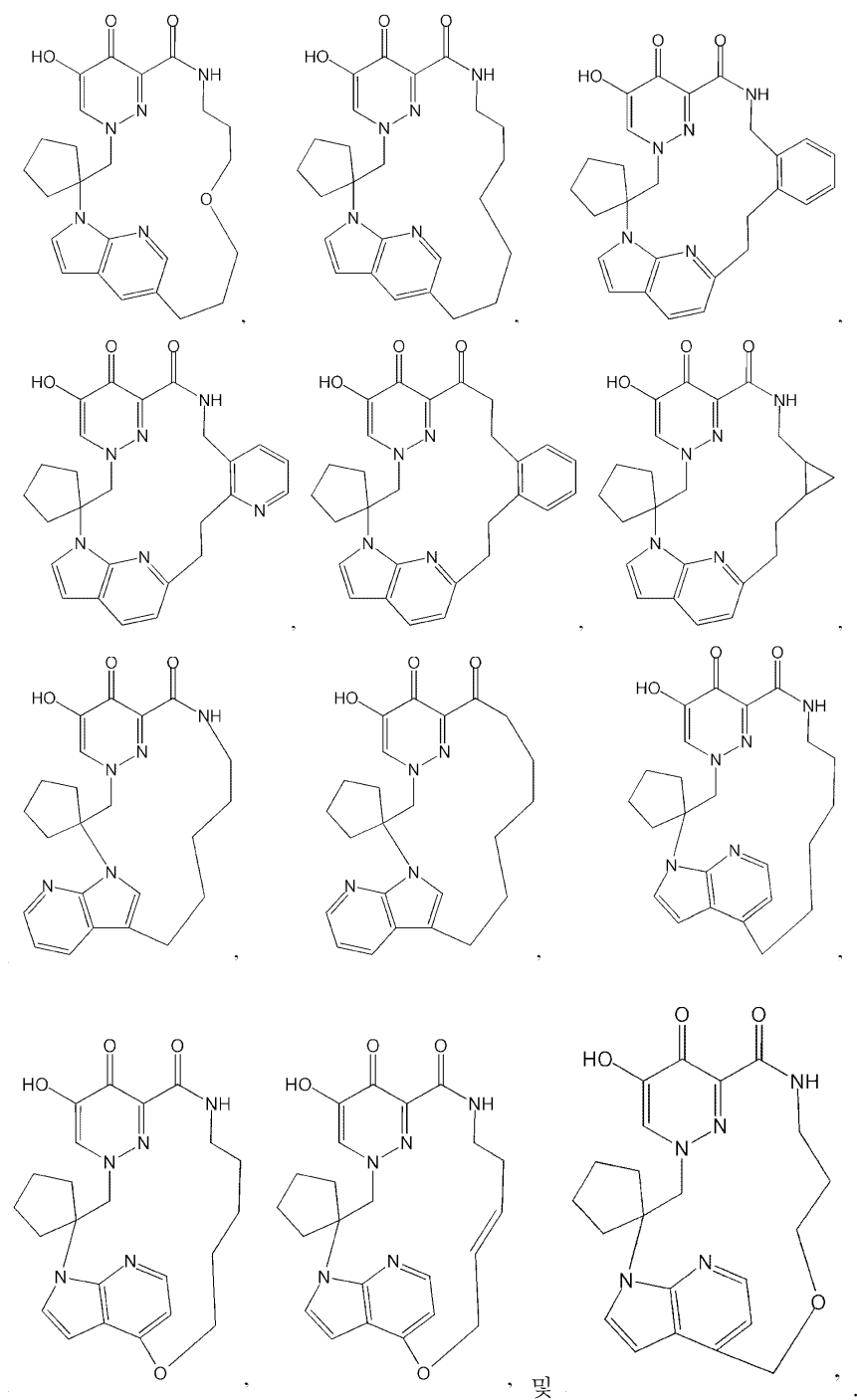
식 (I)의 화합물의 예는 하기, 또는 후술한 것 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



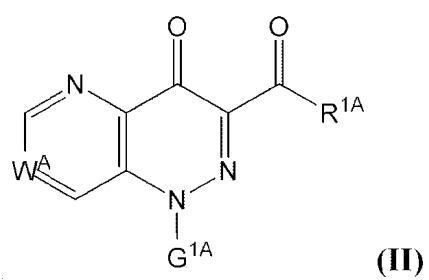


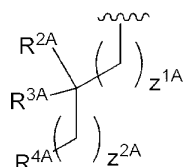






본원에서 개시된 일부 구현에는 식 (II)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.





여기서: G^{1A} 은 R^{4A} 및 R^{5A} 로부터 선택될 수 있고; R^{1A} 은 OR^{6A} , NH_2 , 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 1-치환된 아민, 임의로 치환된 2-치환된 아민, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 N-설폰아미도, 또는 R^{10A} 로부터 선택될 수 있고; W^A 은 $-CH-$ 또는 $-N-$ 일 수 있고; R^{2A} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^{3A} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있거나; 또는 R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; R^{4A} 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고; R^{5A} 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고; R^{6A} 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^{7A}$ 및 $-C(O)NR^{8A, 9A}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{7A} 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; R^{8A} 및 R^{9A} 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있거나; 또는 R^{8A} 및 R^{9A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; 여기서 R^{1A} 가 R^{10A} 일 때, 이때 R^{10A} 및 R^{4A} 은 함께 취해질 수 있고 L^{1A} 를 포함하고, 여기서 L^{1A} 은 R^{10A} 및 R^{4A} 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하거나, 또는 여기서 R^{1A} 가 R^{10A} 일 때, 이때 R^{10A} 및 R^{5A} 은 함께 취해질 수 있고 L^{1A} 를 포함하고, 여기서 L^{1A} 은 R^{10A} 및 R^{5A} 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하고; 여기서 R^{10A} 은 임의로 치환된 $-CH_2-$, 임의로 치환된 $-CH=CH-$, O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 이고, 여기서 R^{11A} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있고; 그리고 Z^{1A} 및 Z^{2A} 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

다양한 기는 R^{1A} 에서 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1A} 은 OR^{6A} 일 수 있다. 예를 들면, 일부 구현예에서, R^{1A} 은 하이드록시일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1A} 가 OR^{6A} 일 때, R^{6A} 은 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{1A} 가 OR^{6A} 일 때, R^{6A} 은 $-C(O)R^{7A}$ 일 수 있다. 적합한 R^{7A} 기의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬). 또 다른 구현예에서, R^{1A} 가 OR^{6A} 일 때, R^{6A} 은 $-C(O)NR^{8A, 9A}$ 일 수 있다. R^{8A} 및 R^{9A} 은 독립적으로 다양한 치환체, 예컨대 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 또는 헤테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{8A} 및 R^{9A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. R^{8A} 및 R^{9A} 로부터 형성될 수 있는 적합한 임의로 치환된 헤테로사이클릴의 예는 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 포함한다. 일부 구현예에서, R^{6A} 은 수소, C_{1-6} 알킬, 아실 또는 C-아미도일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6A} 은 수소, $-C(O)R^{7A}$ 및 $-C(O)NR^{8A, 9A}$ 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6A} 은 $-C(O)R^{7A}$ 및 $-C(O)NR^{8A, 9A}$ 일 수 있다.

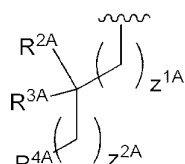
일부 구현예에서, R^{1A} 은 NH_2 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1A} 은 임의로 치환된 1-치환된 아민일 수 있다. 적합한 1-치환된 아민의 예는 $-NHR^{1Aa}$ 의 식을 갖는 기이고, 여기서 R^{1Aa} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클

로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1Aa}은 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1Aa}은 알킬, 아릴, 및 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. R^{1A}가 식 -NHR^{1Aa}을 갖는 1-치환된 아민일 때, R^{1Aa}은 치환된 또는 비치환된 기일 수 있다.

다른 구현예에서, R^{1A}은 임의로 치환된 2-치환된 아민일 수 있다. 예를 들면, R^{1A}은 -NR^{1Bb}R^{1Cc}의 식을 갖는 기일 수 있고, 여기서 R^{1Bb} 및 R^{1Cc}은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1Bb} 및 R^{1Cc}은 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1Bb} 및 R^{1Cc}은 알킬, 아릴, 및 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1Bb} 및 R^{1Cc}은 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1Bb} 및 R^{1Cc}은 상이할 수 있다. R^{1A}가 식 -NR^{1Bb}R^{1Cc}을 갖는 2-치환된 아민일 때, R^{1Bb} 및 R^{1Cc}은 치환된 또는 비치환된 기일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^{1A}은 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 다양한 헤테로사이클릴은 사용될 수 있고 고리 탄소 또는 고리 헤테로원자를 통해 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 5 내지 6 원 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 헤테로사이클릴은 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 상기 헤테로원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1A}은 고리 내에 적어도 하나의 질소를 함유하고 N-연결된 헤테로사이클릴인, 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1A}은 비치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1A}은 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^{1A}은 임의로 치환된 N-설폰아미도일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1A}가 임의로 치환된 N-설폰아미도일 때, 황에 부착된 기는 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 임의로 치환된 N-설폰아미도에 대한 적합한 구조의 예는 -NHS(O)₂R^{1Dd}이고, 여기서 R^{1Dd}은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1Dd}은 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 및 헤테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R^{1Dd}은 알킬, 아릴, 및 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 수 있다. R^{1A}가 식 -NHS(O)₂R^{1Dd}를 갖는 N-설폰아미도일 때, R^{1Dd}은 치환된 또는 비치환된 기일 수 있다.



일부 구현예에서, G^{1A}는 $\text{R}^{2A} \text{R}^{3A} \text{R}^{4A} \text{Z}^{1A}$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{2A}은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{2A}은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 적합한 C₁₋₆ 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 직쇄형 또는 분지형 펜틸 및 직쇄형 또는 분지형 헥실을 포함한다. 일부 구현예에서, R^{3A}은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{3A}은 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A}은 동일할 수 있다. 다른 구

현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 은 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 둘 모두는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 둘 모두는 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 예를 들면, R^{2A} 및 R^{3A} 둘 모두는 메틸일 수 있다. 대안적으로, 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 적합한 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. R^{2A} 및 R^{3A} 가 함께 취해질 때, 사이클로알킬 기는 비치환될 수 있다. 대안으로서, 사이클로알킬 기는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 C_5 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 비치환된 C_5 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 1-치환된 또는 2-치환된 C_5 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다. 형성될 수 있는 헤테로사이클릴의 예는, 비제한적으로, 임의로 치환된 질소 함유 5 내지 6 원 헤테로사이클릴을 포함한다. 일부 구현예에서, R^{2A} 및 R^{3A} 는, 함께 취해져서, 임의로 치환된 5 내지 6 원 N-연결된 헤테로사이클릴, 예를 들면, 임의로 치환된 피페리딘 또는 임의로 치환된 피롤리디노를 형성할 수 있다.

다양한 기는 R^{4A} 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 나프틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 비치환된 페닐일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 치환된 페닐일 수 있다. 하나 이상의 기는 치환된 페닐 상에 존재할 수 있다. 예를 들면, 치환된 페닐은 1-치환된 페닐, 예컨대 오르토-치환된 페닐, 메타-치환된 페닐 또는 파라-치환된 페닐일 수 있다. 또 하나의 예로서, 치환된 페닐은 2-치환된 페닐, 예컨대 2,5-2-치환된 페닐, 2,4-2-치환된 페닐 및 2,3-2-치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환된 페닐은 3개 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

다른 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알케닐일 수 있다. 예를 들면, R^{4A} 은 임의로 치환된 C_{4-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 비치환된 사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 치환된 사이클로알킬일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 비치환된 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 예는 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴, 예를 들면, 임의로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딘일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 비치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{4A} 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.

R^{4A} 가 치환될 때, 하나 이상의 기가 존재할 수 있다. 2개 이상의 치환체가 존재할 때, 2개 이상의 치환체는 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 치환체가 R^{4A} 상에 존재할 때, 치환체 중 적어도 하나는 잔여 치환체와 상이하다. 일부 구현예에서, 상에 존재하는 모든 치환체는 R^{4A} 는 상이하다. 일부 구현예에서, R^{4A} 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, N-설포아미도, S-설포아미도, 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 카보닐, C-카복시, $-CH_2-(1\text{-치환된 아민})$ 및 $CH_2-(2\text{-치환된 아민})$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 가 치환된 아릴일 때, 아릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴 (예를 들면, 페닐), 시아노, 할로젠, 할로알킬 및 할로알콕시

로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 가 치환된 사이클로알킬일 때, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 가 치환된 헤테로사이클릴일 때, 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 C-카복시로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{4A} 의 치환된 헤테로사이클릴은 치환된 또는 비치환된 벤질로 치환될 수 있다.

피리다지는 고리는 치환된 또는 비치환된 알킬렌을 통해 R^{4A} 에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{1A} 은 0일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^{1A} 은 1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^{1A} 은 2일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^{1A} 은 3일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{1A} 은 4일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{2A} 은 0일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^{2A} 은 1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^{2A} 은 2일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^{2A} 은 3일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{2A} 은 4일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{1A} 은 1일 수 있고, 그리고 Z^{2A} 은 0일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^{1A} 및 Z^{2A} 둘 모두는 1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, Z^{1A} 및 Z^{2A} 둘 모두는 >1일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 중 적어도 하나는 Z^{1A} 및 Z^{2A} 은 1일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{1A} 및 Z^{2A} 중 적어도 하나는 1일 수 있고, 그리고 Z^{1A} 및 Z^{2A} 중 다른 것은 >1일 수 있다.

다른 구현예에서, G^{1A} 은 R^{5A} 일 수 있다. R^{4A} 와 같이, R^{5A} 은 다양한 기일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 나프틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 비치환된 페닐일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 치환된 페닐일 수 있다. 하나 이상의 기는 치환된 페닐 상에 존재할 수 있다. 예를 들면, 치환된 페닐은 1-치환된 페닐, 예컨대 오르토-치환된 페닐, 메타-치환된 페닐 또는 파라-치환된 페닐일 수 있다. 또 하나의 예로서, 치환된 페닐은 2-치환된 페닐, 예컨대 2,5-2-치환된 페닐, 2,4-2-치환된 페닐 및 2,3-2-치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, 치환된 페닐은 3개 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알케닐일 수 있다. 예를 들면, R^{5A} 은 치환된 또는 비치환된 C_{4-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 비치환된 사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 치환된 사이클로알킬일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 비치환된 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴일 수 있다.

또 다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 비치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.

R^{5A} 가 치환될 때, 하나 이상의 기가 존재할 수 있다. 2개 이상의 치환체가 존재할 때, 2개 이상의 치환체는 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 치환체가 R^{5A} 상에 존재할 때, 치환체 중 적어도 하나는 잔여 치환체와 상이하다. 일부 구현예에서, 상에 존재하는 모든 치환체는 R^{5A} 는 상이하다. 일부 구현예에서, R^{5A} 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, N-설포아미도, S-설포아미도, 설포닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 카보닐, C-카복시, $-CH_2-(1\text{-치환된 아민})$ 및 $CH_2-(2\text{-치환된 아민})$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 가 치환된 아릴일 때, 아릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수

있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 가 치환된 아릴일 때, 아릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 아릴 (예를 들면, 페닐), 시아노, 할로젠, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 가 치환된 사이클로알킬일 때, 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠 및 할로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 가 치환된 헤테로사이클릴일 때, 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 C-카복시로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 의 치환된 헤테로사이클릴은 치환된 또는 비치환된 벤질로 치환될 수 있다.

일부 구현예에서, R^{1A} 은 1-치환된 아민, 예컨대 $-NH-$ 알킬이 아니다. 다른 구현예에서, R^{1A} 은 2-치환된 아민이 아니다. 예를 들면, 일부 구현예에서, R^{1A} 은 $-N(CH_3)_2$ 를 포함하여 $-N(\text{알킬})_2$ 이 아니다. 일부 구현예에서, R^{6A} 은 C_{1-6} 알킬이 아니다. 또 다른 구현예에서, R^{1A} 은 임의로 치환된 헤테로사이클릴은 아니다. 다른 구현예에서, R^{1A} 은 임의로 치환된 N-연결된 헤테로사이클릴이 아니다.

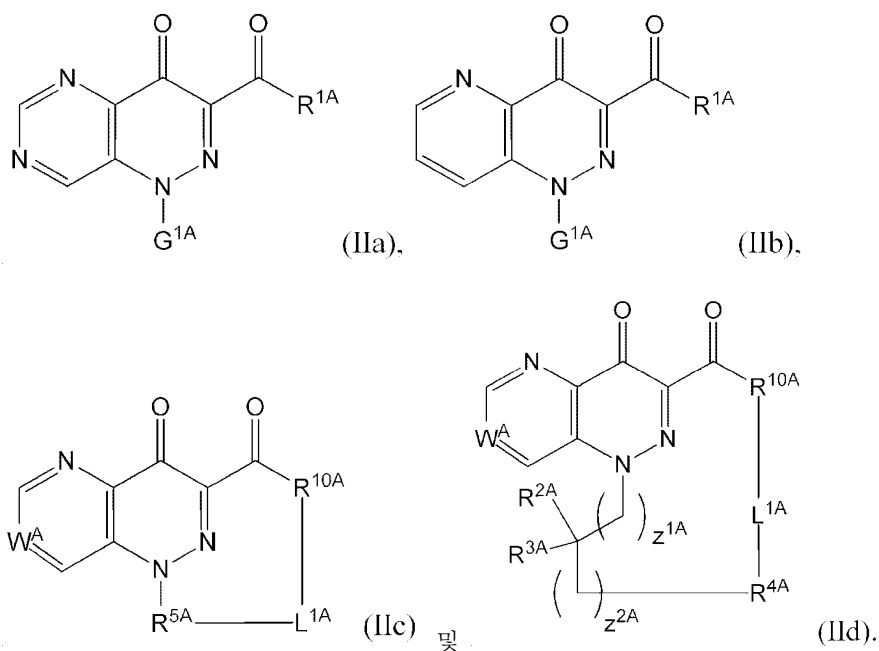
일부 구현예에서, 식 (II)의 융합된 바이사이클릭 질소-함유 고리계는 R^{4A} 에 연결되어 사이클릭 화합물, 예를 들면, 식 (Ih)의 화합물을 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (II)의 융합된 바이사이클릭 질소-함유 고리계는 R^{5A} 에 연결되어 사이클릭 화합물, 예컨대 식 (Ij)의 화합물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{1A} 가 R^{10A} 일 때, 이때 R^{10A} 및 R^{4A} 은 함께 취해질 수 있고 L^{1A} 을 포함하고, 여기서 L^{1A} 은 R^{10A} 및 R^{4A} 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하거나, 또는 여기서 R^{1A} 가 R^{10A} 일 때, 이때 R^{10A} 및 R^{5A} 은 함께 취해질 수 있고 L^{1A} 을 포함하고, 여기서 L^{1A} 은 R^{1A} 및 R^{5A} 를 연결하여 11- 내지 20-원 고리를 형성하고; 여기서 R^{10A} 은 임의로 치환된 $-CH_2-$, 임의로 치환된 $-CH=CH-$, O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 일 수 있고; 그리고 여기서 R^{11A} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10A} 은 NR^{11A} 일 수 있다. 예를 들면, R^{10A} 은 NH 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{10A} 은 임의로 치환된 $-CH_2-$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10A} 은 O (산소)일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10A} 은 S (황)일 수 있다.

L^{1A} 에 대해, 일부 구현예에서, L^{1A} 은 $-L^{2A}-$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, L^{1A} 가 $-L^{2A}-$ 일 때, L^{2A} 은 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌 및 임의로 치환된 헤테로알케닐렌으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, L^{2A} 은 임의로 치환된 알킬렌, 예를 들면, 임의로 치환된 C_{4-7} 알킬렌일 수 있다. 다른 구현예에서, L^{2A} 은 임의로 치환된 알케닐렌, 예컨대 임의로 치환된 C_{4-7} 알케닐렌일 수 있다. 또 다른 구현예에서, L^{2A} 은 임의로 치환된 헤테로알킬렌일 수 있다. 적합한 임의로 치환된 헤테로알킬렌의 예는 하기를 포함한다: 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-NH-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-NH-$, 및 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-NH-$. 또 다른 구현예에서, L^{2A} 은 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 예컨대 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-S-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-S$ 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-NH-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ 및 임의로 치환된 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, L^{2A} 은 임의로 치환된 $-(CH_2)_3-O-$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_4-O-$, 또는 임의로 치환된 $-(CH_2)_5-O-$ 일 수 있다. 다른 구현예에서, L^{2A} 은 임의로 치환된 C_3 산소-함유 헤테로알케닐렌, 임의로 치환된 C_4 산소-함유 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 C_5 산소-함유 헤테로알케닐렌일 수 있다.

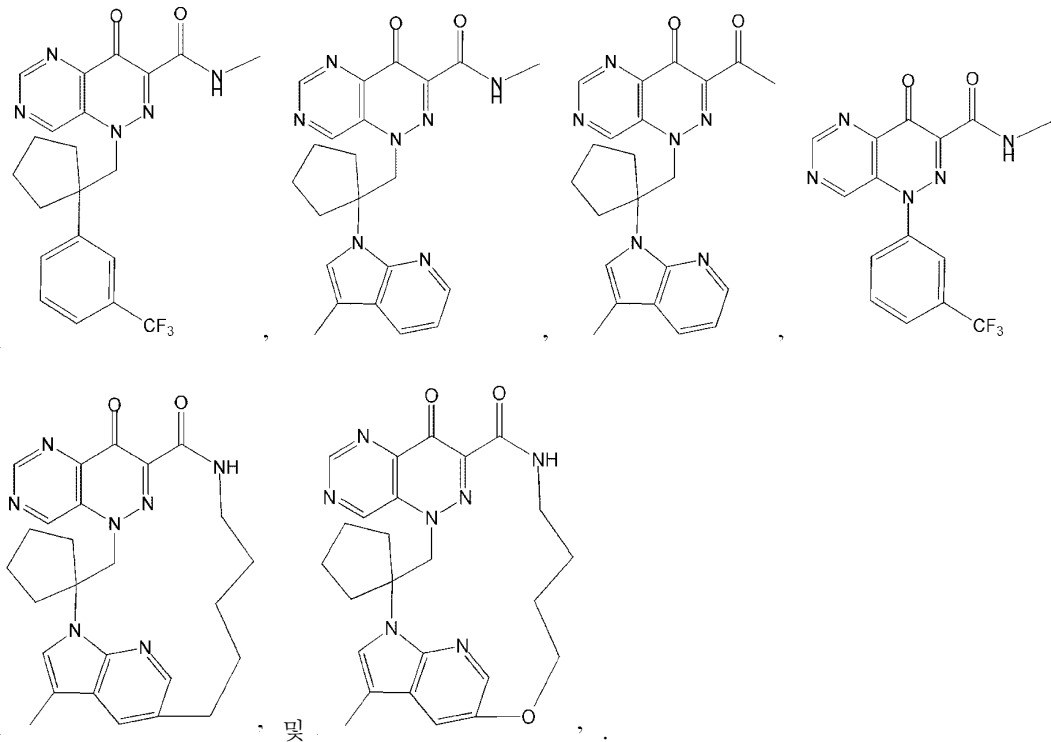
다른 구현예에서, L^{1A} 은 $-L^{3A}-L^{4A}-L^{5A}-$ 일 수 있고, 여기서 L^{3A} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌일 수 있고; L^{4A} 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 일 수 있고; 및 L^{5A} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 또는 임의로 치환된 헤테로알킬렌일 수 있다. 일부 구현예에서, L^{3A} 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌일 수 있고; L^{4A} 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있고; 그리고 L^{5A} 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌일 수 있다. 다른 구현예에서, L^{3A} 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌일 수 있고; L^{4A} 은 O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 일 수 있고; 및 L^{5A} 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬렌일 수 있다. 또 다른 구현예에서, L^{3A} 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌일 수 있고; L^{4A} 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, O (산소), S (황), 또는 NR^{11A} 일 수 있고; 및 L^{5A} 은 임의로 치환된 C_{2-4} 알킬렌일 수 있다.

일부 구현예에서, 식 (II)에 대해 본원에서 개시된 것들을 포함하면, W^A 은 $-N$ (질소)-일 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (II)에 대해 본원에서 개시된 것들을 포함하면, W^A 은 $-CH_2-$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (II)의 융합된-바이사이클릭 질소-함유 고리계의 탄소 원자의 하나 이상은 치환될 수 있다. 예를 들면, W^A 에 인접한 탄소 원자 중 하나 또는 둘 모두는 $-CH-$ 대신의 치환될 탄소일 수 있고/거나 W^A 은 $-CH-$ 대신의 치환된 탄소일 수 있다.

일부 구현예에서, 식 (II)의 화합물은 식 (IIa), 식 (IIb), 식 (IIc) 및 식 (IId)로부터 선택된 화합물일 수 있다:



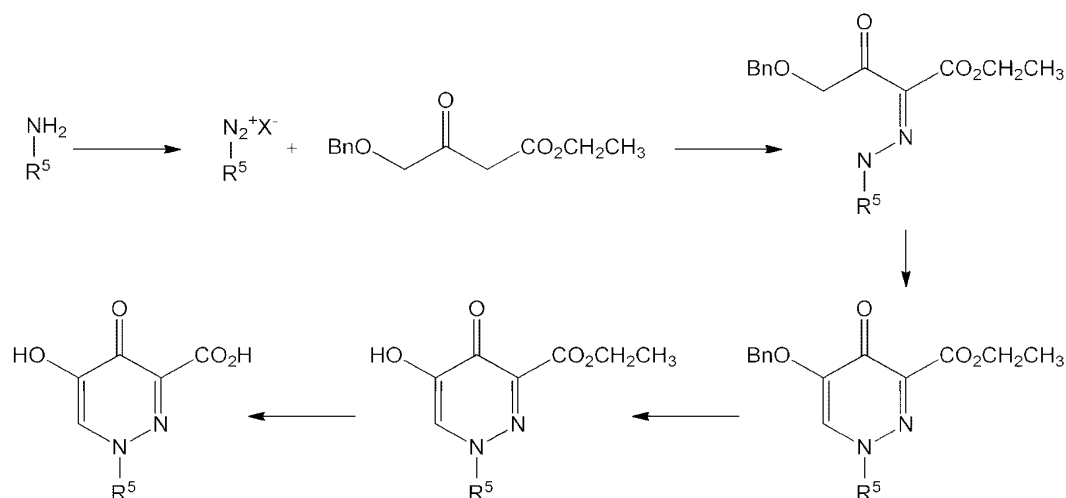
식 (II)의 화합물의 예는 하기, 또는 후술한 것 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



합성

식 (I) 및 (II)의 화합물, 및 본 명세서에서 기재된 것은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 식 (I) 및 (II)의 일부 화합물은 상업적으로 수득될 수 있고/거나 공지된 합성 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 식 (I) 및 (II)의 화합물에 대한 일반적인 합성 경로, 및 식 (I) 및 (II)의 화합물을 합성하기 위해 사용된 개시 물질의 일부 예는 본원에서 보여지고 기재되어 있다. 본원에서 보여지고 기재된 경로는 단지 설명적이고 어떤 식으로든 임의의 방식으로 청구항의 범위를 제한하는 것으로 의도되지도 해석되지도 않는다. 당해분야의 숙련가는 개시된 합성의 변형을 인식하고 본원의 개시내용을 기반으로 한 대안적인 경로를 고안할 것이고; 모든 그와 같은 변형 및 대안적인 경로는 청구항의 범위 내에 있다.

반응식 1

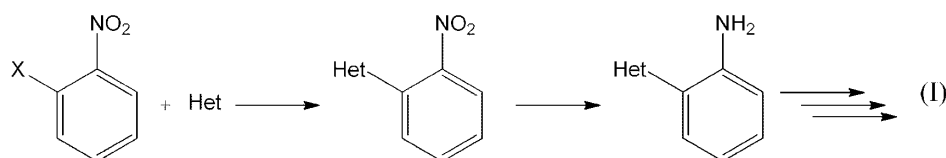


식 (I)의 화합물 (식 중, G^1 은 R^5 이다)을 형성하는 하나의 방법은 반응식 1에서 보여진다. R^5-NH_2 의 식을 갖는 아민은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법 (예를 들면, $NaNO_2$, HCl)을 사용하여 식 $R^5-N_2^+X^-$ (식 중, X^- 은 무기

또는 유기 음이온이다)을 갖는 디아조늄 염으로 전환될 수 있다. R^5 가 임의로 치환된 페닐 기일 때, R^5-NH_2 은 임의로 치환된 아닐린일 수 있다. 디아조늄 염은 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 조건을 사용하여 베타-케토 에스테르와의 디아조늄 커플링 반응이 수행될 수 있다. 적합한 베타-케토 에스테르의 예는 반응식 1에서 보여지고, 적당한 조건의 예는 중산성 또는 중성 조건을 포함한다. 6-원 피리다진은 고리는 N,N-디메틸포름아미드-디메틸 아세탈 (DMF-DMA)에 의한 고리화 반응을 통해 형성될 수 있다. 벤질 기는 절단될 수 있고, 에스테르 기는 가수분해가 수행되어 식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 벤질 기의 절단은 탄소상 팔라듐 (Pd/C)을 사용하여 달성될 수 있다. 에스테르의 가수분해는 NaOH를 사용하여 달성될 수 있다. 일부 예에서, 벤질 기는 에스테르 기의 가수분해 전에 절단될 수 있다. 다른 예에서, 에스테르 기는 카복실산으로 가수분해된 후 벤질 기를 절단할 수 있다.

R^5 가 치환될 때, 다양한 방법은 하나 이상의 치환체를 R^5 에 추가하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, R^5 가 임의로 치환된 헤테로사이클릴로 치환될 때, 임의로 치환된 헤테로사이클릴은 부가-제거 반응을 통해 식 R^5-NO_2 를 갖는 할로겐 치환된 화합물에 부가될 수 있다. 일부 구현예에서, 할로겐 치환된 R^5-NO_2 은, 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 사용하여 2-치환이 수행될 수 있다. 수득한 치환된 니트로 화합물은 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법 (예를 들면, 라니 니켈, PtO_2 또는 Pd/C)을 사용하여 아민으로 환원될 수 있다. 그 다음 식 (I)의 화합물은 반응식 1에서 보여진 일반적인 반응식에 따라 수득될 수 있다. 니트로 화합물의 예로 개시하는 일반적인 반응식은 반응식 2에서 제공된다. 반응식 2에서, 페닐 고리는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

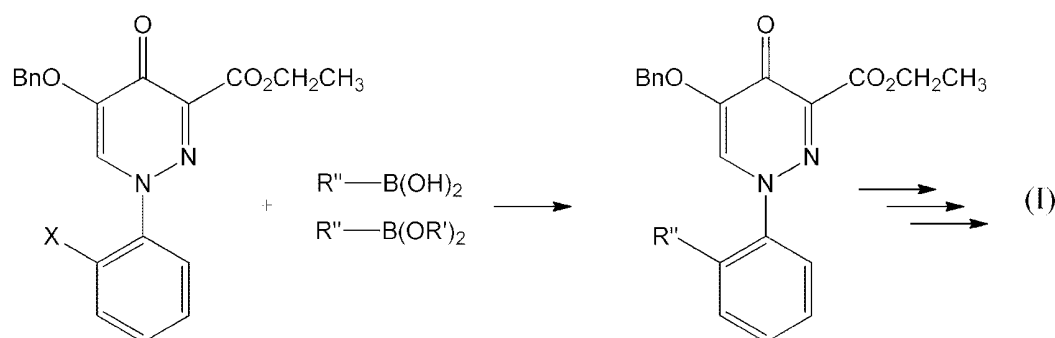
반응식 2



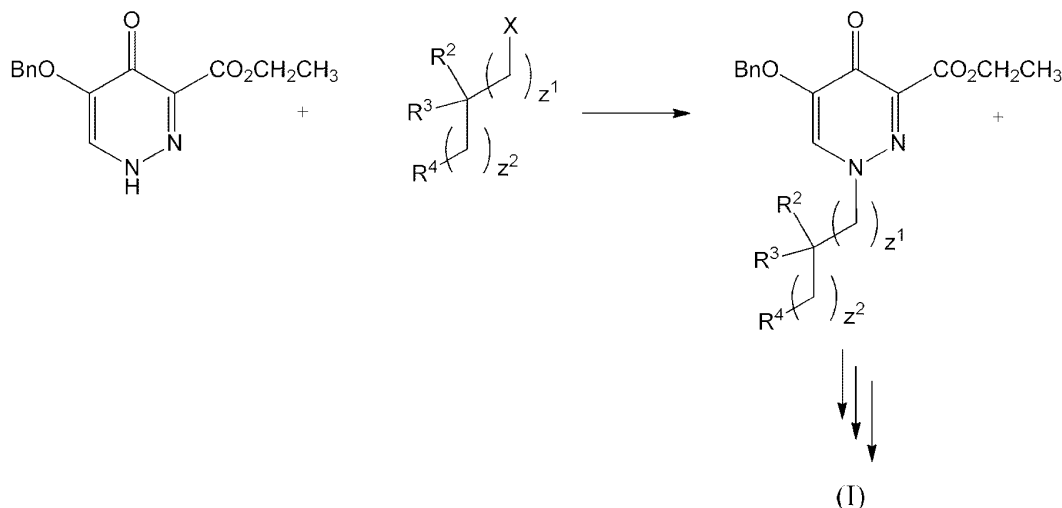
X = 할로겐 및 Het = 임의로 치환된 헤테로사이클릴

하나 이상의 치환체를 부가하여 치환된 R^5 를 형성하는 또 하나의 방법은 보론산 또는 붕소산 에스테르를 사용하는 것이다. 일부 구현예에서, 보론산 또는 붕소산 에스테르는 하나 이상의 치환체를 R^5 에 추가하기 위해 스즈키 커플링 형-반응에서 사용될 수 있다. 적당한 조건은 팔라듐 촉매 및 염기 (예를 들면, $Pd(PPh_3)_4$ 및 K_2CO_3)의 사용을 포함한다. 치환된 R^5 를 형성하기 위해 보론산 또는 붕소산 에스테르를 사용하는 비-제한적인 예는 반응식 3에서 보여진다. 반응식 3에서, 페닐 고리는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환될 수 있다. 식 (I)의 화합물은 반응식 1에서 보여진 일반적인 반응식을 통해 수득될 수 있다. 반응식 3에서, X는 할로겐일 수 있고 R'' 은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다.

반응식 3



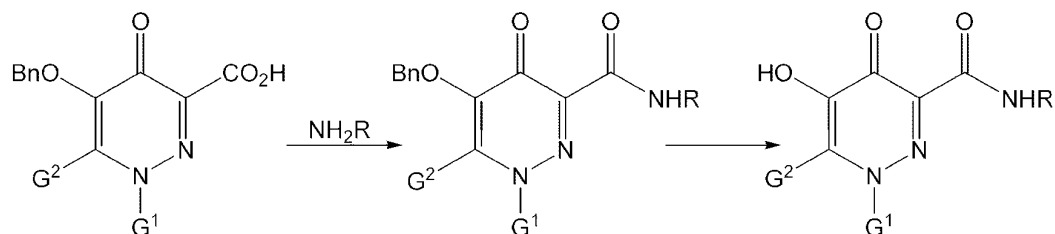
반응식 4



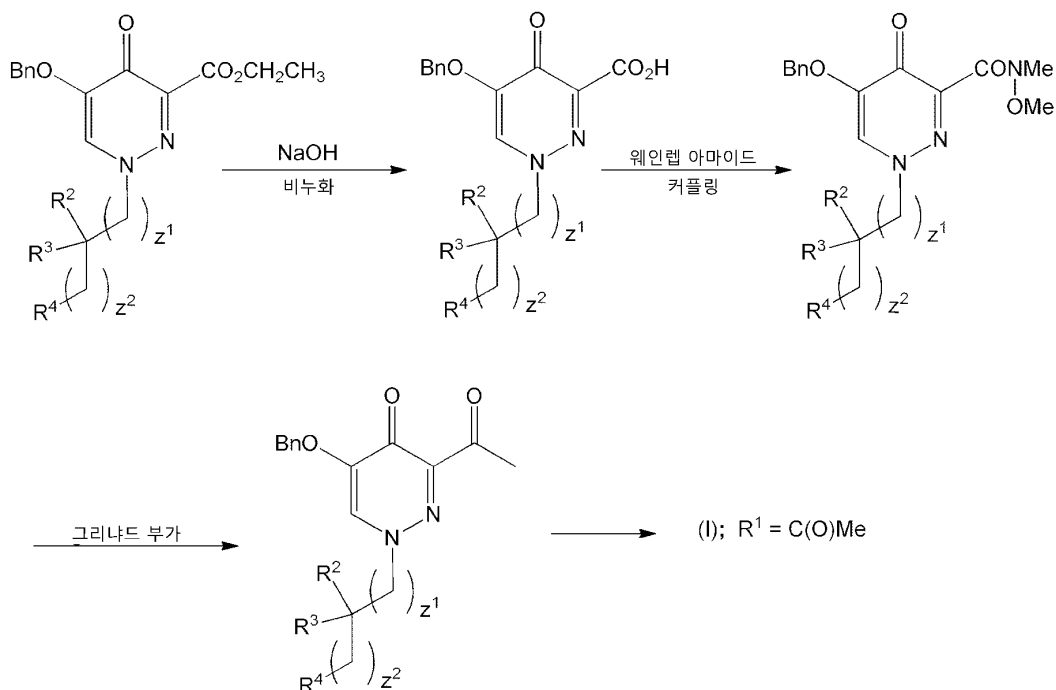
식 (I)의 화합물 (식 중, G^1 은 $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ R^3 - C - (CH_2)_{z^1} - X \\ | \\ R^4 - (CH_2)_{z^2} \end{array}$ 이다)를 형성하는 방법은 반응식 4에서 보여진다. 반응식 4에서 실증된 바와 같이, 질소는 알킬화될 수 있다. 식 (I)의 화합물은, 벤질 기가 절단되고 에스테르 기는 가수분해를 경험한 후에 수득될 수 있다.

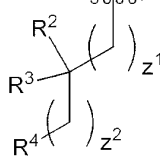
다양한 방법은 R^1 에서 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시 이외의 기를 형성하도록 사용될 수 있다. 에스테르 기는 가수분해가 수행되어 카복실산을 형성할 수 있다. 그 다음 카복실산은 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 전환되어 원하는 R^1 기를 형성할 수 있다. 예를 들면, 임의로 치환된 아민 및 카복실산 기는 커플링 반응이 수행되어 임의로 치환된 아마이드 기를 형성할 수 있다. 적합한 커플링 시약이 사용될 수 있고, 그 시약은 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU)을 포함한다. R^1 기의 형성 후, 벤질 기는 본 명세서에서 기재된 것을 포함하는 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 절단될 수 있고, 식 (I)의 화합물이 수득될 수 있다. 반응식 5는 식 (I)의 화합물 (식 중, R^1 은 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시 이외의 기이고, G^1 및 G^2 는 상기에서 정의된 바와 같다)를 얻는 일반적인 반응식을 보여준다. 식 (I)의 화합물의 제조에 관한 추가 정보는 하기에서 제공된다: 미국 특허 번호 4,345,934, U.S. 공개 번호 U.S. 2009/281107A1, U.S. 공개 번호 U.S. 2010/197651A1, PCT 공개 번호 WO 2011/120153, Miyamoto 등, *Chem. Pharm. Bull.*, (1989) 37:93 및 Miyamoto 등, *Chem. Pharm. Bull.*, (1988) 36:1321.

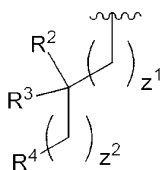
반응식 5



반응식 6

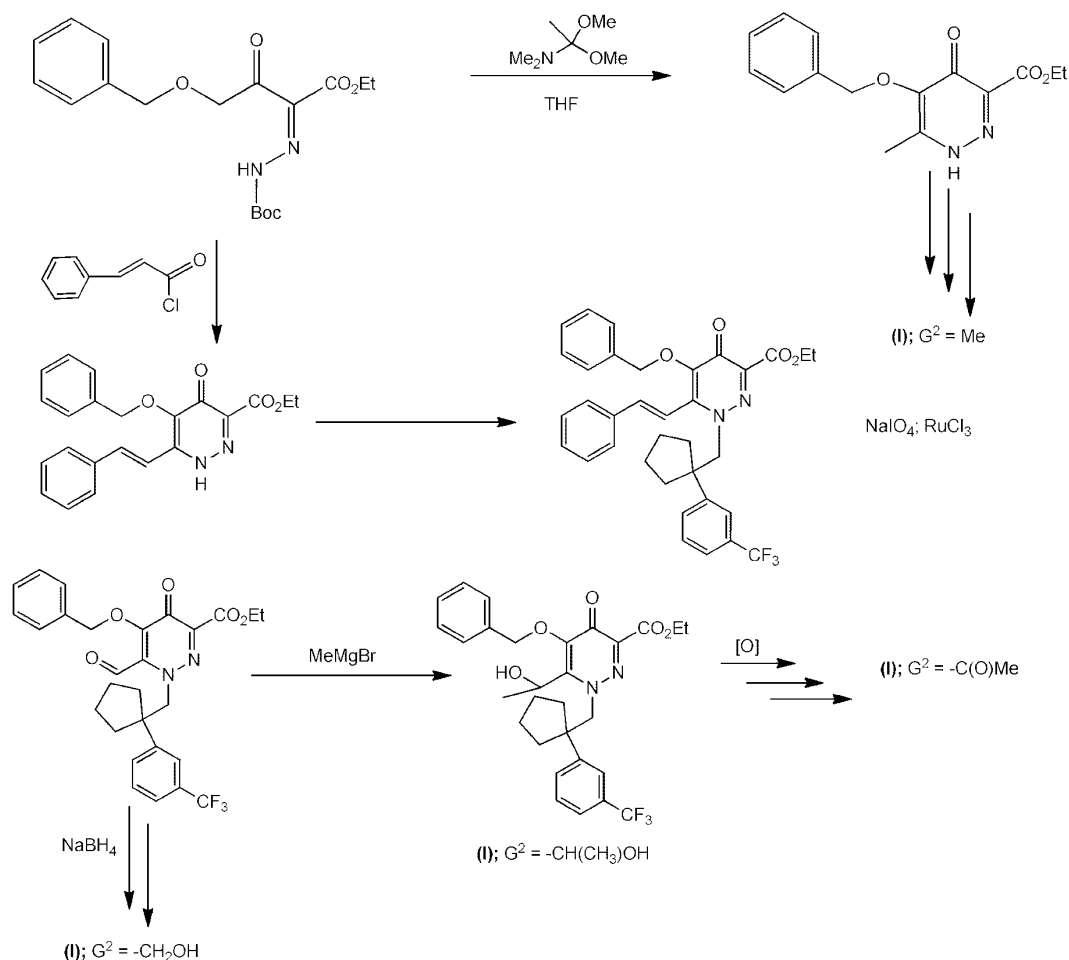


식 (I)의 화합물 (식 중, G¹는  일 수 있고 R¹는 알킬, 예컨대 메틸일 수 있다)을 형성하는 방법은 반응식 6에서 보여진다. 반응식 6에서 실증된 바와 같이, 에스테르 기는 가수분해가 수행되어 카복실산을 형성할 수 있다. 그 다음 카복실산은 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 전환되어 원하는 R¹ 기를 형성할 수 있다. 예를 들면, 아마이드 및 카복실산 기는 커플링 반응이 수행되어 치환된 아마이드 기를 형성할 수 있다. 적합한 아마이드의 예는 와인렙 아마이드, 예컨대 HNMe(OMe)을 포함한다. 적합한 커플링 시약은 당해분야의 숙련자에게 공지되어 있고 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU)를 포함한다. 치환된 아마이드 기를 포함하는 화합물은 적합한 그리냐드 시약과 반응되어 식 (I) (식 중, G¹는



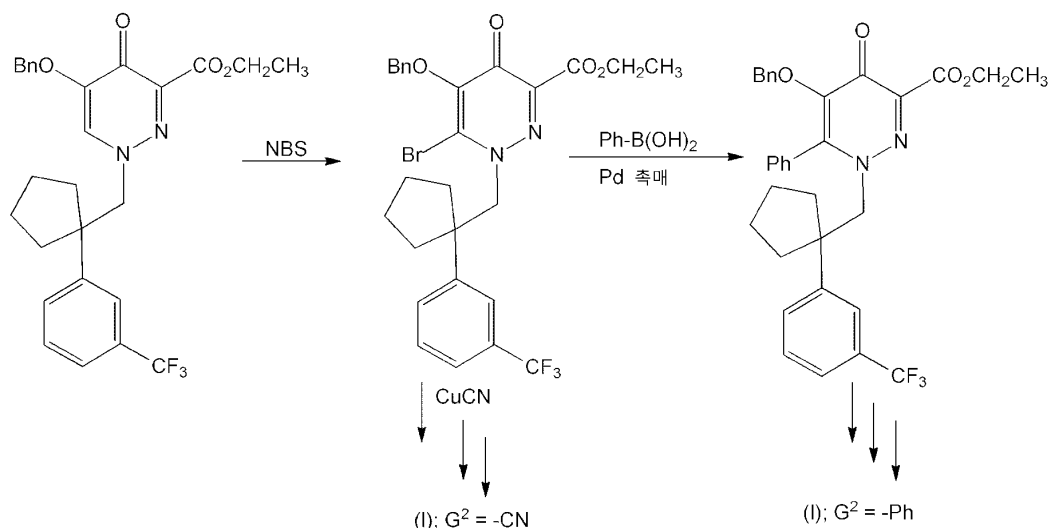
일 수 있고 R¹는 알킬 (예를 들면, 메틸)일 수 있다)을 형성할 수 있다. 식 (I)의 화합물의 제조에 대한 추가 정보는 하기에서 제공된다: Imada 등, *J. Med. Chem.*, 2006, 49(13): 3809-3825, 및 Clark 등, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2004, 14(12): 3299-3302.

반응식 7



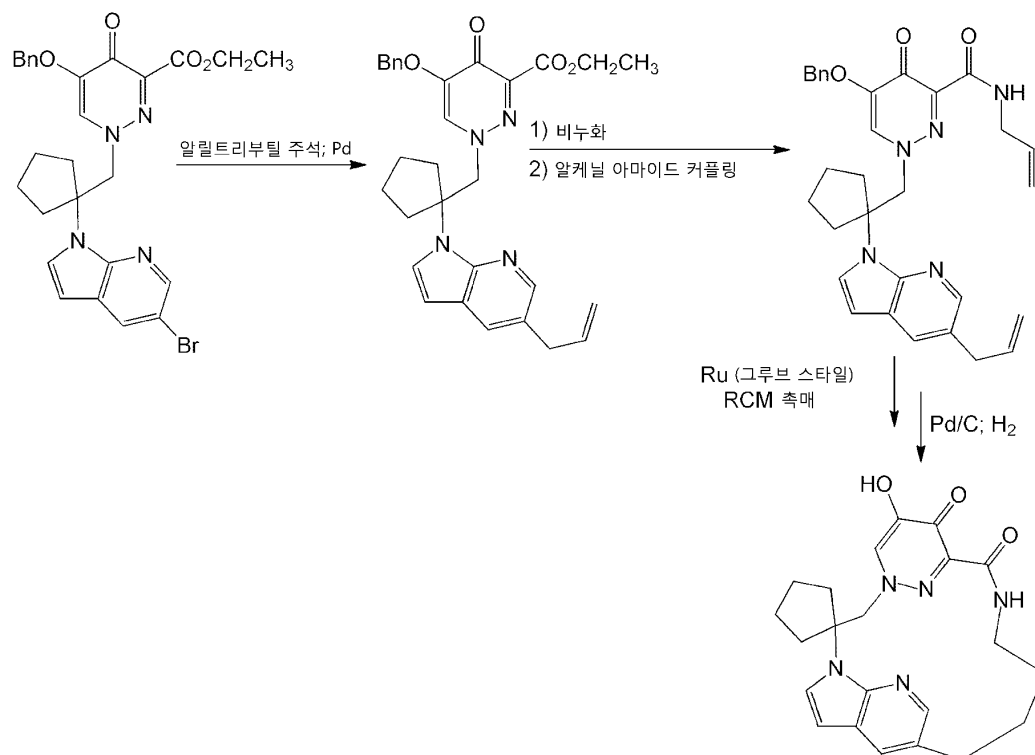
식 (I)의 화합물 (식 중, G²은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; -CH₂OH; -CH(Y¹)(OH), -C(O)Y¹이다)을 형성하는 방법의 예는 반응식 7에서 보여진다. 예를 들면, 6-원 피리다진은 고리는 *N,N*-디메틸아세트아미드-디메틸 아세탈 또는 신나모일 클로라이드에 의한 개시 물질의 고리화를 통해 형성될 수 있다. 신나모일 클로라이드를 사용하는 예는 U.S. 공개 번호 2012/0022251에서 제공되고, 이것은 신나모일 클로라이드를 사용하는 제한된 목적을 위해 참고로 편입되어 있다. 고리화 후, 6-원 피리다진은 고리는 추가로 개질되어 식 (I)의 화합물 (식 중, G²은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다)을 형성할 수 있다. 6-원 피리다진은 고리의 질소는 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 알킬화될 수 있다. 화합물 (식 중, G²은 C₁₋₆ 알킬; -CH₂OH; -CH(Y¹)(OH), -C(O)Y¹이다)을 형성하기 위해 고리와 스티렌 알켄 모이어티는 산화적으로 절단되어, 예를 들면, 오존분해를 통해 또는 나트륨 퍼아이오데이트 - 루테늄 트리클로라이드 혼합물 등을 사용하여 알데하이드를 얻을 수 있다. 알데하이드는 환원되어 알코올을 얻을 수 있거나 적절한 조건 하에서 그리냐드 시약과 반응될 수 있다. 예를 들면, G²가 -CH₂OH인 경우, 알데하이드는 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 환원될 수 있고; 그리고 G² = -CH(CH₃)OH인 경우, 알데하이드는 그리냐드 시약과 반응될 수 있다. 알코올은 당해분야의 숙련자에게 공지된 적절한 조건, 예컨대 오존분해 G² (예를 들면, G²은 C(O)Me이다)에서 케톤을 형성할 수 있다.

반응식 8



식 (I)의 화합물 (식 중, G^2 는 $-\text{CN}$ 이다)을 형성하는 방법; 또는 임의로 치환된 아릴은 반응식 8에서 보여진다. 예를 들면, 6-원 피리다진은 고리 중 α, β -불포화된 케톤의 β 위치는 적절한 조건 하에서 NBS (N-브로모석신 이미드)를 사용하여 브롬화되어 비닐 브로마이드를 얻을 수 있다. NBS를 사용하는 예는 WO 2012/039414에서 기재되어 있고, 이것은 NBS를 사용하는 제한된 목적을 위해 참고로 편입되어 있다. 비닐 브로마이드는 예를 들면 미국 특허 번호 5,202,323에서 기재된 바와 같이 적절한 조건 하에서 CuCN으로 처리되어 식 (I)의 화합물 (식 중, G^2 은 $-\text{CN}$ 이다)을 얻을 수 있다. 비닐 브로마이드는 (예를 들면, 팔라듐 촉매를 사용하는) 적절한 조건 하에서 아릴 보론산 (예컨대 페닐 보론산)과 반응되고, 그 다음 추가로 변형되어 식 (I)의 화합물 (식 중, G^2 은 임의로 치환된 아릴이다)을 얻을 수 있다.

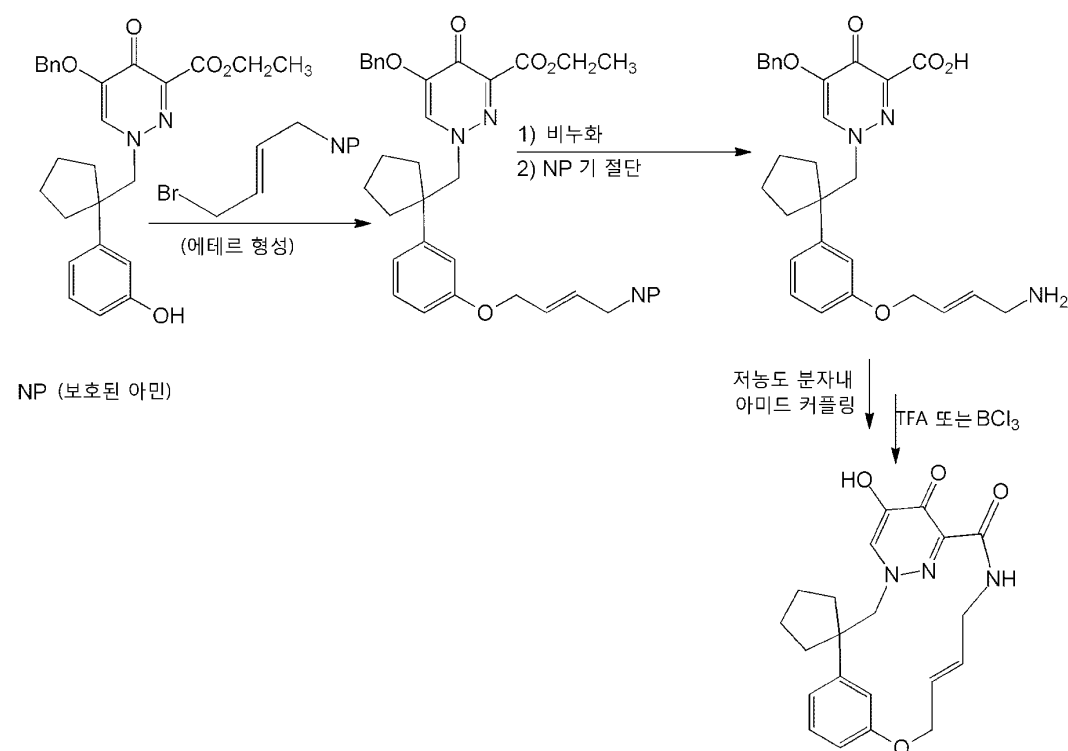
반응식 9



$R^{10}-L^1-R^4$ 로부터 형성된 매크로사이클릭 고리를 포함하는 식 (I)의 화합물을 형성하는 방법의 예는 반응식 9 및 10에서 보여진다. 반응식 9에서, 개시 물질은 금속 촉매, 예컨대 팔라듐의 존재에서 알릴트리부틸 주석과 반응

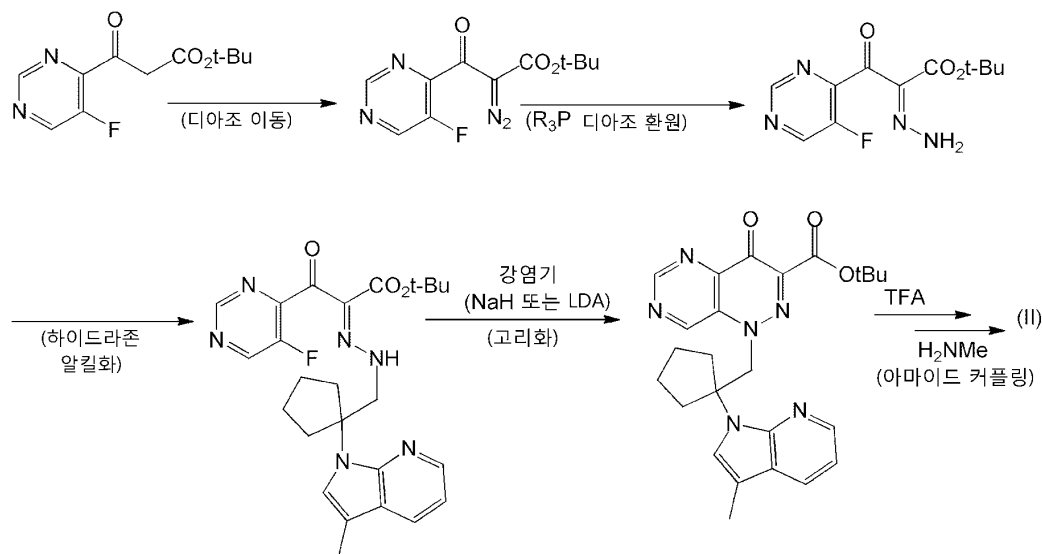
되어 알릴 중간체를 형성할 수 있다. 알릴 중간체의 에스테르는 가수분해되어 카복실산 모이어티를 포함하는 중간체를 얻을 수 있고, 그 다음 이것을 커플링 반응을 통해 알릴 아민과 반응하여 디엔 중간체를 얻을 수 있다. 적합한 커플링 시약이 사용될 수 있고, 그 시약은 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU)를 포함한다. 디엔 중간체는 적합한 촉매, 예를 들면, 그루브형 촉매를 사용하여 폐환올레핀 복분해 거대고리화가 수행되어 알켄 화합물을 얻을 수 있다. 적합한 그루브형 촉매의 예는 *Tetrahedron Letters* (2003), 44(11):2401-2404에서 기재되어 있고, 이것은 그루브형 촉매의 그것의 설명의 제한된 목적을 위해 편입되어 있다. 알켄은 수소화될 수 있고, 벤질 기는 예를 들면, Pd/C 상에서 수소 (H_2)를 사용하여 절단되어 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 10



반응식 10에서, 개시 물질은 보호된 아민을 포함하는 알릴 브로마이드와 반응되어 보호된 아민 중간체를 얻을 수 있다. 보호된 아민 중간체의 에스테르는 가수분해하여 카복실산 모이어티를 포함하는 중간체를 얻을 수 있고 그 다음 아민의 보호 기는 제거될 수 있다. 카복실산 모이어티는 예를 들면 *Chemical Communications* (2002), (12):1280-1281, 및 WO 2009/004146에서 기재된 바와 같이 분자내 매크로락탐화 커플링 반응을 통해 아민과 반응되어, 매크로락탐 중간체를 얻을 수 있다. 매크로락탐 중간체의 벤질 기는, 예를 들면, TFA 또는 BCl_3 를 사용하여 절단되어 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 11



식 (II)의 화합물 (식 중, R^{1A}은 1-치환된 아민이다)을 형성하는 방법은 반응식 11에서 보여진다. 예를 들면, 개시는 예를 들면, WO 2011/120153에서 기재된 바와 같이 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 조건을 사용하는 적절한 조건 하에서 아세트아미도벤젠설포닐 아자이드 (ABSA)와 반응되어, 디아조 중간체를 얻을 수 있다. 디아조 중간체는 예를 들면 WO 2011/120153에서 기재된 트리메틸 포스핀 또는 *Chem. Pharm. Bull.* (1988), 36:1321-1327에서 기재된 트리부틸 포스핀을 사용하여, 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 조건을 사용하는 적절한 조건 하에서 환원되어 하이드라존 중간체를 얻을 수 있다. 하이드라존 중간체는 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 조건을 사용하는 적절한 조건 하에서 알킬화되어 알킬 하이드라진 중간체를 얻을 수 있다. 알킬 하이드라진 중간체는 예를 들면 *Chem. Pharm. Bull.* (1989), 37:93-98에서 기재된 바와 같이 강염기 (예컨대 수소화나트륨 또는 LDA)를 사용하여 고리화되어, 피리미도[5,4-*c*]피리다진-4(1*H*)-온 중간체를 얻을 수 있다. 피리미도[5,4-*c*]피리다진-4(1*H*)-온 중간체의 tert-부틸 에스테르는 산, 예컨대 TFA를 사용하여 절단되어, 카복실산 모이어티를 포함하는 중간체를 얻을 수 있다. 카복실산 모이어티는 커플링 반응을 통해 메틸 아민과 반응되어 식 (II)의 화합물을 얻을 수 있다. 적합한 커플링 시약이 사용될 수 있고, 그 시약은 2-(1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU)를 포함한다.

약제학적 조성물

본원에 기재된 일부 구현에는 본원에 기재된 유효량의 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염) 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

용어 "약제학적 조성물"은 다른 화학적 성분, 예컨대 희석제 또는 캐리어와 본원에 개시된 하나 이상의 화합물과의 혼합물과 관련된다. 약제학적 조성물은 유기체에서의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 약제학적 조성물은 또한 화합물과 무기 또는 유기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 및 살리실산을 반응시킴으로써 획득될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 특정 의도된 투여 경로로 맞추어질 것이다.

용어 "생리적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 캐리어, 희석제 또는 부형제를 정의한다.

본원에 사용되는 바와 같은, "캐리어"는 세포 또는 조직으로의 화합물의 혼입을 용이하게 하는 화합물과 관련된다. 예를 들면, 비제한적으로, 디메틸 설폭사이드 (DMSO)은 통상적으로 대상체의 세포 또는 조직으로 수많은 유기 화합물의 흡수를 용이하게 하는 캐리어로서 이용된다.

본원에 사용되는 바와 같은, "희석제"는 약리적 활성이 부족하나 약제학적으로 필요하거나 바람직한 약제학적 조성물에서의 성분과 관련된다. 예를 들면, 희석제는 이의 질량이 제조 및/또는 투여를 위해 매우 적은 잠재적 약물의 부피를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여되는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 본 기술분야의 희석제의 일반 형태는 완충된 수용액 예컨대, 비제한적으로, 인간 혈액

의 구성을 모사한 인산염 완충 염수이다.

본원에서 사용되는 "부형제"는 비제한적으로 부피, 일관성, 안정성, 결합 능력, 윤활성, 봉해 능력 등을 조성물에 제공하는, 약제학적 조성물에 부가되는 불활성 물질과 관련된다. "희석제"는 일정 유형의 부형제이다.

본원에 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자에게 그 자체로, 또는 병용 요법으로서, 다른 성분과 또는 캐리어, 희석제, 부형제 또는 이의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기재된 화합물의 제형 및 투여를 위한 기술은 본 기술분야의 당업자에게 공지되어 있다.

본원에 개시된 약제학적 조성물은 그 자체 공지된 방식으로, 예를 들면, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제법, 분말화, 에멀전화, 캡슐화, 포괄화 또는 정제화 공정에 의해 제조될 수 있다. 추가적으로, 활성 성분은 이의도된 목적을 달성하기 위한 유효량으로 함유된다. 본원에 개시된 약제학적 조합에서 이용되는 수많은 화합물은 약제학적으로 상용가능한 반대이온을 가진 염으로서 제공될 수 있다.

비제한적으로, 경구, 직장, 국소, 에어로졸, 주사 및 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 척추강내, 직접적인 뇌실내, 복강내, 비강내 및 안구내 주사를 비롯한 비경구 전달을 포함하는 화합물을 투여하는 다중 기술이 본 기술분야에 존재한다. 일부 구현예에서, 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 근육내로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 비강내로 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 진피내로 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 유효량의 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 경구로 투여될 수 있다.

경구로 투여되는 경우, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)은 치료되는 대상체에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 서스펜션 등으로 제형화될 수 있다. 주사제는 종래의 형태, 액상 용액 또는 서스펜션, 주사하기 전에 액상인 용액 또는 서스펜션에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전으로 제조될 수 있다. 비강내 전달을 위한 약제학적 조성물은 또한 대개 비강 분비를 모사하는데 있어 보조하도록 제조되는 액적 및 스프레이를 포함할 수 있다.

또한, 화합물은 전신 방식보다는 국소적으로, 예를 들면, 대개 디포트 또는 지속 방출 제형으로 감염 부위로의 화합물의 직접적 주사를 통해 투여될 수 있다. 더욱이, 타겟화된 약물 전달 시스템, 예를 들면, 조직-특이적 항체가 코팅된 리포솜으로 화합물을 투여할 수 있다. 리포솜은 조직에 의해 선택적으로 타겟팅되고 취해질 것이다.

상기 조성물은, 원하는 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 복용 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치에 존재할 수 있다. 상기 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배 장치는 투여를 위한 설명서를 수반할 것이다. 팩 또는 분배 장치는 약품의 제조, 사용, 또는 판매를 제어하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기에 부착된 공지사항을 수반하고, 이 공지사항은 인간 또는 동물 투여에 대한 약물의 형태로의 기관의 승인을 반영한다. 이러한 공지사항은, 예를 들면, 처방 약물에 대해 미국 식품의약품안전청에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 상용가능한 약제학적 캐리어에서 제형화된 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있는 조성물이 제조되어, 적합한 용기에 배치되고, 표시된 조건의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.

사용 방법:

본원에서 기재된 일부 구현예는 오르토믹소바이러스 감염을 완화, 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

본원에서 기재된 다른 구현예는 오르토믹소바이러스 바이러스 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법

은 오르토믹소바이러스 바이러스로 감염된 세포를 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스성 감염을 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스성 감염을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 복제 인플루엔자 바이러스를 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 폴리머라제 복합체를 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 상기 엔도뉴클레아제의 활성 부위를 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는 인플루엔자 엔도뉴클레아제의 엔도뉴클레아제 활성을 억제 및/또는 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물은 mRNA를 절단하기 위한 엔도뉴클레아제의 능력을 억제 및/또는 감소시킨다.

이전의 단락의 구현예들을 포함하는 일부 구현예에서, 인플루엔자 바이러스성 감염은 인플루엔자 A 바이러스성 감염일 수 있다. 이전의 단락의 구현예들을 포함하는 다른 구현예에서, 인플루엔자 바이러스성 감염은 인플루엔자 B 바이러스성 감염일 수 있다. 또 이전의 단락의 구현예들을 포함하는 다른 구현예에서, 인플루엔자 바이러스성 감염은 인플루엔자 C 바이러스성 감염일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 하나 이상의 하위유형의 인플루엔자를 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, H1N1 및/또는 H3N2를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안으로서, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염은, H2N2, H5N1 및/또는 H7N9를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물 (식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)은 1 종 초과 하위유형의 인플루엔자에 대해서 효과적일 수 있다. 예를 들면, 본원에서 기재된 화합물 (식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)은 2, 3, 4, 및/또는 5 또는 그 초과 하위유형의 인플루엔자에 대해 효과적일 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 (직접적으로 및/또는 간접적으로) 기인하는 상부 호흡 바이러스성 감염을 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 하부 호흡기 바이러스성 감염 (직접적으로 및/또는 간접적으로) 인플루엔자 바이러스 감염을 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염 (예컨대 본 명세서에서 기재된 것)의 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원

에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 세기관지염 및/또는 기관기 관지염을 치료/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 폐렴을 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 쿵 (coup)를 치료 및/또는 완화하기 위해 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 유효량의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 하나 이상의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물은 인플루엔자 감염의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 증상의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 열병, 오한, 기침, 목 아픔, 콧물, 코 막힘, 근육통, 신체 통증, 두통, 피로, 구토 및/또는 설사.

본원에서 사용되는 용어 "예방하다" 및 "예방함"은 대상체가 감염에 대해 면역성을 가져 감염이 진행되지 않거나, 또는 대상체가 감염되는 경우, 질환의 중증도가, 대상체에 본 화합물이 투여되고/주입되지 않은 경우의 질환의 중증도와 비교하여 감소되는 것을 의미한다. 예방의 형태의 예는 감염원, 예컨대 오르토믹소바이러스 (예를 들면, 인플루엔자 바이러스)에 노출되었거나 노출될 수 있는 대상체로의 예방적 투여를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료됨", "치료", "치료적" 및 "요법"은 필수적으로 질환 또는 질병의 완전 치료 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 질병의 임의의 원하지 않는 징후 또는 증상의 어느 정도로의 임의적 완화가 치료 및/또는 요법으로 고려될 수 있다. 또한, 치료는 웰빙의 대상체의 전반적인 기분 또는 외관을 상하게 할 수 있는 조치를 포함할 수 있다.

용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 명시된 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 활성 화합물, 또는 약제의 양을 나타내는데 사용된다. 예를 들면, 화합물의 치료적 유효량은 질환의 증상을 예방하고, 완화하고, 개선하거나 또는 치료되는 대상체의 생존을 연장하는데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 신체, 동물 또는 인간에게서 일어날 수 있고 치료되는 질환의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 유효량의 결정은 본원에 제공되는 개시내용의 관점에서 본 기술분야의 당업자의 능력 범위 내에서 수월할 것이다. 투여량으로서 요구되는 본원에 개시된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 인간을 비롯한 치료되는 동물의 유형, 및 고려되는 특정 동물의 신체 특징에 좌우될 것이다. 투여량은 원하는 효과를 달성하기 위해 맞춰질 수 있고, 그러나 체중, 식습관, 동시 약물치료 및 의료 분야의 당업자가 인식할 수 있는 다른 인자에 좌우될 것이다.

본원에서 사용되는, "대상체"는 치료, 관찰 또는 시험의 목적인 동물과 관련된다. "동물"은 냉혈 또는 온혈 척추동물 및 무척추동물 예컨대 어류, 패류, 파충류 및 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은 제한 없이 마우스, 랫트, 토끼, 기니아 피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 및 유인원, 및, 특히, 인간을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

오르토믹소바이러스 바이러스 감염의 치료를 위한 방법의 유효성을 결정하기 위한 다양한 지표는 본 기술분야의 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 지표의 예는, 비제한적으로, 바이러스 양의 감소, 바이러스 복제의 감소, 혈청전환 (환자 혈청에서의 검출불가능한 바이러스)에 대한 시간에 있어서 감소, 사망률 또는 임상 결과에서의 사망률의 감소, 및/또는 질환 반응의 다른 지표를 포함한다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량은 바이러스 수치 (viral titer)를 낮은 수준, 예를 들면, 약 $10E4$ TCID₅₀/mL (TCID = 조직 배양 감염 용량)으로부터 약 $10E3$ TCID₅₀/mL, 또는 약 100 TCID₅₀/mL, 또는 약 10 TCID₅₀/mL로 감소시키는데 유효한 양이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 이전의 바이러스 양과 비교하여 바이러스 양을 감소시키는데 유효한 양이다. 예를 들면, 이에서 바이러스 양은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 이전에 그리고, 다시 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용한 치료 요법의 개시 이후 (예를 들면, 치료의 개시 이후 10일)에 측정된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량은 바이러스 양이 약 $10E4$ TCID₅₀/mL 미만으로 감소되는데 효과적인 양

일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 이전의 바이러스 양과 비교하여 약 1.5-log 내지 약 2.5-log 감소 또는 약 3-log 내지 약 4-log 감소 범위로의 대상체의 코/인두 면봉 또는 코 세정 샘플에서의 바이러스 수치의 감소를 달성하기에 효과적인 양이다. 예를 들면, 이에서 바이러스 양은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 이전에 그리고, 다시 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용한 치료 요법의 개시 이후 (예를 들면, 치료의 개시 이후 10일)의 측정값이다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 미치료된 대상체와 비교하여, 하나 이상의 전반적인 삶의 질 건강, 예컨대 감소된 질병 지속시간, 감소된 질병 중증도, 정상 건강 및 정상 활동으로의 감소된 회복 시간, 및 오르토믹소바이러스 감염의 하나 이상의 증상의 감소된 완화 시간을 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 미치료된 대상체와 비교하여 오르토믹소바이러스 감염과 관련된 하나 이상의 증상의 기간 및/또는 중증도에서의 감소를 야기할 수 있다. 오르토믹소바이러스 감염의 증상은 본원에 기재되어 있고, 비제한적으로 기침, 근육통 (근육 통증), 코 폐색, 목 아픔, 피로, 두통 및 열병을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 미치료된 대상체와 비교하여 비제한적으로 중이염 (귀 염증), 부비강염, 기관지염 및 폐렴을 포함하는, 오르토믹소바이러스 감염과 관련된 하나 이상의 2차 합병증에서의 감소를 야기할 수 있다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 치료 요법의 개시 이후 (예를 들면, 치료의 개시 이후 10일) 결정되는 바와 같은, 대상체에서의 전처리된 수준과 비교하여 오르토믹소바이러스의 복제에 있어서 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-배 이상의 감소를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 전처리 수준과 비교하여 오르토믹소바이러스의 복제의 감소에 있어서 약 2 내지 약 5 배, 약 10 내지 약 20 배, 약 15 내지 약 40 배, 또는 약 50 내지 약 100 배의 범위로 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 오셀타미비르 (Tamiflu®)에 의해 달성되는 오르토믹소바이러스의 복제의 감소와 비교하여, 오르토믹소바이러스 복제의 1 내지 1.5 log, 1.5 log 내지 2 log, 2 log 내지 2.5 log, 2.5 내지 3 log, 또는 3 내지 3.5 log 감소 범위로 오르토믹소바이러스 복제의 감소를 야기할 수 있거나, 또는 오셀타미비르 (Tamiflu®) 요법의 5일 이후에 달성되는 감소와 비교하여 더 단기간, 예를 들면, 1일, 2일, 3일, 또는 4일 내에 오셀타미비르 (Tamiflu®) 요법의 것과 동일한 감소를 달성할 수 있다.

일정 기간 이후, 감염원은 하나 이상의 치료제에 대한 내성이 발달될 수 있다. 본원에서 사용하는 용어 "내성"은 바이러스 군주가 치료제(들)에 대해 지연된, 감소된 및/또는 일어나지 않은 반응을 나타내는 것과 관련된다. 예를 들면, 항바이러스제를 사용한 치료 이후, 내성있는 바이러스로 감염된 대상체의 바이러스 양은 비-내성 군주에 감염된 대상체 의해 나타내는 바이러스 양의 감소의 양과 비교하여 더 적은 정도로 감소될 것이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 상이한 항-인플루엔자 제제 (예를 들면, 아만타딘, 리만타딘 및/또는 오셀타미비르)에 대해 내성있는 인플루엔자 바이러스로 감염된 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 M2 단백질 억제제에 대해 내성있는 인플루엔자 바이러스로 감염된 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 내성있는 인플루엔자 군주의 발달은, 다른 인플루엔자 약물에 대해 내성있는 인플루엔자 군주의 발달과 비교하여, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 대상체가 치료되는 경우 지연된다.

일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 오셀타미비르로 치료되는 합병증을 겪고 있는 대상체의 백분율과 비교하여 인플루엔자 바이러스 감염으로부터의 합병증을 겪고 있는 대상체의 백분율을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 치료되는 합병증을 겪고 있는 대상체의 백분율은 오셀타미비르로 치료되는 대상체와 비교하여 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 및 90% 미만일 수 있다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가 제제(들)과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 인플루엔자를 치료하기 위한 치료의 종래의 표준에서 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 추가의 제제는 아만타딘 (아다만탄-1-아민, Symmetrel), 리만타딘 (Flumadine), 자나미비르 (Relenza) 및 오셀타미비르 (Tamiflu)일 수

있다. 인플루엔자의 치료를 위해, 추가의 제제는, 비제한적으로 뉴라미니다제 억제제, M2 단백질 억제제, 폴리머라제 억제제, PB2 억제제, 페라미비르 ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-아세트아미도-2-에틸부틸]-4-(디아미노메틸리덴아미노)-2-하이드록시사이클로펜탄-1-카복실산, BioCryst Pharmaceuticals), 라니나미비르 ((4S,5R,6R)-5-아세트아미도-4-카르바미디다미도-6-[(1R,2R)-3-하이드록시-2-메톡시프로필]-5,6-디하이드로-4H-피란-2-카복실산), 파비피라비르 (T-705, 6-플루오로-3-하이드록시-2-피라진카복사마이드), 라니나미비르 옥타노에이트 ((3R,4S)-3-아세트아미도-4-구아니디노-2-((1S,2S)-2-하이드록시-1-메톡시-3-(옥타노일옥시)프로필)-3,4-디하이드로-2H-피란-6-카복실산) 플루다제 (DAS181, NexBio), ADS-8902 (아만타딘 HCl/오셀타미비르/리바비린, Adamas Pharmaceuticals), 면역-조절물질 (예를 들면, 유형 1 인터페론), 베라프로스트 (4-[2-하이드록시-1-[(E)-3-하이드록시-4-메틸옥트-1-엔-6-인일]-2,3,3a,8b-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[b][1]벤조푸란-5-일]부탄산), Neugene®, 리바비린, (R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디메틸펜탄산 (CAS 등록번호 1422050-75-6), (2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산 (CAS 등록번호 1259366-34-1, VX-787), FluMist Quadrivalent® (MedImmune), Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline), Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur), Flucelvax® (Novartis) 및 FluBlok® (Protein Sciences)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 오셀타미비르와 병용하여 사용될 수 있다.

유형 1 인터페론은 본 기술분야의 당업자에게 공지되어 있다. 예의 비-제한적인 목록은 하기를 포함한다: 알파-인터페론, 베타-인터페론, 델타-인터페론, 오메가-인터페론, 타우-인터페론, x-인터페론, 공통 인터페론 및 아시알로-인터페론. 유형 1 인터페론은 폐길화될 수 있다. 특정 유형 1 인터페론의 예는 인터페론 알파 1A, 인터페론 알파 1B, 인터페론 알파 2A, 인터페론 알파 2B, 폐길화된-인터페론 알파 2a (PEGASYS, Roche), 재조합 인터페론 알파 2a (ROFERON, Roche), 흡입된 인터페론 알파 2b (AERX, Aradigm), 폐길화된-인터페론 알파 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), 재조합 인터페론 알파 2b (INTRON A, Schering), 폐길화된 인터페론 알파 2b (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), 인터페론 베타-1a (REBIF, Serono, Inc. and Pfizer), 공통 인터페론 알파 (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical)를 포함한다.

일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 단일 약제학적 조성물에서 하나 이상의 추가의 제제(들)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 2개 이상의 별개의 약제학적 조성물로서 하나 이상의 추가의 제제(들)과 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나의 약제학적 조성물로 투여될 수 있고, 하나 이상의 추가의 제제는 제2 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 2개 이상의 추가의 제제가 존재하는 경우, 하나 이상의 추가의 제제는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물에 존재할 수 있고, 하나 이상의 추가의 제제(들)은 제2 약제학적 조성물에 존재할 수 있다.

하나 이상의 추가 제제(들)과의 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 순서는 변화될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 모든 추가 제제에 앞서 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 적어도 하나의 추가의 제제에 앞서 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 추가 제제(들)과 함께 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 적어도 하나의 추가의 제제의 투여에 후속하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염은 모든 추가의 제제의 투여에 후속하여 투여될 수 있다.

일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 제제(들)과 병용되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은 부가적 효과를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 제제(들)과 병용되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은 상승작용 효과를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 제제(들)과 병용되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은 강한 상승작용 효과를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 제제(들)과 병용되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은 길항적이지 않다.

본원에서 사용되는 용어 "길항적"은, 각각의 화합물의 활성이 개별적으로 (즉, 단일 화합물로서) 결정되는 경우, 화합물들의 조합의 활성은 병용된 화합물들의 활성의 합에 비해 더 작은 것을 의미한다. 본원에서 사용되

는 용어 "상승작용 효과"는, 각각의 화합물의 활성이 개별적으로 결정되는 경우, 화합물들의 조합의 활성은 병용된 화합물들의 활성의 합에 비해 더 큰 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "부가적 효과"는 각각의 화합물의 활성이 개별적으로 결정되는 경우, 화합물들의 조합의 활성은 병용된 화합물들의 활성의 합과 대략 동일한 것을 의미한다.

약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는, 상기 기재된 하나 이상의 추가의 제제(들)과 병용되는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용하는 잠재적 이점은, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하지 않고, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는 하나 이상의 추가의 제제를 투여하는 경우 동일한 치료적 결과를 달성하기 위해 요구되는 양과 비교하여, 본원에 개시된 질환 질병 (예를 들면, 인플루엔자)을 치료하는데 유효한 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는 하나 이상의 추가의 제제의 요구되는 양(들)에서의 감소일 수 있다. 예를 들면, 상기 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는 하나 이상의 추가의 제제의 양은, 단일요법으로서 투여되는 경우 동일한 바이러스 양의 감소를 달성하기에 필요한 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는 추가의 제제의 양과 비교하여, 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염과 병용하여 투여되는 경우 더 적을 수 있다. 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는 상기 기재된 하나 이상의 추가의 제제(들)과 병용되는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용하는 또 하나의 잠재적 이점은, 상이한 작용 기전을 갖는 2개 이상의 화합물의 사용이 화합물이 단일요법으로 투여되는 경우의 장벽 (barrier)과 비교하여, 내성있는 바이러스 균주의 발달에 대해 더 높은 장벽을 생성할 수 있다는 것이다.

그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는, 상기 기재된 하나 이상의 추가의 제제(들)과 병용되는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용하는 추가의 이점은 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기에서 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함) 간의 약간 내지 무존재하는 교체 내성; 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 상기에서 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함)을 제거하기 위한 상이한 경로; 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기에서 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함) 간의 약간 내지 무존재하는 중첩 독성(overlapping toxicity); 사이토크롬 P450에 대한 약간 내지 무존재하는 유의미한 효과; 및/또는 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물, 또는 상기의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함하는 상기에서 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) 간의 약간 내지 무존재하는 약력학적 상호작용을 포함할 수 있다.

본 기술분야의 당업자에게 쉽게 알 수 있는 바와 같이, 투여되는 유용한 *생체내* 투여량 및 특정한 투여 방식은 연령, 체중, 통증의 중증도, 및 치료되는 포유동물 종, 이용되는 특정 화합물, 및 이들 화합물이 이용되는 특정 용도에 따라 변화될 것이다. 원하는 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 수준인 것인, 유효한 투여량 수준의 결정은, 일상적인 방법, 예를 들면, 인간 임상시험 및 *시험관내* 연구를 사용하여 본 기술분야의 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

투여량은 원하는 효과 및 치료 징후에 따라 광범위할 수 있다. 대안적으로 투여량은 본 기술분야의 당업자에게 이해되는 바와 같이 환자의 표면적에 기초하고 이에 따라 계산될 수 있다. 정확한 투여량이 약물별 기준(drug-by-drug basis)으로 결정될 것이지만, 대부분의 경우, 투여량과 관련된 몇몇 일반화가 이루어질 수 있다. 성인 인간 환자에 대한 1일 투여량 요법은, 예를 들면, 각 활성 성분의 0.01 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 예를 들면 5 내지 200 mg의 경구 용량일 수 있다. 투여량은 대상체에 필요로 되는 바와 같이, 단회의 것 또는 수일 동안의 주어지는 일련의 2회 이상의 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 연속 요법 기간 동안, 예를 들면, 1주 이상, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다.

화합물에 대한 인간 투여량이 적어도 일부 질병에 대해 확립된 경우에서, 이러한 상기 투여량이 사용될 수 있거나, 또는 이 복용량은 확립된 인간 투여량의 약 0.1% 내지 500%, 더 바람직하게는 약 25% 내지 250%이다. 신규 개발된 약제학적 조성물에 대한 경우일 수 있는 바와 같이 인간 투여량이 확립되지 않은 경우, 적합한 인간 투여량은 ED₅₀ 또는 ID₅₀ 값, 또는 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에 의해 인정되는 바와 같은 *시험관내* 또는 *생체내* 연구로부터 유도된 다른 적절한 값으로부터 추정될 수 있다.

약제학적으로 허용가능한 염의 투여의 경우, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 본 기술분야의 당업자에

~pH 6으로 조정했다. 용액을 EtOAc (200 mL x 3)으로 추출했다. 조합된 유기 상들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 30:1 내지 5:1)로 정제하여 **B**를 무색 오일 (46 g, 88.5 %)로서 얻었다. ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.17-4.24 (q, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.31-1.22 (t, 3H).

CH₃CN (20 mL) 중 **B** (10.0 g, 42.3 mmol, 1.0 eq.)의 교반된 용액에 N₂ 분위기 하에서 0 °C에서, TosN₃ (8.35 g, 42.3 mmol, 1.0 eq.) 및 TEA (12.84 g, 127.1 mmol, 3.0 eq.)을 추가했다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온 (RT)로 따뜻하게 하고 교반된 6 시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC (PE:EtOAc = 5:1)을 따랐다. 완료된 전환이 관측된 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 그리고 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 30:1 내지 5:1)로 정제하여 **C**를 무색 오일 (4.5 g, 40.5%)로서 얻었다. ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.29-4.24 (q, 2H), 1.32-1.28 (t, 3H).

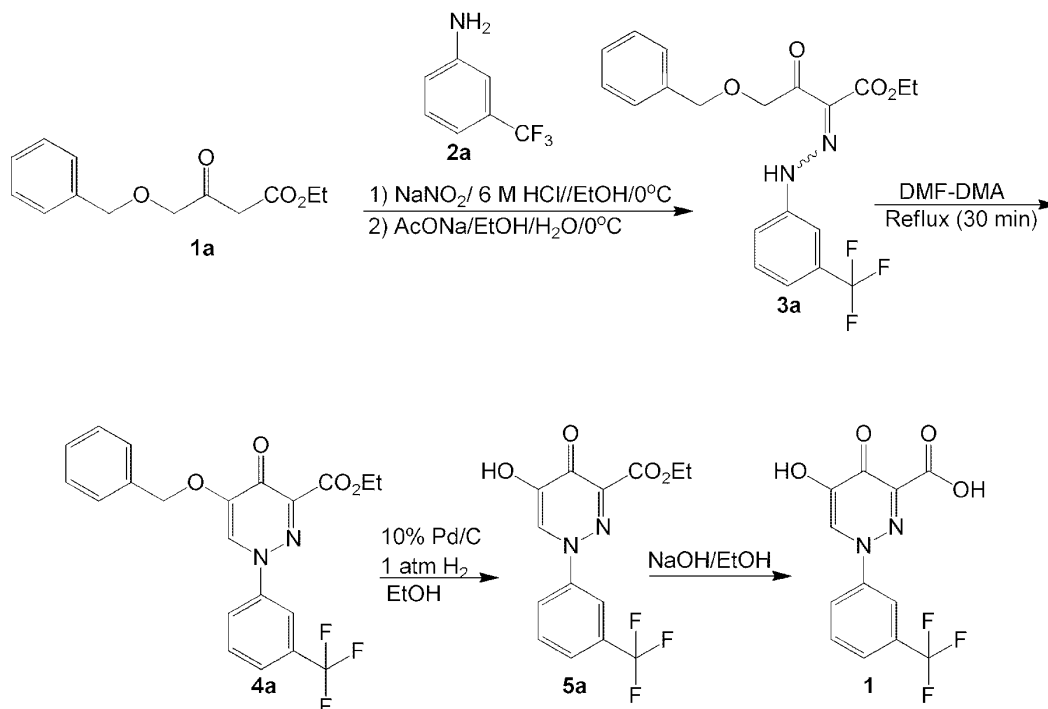
THF (5 mL) 중 **C** (4.04 g, 15.4 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 P(CH₃)₃/THF 용액 (16.9 mL, 16.9 mM, 1.1 eq.)을 RT에서 추가했다. 혼합물을 15 분 동안 교반하고 (TLC, PE:EtOAc = 2:1로 명시됨), 그 다음 물 (2.8 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 15 분 동안 교반하고 감압 하에서 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 5:1 내지 2:1)로 정제하여 **D**를 황색 고형물 (4.0 g, 98.2%)로서 얻었다. ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 4.66-4.66 (s, 1H), 4.66-4.61 (s, 2H), 4.53-4.53 (s, 1H), 4.31-4.24 (m, 2 H), 1.35-1.29 (m, 3H).

THF (100 mL) 중 **D** (20.0 g, 75.7 mmol, 1.0 eq.)의 교반된 용액에 NaHCO₃ (19.1 g, 227.3 mmol, 3.0 eq.) 및 (Boc)₂O (22.84 g, 113.6 mmol, 1.5 eq.)을 추가했다. 혼합물을 6 시간 동안 가열 환류하고 TLC (PE:EtOAc = 2:1)로 모니터링했다. 완료된 전환이 관측된 후, 용액을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)에서 용해시키고 물 (80 mL x 2)로 세정했다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 8:1)로 정제하여 **E**를 백색 고형물 (15 g, 54.30%)로서 얻었다. ¹HNMR (CDCl₃) δ 11.59 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.71-4.27 (q, 2H), 1.70-1.48 (m, 9H), 1.38-1.24 (t, 3H).

THF (100 mL) 중 **E** (4.2 g, 11.5 mmol, 1 eq.)의 용액에 RT에서, DMF-DMA (6.15 g, 51.7 mmol, 4.5 eq.)을 추가했다. 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반했다. TLC에 의해 명시된 바와 같이 완료된 전환이 관측된 후, 반응을 물 (5~6 mL) 으로 처리하고 30 분 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 40-50 °C에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로부터 결정화하여 순수한 생성물을 백색 고형물, (0.5 g)로서 얻었다. 모액을 농축하고 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 50:1 내지 10:1)로 정제하여 **F**를 고형물 (2.4 g, 75.95%)로서 얻었다. ¹HNMR (CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.41-4.36 (q, 2H), 1.39-1.35 (t, 3H). LCMS (ESI) m/z [M+H]⁺ = 275.2 (계산치 = 274.1). 정제 시간 = 1.097 min.

실시예 2

5-하이드록시-4-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산 (1)



2a (3.2 g, 20 mmol) 및 6 M HCl 수용액 (20 mL, 120 mmol)의 혼합물을 0°C 에서 교반했다. 혼합물에 H_2O (5 mL) 중 NaNO_2 (1.66 g, 24 mmol)의 용액을 적가했다. 부가 후, 혼합물을 15 분 동안 교반하고 교반했다. 수득한 수용액을 EtOH (40 mL) 중 **1a** (4.7 g, 20 mmol) 및 NaOAc (9.84 g, 120 mmol)의 서스펜션에 0°C 에서 부가했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 물에 부었고 AcOEt (30 mL x 3)으로 추출했다. 조합된 유기 상들을 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 조 **3a** (5.6 g)을 추가 정제없이 사용할 수 있다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.79 (s, 0.5H), 12.94 (s, 0.5H), 7.70–7.30 (m, 9H), 4.76 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.43–1.37 (m, 3H).

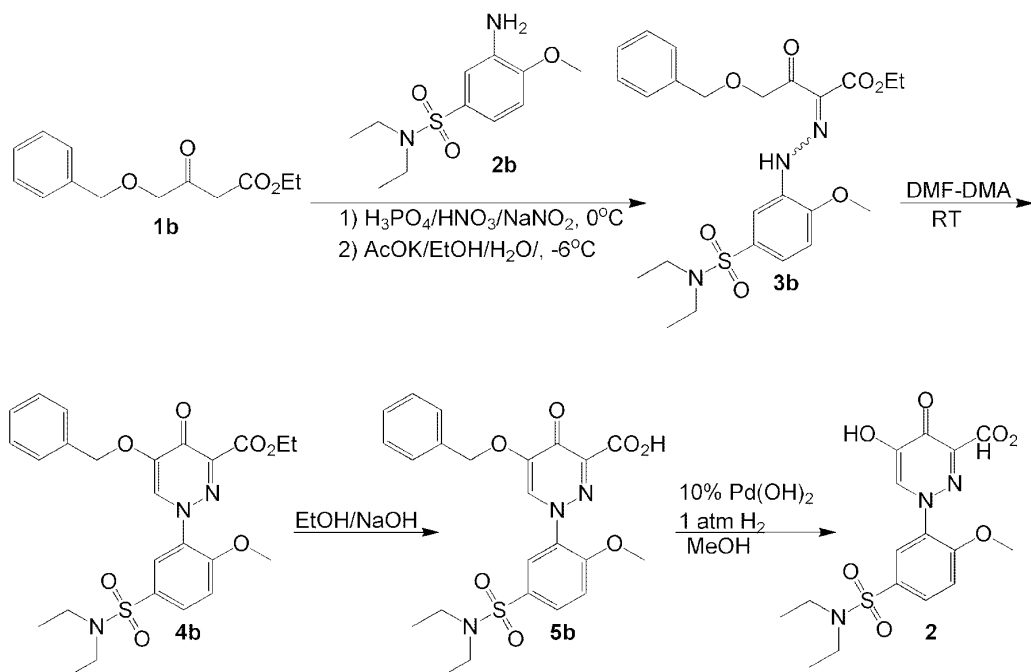
DMF-DMA (33 mL) 중 **3a** (4.8 g, 12 mmol)의 용액을 2.5 시간 동안 가열 환류했다. 전환의 완료 후, 반응을 RT로 냉각했다. 침전물을 흡인-여과로 수집했다. 필터 케이크를 소량의 EtOAc로 세정하고 진공에서 건조시켜서 순수한 **4a**를 백색 고형물 (3.5 g, 69.7 %)로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89–7.82 (m, 2H), 7.49–7.39 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

EtOH/THF (1:1, 10 mL) 중 **4a** (418 mg, 1.0 mmol) 및 Pd/C (50 mg)의 서스펜션을 RT에서 H_2 분위기 (15 psi.) 하에서 30 분 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을 EtOAc에서 결정화하여 순수한 **5a**를 백색 고형물 (300 mg, 91.4 %)로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.84–7.78 (m, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

MeOH (5 mL) 중 **5a** (328 mg, 1.0 mmol)의 용액에 1 N NaOH 수용액 (3 mL, 3.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 RT에서 3 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, MeOH을 진공을 통해 제거했다. 수성 상을 1 N 하이드로클로라이드를 pH = 4로 산성화했다. 백색 고형물은 혼합물로부터 침전되었다. 고형물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고 진공에서 건조시켜서 화합물 **1**을 백색 고형물 (120 mg, 40.0 %)로서 제공했다. LCMS (ESI) $m/z = 300.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 3

1-(5-(N,N-디에틸설파모일)-2-메톡시페닐)-5-하이드록시-4-옥소-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산 (2)



HNO₃ (2 mL) 및 H₃PO₄ (3 mL) 중 **2b** (1 g, 3.87 mmol)의 용액에 H₂O (20 mL) 중 NaNO₂ (400 mg, 5.85 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 0.5 시간 동안 동일한 온도에서 교반했다. 그 다음 수득한 수용액을 EtOH (80 mL) 중 **1b** (1.38 g, 5.85 mmol) 및 AcOK (10 g, 102 mmol)의 서스펜션에 0 °C에서 부가했다. 반응을 RT로 따뜻하게 하고 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃ 용액 으로 pH = 9로 염기성화했다. 혼합물을 EtOAc (60 mL x 3)으로 추출했다. 조합된 유기 상들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공을 통해 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 10% EA)로 정제하여 순수한 **3b**를 백색 고형물 (1.0 g, 35%)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

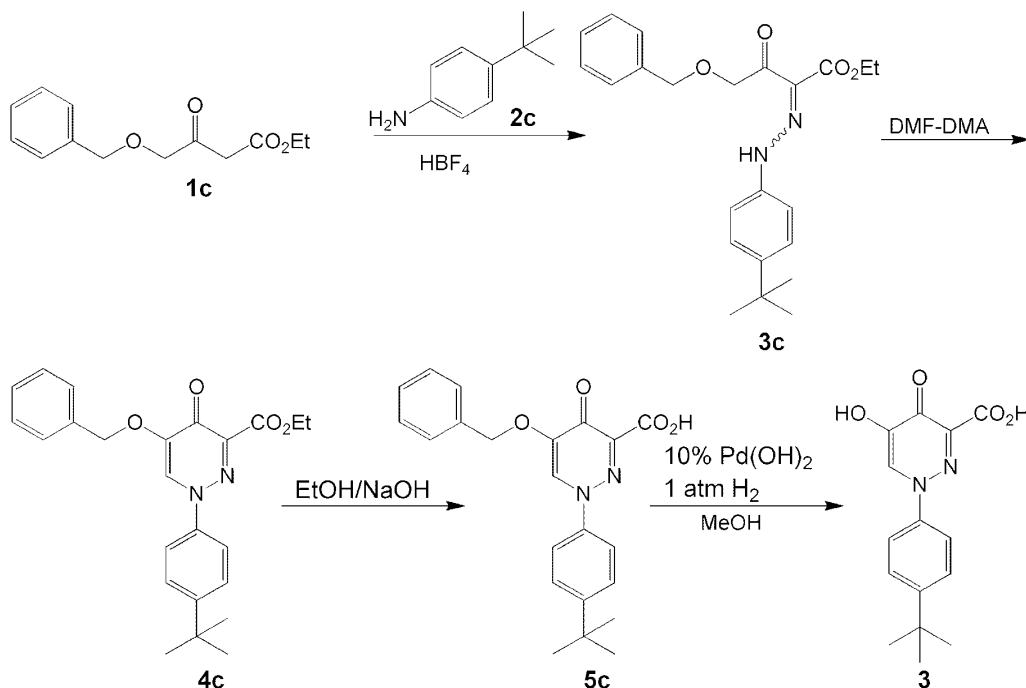
DMF-DMA (50 mL) 중 **3b** (1.0 g, 1.98 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 RT에서 교반했다. 전환의 완료 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 그리고 잔류물을 EtOAc로 결정화하여 순수한 **4b**를 황색 고형물 (0.5 g, 50.4 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

EtOH (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 **4b** (0.5 g, 1.0 mmol)의 용액에 2 N NaOH (0.8 mL, 16 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반했다. EtOH를 감압 하에서 제거하고, 그리고 수성 상을 2 N HCl 용액으로 pH = 4로 산성화했다. 침전물을 흡인-여과로 수집했다. 필터 케이크를 물로 세정하고 진공에서 건조시켜서 **5b**를 백색 고형물 (0.3 g, 61.6%)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.05 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

MeOH (20 mL) 중 **5b** (0.3 g, 0.62 mmol) 및 Pd(OH)₂ (0.2 g)의 용액을 4 시간 동안 H₂ 분위기 (30 psi) 하에서 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 화합물 **2**을 백색 고형물 (100 mg, 41.0%)로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* = 398.0 [M+H]⁺.

실시예 4

1-(4-tert-부틸페닐)-5-하이드록시-4-옥소-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산 (3)



HBF₄ (6 mL, 물 중 50 %) 중 2c (1.0 g, 9.7 mmol)의 용액을 얼음 염수 배쓰로 냉각했다. 용액에 H₂O (10 mL) 중 NaNO₂ (0.8 g, 11.4 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 반응을 -5 °C 내지 5 °C의 배쓰 온도를 유지하면서 1 시간 동안 교반했다. 원위치 형성된 디아조늄 용액을 EtOH (50 mL) 중 화합물 1c (2.3 g, 9.7 mmol) 및 NaOAc (1.23 g, 15 mmol)의 혼합물에 0 °C에서 부가했다. 부가 후, 혼합물을 0 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 수득한 서스펜션을 여과했다. 여과물을 농축하여 조 생성물을 제공했고, 그 다음 이것을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 순수한 3c를 무색 오일 (600 mg, 23 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.43-7.18 (m, 9H), 4.74 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.2, 1H), 4.27 (t, *J* = 7.2, 1H), 1.40-1.21 (m, 12H).

DMF-DMA (50 mL) 중 3c (0.6 g, 1.52 mmol)의 혼합물을 RT에서 3 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc (1 mL) 및 PE (10 mL) 으로 처리했다. 용액을 10 분 동안 교반했다. 침전물을 흡인-여과로 수집했다. 필터 케이크를 PE로 세정하고 진공에서 건조시켜서 순수한 4c를 황색을 띤 고형물 (0.3 g, 49 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* = 407.2 [M+H]⁺.

EtOH (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 4c (0.3 g, 0.74 mmol)의 용액에, 2 N NaOH (0.8 mL, 1.6 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 교반된 3 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하여 EtOH를 제거했다. 수성 상을 2 N HCl aq. 용액으로 pH = 4로 산성화했다. 혼합물을 EtOAc (3 mL x 3)으로 추출했다. 조합된 유기 상들을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 조 5c를 백색 고형물 (0.2 g, 71.0 %)로서, 이것을 추가 정제없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.19 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 7H), 5.39 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

MeOH (20 mL) 중 5c (0.2 g, 0.53 mmol) 및 Pd(OH)₂ (0.2 g)의 혼합물을 4 시간 동안 H₂ 분위기 (15 psi) 하에서 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 화합물 3를 백색 고형물 (100 mg, 65.7 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* = 289.1 [M+H]⁺.

화합물 4를, 4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) *m/z* = 249 [M-H]⁻ 및 251 [M+H]⁺.

화합물 5를, 3-메톡시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS

(ESI) $m/z = 261$ [M-H]⁺ 및 263 [M+H]⁺.

화합물 6을, 3-페녹시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 323$ [M-H]⁺ 및 324 [M+H]⁺.

화합물 7을, 2-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 301$ [M+H]⁺ 및 323 [M+Na]⁺.

화합물 8을, 2-이소프로필아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 275$ [M+H]⁺.

화합물 9을, 2-페녹시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 325$ [M+H]⁺.

화합물 10을, 2,3-디하이드로-1H-인덴-5-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 273$ [M+H]⁺.

화합물 11을, 2-(피페리딘-1-일)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 316$ [M+H]⁺.

화합물 12을, 2,6-디메틸아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 261$ [M+H]⁺ 및 283 [M+Na]⁺.

화합물 13을, 4-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 339$ [M+H]⁺.

화합물 14를, 2-(디플루오로메톡시)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 299$ [M+H]⁺.

화합물 15를, 2-메틸퀴놀린-8-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 298$ [M+H]⁺.

화합물 16을, 2-(tert-부틸)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 289$ [M+H]⁺.

화합물 17을, N-(3-아미노페닐)메탄설폰아미드를 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 348$ [M+Na]⁺ 및 673 [2M+Na]⁺.

화합물 18을, [1,1'-바이페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 309$ [M+H]⁺ 및 331 [M+Na]⁺.

화합물 19을, 2-((사이클로헥실(메틸)아미노)메틸)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 358$ [M+H]⁺.

화합물 20을, 3,5-비스(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 369$ [M+H]⁺ 및 391 [M+Na]⁺.

화합물 21을, 2-(트리플루오로메톡시)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 317$ [M+H]⁺.

화합물 22을, 3-아미노-N-부틸벤젠설폰아미드를 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 368$ [M+H]⁺.

화합물 23을, 2-에톡시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS

(ESI) $m/z = 277$ $[M+H]^+$, 299 $[M+Na]^+$ 및 575 $[2M+Na]^+$.

화합물 **24**를, 2-(페닐설폰일)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 373$ $[M+H]^+$ 및 767 $[2M+Na]^+$.

화합물 **25**를, 4-부톡시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 305$ $[M+H]^+$.

화합물 **26**을, 3,5-디메톡시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 293$ $[M+H]^+$.

화합물 **27**을, 4-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

화합물 **28**을, 4-(피페리딘-1-일)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 316$ $[M+H]^+$.

화합물 **29**을, 2-(2-아미노펜일)에탄올을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 277$ $[M+H]^+$.

화합물 **30**을, 3-(트리플루오로메톡시)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 317$ $[M+H]^+$.

화합물 **31**을, 4-(메틸설폰일)아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 311$ $[M+H]^+$.

화합물 **32**을, 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 291$ $[M+H]^+$.

화합물 **33**을, 1H-인다졸-6-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 273$ $[M+H]^+$.

화합물 **34**를, 2'-에틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 337$ $[M+H]^+$.

화합물 **35**를, [1,1':2',1''-테르페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 385$ $[M+H]^+$.

화합물 **36**을, 2'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-카보니트릴을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 334$ $[M+H]^+$ 및 356 $[M+Na]^+$.

화합물 **37**을, 4'-이소부틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 365$ $[M+H]^+$.

화합물 **38**을, 2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 323$ $[M+H]^+$.

화합물 **39**을, 2'-이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 351$ $[M+H]^+$.

화합물 **40**을, 2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-2-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

화합물 **41**을, 2-모폴리노아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다.

LCMS (ESI) $m/z = 318$ $[M+H]^+$.

화합물 **42**을, 1H-인다졸-5-아민을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다.

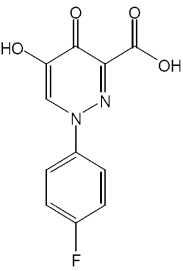
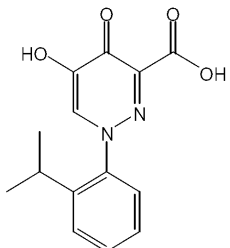
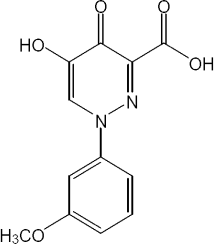
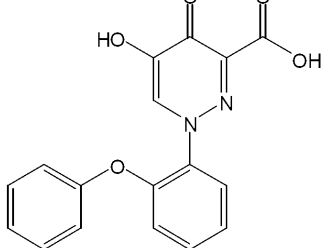
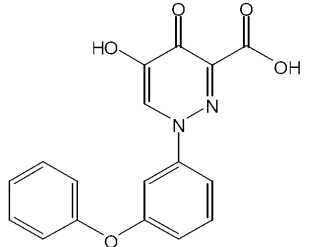
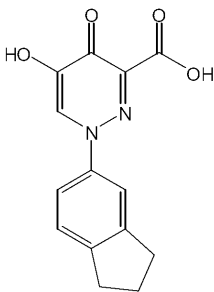
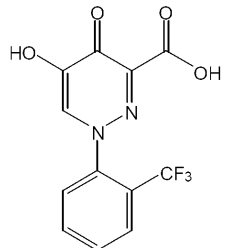
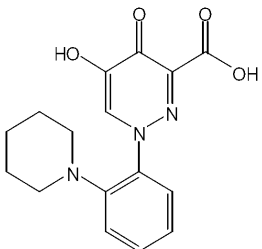
LCMS (ESI) $m/z = 273$ $[M+H]^+$.

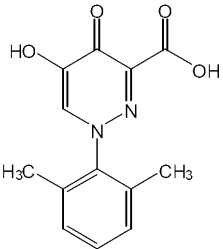
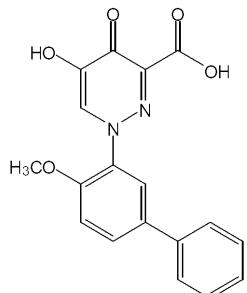
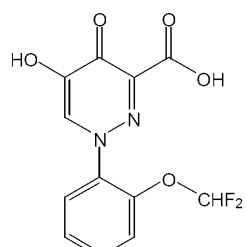
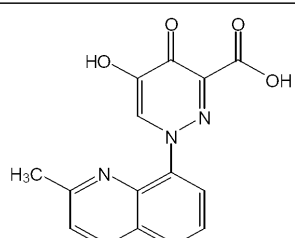
화합물 **43**을, 4-페녹시아닐린을 사용하여 화합물 1, 2 또는 3을 얻기 위한 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 325$ $[M+H]^+$.

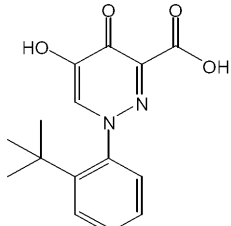
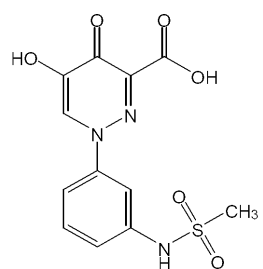
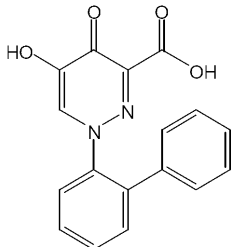
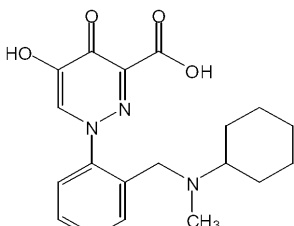
화합물 **44**를, 화합물 24를 얻는 절차에 따라 수득했지만, 단, 에틸 에스테르의 가수분해는 수행되지 않았다.

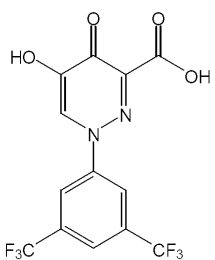
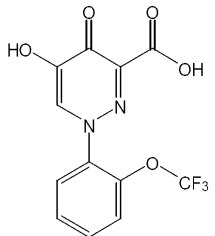
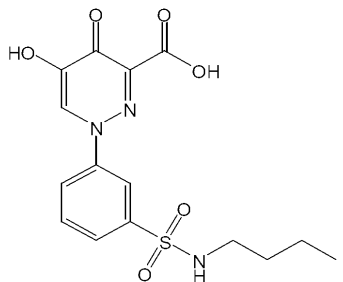
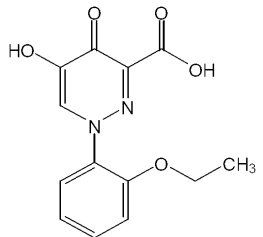
LCMS (ESI) $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

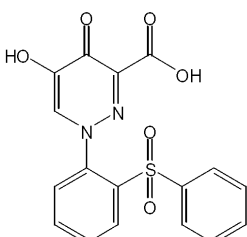
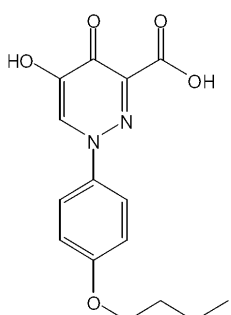
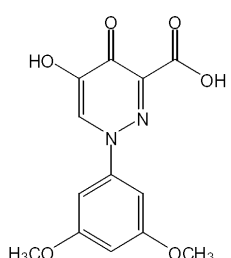
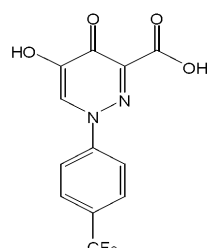
표 1 - 식 (I)의 화합물

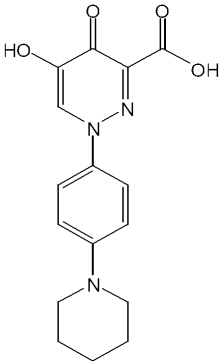
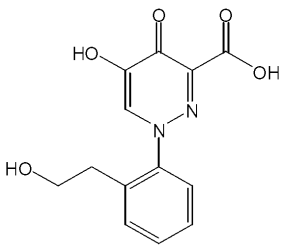
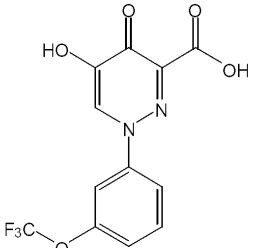
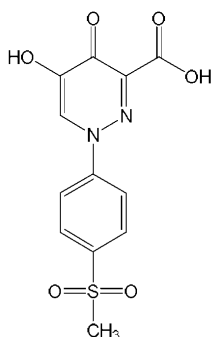
구조	번호	구조	번호
	4		8
	5		9
	6		10
	7		11

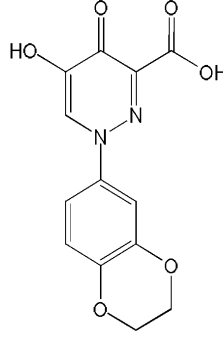
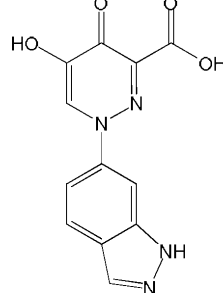
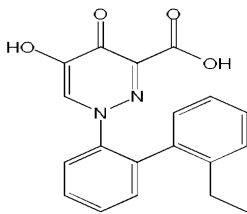
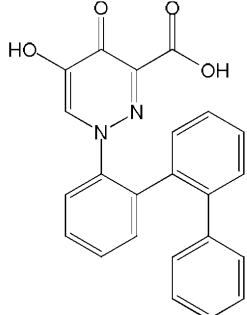
구조	번호
	12
	13
	14
	15

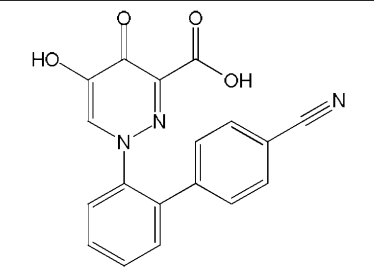
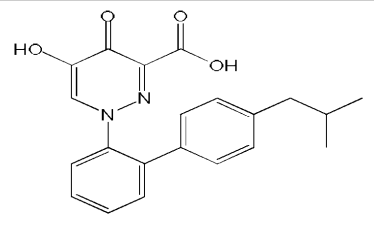
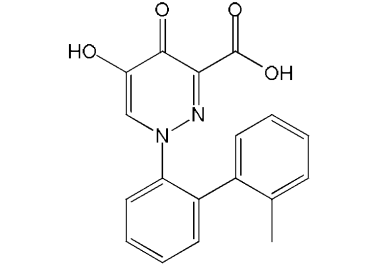
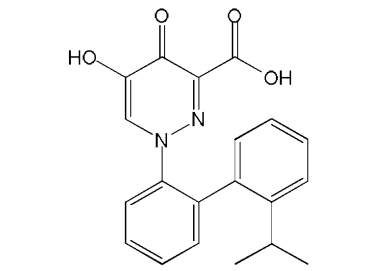
구조	번호
	16
	17
	18
	19

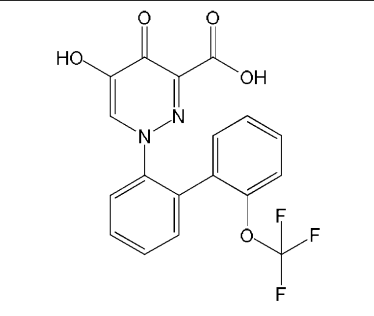
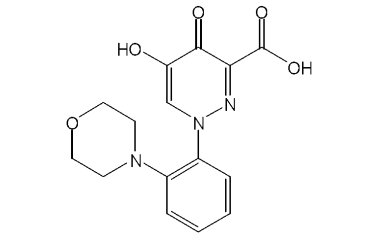
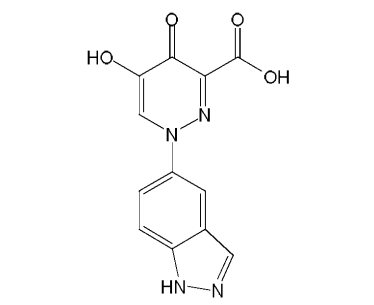
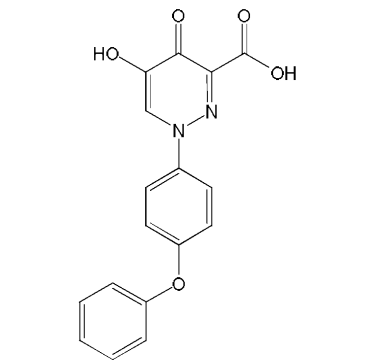
구조	번호
	20
	21
	22
	23

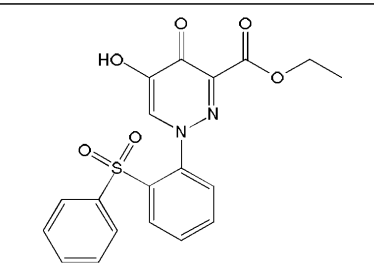
구조	번호
	24
	25
	26
	27

구조	번호
	28
	29
	30
	31

구조	번호
	32
	33
	34
	35

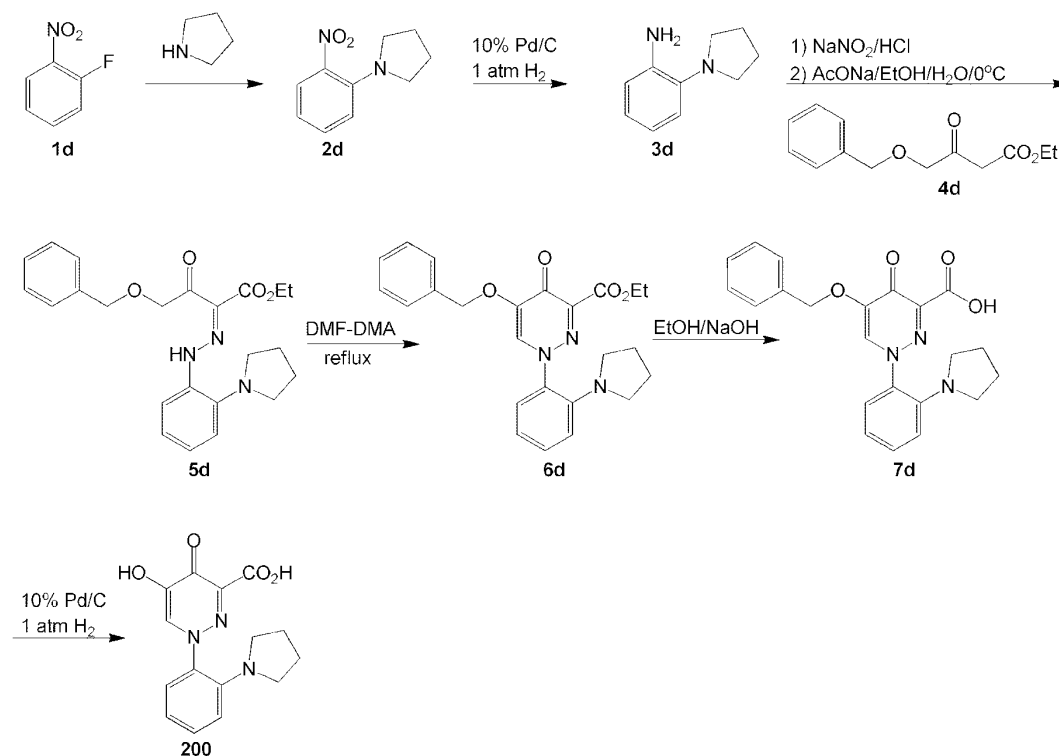
구조	번호
	36
	37
	38
	39

구조	번호
	40
	41
	42
	43

구조	번호
	44

실시예 5

5-하이드록시-4-옥소-1-(2-(피롤리딘-1-일)페닐)-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산 (200)



피롤리딘 (30 mL) 중 **1d** (10.0 g, 70.9 mmol)의 용액을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 조 **2d**를 무색 오일 (10.0 g, 73.5 %)로서 얻었다. 잔류물을 추가 정제없이 사용했다.

MeOH (20 mL) 중 **2d** (10.0 g, 52.0 mmol) 및 Pd/C (1.0 g)의 혼합물을 H₂ 분위기 (15 psi) 하에서 4 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (용출 PE: EtOAc = 50:1 내지 20:1)로 정제하여 순수한 **3d**를 무색 오일 (8.0 g, 95.2 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01-2.98 (m, 4H), 1.88-1.85 (m, 4H).

HCl (4.6 mL, 27.54 mmol) 중 **3d** (743 mg, 4.59 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 H₂O (10 mL) 중 NaNO₂ (380 mg, 5.5 mmol)을 부가했다. 용액을 0 °C에서 40 분 동안 교반했다. 수득한 수용액을 EtOH (10 mL) 중 **4d** (1.08 g, 4.59 mmol) 및 NaOAc (2.26 g, 27.54 mmol)의 서스펜션에 0 °C에서 부가했다. 부가 후, 용액을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 RT로 따뜻하게 했다. 반응에 대해 추가 4 시간 동안 교반을 유지했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 EtOAc (30 mL)으로 처리했다. 유기 상을 분리하고, 물 및 염수로 세정하고, 그리고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물 **5d**, (4.0 g, 87.2 %)을 추가 정제없이 사용했다.

DMF-DMA (10 mL) 중 **5d** (0.8 g, 1.96 mmol)의 용액을 RT에서 4 시간 동안 교반했다. 용액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc에서 결정화하여 순수한 **6d**를 황색을 띤 고형물 (400 mg, 48.69 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.81-2.78 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

EtOH (10 mL) 중 **6d** (0.4 g, 0.95 mmol)의 교반된 용액에 2 N NaOH 용액 (1.4 mL, 2.86 mmol)을 적가했다. 부가 후, 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, EtOH을 진공을 통해 제거했다. 수득한 수성 상을 1 N HCl 용액으로 pH = 2로 산성화했다. 침전물을 흡인-여과로 수집했다. 필터 케이크를 물로 세정하고 진공에서 건조시켜서 순수한 **7d**를 백색 고형물 (250 mg, 67.3 %)로서 얻었다.

MeOH (10 mL) 중 **7d** (250 mg, 0.64 mmol) 및 Pd/C (50 mg)의 혼합물을 H₂ 분위기 (15 psi) 하에서 15 분 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 진공을 통해 농축했다. 잔류

물을 EtOH (10 mL)에서 결정화하여 화합물 **200**을 황색을 띤 고형물 (50 mg, 25.91 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 302.0$ $[M+H]^+$.

화합물 **201**을, 1-클로로-2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 피롤리딘을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 370$ $[M+H]^+$.

화합물 **202**을, 1-플루오로-2-니트로벤젠 및 4-메틸피페리딘을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 330$ $[M+H]^+$.

화합물 **203**을, 1-플루오로-2-니트로벤젠 및 2-벤질피롤리딘을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 392$ $[M+H]^+$.

화합물 **204**를, 1-플루오로-2-니트로벤젠 및 1-메틸피페라진을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 331$ $[M+H]^+$.

화합물 **205**를, 1-플루오로-2-니트로벤젠 및 1-에틸피페라진을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 345$ $[M+H]^+$.

화합물 **206**을, 1-플루오로-2-니트로벤젠 및 4,4-디메틸피페리딘을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

화합물 **207**을, 4-이소프로필피페리딘을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 358$ $[M+H]^+$.

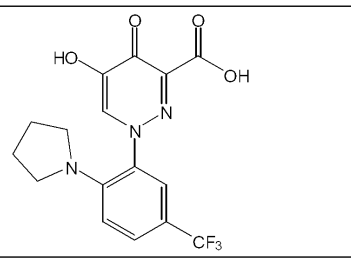
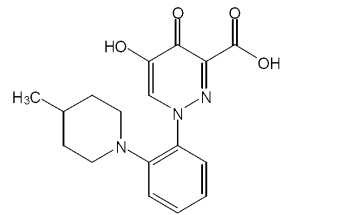
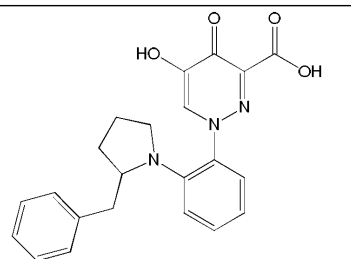
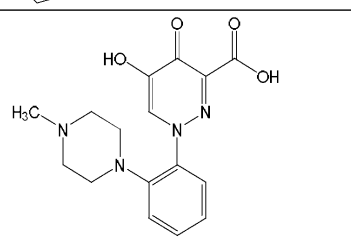
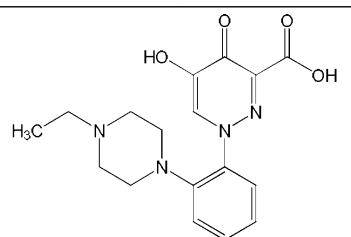
화합물 **208**을, 4-(tert-부틸)피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 372$ $[M+H]^+$.

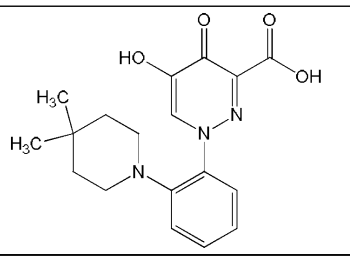
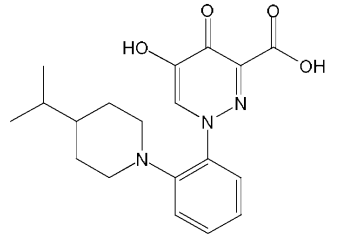
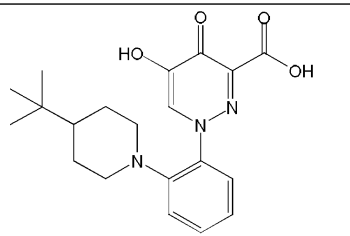
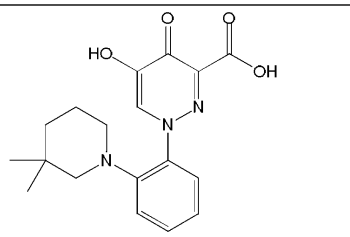
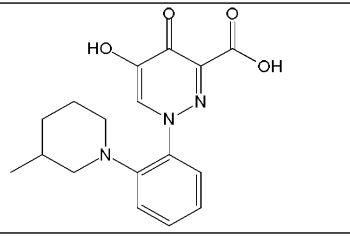
화합물 **209**을, 3,3-디메틸피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

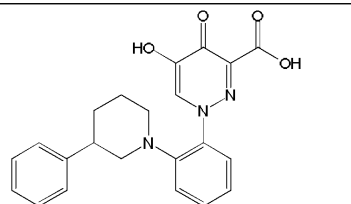
화합물 **210**을, 3-메틸피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 330$ $[M+H]^+$.

화합물 **211**을, 3-페닐피페리딘을 사용하여 화합물 **200**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 392$ $[M+H]^+$.

표 2 - 식 (I)의 화합물

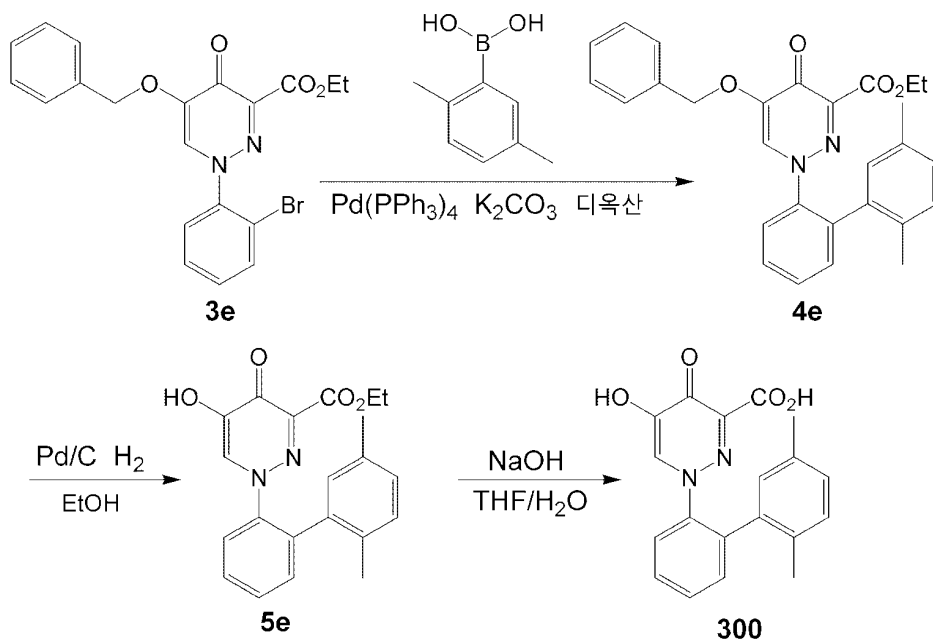
구조	번호
	201
	202
	203
	204
	205

구조	번호
	206
	207
	208
	209
	210

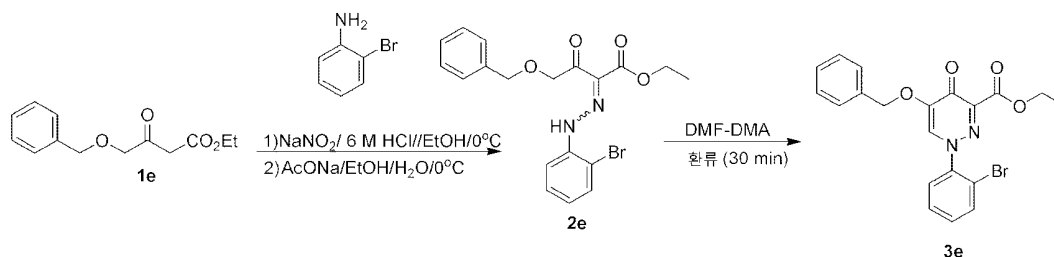
구조	번호
	211

실시예 6

1-(2',5'-디메틸바이페닐-2-일)-5-하이드록시-4-옥소-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산 (300)



화합물 **3e**를 아래에서 상술한 바와 같이 하기 반응식에 따라 제조했다.



2-브로모벤젠아민 (3.4 g, 20 mmol) 및 6 M HCl 수용액 (20 mL, 120 mmol)의 혼합물을 0 °C에서 교반했다. 혼합물에 H₂O (5 mL) 중 NaNO₂ (1.66 g, 24 mmol)의 용액을 적가했다. 부가 후, 혼합물을 15 분 동안 교반하고 교반했다. 수득한 수용액을 EtOH (40 mL) 중 **1e** (4.7 g, 20 mmol) 및 NaOAc (9.84 g, 120 mmol)의 서스펜션에 0 °C에서 적가했다. 물 (약 15 mL)을 부가하여 NaOAc을 용해시켰다. 전환의 완료 후, 혼합물을 물에 부었고 AcOEt (50 mL x 3)으로 추출했다. 조합된 유기 상들을 포화 aq. NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 조 **2e** (6.3 g, 75.2%)을 추가 정제없이 사용했다. LCMS (ESI) *m/z* = 418.8, 420.9 [M+H]⁺.

DMF-DMA (22 mL) 중 **2e** (3.3 g, 8 mmol)의 용액을 2.5 시간 동안 가열 환류했다. 전환의 완료 후, 반응을 RT로 냉각했다. 침전물을 흡인-여과로 수집하고, 그리고 필터 케이크를 소량의 EtOAc/PE (1:1, 6 mL)로 세정하고 진공에서 건조시켜서 순수한 **3e**를 백색 고형물 (3.0 g, 87.4 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* = 429, 431 [M+H]⁺.

디옥산 (10 mL) 중 **3e** (500 mg, 1.16 mmol), 2,5-디메틸페닐보론산 (210.3 mg, 1.40 mmol) 및 K₂CO₃ (322 mg, 2.33 mmol)의 서스펜션에 Pd(PPh₃)₄ (135 mg, 0.0168 mmol)을 부가했다. 혼합물을 5 분 동안 탈기하고, 그리고 그 다음 N₂로 재충전했다. 반응을 100 °C에서 N₂ 분위기 하에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 RT로 냉각했다. 고형물을 여과 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA =5:1 내지 2: 1)로 정제하여 순수한 **4e**를 백색 고형물 (389 mg, 73.3 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.41 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 7H), 7.01(s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.64-4.51 (m, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

EtOH (20 mL) 중 **4e** (389 mg, 0.85 mmol) 및 Pd/C (50 mg)의 혼합물을 H₂ 분위기 (15 psi) 하에서 30 분 동안

교반했다. 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 농축하여 조 생성물을 백색 고형물 (249 mg, 80.5 %)로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. LCMS (ESI) $m/z = 365.0$ $[M+H]^+$.

THF (3 mL) 중 **5e** (249 mg, 0.68 mmol)의 용액에 1N NaOH 용액 (1.36 mL, 1.36 mmol)을 추가했다. 혼합물을 RT에서 2 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, THF를 감압 하에서 제거하고, 그리고 수성 상을 1 N HCl로 pH = 4로 산성화했다. 침전물을 흡인-여과로 수집했다. 필터 케이크를 물로 세정하고 진공에서 건조시켜서 화합물 **300**를 백색 고형물 (130 mg, 56.9 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 336.9$ $[M+H]^+$.

화합물 **301**을, (3,5-디메틸페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 337$ $[M+H]^+$.

화합물 **302**을, (4-(tert-부틸)페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 365$ $[M+H]^+$.

화합물 **303**을, p-톨릴보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 323$ $[M+H]^+$.

화합물 **304**를, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. 1H NMR (CD_3OD): δ 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) $m/z = 316$ $[M-Boc+H]^+$.

화합물 **305**를, (4-플루오로-2-메틸페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 341$ $[M+H]^+$.

화합물 **306**을, (4-플루오로페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 327$ $[M+H]^+$.

화합물 **307**을, (4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 377$ $[M+H]^+$ 및 399 $[M+Na]^+$.

화합물 **308**을, 2-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 315$ $[M+H]^+$.

화합물 **309**을, (2,3-디메틸페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 337$ $[M+H]^+$.

화합물 **310**을, (2-이소프로폭시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 367$ $[M+H]^+$.

화합물 **311**을, (2-펜옥시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

화합물 **312**을, TFA/ CH_2Cl_2 단계의 부가로 Boc 기를 절단하면서 화합물 304를 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 316$ $[M+H]^+$.

화합물 **313**을, (1H-인돌-6-일)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 348$ $[M+H]^+$.

화합물 **314**를, 2-이소프로폭시-5-메틸페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

화합물 **315**를, (2-메톡시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI)

$m/z = 339$ $[M+H]^+$.

화합물 **316**을, 디벤조[b,d]푸란-4-일보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 399$ $[M+H]^+$.

화합물 **317**을, 보론산 커플링 생성물을 요오드화나트륨 및 탄산칼륨을 사용하여 RT에서 DMF 중 브로모사이클로헥산을 사용하여 알킬화된 변형과 함께 (2-하이드록시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 407$ $[M+H]^+$.

화합물 **318**을, (3-메톡시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 339$ $[M+H]^+$.

화합물 **319**을, 보론산 커플링 생성물을 요오드화나트륨 및 탄산칼륨을 사용하여 RT에서 DMF에서 브로모사이클로헥탄을 사용하여 알킬화하는 변형과 함께 (2-하이드록시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

화합물 **320**을, (1H-인돌-5-일)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 348$ $[M+H]^+$.

화합물 **321**을, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 362$ $[M+H]^+$.

화합물 **322**을, (2-클로로-5-메톡시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

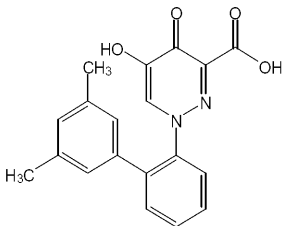
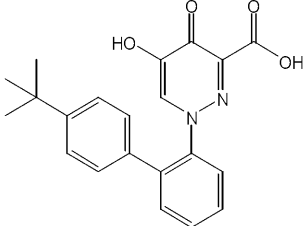
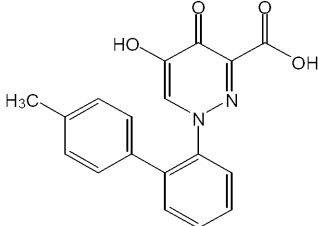
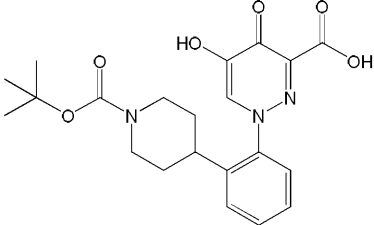
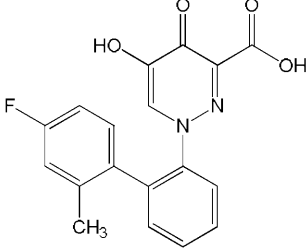
화합물 **323**을, (3-클로로-5-메톡시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

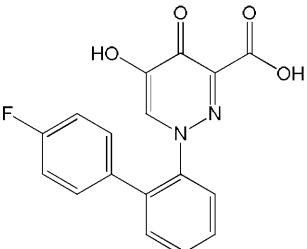
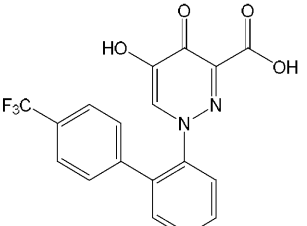
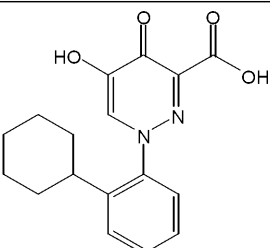
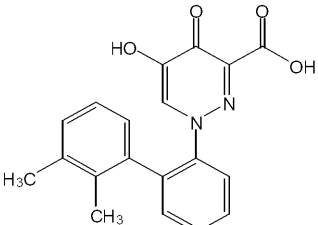
화합물 **324**를, 에스테르/에테르 전구체를 탈벤질화 및 에스테르 가수분해 전에 DMF에서 메틸 아이오다이드 및 탄산칼륨을 처리한 변형과 함께 (1-메틸-1H-인돌-6-일)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 362$ $[M+H]^+$.

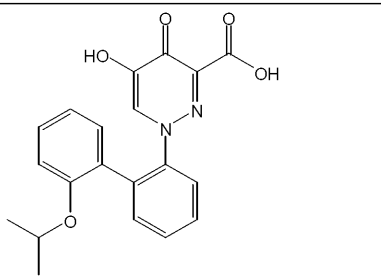
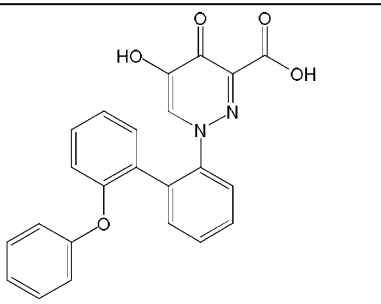
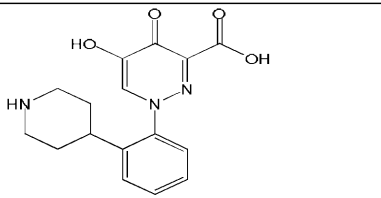
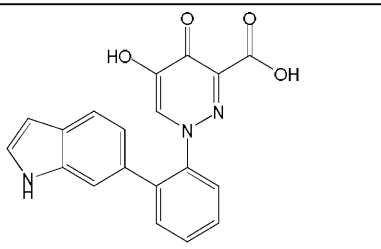
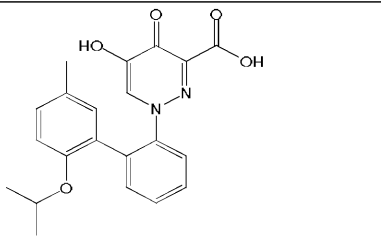
화합물 **325**를, (2-이소부톡시페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

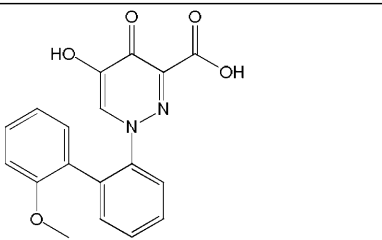
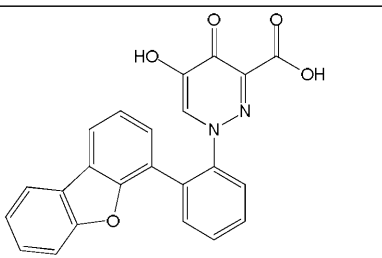
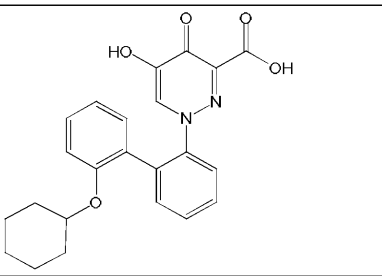
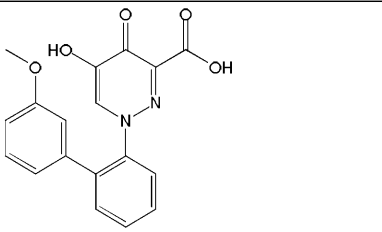
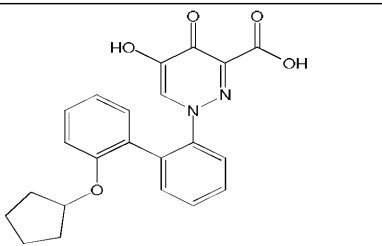
화합물 **326**을, (3-에톡시-5-메틸페닐)보론산을 사용하여 화합물 300을 얻는 절차 중 하나에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 367$ $[M+H]^+$.

표 3 - 식 (I)의 화합물

구조	번호
	301
	302
	303
	304
	305

구조	번호
	306
	307
	308
	309

구조	번호
	310
	311
	312
	313
	314

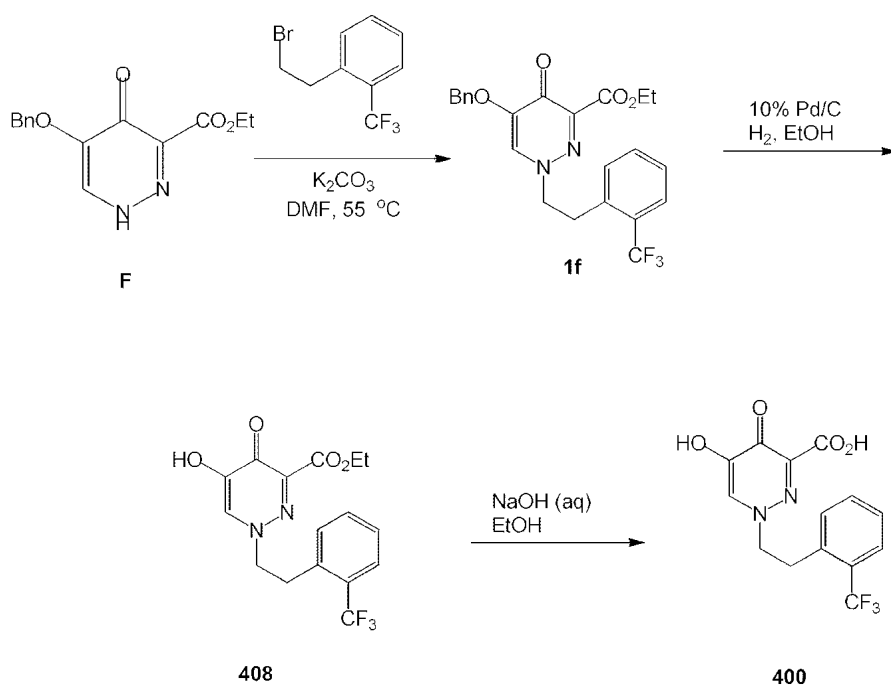
구조	번호
	315
	316
	317
	318
	319

구조	번호
	320
	321
	322
	323

구조	번호
	324
	325
	326

실시예 7

1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1,4-디하이드로-5-하이드록시-4-옥소피리다진-3-카복실산 (400)



탄산칼륨 (0.20 g, 1.5 mmol)을 DMF (1 mL) 중 화합물 **F** (80 mg, 2.9 mmol) 및 트리플루오로메틸페닐 브로마이드 (0.15 mL, 8.8 mmol)의 용액에 부가했다. 반응을 55 °C에서 30 분 동안 가열했다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고 세정된 H₂O (3x), 염수 (1x)로 세정하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 농축했다. 조 혼합물을 크로마토그래프 (SiO₂, EtOAc:헥산)를 수행하여 **1f** (80 mg, 62%)를 제공했다.

화합물 **1f** (80 mg, 1.8 mmol)을 10% Pd/C (4 mg) 상에서 THF/EtOH (1 mL, 50% v/v)에서 2 시간 동안 수소화했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 농축했다. 조 생성물을 헥산/CH₂Cl₂로부터 재결정화하여 화합물 **408** (51 mg, 61%)을 제공했다. LCMS (DUI) $m/z = 357 [M+H]^+$.

수산화나트륨 (1.0 mL, H₂O 중 2.0 M)을 EtOH (5 mL) 중 화합물 **408** (48 mg, 1.1 mmol)의 용액에 부가했다. 반응을 RT에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고 그 다음 1M HCl로 산성화하여 침전물을 얻었고, 이것을 여과로 수집하여 화합물 **400**를 백색 고형물 (3.7 mg, 10%)로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 329 [M+H]^+$ 및 $392 [M+CH_3CN+Na]^+$.

화합물 **401**을, (2-브로모에틸)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 261 [M+H]^+$.

화합물 **402**을, (3-브로모프로필)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 275 [M+H]^+$, $287 [M+Na]^+$ 및 $338 [M+CH_3CN+Na]^+$.

화합물 **403**을, 3-(브로모메틸)-1,1'-바이페닐을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 323 [M+H]^+$, $345 [M+Na]^+$ 및 $667 [2M+Na]^+$.

화합물 **404**를, tert-부틸 3-(2-브로모에틸)-1H-인돌-1-카복실레이트를 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 400 [M+H]^+$, $422 [M+Na]^+$ 및 $344 [M+H-C_4H_8]^+$.

화합물 **405**를, 반응의 단계 1을 85 °C에서 24 시간 동안 가열하고 단계 3을 수행하지 않는 변형과 함께 1-(1-(브로모메틸)사이클로펜틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 409 [M-H]^-$ 및 $455 [M+HCO_2]^-$.

화합물 **406**을, 반응의 단계 1을 85 °C에서 24 시간 동안 가열하는 변형과 함께 1-(1-(브로모메틸)사이클로펜틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 381 [M-H]^-$ 및 $763 [2M-H]^-$.

화합물 **407**을, 화합물 **404**를 디클로로메탄에서 트리플루오로아세트산으로 처리하는 변형과 함께 화합물 **404**를 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 300 [M+H]^+$ 및 $322 [M+Na]^+$.

화합물 **408**을, 단계 3이 수행되지 않는 변형과 함께 1-(2-브로모에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 357 [M+H]^+$.

화합물 **409**을, 벤질 브로마이드를 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 247 [M+H]^+$.

화합물 **410**을, 반응의 단계 1을 85 °C에서 24 시간 동안 가열하는 변형과 함께 1-(브로모메틸)사이클로펜틸)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 315 [M+H]^+$.

화합물 **411**을, 단계 3이 수행되지 않는 변형과 함께 화합물 **410**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 343 [M+H]^+$.

화합물 **412**을, 1-(2-브로모에틸)-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 화합물 **400**을 얻는 절차에 따라 수득했다.

다. LCMS (ESI) $m/z = 327$ $[M-H]^-$.

화합물 413을, 1-(2-브로모에틸)-2-메톡시벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 289$ $[M-H]^-$.

화합물 414를, 1-(2-브로모에틸)-3-메톡시벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 289$ $[M-H]^-$.

화합물 415를, 1-(2-브로모에틸)-4-메톡시벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 289$ $[M-H]^-$.

화합물 416을, 반응의 단계 1을 95 °C에서 96 시간 동안 가열하는 변형과 함께 1-(1-브로모-2-메틸프로판-2-일)-4-메틸벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 301$ $[M-H]^-$.

화합물 417을, 4-(2-브로모에틸)-1,2-디메톡시벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 319$ $[M-H]^-$.

화합물 418을, 반응의 단계 1을 RT에서 1 시간 동안 수행하고 단계 2를 1 시간 후 멈추는 변형과 함께 2-브로모-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-온을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

화합물 419을, 반응의 단계 1을 85 °C에서 24 시간 동안 가열하는 변형과 함께 1-(1-(브로모메틸)사이클로펜틸)-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 449$ $[M-H]^-$.

화합물 420을, 단계 3이 수행되지 않는 변형과 함께 화합물 419을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 477$ $[M-H]^-$ 및 523 $[M-HCO_2]^-$.

화합물 421을, (2-브로모에틸)사이클로헥산을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 267$ $[M+H]^+$.

화합물 422을, 알킬화가 미츠노부 조건 (Ph_3P ; DEAD; THF; RT 내지 85 °C에서 12 시간 동안) 하에서 수행되는 변형과 함께 (1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)메탄올을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 353$ $[M-H]^-$.

화합물 423을, 1-(2-브로모에틸)나프탈렌을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 311$ $[M+H]^+$.

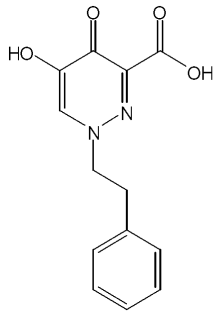
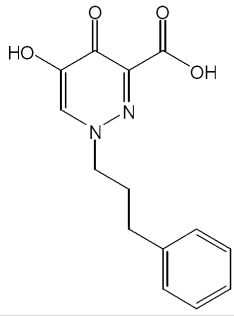
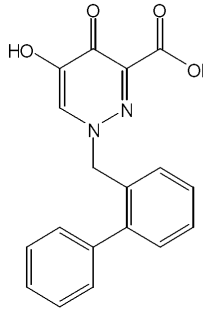
화합물 424를, 1-(1-(브로모메틸)사이클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 353$ $[M-H]^-$.

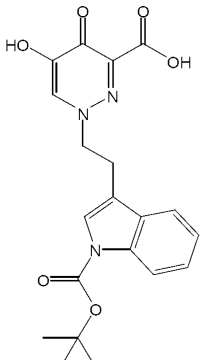
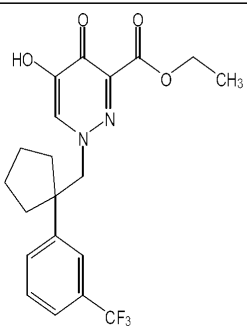
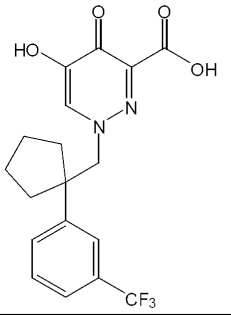
화합물 425를, 알킬화가 미츠노부 조건 (Ph_3P ; DIAD; THF; RT 내지 80 °C에서 8 시간 동안) 하에서 수행되는 변형과 함께 (1-(3-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)사이클로펜틸)메탄올을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 367$ $[M-H]^-$.

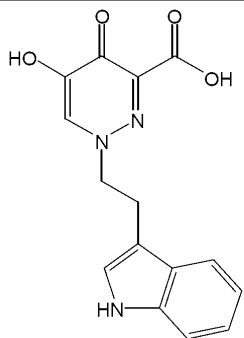
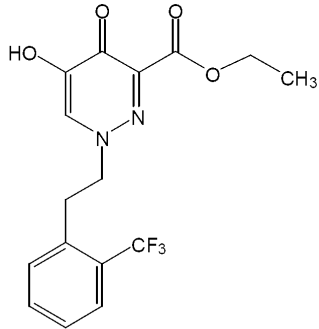
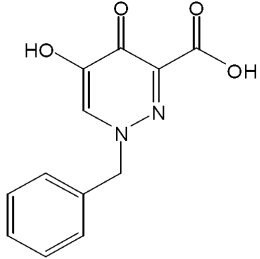
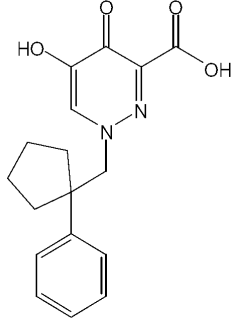
화합물 426을, 1-(1-(브로모메틸)사이클로프로필)-4-클로로벤젠을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 321$ $[M+H]^+$.

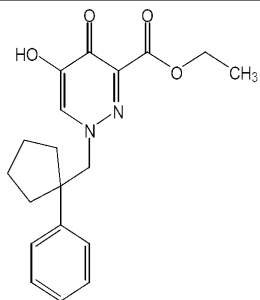
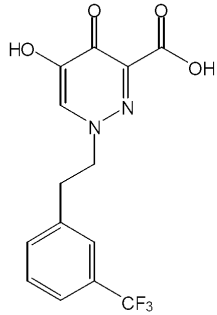
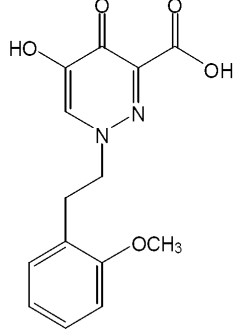
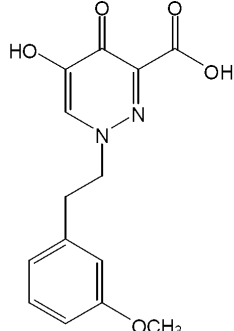
화합물 427을, 2-(2-브로모에틸)나프탈렌을 사용하여 화합물 400을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 311$ $[M+H]^+$.

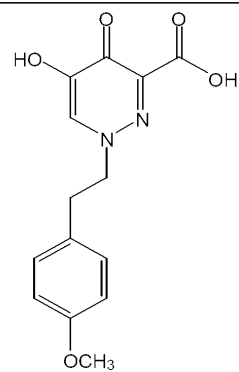
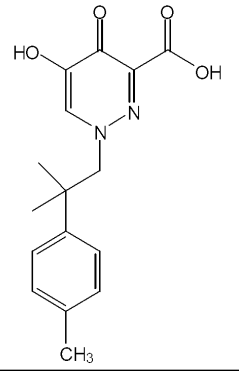
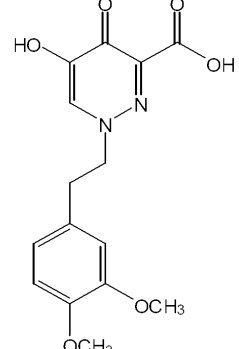
표 4 - 식 (I)의 화합물

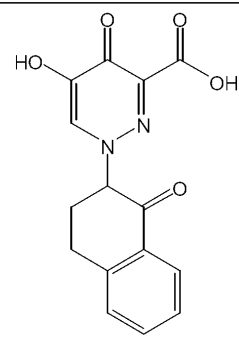
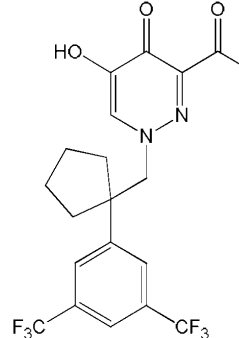
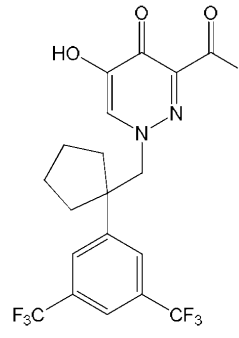
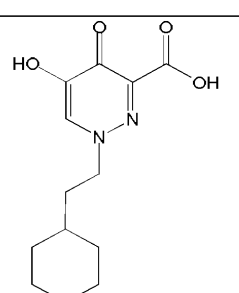
구조	번호
	401
	402
	403

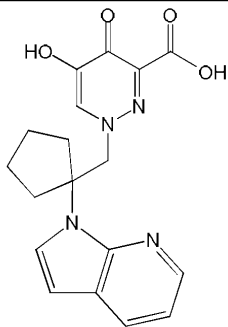
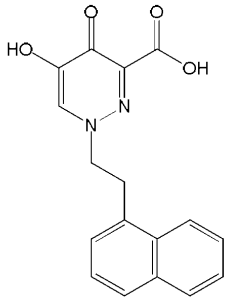
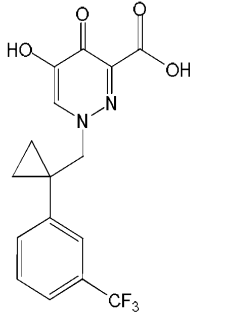
구조	번호
	404
	405
	406

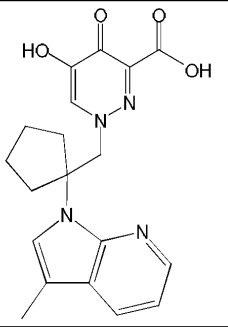
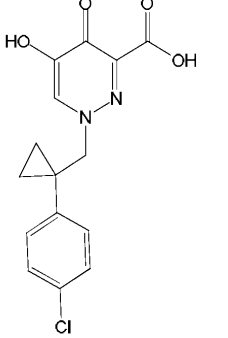
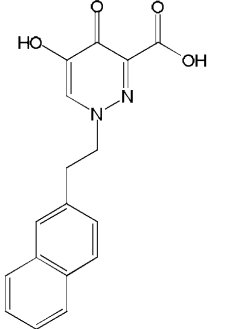
구조	번호
	407
	408
	409
	410

구조	번호
	411
	412
	413
	414

구조	번호
	415
	416
	417

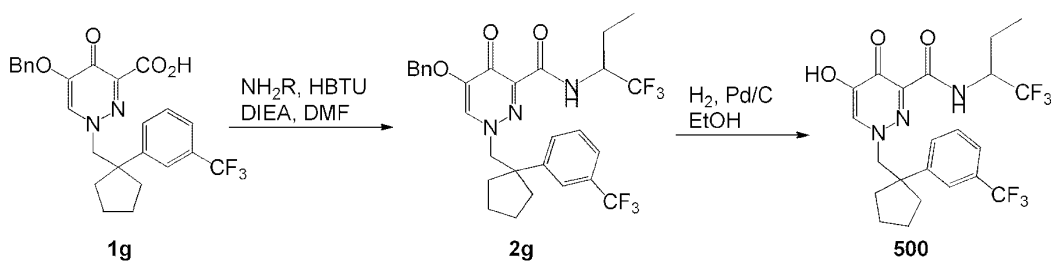
구조	번호
	418
	419
	420
	421

구조	번호
	422
	423
	424

구조	번호
	425
	426
	427

실시예 8A

5-하이드록시-4-옥소-N-(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)-1-((1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로펜틸)메틸)-1,4-디하이드로피리다진-3-카복사마이드 (500)

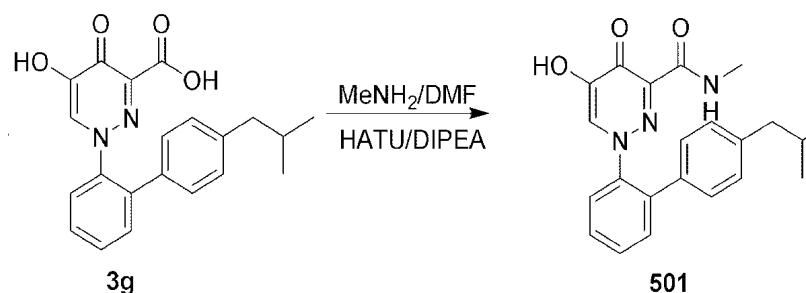


디이소프로필에틸아민 (52 L, 0.30 mmol)을 DMF (0.3 mL) 중 **1g** (28 mg, 0.059 mmol), 트리플루오로부탄인 하이드로클로라이드 (30 mg, 0.18 mmol) 및 HBTU (33 mg, 0.89 mmol)의 용액에 부가했다. 혼합물을 RT에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응을 EtOAc (20 mL)로 희석하고 1N HCl, 물 (3x) 및 염수로 연속하여 세정했다. 반응을 크로마토그래피 (10 g 칼럼, 용출 구배 50% 에틸 아세테이트/헥산 - 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **2g** (27 mg, 78%)을 제공했다.

화합물 **2g**를 10% Pd/C (3 mg) 하에서 에탄올 (10 mL)에서 1.5 시간 동안 H₂(g)의 대기압 (밸런)에 의한 처리로 탈보호했다. 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하고 농축하여 순수한 화합물 **500** (22.4 mg)를 제공했다. LCMS

(ESI) $m/z = 492$ $[M+H]^+$.

실시예 8B



DMF (20 mL) 중 **3g** (182 mg, 0.50 mmol), HATU (380 mg, 1.0 mmol) 및 DIPEA (516 mg, 4.0 mmol)의 교반된 용액에 MeNH₂.HCl (134 mg, 2.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 RT에서 4 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 화합물 **501**를 백색 고형물 (50 mg, 26.5 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 378.1$ $[M+H]$

화합물 **502**을, 3,3-디플루오로피롤리딘을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 470$ $[M-H]^-$ 및 941 $[2M-H]^-$.

화합물 **503**을, 1-(트리플루오로메틸)사이클로펜탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 516$ $[M-H]^-$ 및 1033 $[2M-H]^-$.

화합물 **504**를, 디메틸아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 408$ $[M-H]^-$ 및 454 $[M-HCO_2]^-$.

화합물 **505**를, 2,2,2-트리플루오로에탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 462$ $[M-H]^-$.

화합물 **506**을, 메탄아민 및 1-((1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)사이클로펜틸)메틸)-5-하이드록시-4-옥소-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 462$ $[M-H]^-$.

화합물 **507**을, 사이클로프로판아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 420$ $[M-H]^-$.

화합물 **508**을, 사이클로프로판아민 및 1-((1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)사이클로펜틸)메틸)-5-하이드록시-4-옥소-1,4-디하이드로피리다진-3-카복실산을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 488$ $[M-H]^-$ 및 977 $[2M-H]^-$.

화합물 **509**을, 페닐메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 470$ $[M-H]^-$.

화합물 **510**을, 사이클로프로필메틸 아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 436$ $[M-H]^-$.

화합물 **511**을, 메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 394$ $[M-H]^-$ 및 789 $[2M-H]^-$.

화합물 **512**을, 에틸 클로로포르메이트를 HBTU 대신에 사용하여 혼합된 무수물을 먼저 제조하고 메탄설폰아미

드를 별도의 단계에서 차후에 부가한 변형과 함께 메탄설폰아미드를 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 459$ $[M-H]^-$.

화합물 513을, 트리플루오로아세트산을 55 °C에서 Pd/C/H₂ 대신에 사용하여 O-벤질 기를 제거하는 변형과 함께 화합물 406 및 3,4-디클로로벤질아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 540$ $[M+H]^+$.

화합물 514를, 사이클로펜탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 448$ $[M-H]^-$.

화합물 515를, 사이클로부탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 434$ $[M-H]^-$.

화합물 516을, 사이클로헥산아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 462$ $[M-H]^-$.

화합물 517을, 아닐린을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 456$ $[M-H]^-$.

화합물 518을, 화합물 35 및 메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 398$ $[M+H]^+$.

화합물 519을, 화합물 39 및 메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 364$ $[M+H]^+$.

화합물 520을, 화합물 40 및 메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 406$ $[M+H]^+$.

화합물 521을, 화합물 313 및 메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

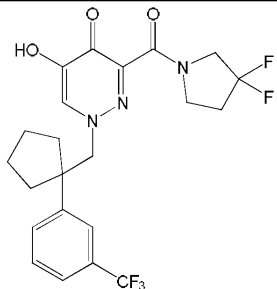
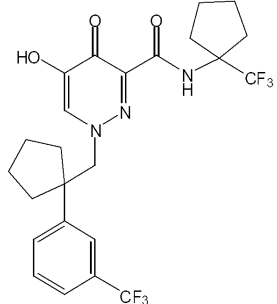
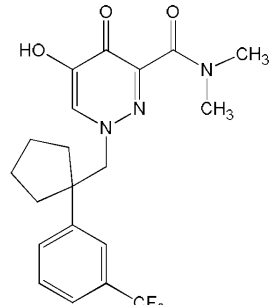
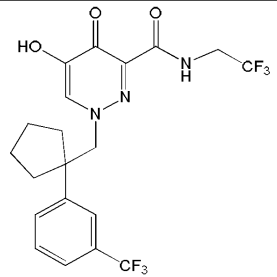
화합물 522을, 화합물 314 및 메탄아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

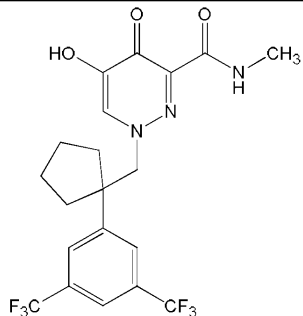
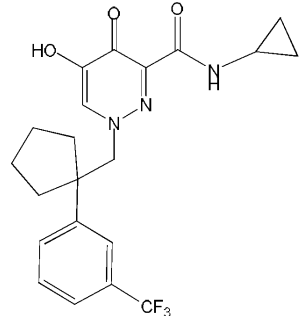
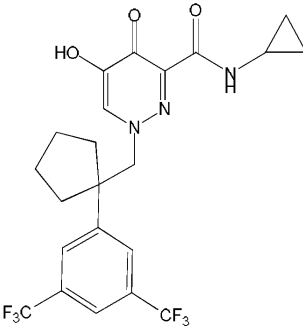
화합물 523을, 트리플루오로아세트산을 55 °C에서 Pd/C/H₂ 대신에 사용하여 O-벤질 기를 제거하는 변형과 함께 화합물 406 및 4-클로로벤질아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 504$ $[M+H]^+$.

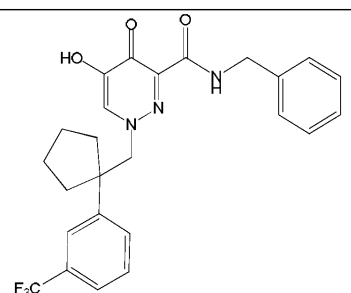
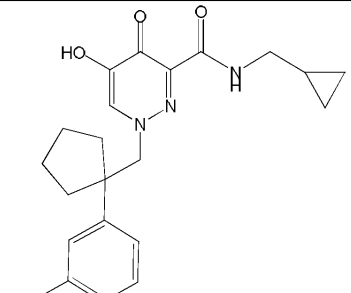
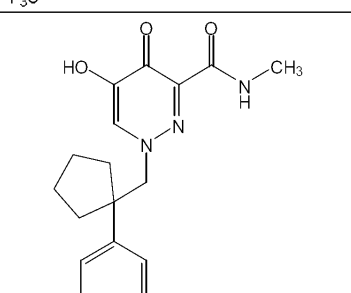
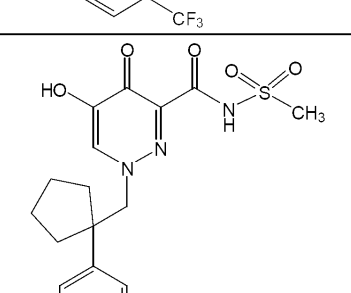
화합물 524를, 화합물 406 및 4-메틸벤질아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

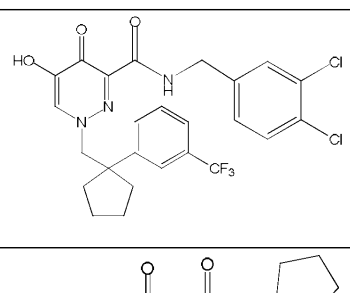
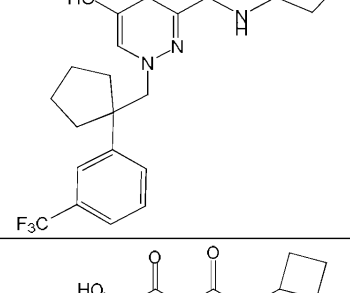
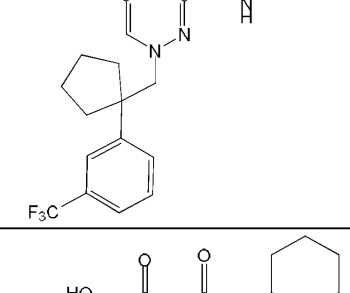
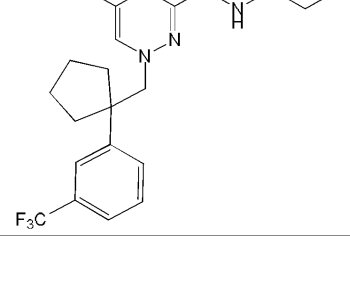
화합물 525를, 화합물 406 및 4-메톡시벤질 아민을 사용하여 화합물 500을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 500$ $[M-H]^-$.

표 5 - 식 (I)의 화합물

구조	번호
	502
	503
	504
	505

구조	번호
	506
	507
	508

구조	번호
	509
	510
	511
	512

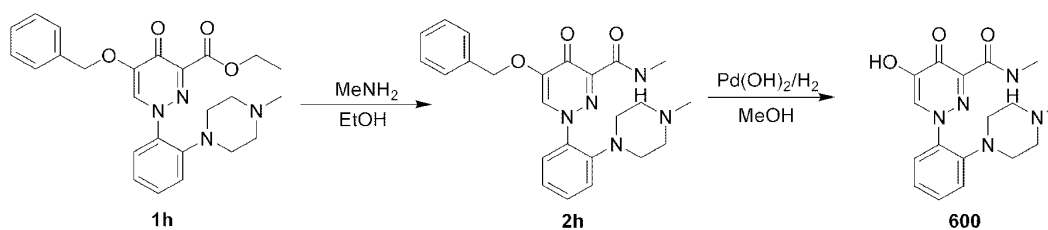
구조	번호
	513
	514
	515
	516

구조	번호
	517
	518
	519
	520

구조	번호
	521
	522
	523
	524
	525

실시예 9A

1,4-디하이드로-5-하이드록시-N-메틸-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-옥소피리다진-3-카복사마이드 (600)



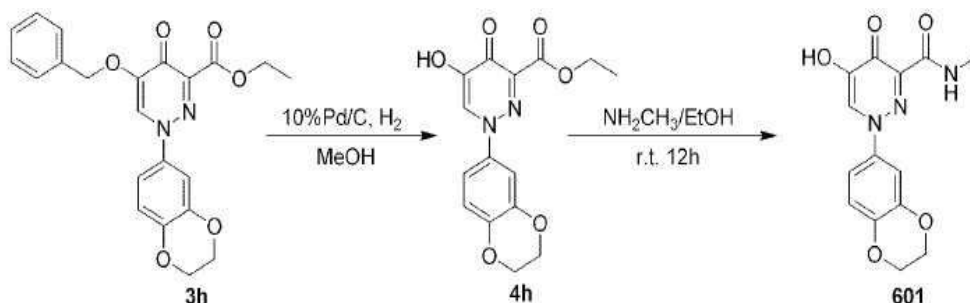
EtOH (20 mL) 중 30% 메틸아민의 용액에, 하나의 부분의 **1h** (200 mg, 0.47 mmol)을 부가했다. 혼합물을 RT에서 3 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 용매를 감압 하에서 제거했다. **2h**를 함유하는 잔류물을 추가 정제없이 사용했다.

MeOH (20 mL) 중 **2h** (100 mg, 0.23 mmol) 및 Pd (OH)₂ (30 mg)의 혼합물을 20 °C에서 4 시간 동안 H₂ 분위기

(15 psi) 하에서 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 농축하여 조 생성물을 얻었고, 그 다음 이것을 EtOH 중 결정화로 정제하여 화합물 **600**을 황색을 띤 고형물 (50 mg, 63.2 %)로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 344.2 $[M+H]^+$.

실시예 9B

1,4-디하이드로-1-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-하이드록시-N-메틸-4-옥소피리다진-3-카복사마이드 (**601**)



EtOH/DMF (1:1, 10 mL) 중 **3h** (200 mg, 0.49 mmol) 및 10% Pd/C (50 mg)의 서스펜션을 RT에서 H_2 분위기 (1.0 atm.) 하에서 30 분 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 PE:EtOAc (1:3)에서 결정화하여 순수한 **4h**을 황색을 띤 고형물 (130 mg, 83.4 %)로서 얻었다.

EtOH (10 mL) 중 30% 메틸아민의 용액에, 부가된 하나의 부분의 **4h** (130 mg, 0.41 mmol)을 부가했다. 혼합물을 RT에서 12 시간 동안 교반했다. 전환의 완료 후, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)로 재용해시키고 진공에서 농축하여 화합물 **601**을 황색을 띤 고형물 (100 mg, 80.4%)로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 303.9 $[M+H]^+$.

화합물 **602**을, 암모니아 및 화합물 **1g**를 사용하여 화합물 **601**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 380 $[M-H]^-$ 및 761 $[2M-H]^-$.

화합물 **603**을, 메틸아민 및 화합물 **24**를 사용하여 화합물 **601**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 386 $[M+H]^+$.

화합물 **604**를, 메틸아민 및 화합물 **413**을 사용하여 화합물 **600**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 304 $[M+H]^+$.

화합물 **605**를, 벤질아민 및 화합물 **24**를 사용하여 화합물 **601**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 462 $[M+H]^+$.

화합물 **606**을, 메틸아민 및 화합물 **421**을 사용하여 화합물 **601**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 280 $[M+H]^+$.

화합물 **607**을, 메틸아민 및 화합물 **416**을 사용하여 화합물 **600**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 314 $[M-H]^-$.

화합물 **608**을, 메틸아민 및 화합물 **412**을 사용하여 화합물 **600**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 340 $[M-H]^-$.

화합물 **609**을, 메틸아민 및 화합물 **422**을 사용하여 화합물 **600**을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z =

366 [M-H]⁻.

화합물 610을, 메틸아민 및 화합물 319을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 406 [M+H]⁺.

화합물 611을, 메틸아민 및 화합물 318을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 352 [M+H]⁺.

화합물 612을, 메틸아민 및 화합물 322을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 386 [M+H]⁺.

화합물 613을, 메틸아민 및 화합물 320을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 361 [M+H]⁺.

화합물 614를, 메틸아민 및 화합물 423을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 324 [M+H]⁺.

화합물 615를, 메틸아민 및 화합물 205를 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 358 [M+H]⁺.

화합물 616을, 메틸아민 및 화합물 209을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 357 [M+H]⁺.

화합물 617을, 메틸아민 및 화합물 24를 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 372 [M+H]⁺.

화합물 618을, 에스테르/에테르 전구체를 탈벤질화 및 아마이드 형성 전에 DMF 메틸 아이오다이드 및 탄산칼륨으로 처리한 변형과 함께 메틸아민 및 화합물 313을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 375 [M+H]⁺.

화합물 619을, 메틸아민 및 화합물 316을 사용하고 (5a,9a-디하이드로디벤조[b,d]푸란-2-일)보론산을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 450 [M+H]⁺.

화합물 620을, 에스테르/에테르 전구체가 탈벤질화 및 아마이드 형성 전에 DMF 중 메틸 아이오다이드 및 탄산칼륨으로 처리하는 변형과 함께 메틸아민 및 화합물 320을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 375 [M+H]⁺.

화합물 621을, 메틸아민 및 화합물 424를 사용하여 화합물 600을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 366 [M-H]⁻.

화합물 622을, 메틸아민 및 화합물 425를 사용하여 화합물 600을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) m/z = 380 [M-H]⁻.

화합물 623을, 메틸벤질 아민 및 화합물 406을 사용하여 화합물 600을 얻는 절차에 따라 수득했다 2-. LCMS (ESI) m/z = 380 [M-H]⁻.

화합물 624를, 메톡시벤질 아민 및 화합물 406을 사용하여 화합물 600을 얻는 절차에 따라 수득했다 2-. LCMS (ESI) m/z = 500 [M-H]⁻.

화합물 625를, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메탄아민 및 화합물 406을 사용하여 화합물 600을 얻는 절차에 따라 수

득했다. LCMS (ESI) $m/z = 514$ $[M-H]^-$.

화합물 626을, 암모니아 및 화합물 424를 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 352$ $[M-H]^-$.

화합물 627을, 메틸아민 및 화합물 410을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 328$ $[M+H]^+$.

화합물 628을, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 사용하여 먼저 화합물 6d를 얻는 절차에 따라 그리고 그 다음 메틸아민을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 377$ $[M+H]^+$.

화합물 629을, 메틸아민 및 화합물 323을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 386$ $[M+H]^+$.

화합물 630을, 메틸아민 및 화합물 325를 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

화합물 631을, (2-(피페리딘-1-일)페닐)보론산을 사용하여 먼저 화합물 3e를 얻는 절차에 따라 그리고 그 다음 메틸아민을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

화합물 632를, 인돌린을 사용하여 먼저 화합물 6d를 얻는 절차에 따라 그리고 메틸아민을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 363$ $[M+H]^+$.

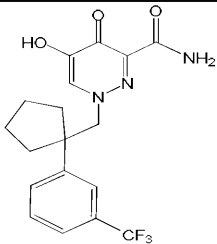
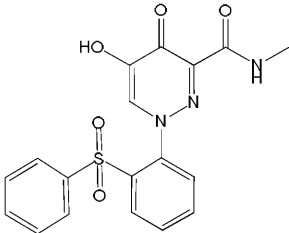
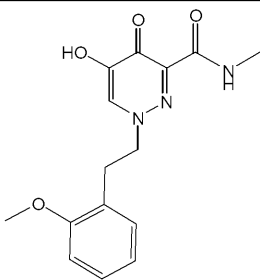
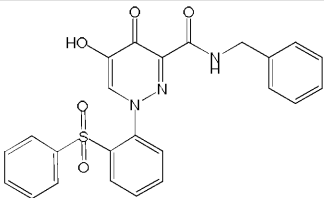
화합물 633을, 메틸아민 및 화합물 326을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 380$ $[M+H]^+$.

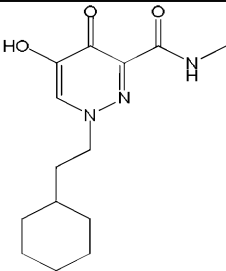
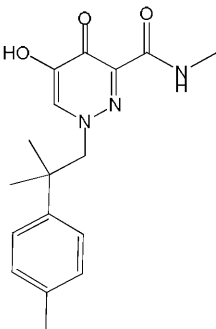
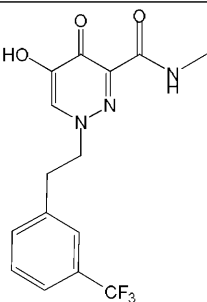
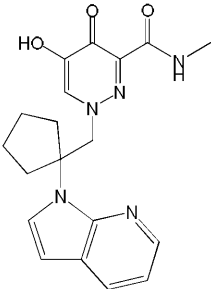
화합물 634를, 메틸아민 및 화합물 426을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

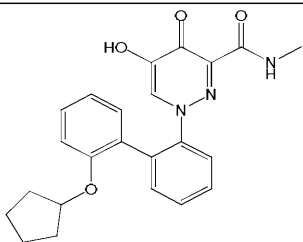
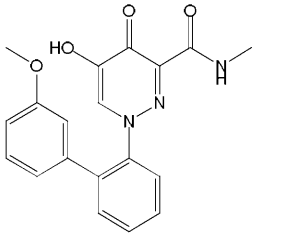
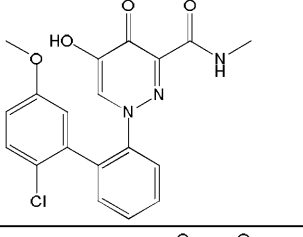
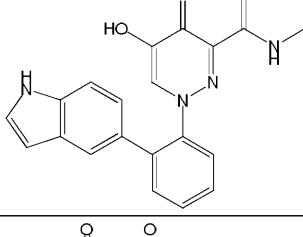
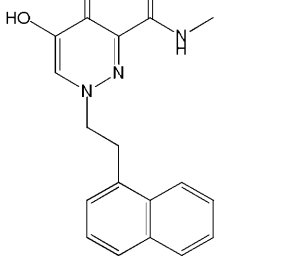
화합물 635를, 메틸아민 및 화합물 427을 사용하여 화합물 601을 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 324$ $[M+H]^+$.

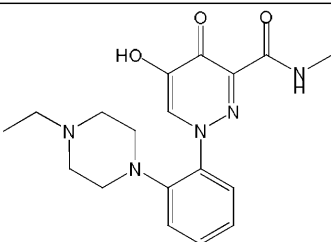
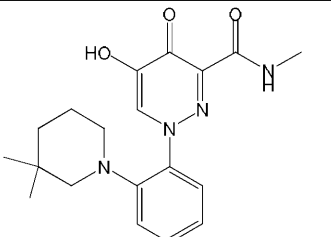
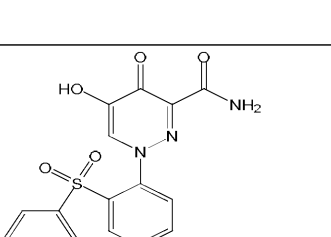
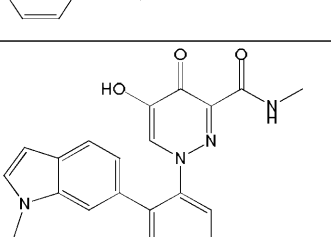
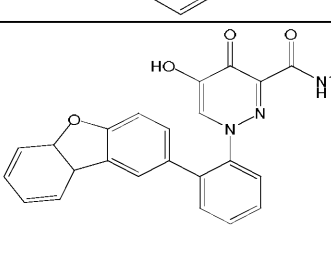
화합물 636을, 화합물 614를 RT에서 2 시간 동안 디클로로메탄 중 아세트산 무수물 및 디이소프로필 에틸 아민으로 처리하는 변형과 함께 화합물 614를 얻는 절차에 따라 수득했다. LCMS (ESI) $m/z = 366$ $[M+H]^+$.

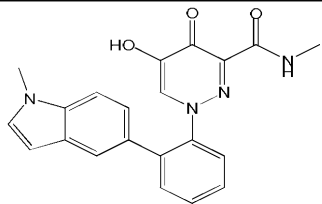
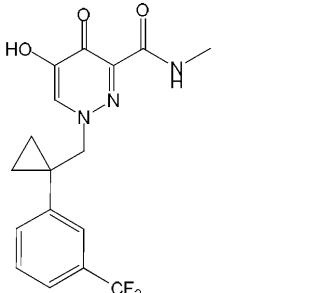
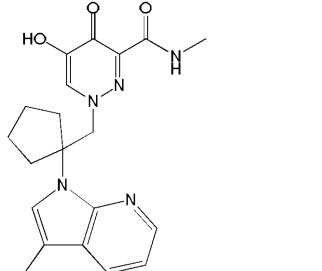
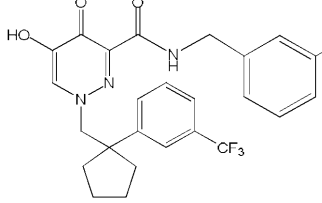
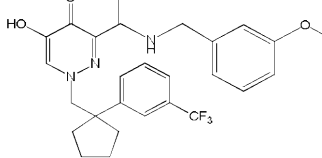
표 6 - 식 (I)의 화합물

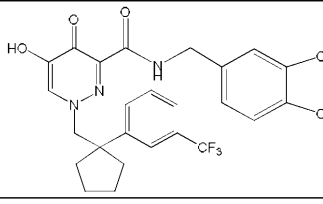
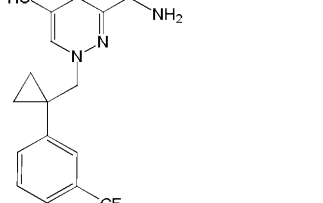
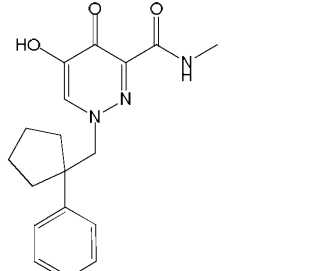
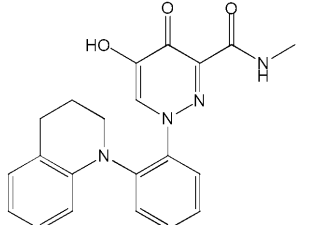
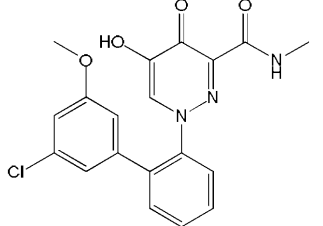
구조	번호
	602
	603
	604
	605

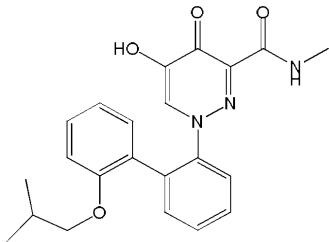
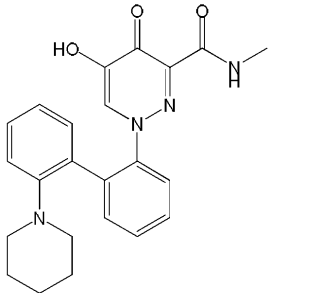
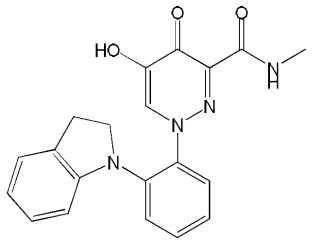
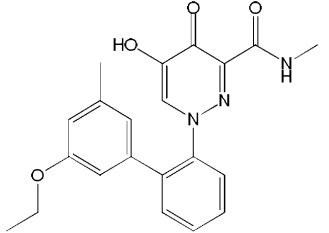
구조	번호
	606
	607
	608
	609

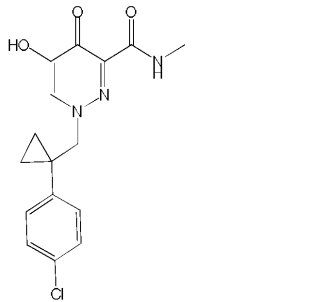
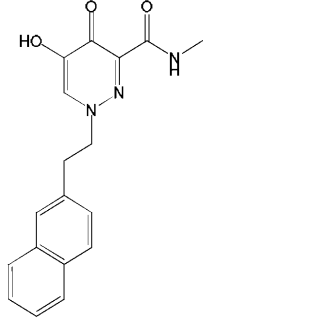
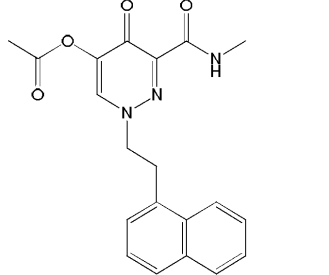
구조	번호
	610
	611
	612
	613
	614

구조	번호
	615
	616
	617
	618
	619

구조	번호
	620
	621
	622
	623
	624

구조	번호
	625
	626
	627
	628
	629

구조	번호
	630
	631
	632
	633

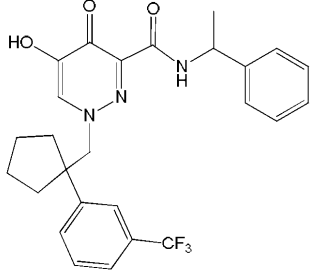
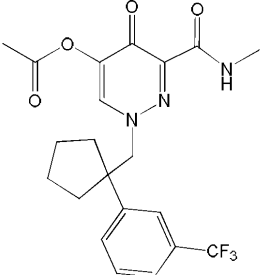
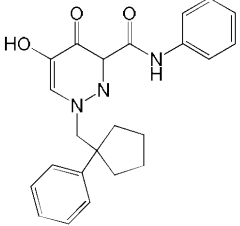
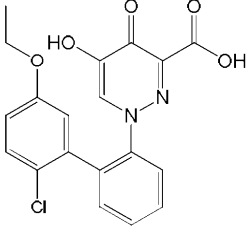
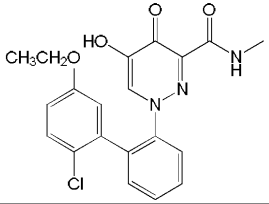
구조	번호
	634
	635
	636

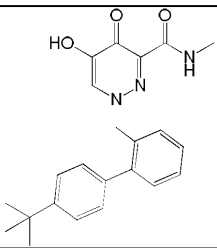
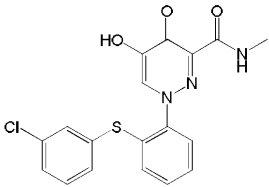
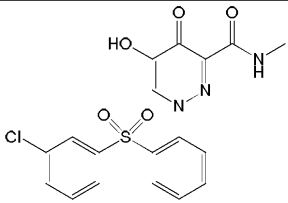
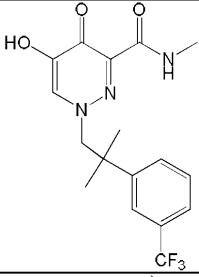
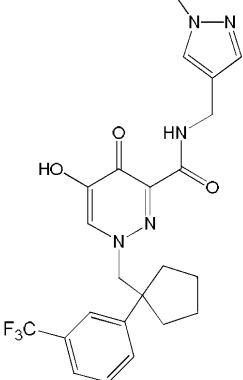
실시예 10

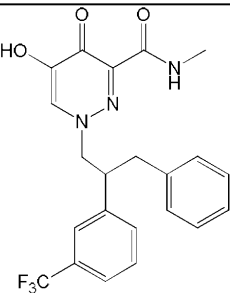
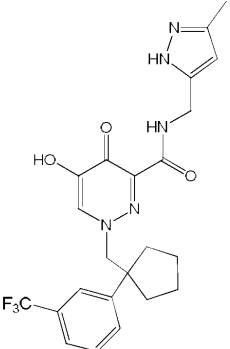
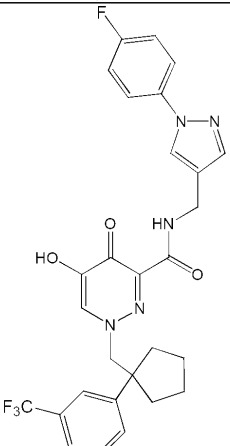
화학식 (I) 및 (II)의 화합물

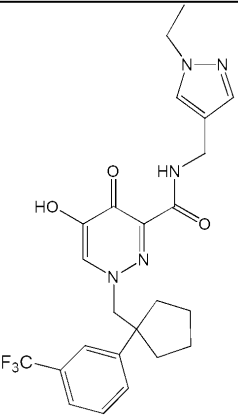
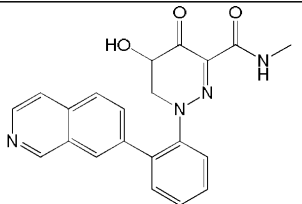
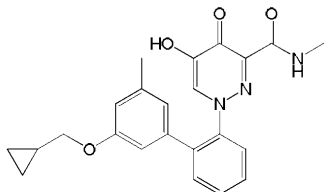
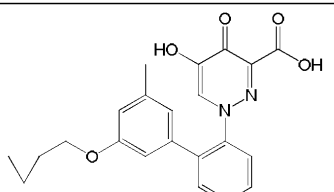
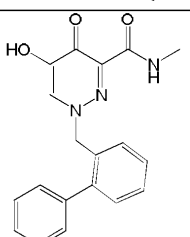
상기 합성은 예시적인 것이고, 화학식 (I) 및 (II)의 추가의 화합물을 제조하기 위한 개시점으로서 사용될 수 있다. 화학식 (I) 및 (II)의 추가의 화합물의 예는 표 7-9에 나타나 있다. 이러한 화합물은 본원에 나타내고 기재된 합성 도식을 포함하는 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 본 기술분야의 당업자는 개시된 합성의 변형을 인식하고 본원의 개시물에 기초하여 경로를 고안할 수 있고; 모든 이러한 변형 및 대안 경로는 특허청구범위의 범위 내의 것이다.

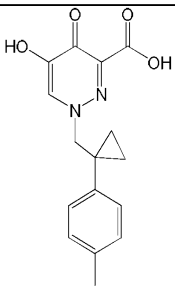
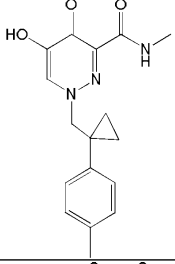
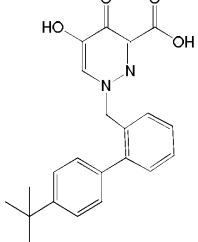
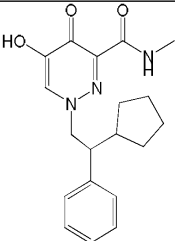
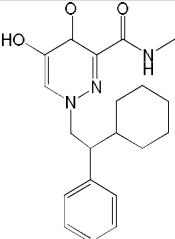
표 7

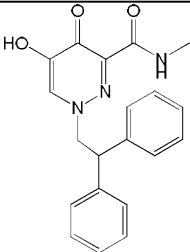
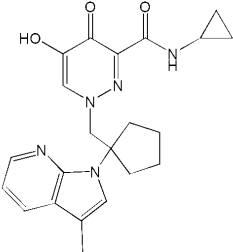
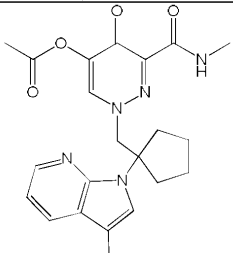
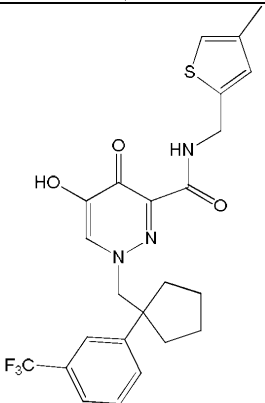
구조	번호	[M+H] ⁺
	637	486
	638	438
	639	390
	640	387
	641	400

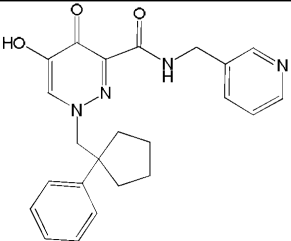
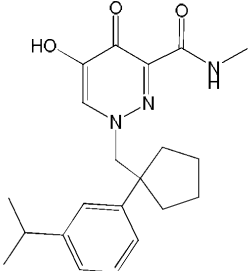
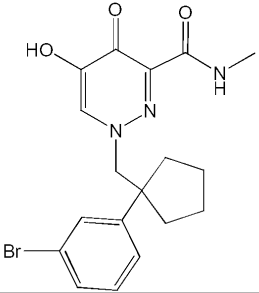
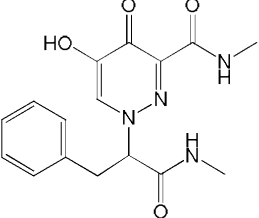
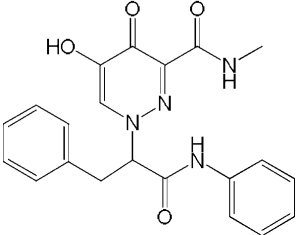
구조	번호	[M+H] ⁺
	642	392
	643	388
	644	420
	645	370
	646	476

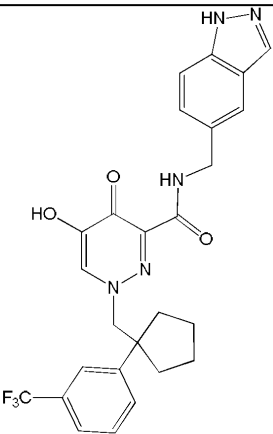
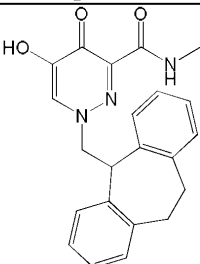
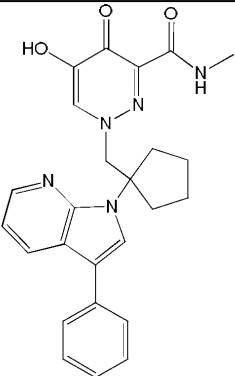
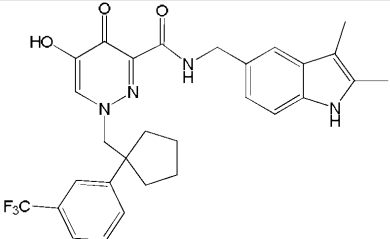
구조	번호	[M+H] ⁺
	647	432
	648	476
	649	556

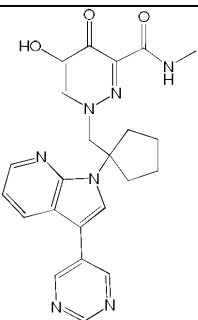
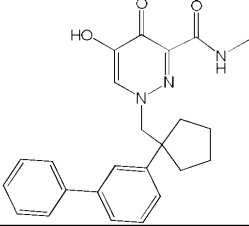
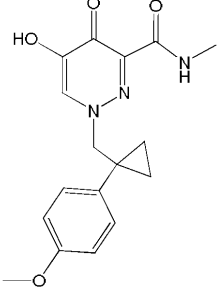
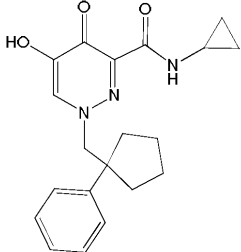
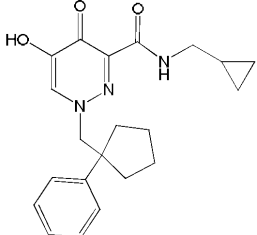
구조	번호	[M+H] ⁺
	650	490
	651	373
	652	406
	653	393
	654	336

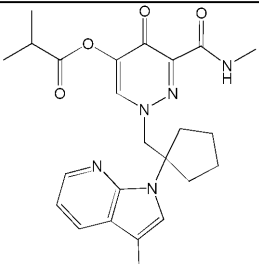
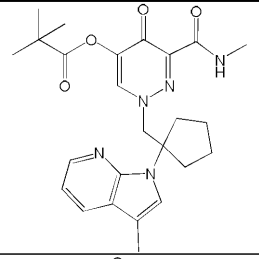
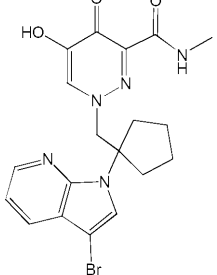
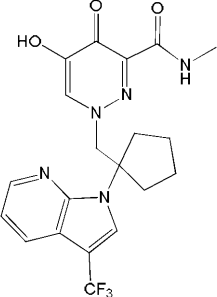
구조	번호	[M+H] ⁺
	655	301
	656	314
	657	379
	658	342
	659	356

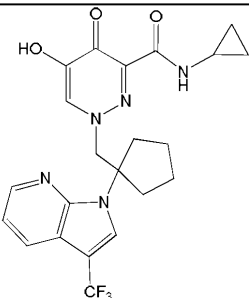
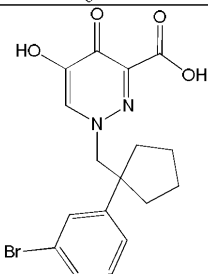
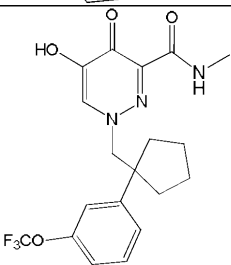
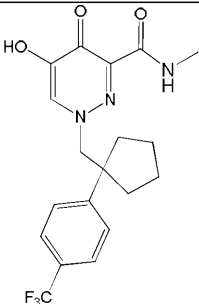
구조	번호	[M+H] ⁺
	660	350
	661	408
	662	424
	663	492

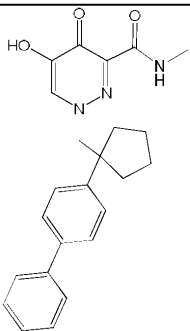
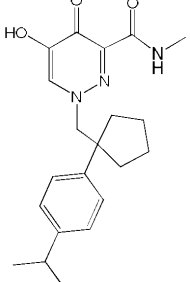
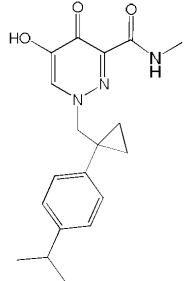
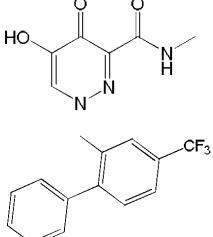
구조	번호	[M+H] ⁺
	664	405
	665	370
	666	407
	667	331
	668	393

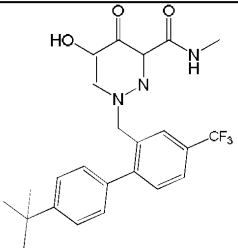
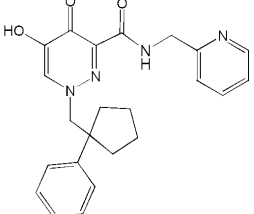
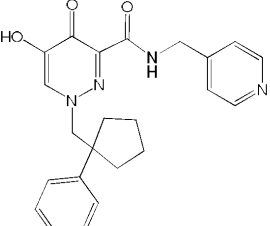
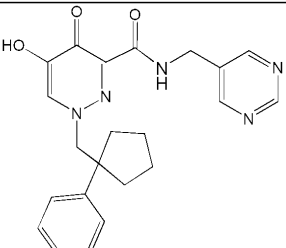
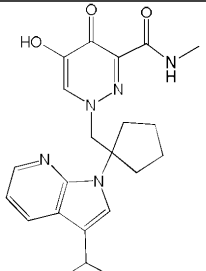
구조	번호	[M+H] ⁺
	669	512
	670	376
	671	444
	672	539

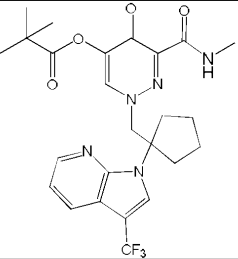
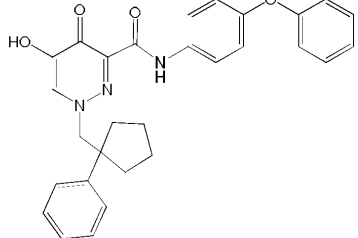
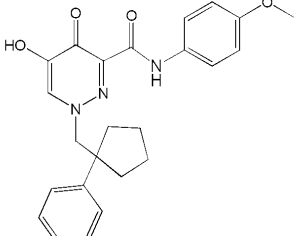
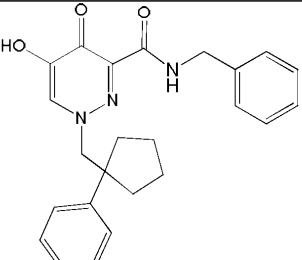
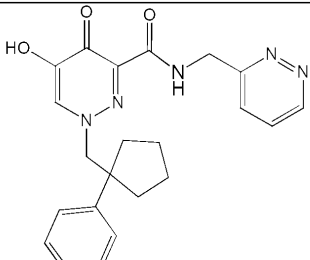
구조	번호	[M+H] ⁺
	673	446
	674	404
	675	330
	676	354
	677	368

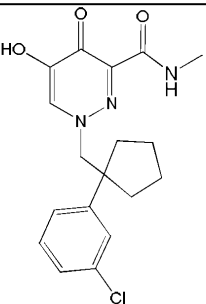
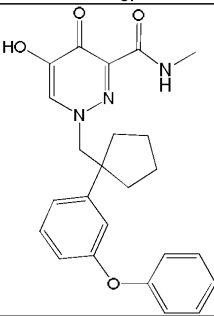
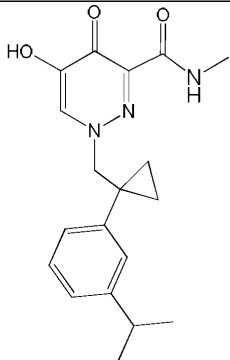
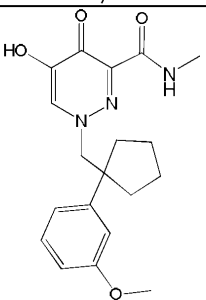
구조	번호	[M+H] ⁺
	678	452
	679	466
	680	446
	681	436

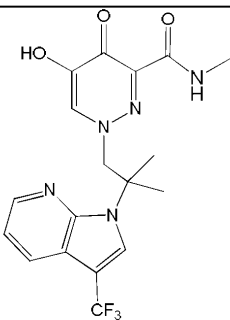
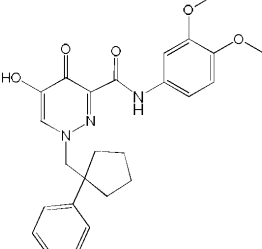
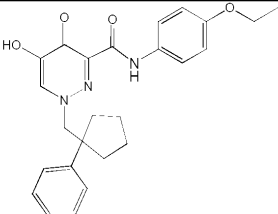
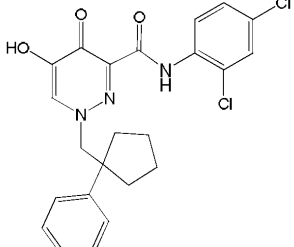
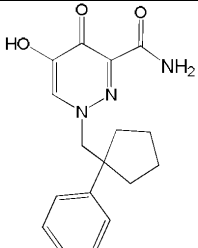
구조	번호	[M+H] ⁺
	682	462
	683	393
	684	412
	685	396

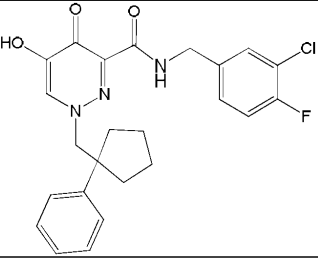
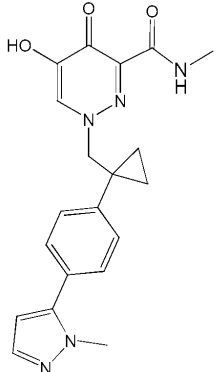
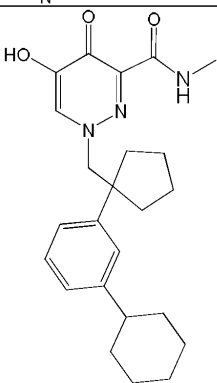
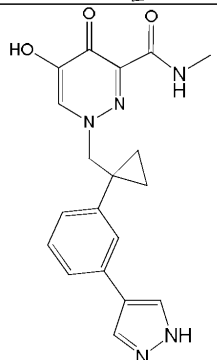
구조	번호	[M+H] ⁺
	686	404
	687	370
	688	342
	689	404

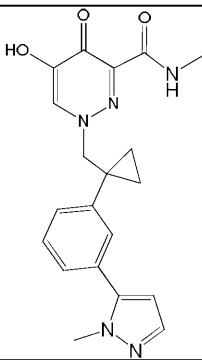
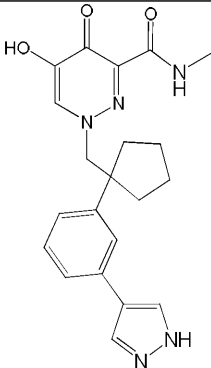
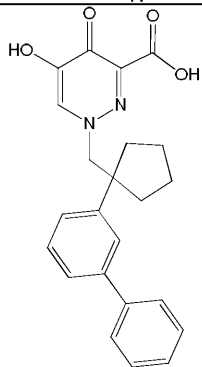
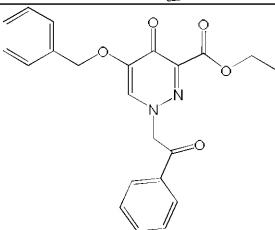
구조	번호	[M+H] ⁺
	690	460
	691	405
	692	405
	693	406
	694	410

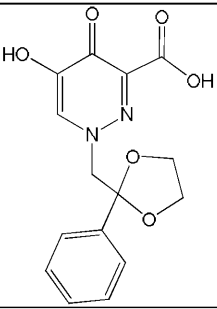
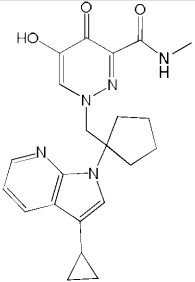
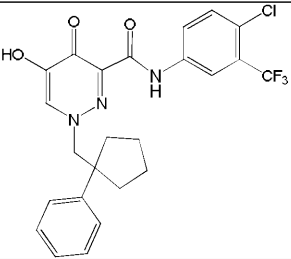
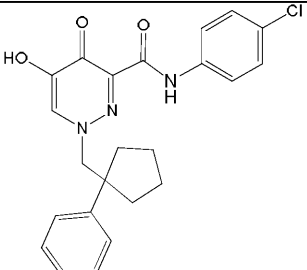
구조	번호	[M+H] ⁺
	695	520
	696	482
	697	420
	698	404
	699	406

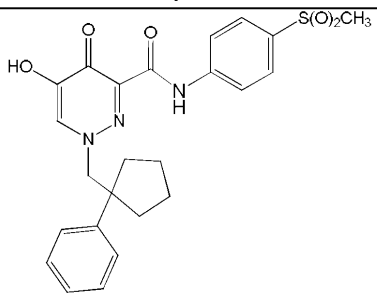
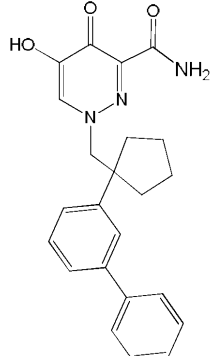
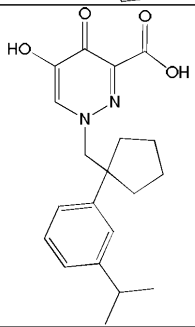
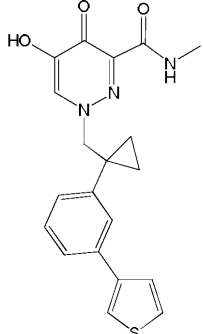
구조	번호	[M+H] ⁺
	700	362
	701	420
	702	342
	703	358

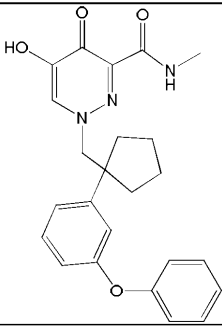
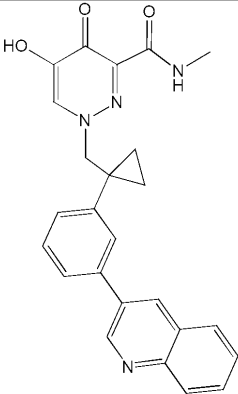
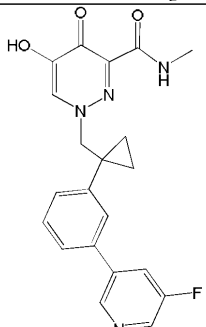
구조	번호	[M+H] ⁺
	704	410
	705	450
	706	448
	707	458
	708	314

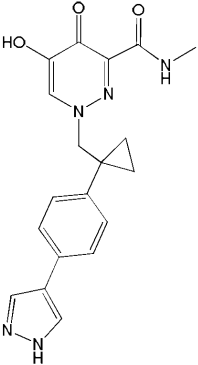
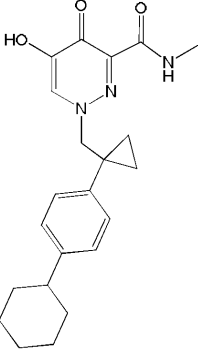
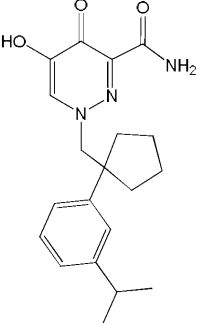
구조	번호	[M+H] ⁺
	709	456
	710	380
	711	410
	712	366

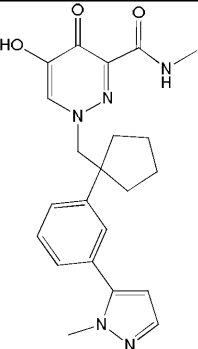
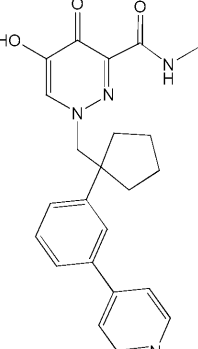
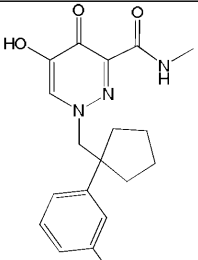
구조	번호	[M+H] ⁺
	713	380
	714	394
	715	391
	716	393

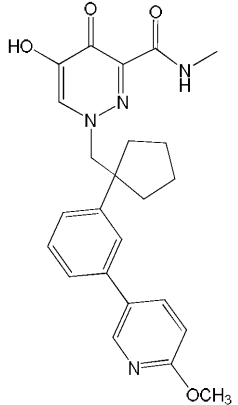
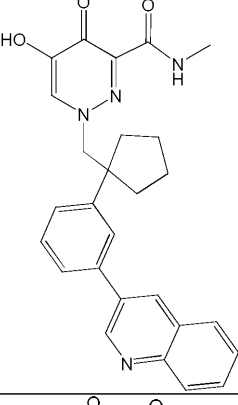
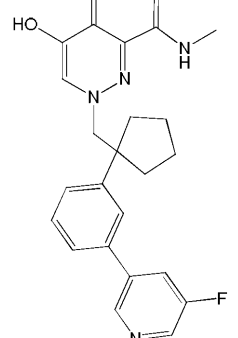
구조	번호	[M+H] ⁺
	717	319
	718	408
	719	492
	720	424

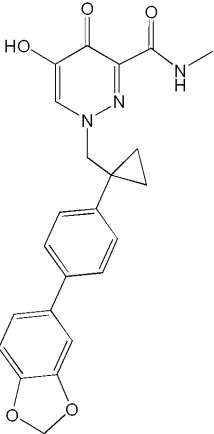
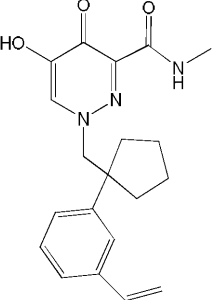
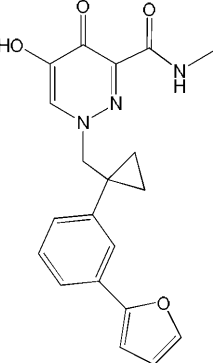
구조	번호	[M+H] ⁺
	721	468
	722	390
	723	357
	724	382

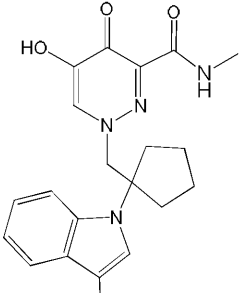
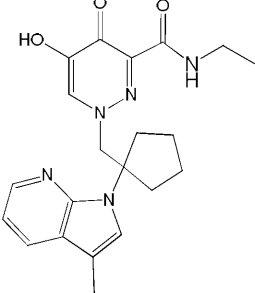
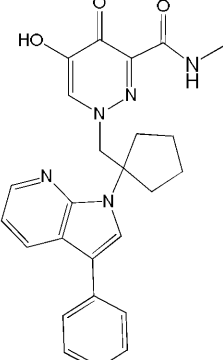
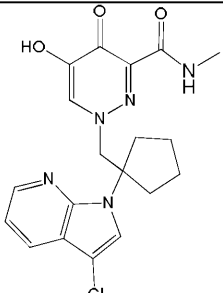
구조	번호	[M+H] ⁺
	725	420
	726	427
	727	395

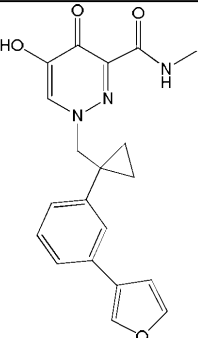
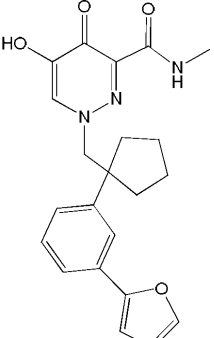
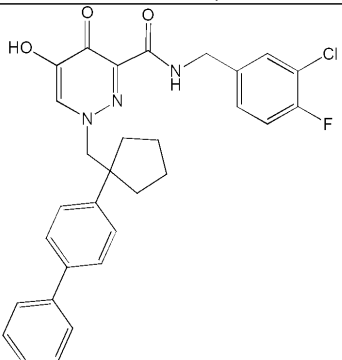
구조	번호	[M+H] ⁺
	728	366
	729	382
	730	356

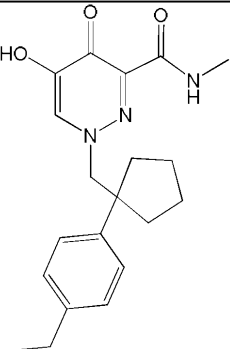
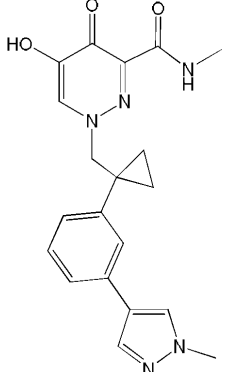
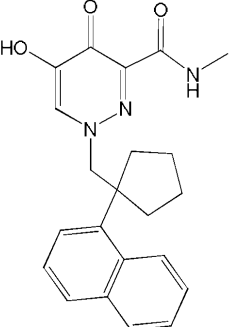
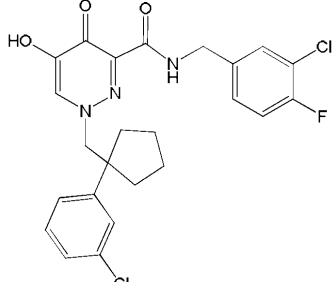
구조	번호	[M+H] ⁺
	731	408
	732	405
	733	356

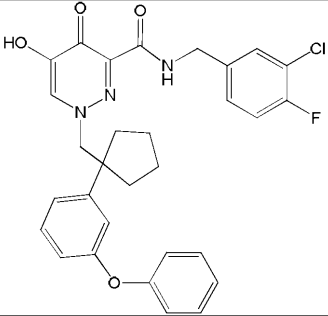
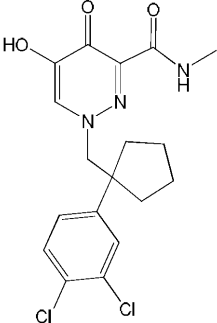
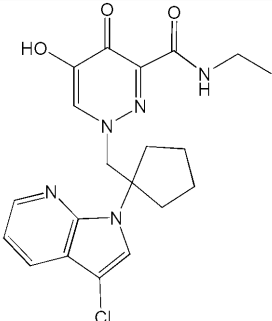
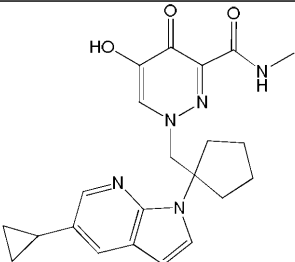
구조	번호	[M+H] ⁺
	734	435
	735	455
	736	423

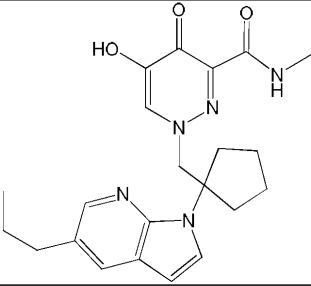
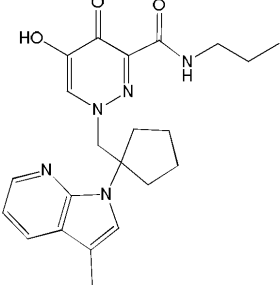
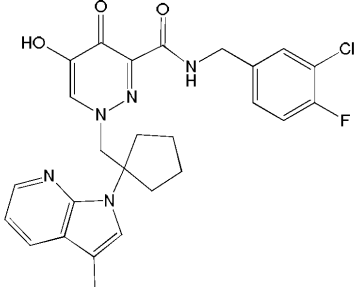
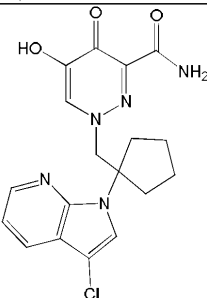
구조	번호	[M+H] ⁺
	737	420
	738	354
	739	366

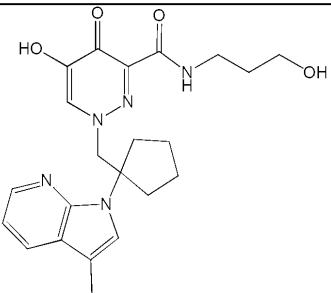
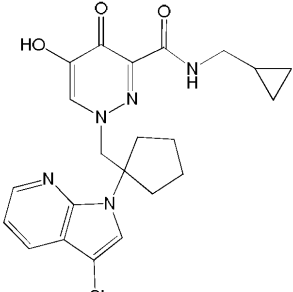
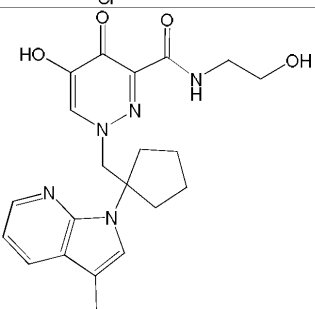
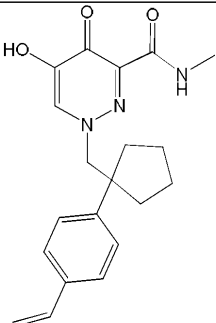
구조	번호	[M+H] ⁺
	740	381
	741	396
	742	444
	743	402

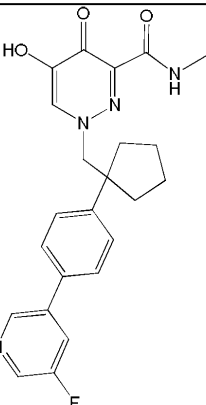
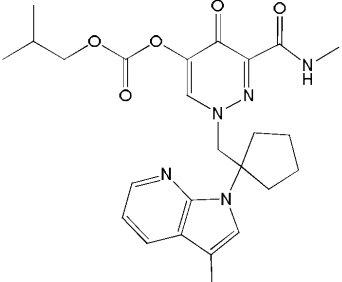
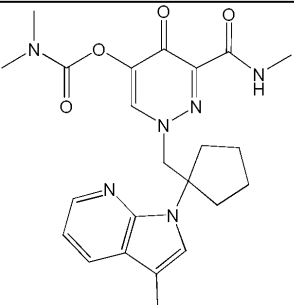
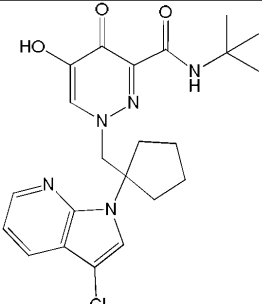
구조	번호	[M+H] ⁺
	744	366
	745	394
	746	533

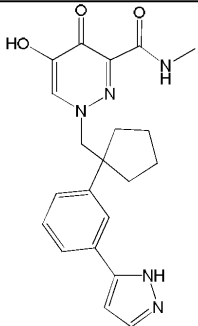
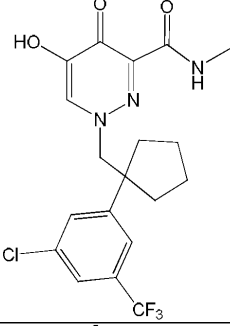
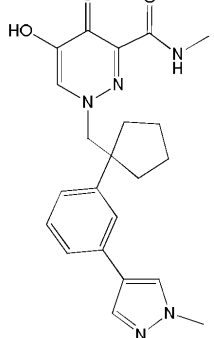
구조	번호	[M+H] ⁺
	747	356
	748	380
	749	378
	750	490

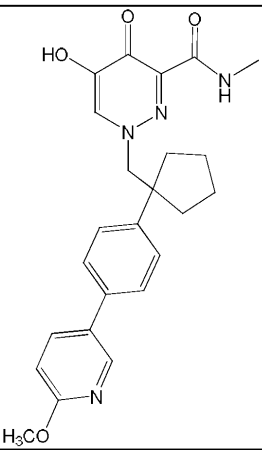
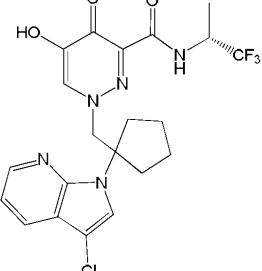
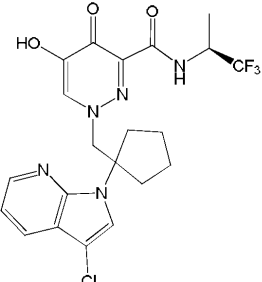
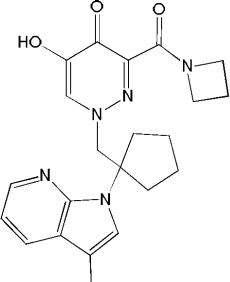
구조	번호	[M+H] ⁺
	751	549
	752	396
	753	416
	754	408

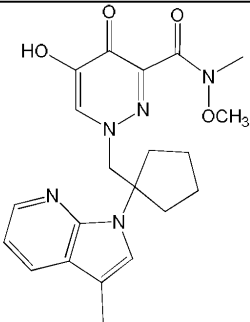
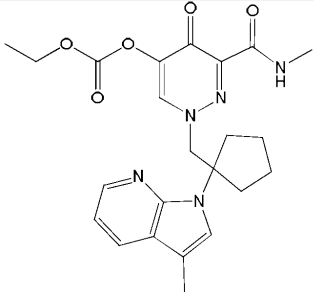
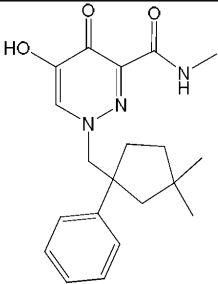
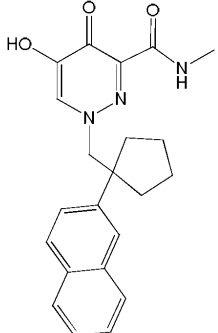
구조	번호	[M+H] ⁺
	755	410
	756	410
	757	510
	758	388

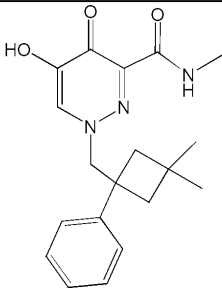
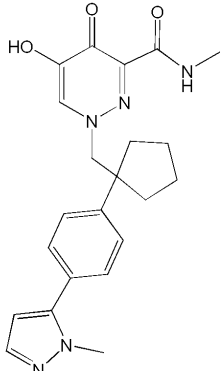
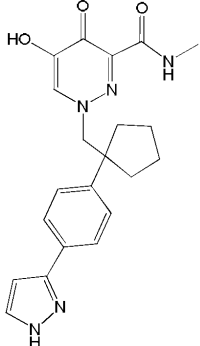
구조	번호	[M+H] ⁺
	759	426
	760	442
	761	412
	762	354

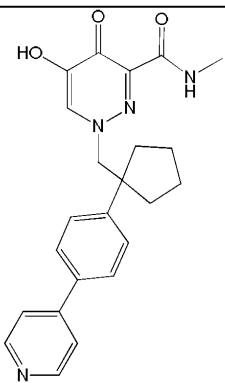
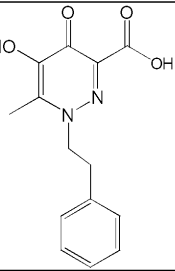
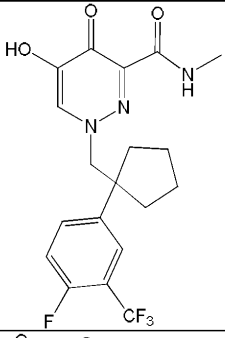
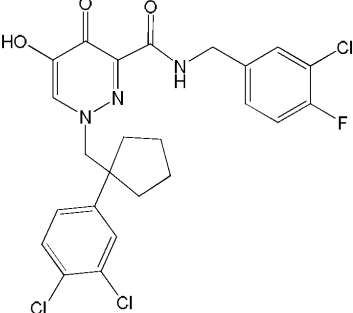
구조	번호	[M+H] ⁺
	763	423
	764	482
	765	453
	766	444

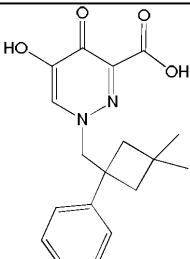
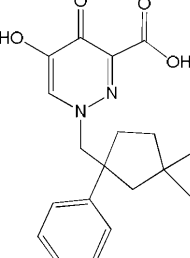
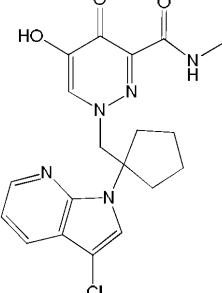
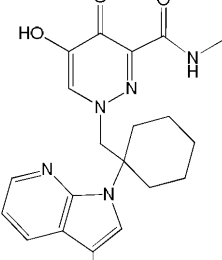
구조	번호	[M+H] ⁺
	767	394
	768	430
	769	408

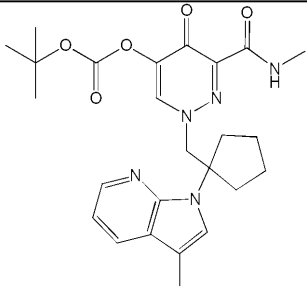
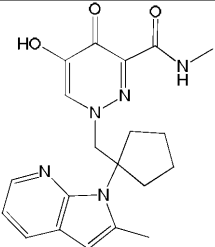
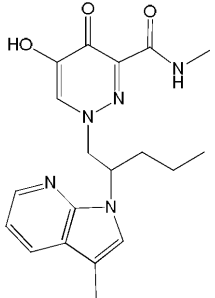
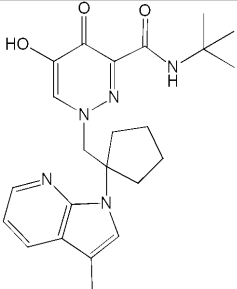
구조	번호	[M+H] ⁺
	770	435
	771	484
	772	484
	773	408

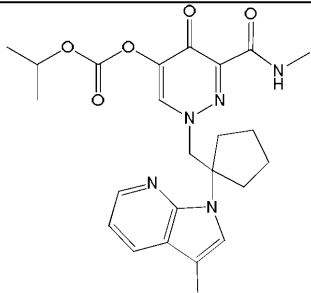
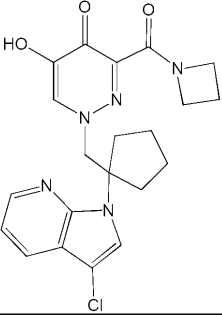
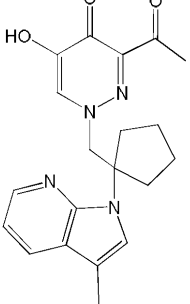
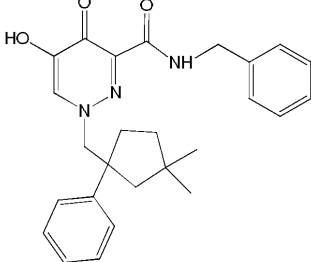
구조	번호	[M+H] ⁺
	774	412
	775	454
	776	356
	777	378

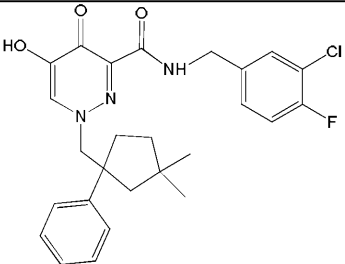
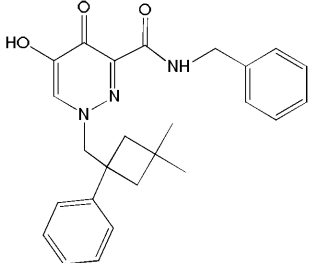
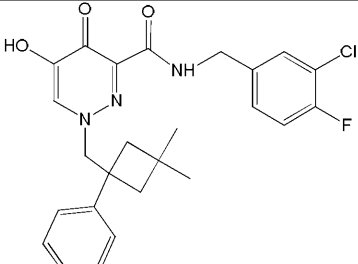
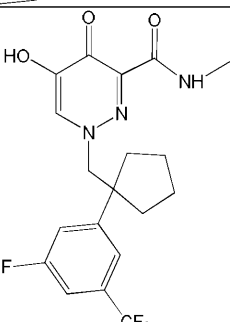
구조	번호	[M+H] ⁺
	778	342
	779	408
	780	394

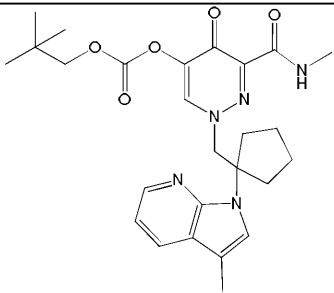
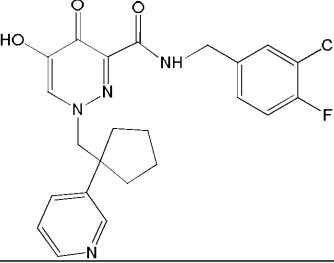
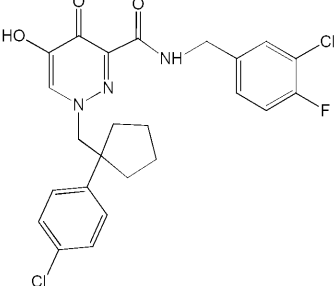
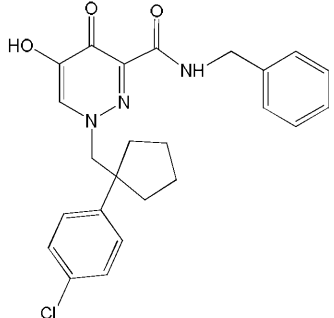
구조	번호	[M+H] ⁺
	781	405
	782	275
	783	414
	784	524

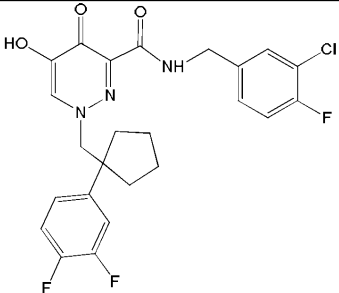
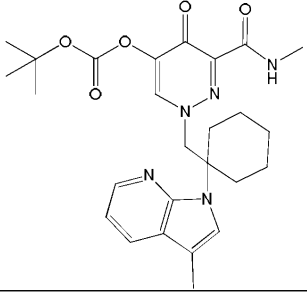
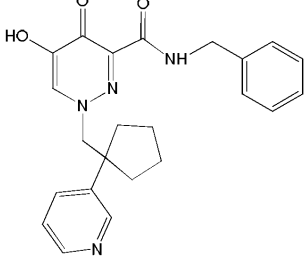
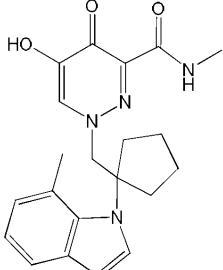
구조	번호	[M+H] ⁺
	785	329
	786	343
	787	401
	788	396

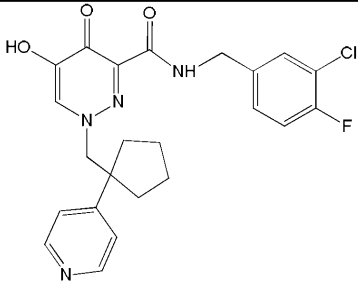
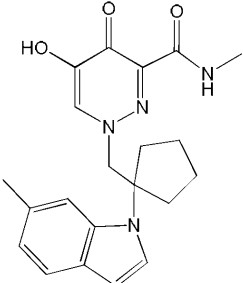
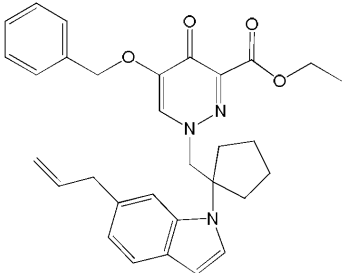
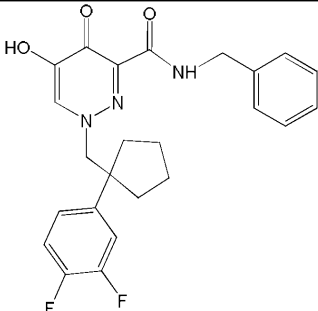
구조	번호	[M+H] ⁺
	789	482
	790	382
	791	370
	792	424

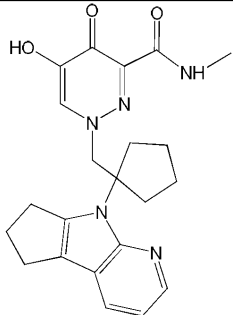
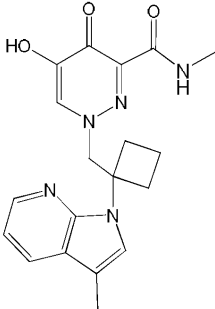
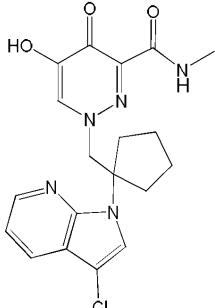
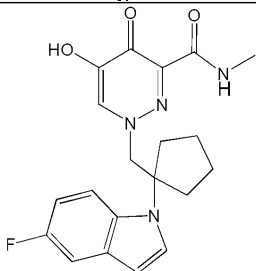
구조	번호	[M+H] ⁺
	793	468
	794	428
	795	367
	796	432

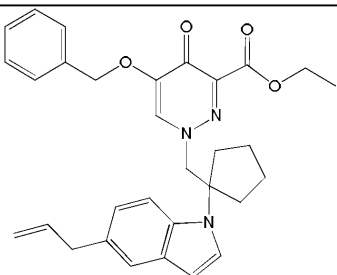
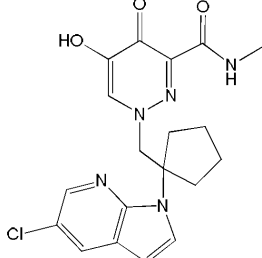
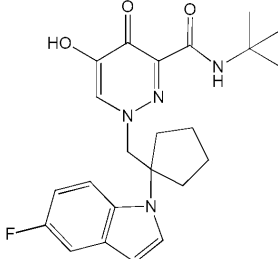
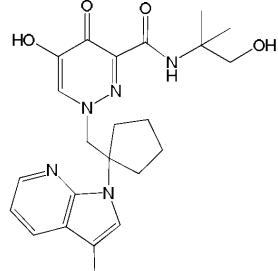
구조	번호	[M+H] ⁺
	797	484
	798	418
	799	470
	800	414

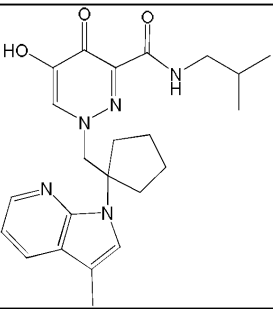
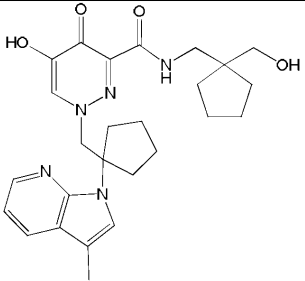
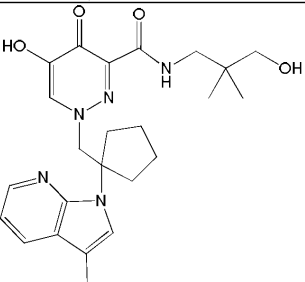
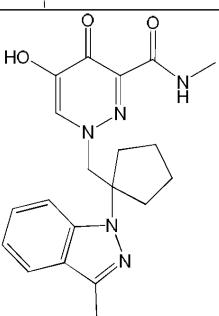
구조	번호	[M+H] ⁺
	801	496
	802	457
	803	490
	804	438

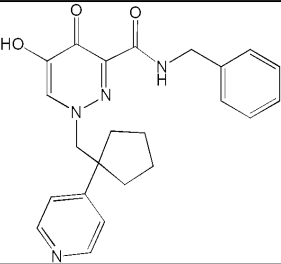
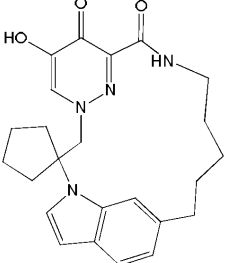
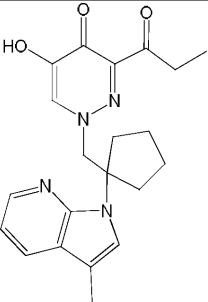
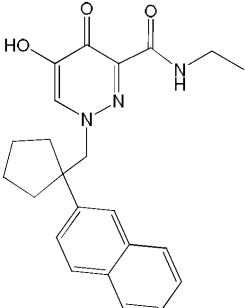
구조	번호	[M+H] ⁺
	805	492
	806	496
	807	405
	808	381

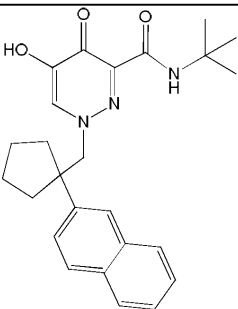
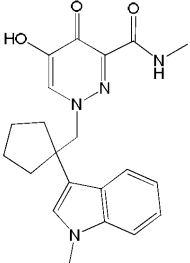
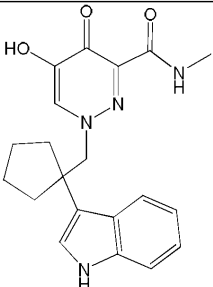
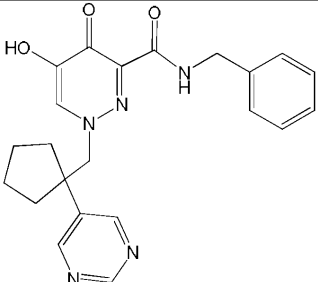
구조	번호	[M+H] ⁺
	809	457
	810	381
	811	512
	812	440

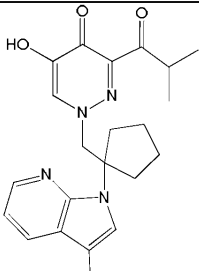
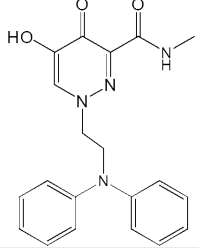
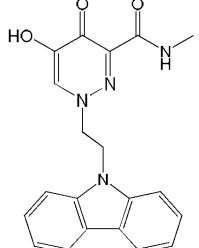
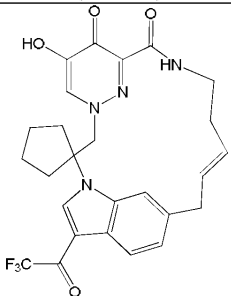
구조	번호	[M+H] ⁺
	813	408
	814	368
	815	402
	816	385

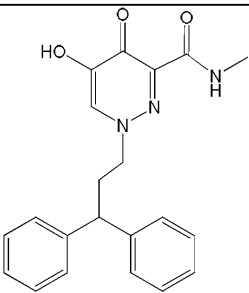
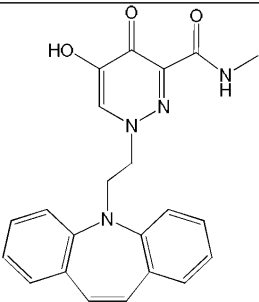
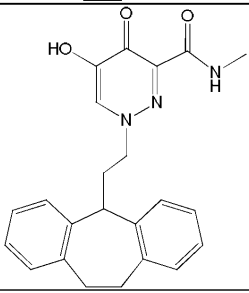
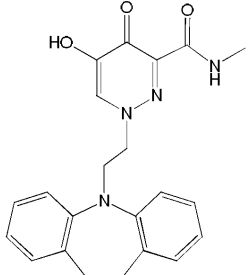
구조	번호	[M+H] ⁺
	817	512
	818	402
	819	427
	820	440

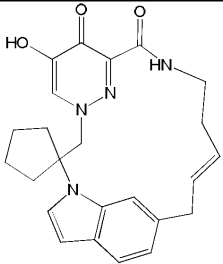
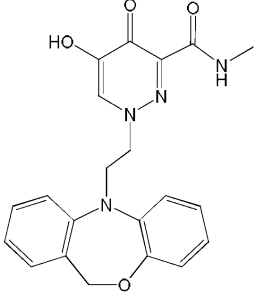
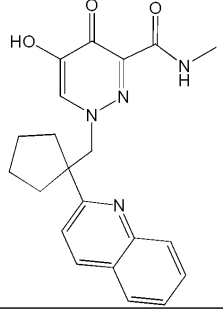
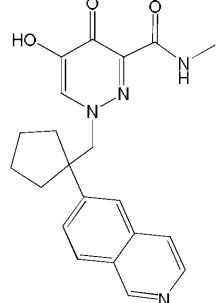
구조	번호	[M+H] ⁺
	821	424
	822	480
	823	454
	824	382

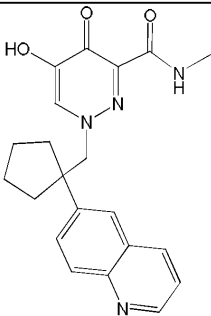
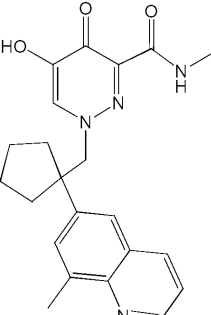
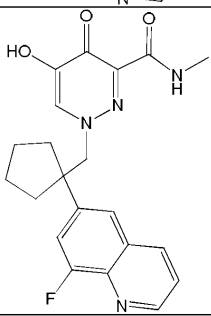
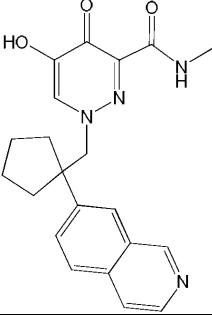
구조	번호	[M+H] ⁺
	825	405
	826	421
	827	381
	828	392

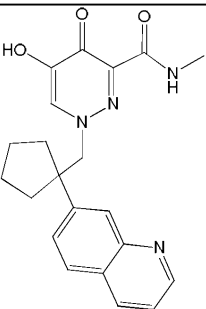
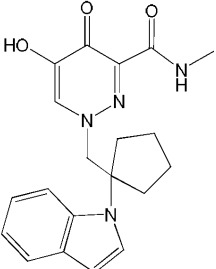
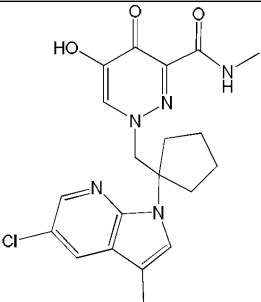
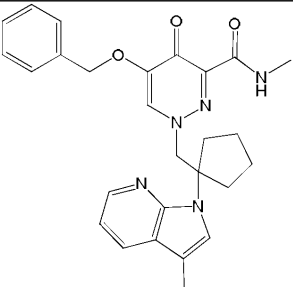
구조	번호	[M+H] ⁺
	829	420
	830	381
	831	367
	832	406

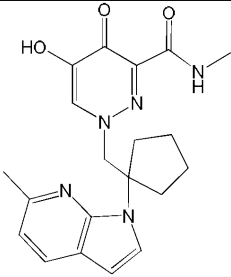
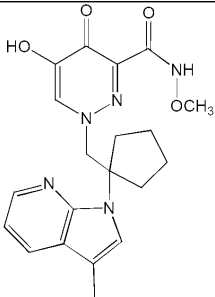
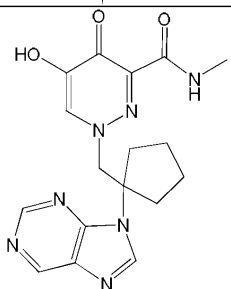
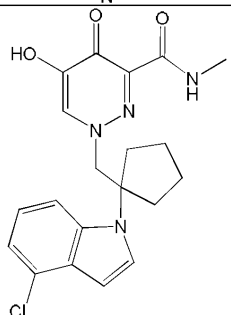
구조	번호	[M+H] ⁺
	833	395
	834	365
	835	363
	836	515

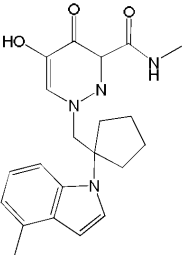
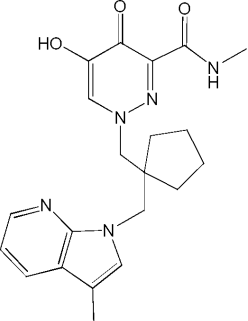
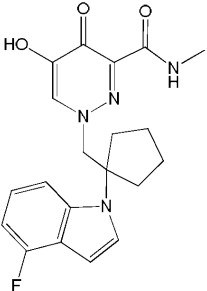
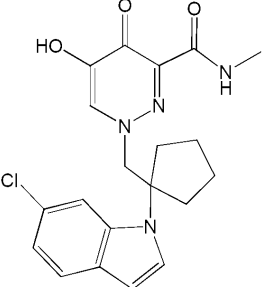
구조	번호	[M+H] ⁺
	837	364
	838	389
	839	390
	840	391

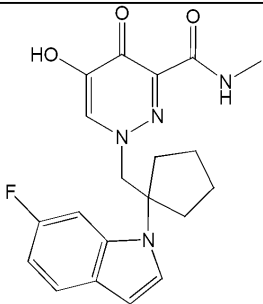
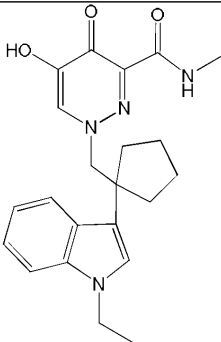
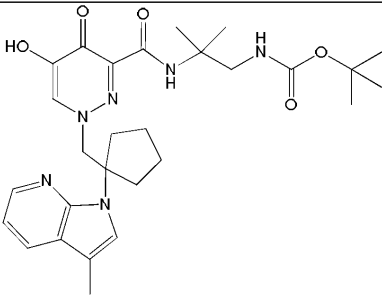
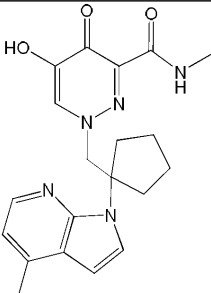
구조	번호	[M+H] ⁺
	841	419
	842	393
	843	379
	844	379

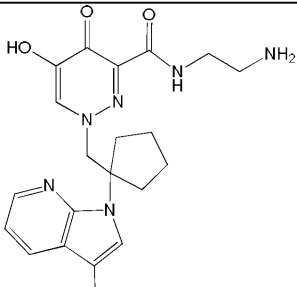
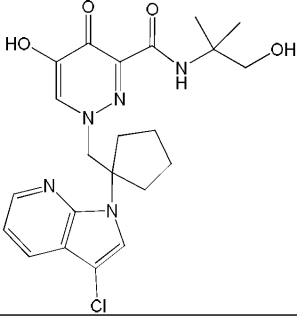
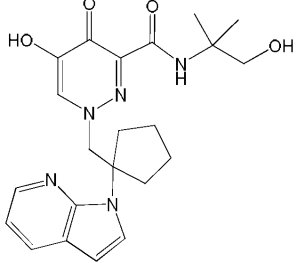
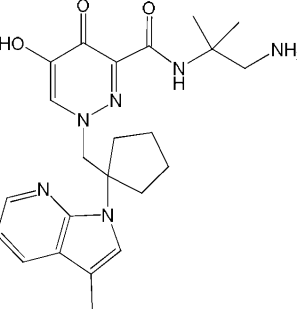
구조	번호	[M+H] ⁺
	845	379
	846	393
	847	397
	848	379

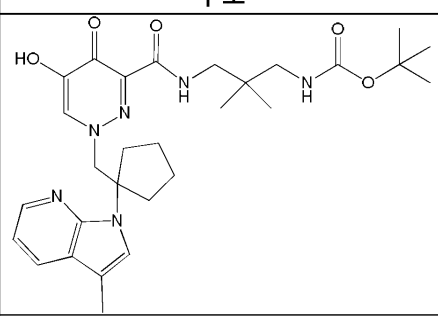
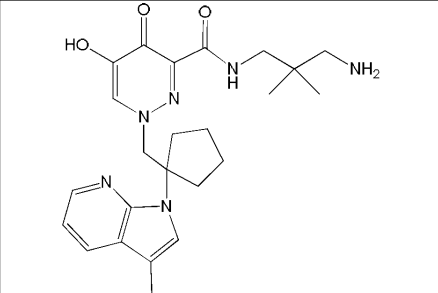
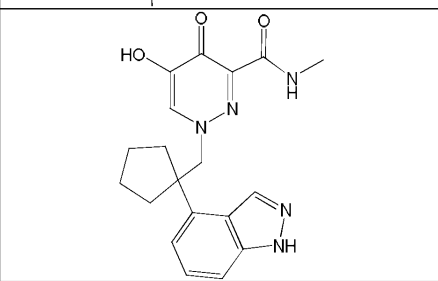
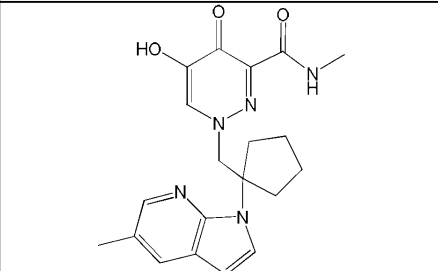
구조	번호	[M+H] ⁺
	849	379
	850	367
	851	416
	852	472

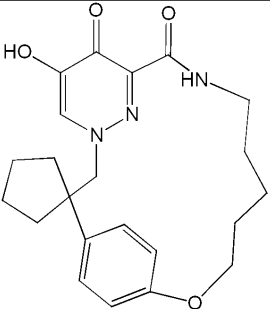
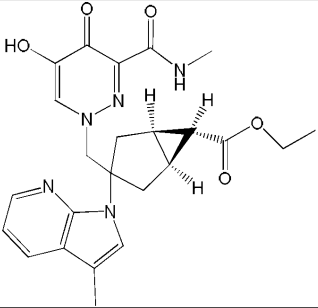
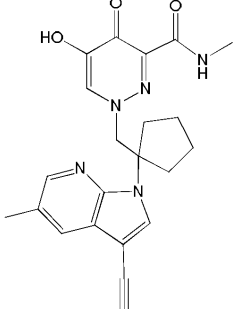
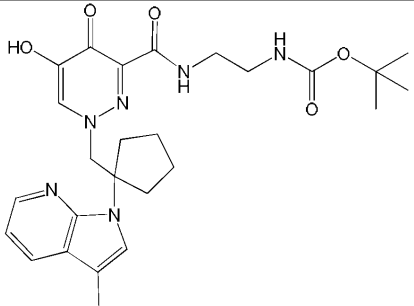
구조	번호	[M+H] ⁺
	853	382
	854	398
	855	370
	856	401

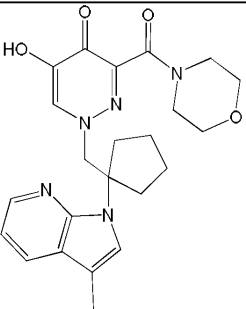
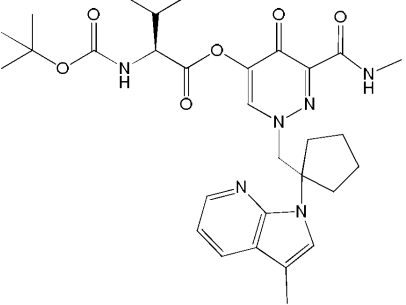
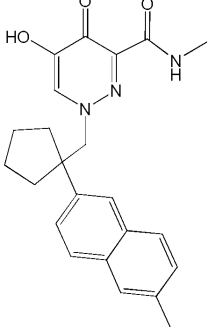
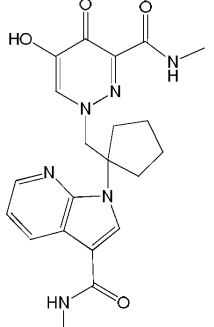
구조	번호	[M+H] ⁺
	857	381
	858	396
	859	385
	860	401

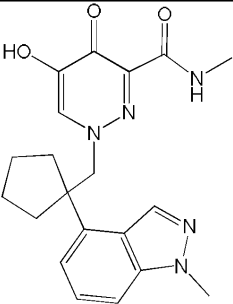
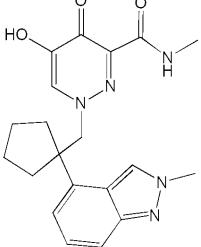
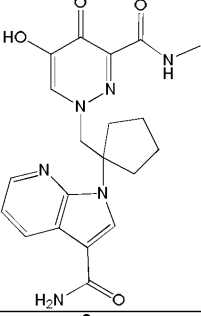
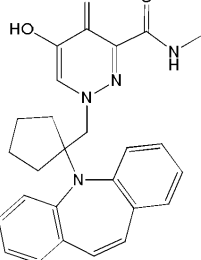
구조	번호	[M+H] ⁺
	861	385
	862	395
	863	539
	864	382

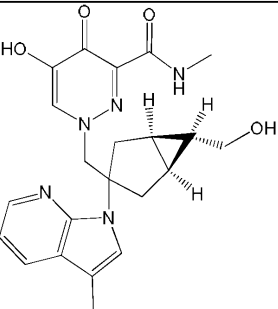
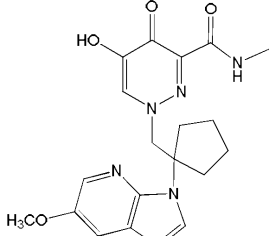
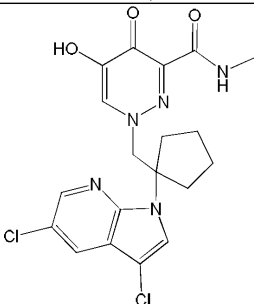
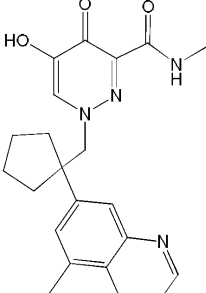
구조	번호	[M+H] ⁺
	865	411
	866	460
	867	426
	868	439

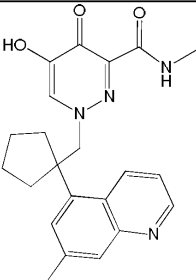
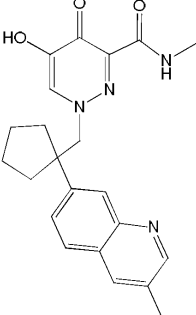
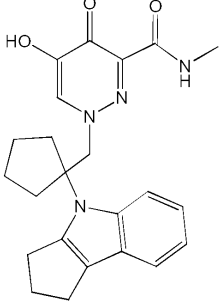
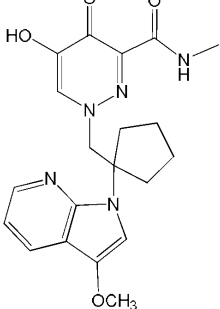
구조	번호	[M+H] ⁺
	869	553
	870	453
	871	368
	872	382

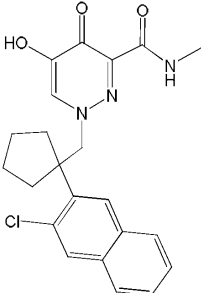
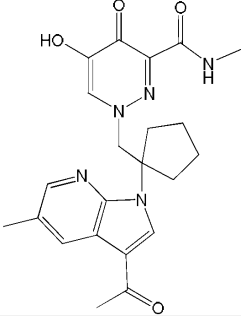
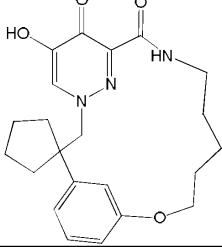
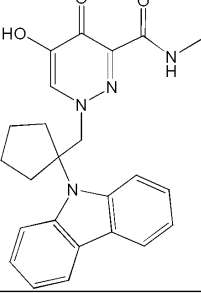
구조	번호	[M+H] ⁺
	873	398
	874	466
	875	406
	876	511

구조	번호	[M+H] ⁺
	877	438
	878	581
	879	392
	880	425

구조	번호	[M+H] ⁺
	881	382
	882	382
	883	411
	884	443

구조	번호	[M+H] ⁺
	885	424
	886	398
	887	437
	888	393

구조	번호	[M+H] ⁺
	889	393
	890	393
	891	407
	892	398

구조	번호	[M+H] ⁺
	893	412
	894	424
	895	398
	896	417

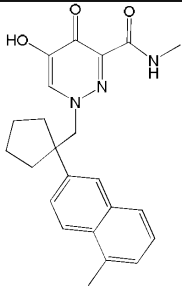
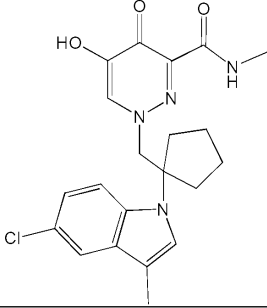
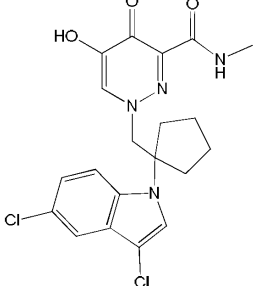
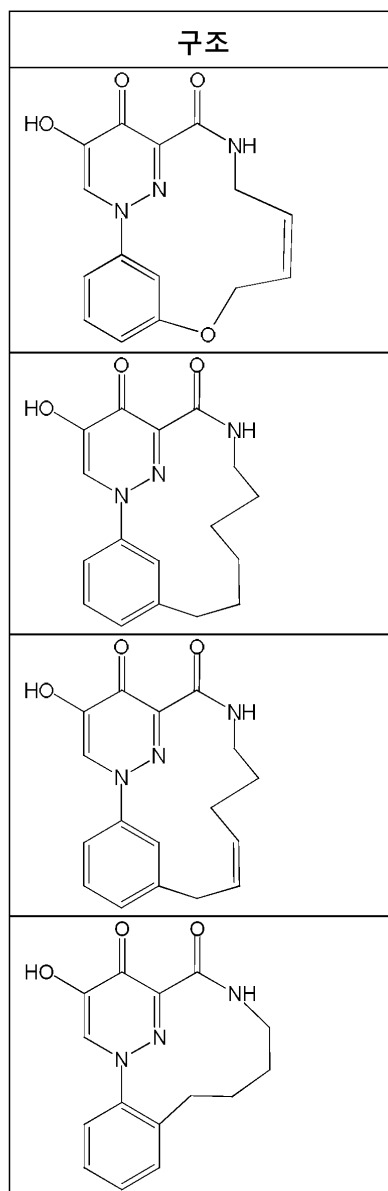
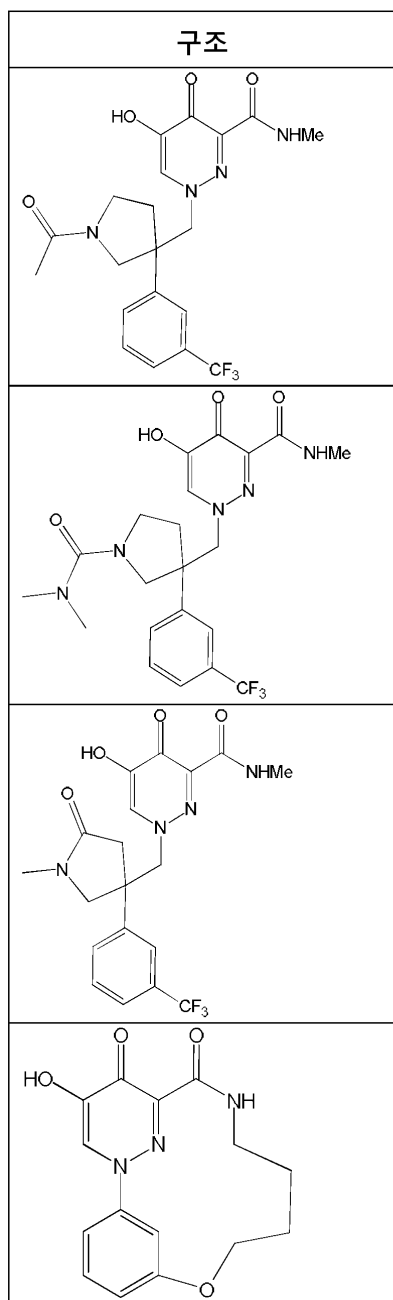
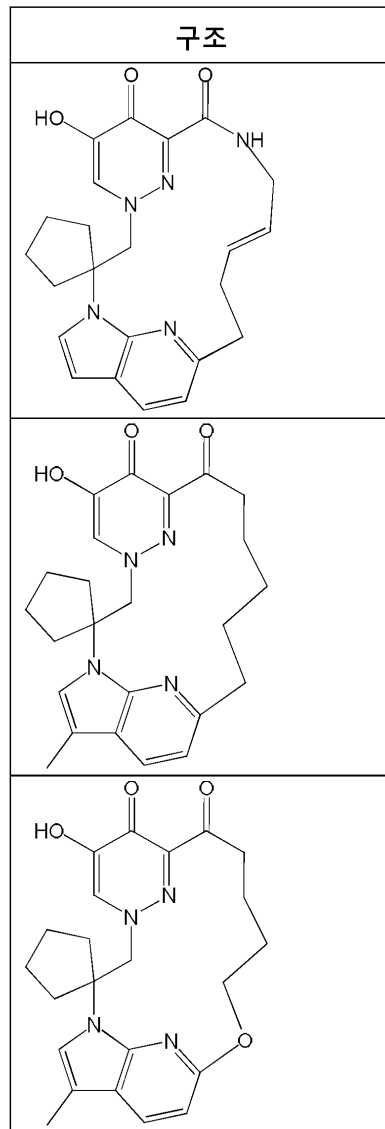
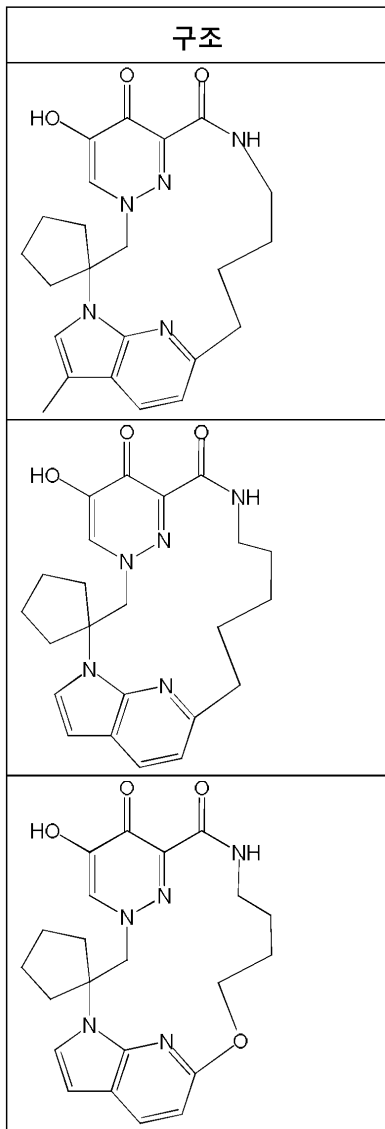
구조	번호	[M+H] ⁺
	897	392
	898	415
	899	435

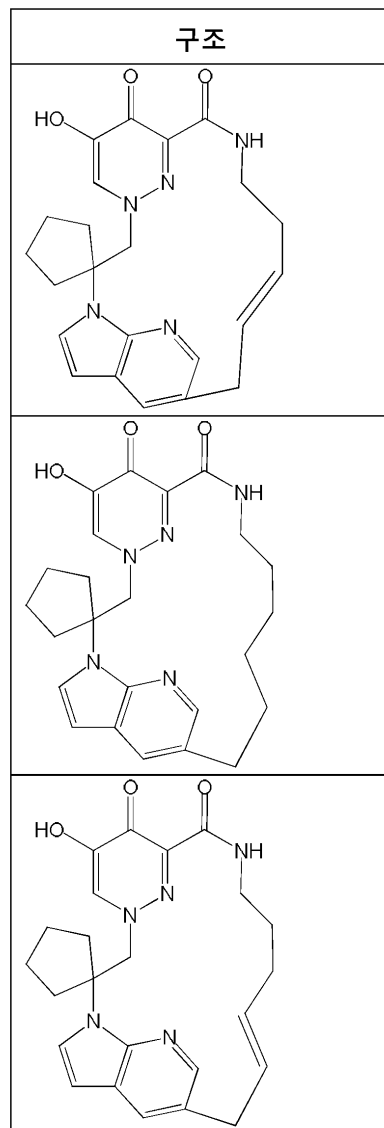
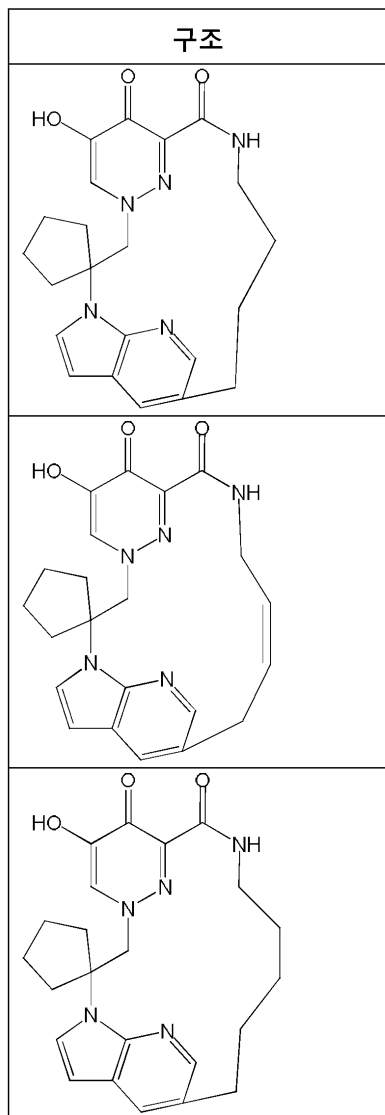
표 8 - 화학식 (I)의 화합물

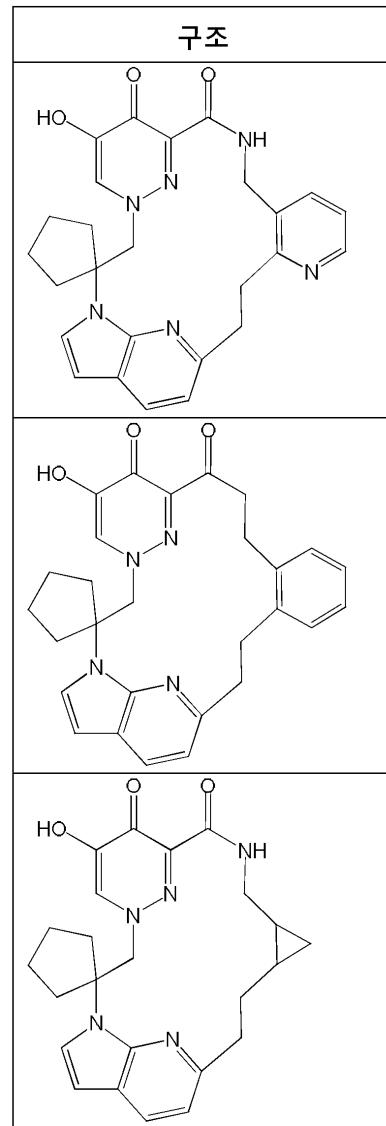
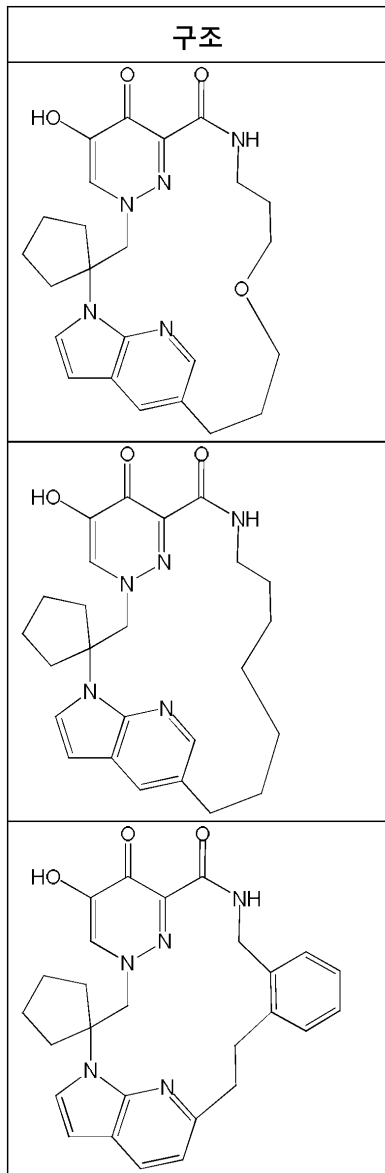
구조

구조









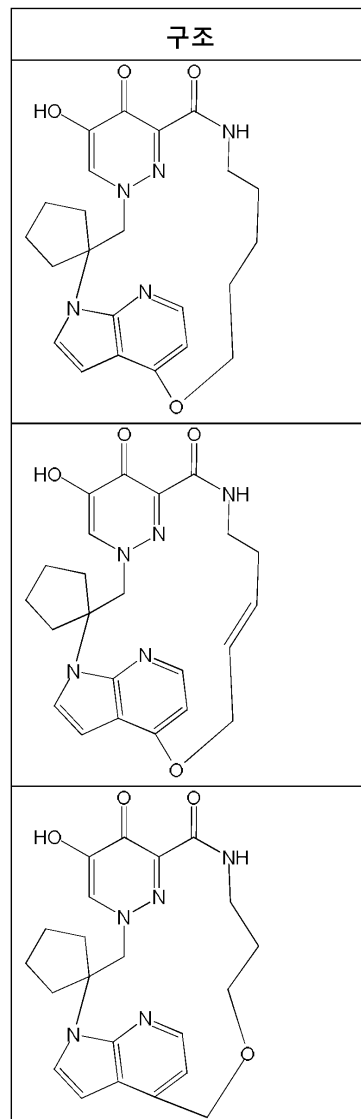
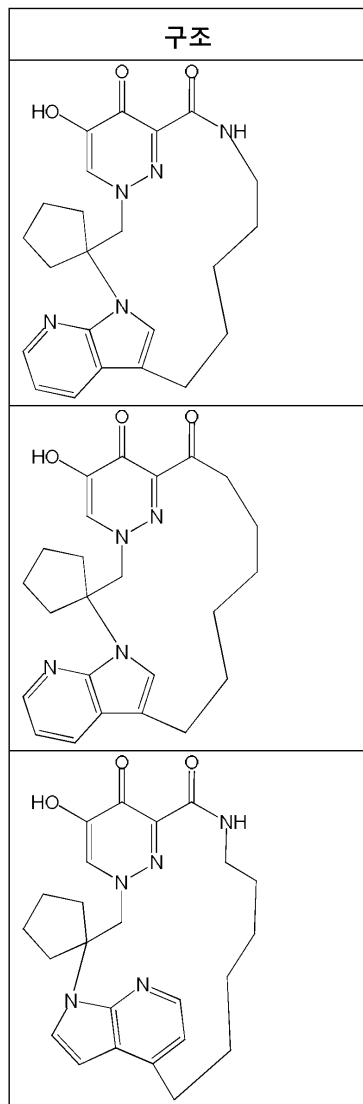
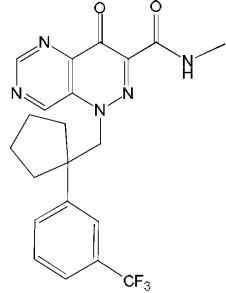
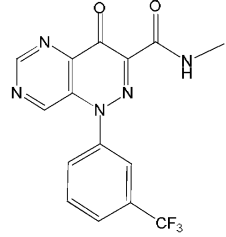
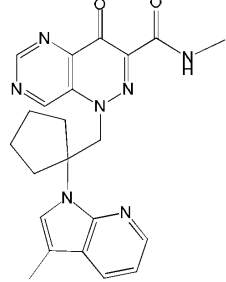
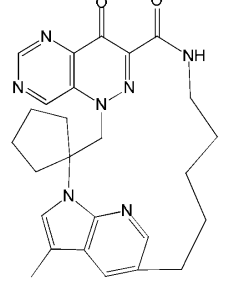
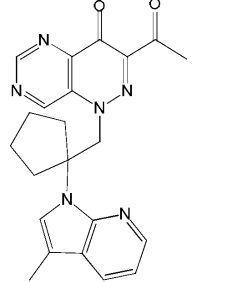
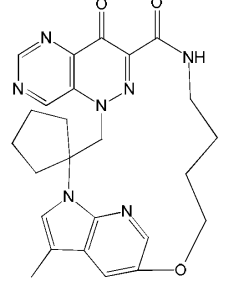


표 9- 화학식 (II)의 화합물

구조	구조
	
	
	

실시예 11

인플루엔자 항바이러스 분석

인간 폐 암종 A549 세포 (ATCC, Manassas, VA)를 블랙 96-웰 플레이트에서의 분석 배지 (0.3% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신 (모두 Mediatech, Manassas, VA) 및 1% DMSO (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)가 보강된 Ham의 F12 배지) 중에 5×10^4 세포/mL (5×10^3 세포/웰)의 밀도로 플레이팅시켰다. 대안적으로, Madin-Darby 개 신장 상피 세포 (MDCK, ATCC)를 96-웰 플레이트에서의 분석 배지 (0.3% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 1% DMSO가 보강된 DMEM) 중에 1×10^5 세포/mL (1×10^4 세포/웰)의 밀도로 플레이팅시켰다. 24시간 이후, 연속적으로 희석한 시험 화합물을 세포에 부가하고, 추가 24 시간 동안 배양하였다. 세포를 250 IU/웰의 인플루엔자 균주 A549_A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA)로 감염시켰고, 37°C, 5% CO₂에서 20시간 동안 배양하였다. 세포 배양 상청액을 흡입 제거하고, 33 mM MES, pH 6.5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA) 중에 용해된 50 µL의 25 µM 2'-(4-메틸업벨리페릴)-a-D-N-아세틸뉴라민산(Sigma-Aldrich)을 세포에 부가하였다. 30°C에서 45분 동안 배양한 후, 150 µL 정지 용액 (100 mM 글리신, pH 10.5, 25% 에탄올, 모두 Sigma-Aldrich)의 부가에 의해 반응을 중단하였다. Victor X3 멀티-라벨 플레이트 리더 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 상에서 각각 355 및 460 nm 여기 및 방출 필터로 형광을 측정하였다. 미감염된 비교 배양액 (parallel culture)의 세포독성을 100 µL의 CellTiter-Glo®시약 (Promega, Madison, WI)의 부가, 및 RT에서의 10분 동안의 배양에 의해 결정하였다. 발광을 Victor X3 멀티-라벨 플레이트 리더에서 측정하였다.

화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 표 10-17에 기재된 바와 같이 분석에서 활성적이고, 여기서 'A'는 EC₅₀ < 20 µM를 나타내고, 'B'는 20 µM 이상 100 µM 미만인 EC₅₀을 나타내고, 'C'는 EC₅₀ ≥ 100 µM을 나타낸다.

표 10 - 화합물의 활성

번호	억제율 %
1	C
2	C
4	C
6	C
7	C

번호	억제율 %
9	C
10	C
11	C
17	C
18	C

번호	억제율 %
19	C
20	C
21	C
24	C
35	A

표 11 - 화합물의 활성

번호	억제율 %
203	B
206	B

번호	억제율 %
207	B
210	C

번호	억제율 %
211	B

표 12 - 화합물의 활성

번호	억제율 %
314	C

319	A
320	C

표 13 - 화합물의 활성

번호	억제율 %
400	C
401	C
402	C
403	C
404	C
405	A

번호	억제율 %
406	A
407	C
408	B
409	C
410	A
411	A

번호	억제율 %
412	C
416	B
421	C
422	A
423	C
424	B

표 14 - 화합물의 활성

번호	억제율 %
500	A
501	A
502	A
503	A
504	B
505	A
506	A
507	A

번호	억제율 %
509	A
510	A
511	A
512	A
513	A
514	A
515	C
516	A

번호	억제율 %
517	A
518	A
519	B
523	A
524	A
525	A

표 15 - 화합물의 활성

번호	억제율 %
602	A
603	C
604	C
605	B
606	B
607	A
609	A
610	B
611	C
612	B
613	C
614	B
621	A
622	A
623	A
624	A
625	A
626	B
637	A
638	A
639	B
641	C
642	C
643	C
644	C
645	A
646	A

번호	억제율 %
647	A
648	A
649	A
650	A
651	B
652	C
653	C
654	C
655	C
656	C
657	C
658	C
659	C
660	C
661	A
662	A
663	C
664	C
665	A
666	A
667	C
668	C
669	C
670	C
671	A
672	A
673	C

번호	억제율 %
674	A
675	C
676	A
677	A
678	A
679	A
680	A
681	A
682	A
683	C
684	A
685	A
686	A
687	A
688	A
689	C
690	C
691	A
692	A
693	A
694	A
695	A
696	C
697	C
698	A
699	A

표 16 - 화합물의 효력

번호	억제율 %
700	A
701	A
702	A
703	A
704	A
705	C
706	C
707	A
708	A
709	A
710	C
711	A
712	C
713	C
714	C
718	A
719	C
720	C
721	C
722	C
723	B
724	C
725	A
726	A
727	C
728	C
729	C
730	A
731	C
732	C
733	A
734	C
735	C

번호	억제율 %
736	C
737	A
738	A
739	C
740	A
741	A
742	A
743	A
744	C
745	A
746	C
747	A
748	C
749	A
750	A
751	C
752	A
753	A
754	A
755	A
756	A
757	A
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
763	A
764	A
765	B
766	A
767	A
768	A

번호	억제율 %
769	C
770	A
771	A
772	A
773	A
774	A
775	A
776	A
777	A
778	B
779	C
780	A
781	A
782	C
783	A
784	A
785	C
786	C
787	A
788	A
789	A
790	A
791	A
792	A
793	A
794	A
795	A
796	C
797	A
798	C
799	A

표 17 - 화합물의 효력

번호	억제율 %	번호	억제율 %	번호	억제율 %
800	A	838	A	870	B
801	A	839	C	871	C
806	A	840	C	872	A
807	A	841	A	873	C
808	A	842	C	874	C
809	A	843	A	875	A
810	A	844	A	876	A
812	A	845	A	877	C
813	A	846	A	878	A
814	A	847	C	879	A
815	A	848	C	880	C
816	A	849	A	881	A
818	A	850	A	882	A
819	A	851	A	883	C
820	A	852	C	884	A
821	A	853	A	885	C
822	A	854	A	886	A
823	A	855	C	887	A
824	A	856	A	888	A
825	A	857	A	889	A
826	A	858	C	890	A
827	A	859	A	891	A
828	A	860	A	892	A
829	A	861	A	893	A
830	C	862	C	894	A
831	C	863	A	895	A
832	C	864	A	896	A
833	A	865	A	897	A
834	C	866	A	898	A
835	C	867	A	899	A
836	C	868	A		
837	C	869	A		

실시예 12

EN PA FRET 억제력 분석

EN PA FRET 억제 분석을 19개의 뉴클레오타이드 합성 올리고리보뉴클레오타이드 기질: 5'-FAM-AUUUUGUUUUAAUAUUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (서열식별번호 1)를 사용하여 수행하였다. RNA 절단시, 형광성 FAM 기가 BHQ 켄처로부터 방출된다. 활성 효소를 제조하기 위해 사용되는 PA 서열은 다중 인플루엔자 A 바이러스 균주 (예를 들면, A/goose/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)) 중 임의의 하나로부터 유도된다. 전장의 재조합 단백질은 곤충 세포에서의 배컬로바이러스 벡터로부터 발현되었다. 전장 EN PA를 본 분석에서 20 ml 분리 버퍼 (cleavage buffer)(20 Mm Tris Ph8, 100 Mm NaCl, 5% 글리세롤, 10 Mm β-ME, 0.01% Tween-20, 2 Mm MnCl₂)의 최종 용적을 갖는 50 Nm FRET 프로브와 함께 1 내지 10 Nm의 효과적인 농도로 사용하였다.

본원에 기재된 화합물을 384-웰 블랙 폴리프로필렌 플레이트에 부가하였다. Wallac 1420 Victor³ 멀티라벨 카운터 (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (여기 485 nm; 방출 535 nm)을 사용하여 최대 30분 동안 연속 방식으로 형광을 측정하였다. 측정된 IC₅₀은 형광이 비억제된 대조군 (DMSO)의 것의 50%가 되는 농도로서 정의된다. 시그모이드 방정식 $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$ (식 중, Y는 효소 활성에 대한 백분율에 해당하고, Max는 DMSO의 존재 하에서의 최대 활성 효소이고, Min은 화합물의 포화 농도에서의 억제된 활성이고, X는 화합물의 농도에 해당함)에 대해 데이터를 최적화함으로써 IC₅₀을 계산하였다. IC₅₀ 값을 2개의 독립적인 실험의 최소값의 평균으로부터 유도하였다.

화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 표 18-25에 기재된 바와 같이 분석에서 효능이 우수하고, 여기서 'A'는 $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ 를 나타내고, 'B'는 100 nM 이상 1000 nM 미만인 IC_{50} 을 나타내고, 'C'는 $IC_{50} \geq 1000 \text{ nM}$ 을 나타낸다.

표 18 - 화합물의 효력

번호	효력	12	B	24	A	36	B
1	B	13	B	25	C	37	B
2	B	14	C	26	B	38	B
3	B	15	B	27	B	39	B
4	B	16	B	28	C	40	B
5	B	17	B	29	B	41	B
6	B	18	B	30	C	42	B
7	B	19	B	31	B	43	B
8	C	20	B	32	B	44	C
9	B	21	A	33	B		
10	B	22	B	34	B		
11	B	23	B	35	A		

표 19 - 화합물의 효력

번호	효력	번호	효력	번호	효력	번호	효력
200	B	203	B	206	B	209	B
201	B	204	C	207	B	210	B
202	B	205	C	208	B	211	B

표 20 - 화합물의 효력

번호	효력	305	B	312	C	319	B
300	B	306	B	313	B	320	B
301	B	307	B	314	B	321	C
302	B	308	B	315	B	322	B
303	B	309	C	316	B	323	B
304	C	310	B	317	A	324	B
		311	A	318	B	325	A

표 21 - 화합물의 효력

번호	효력	번호	효력	번호	효력	번호	효력
400	A	407	B	414	A	421	B
401	B	408	C	415	B	422	A
402	B	409	B	416	A	423	B
403	A	410	A	417	B	424	B
404	A	411	B	418	B	425	B
405	C	412	A	419	A		
406	A	413	A	420	B		

표 22 - 화합물의 효력

번호	효력	번호	효력	번호	효력	번호	효력
500	B	507	B	514	B	521	C
501	C	508	B	515	B	522	B
502	C	509	B	516	B	523	B
503	B	510	B	517	B	524	B
504	C	511	B	518	B	525	B
505	B	512	B	519	B		
506	B	513	B	520	C		

표 23 - 화합물의 효력

번호	효력	번호	효력	번호	효력	번호	효력
600	C	618	C	645	A	670	B
601	C	619	C	646	A	671	B
602	B	620	C	648	A	674	A
603	C	621	B	649	A	676	A
604	C	622	B	650	A	677	A
605	B	623	B	654	B	678	A
606	C	624	B	655	A	679	A
607	B	625	B	656	B	680	A
608	C	626	B	658	B	681	A
609	A	627	B	659	B	682	A
610	B	628	C	660	B	683	A
611	C	629	C	661	A	685	A
612	C	630	B	662	A	686	B
613	C	632	C	663	B	687	A
614	B	633	C	664	B	692	A
615	C	636	C	665	A	693	A
616	C	639	B	666	A	694	B
617	C	644	B	669	A	695	A

표 24 - 화합물의 효력

번호	효력	번호	효력	번호	효력
700	A	753	A	778	A
701	A	754	A	782	A
703	A	755	A	783	A
704	A	756	A	784	B
708	A	757	A	785	A
709	A	758	A	786	A
718	A	759	A	787	A
720	A	760	A	788	A
722	A	761	A	789	A
723	A	762	A	790	A
730	A	764	A	791	B
733	A	765	C	792	A
738	A	766	A	793	B
740	A	768	A	794	A
741	A	771	B	795	B
742	A	772	B	796	B
743	A	773	A	797	B
747	A	774	A	798	B
749	A	775	A	799	A
750	A	776	A		
752	A	777	A		

표 25- 화합물의 효력

번호	효력
800	A
801	A
802	A
803	A
804	A
805	A
806	A
807	A
808	A
809	A
810	A
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
818	A
819	A
820	A
821	A
822	A
823	A
824	B
825	B
826	A
827	A
828	A
829	A
830	B
831	B
832	A
833	A
834	B

번호	효력
835	B
836	C
837	B
838	A
839	B
840	B
841	B
842	B
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A
850	A
851	A
852	C
853	A
854	A
855	B
856	A
857	A
858	B
859	A
860	A
861	A
862	B
863	B
864	A
865	A
866	A
867	A

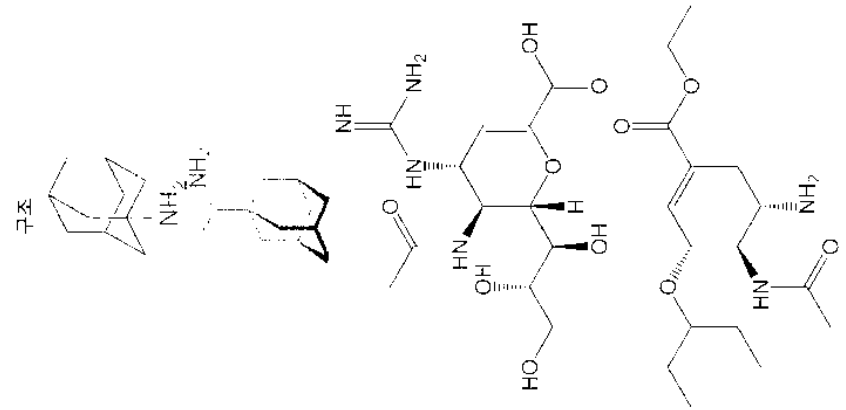
번호	효력
868	A
869	B
870	A
871	A
872	A
873	B
874	B
875	A
876	A
877	B
878	A
879	A
880	A
881	A
882	A
883	A
884	A
885	B
886	A
887	A
888	A
889	A
890	A
891	A
892	A
893	A
894	A
895	A
896	A
897	A
898	A
899	A

또한, 명확성 및 이해를 위해 예시 및 실시예에 의해 진술한 것들을 다소 상세하게 기재되어 있으나, 본 개시내용의 사상을 벗어남 없이 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음은 본 기술분야의 당업자에게 이해될 수 있을 것이다. 따라서, 본원에 개시된 형태는 단순히 예시적인 것이며, 본 개시내용의 범위를 제한하기 위한 것으로 의도되지 않고, 또한, 오히려 본 발명의 실제 범위 및 사상에 부합되는 모든 변형 및 대안을 포함하는 것으로 의도되는 것은 분명하게 이해될 수 있는 것이다.

도면

도면1

명칭 또는 CAS 번호	IUPAC 명칭
아민타민	아다만탄-1-아민
리만타민	(RS)-1-(1-아다만틸)에탄아민
지나미비르	2S,3R,4S)-4-구아니디노-3-(프로포-1-엔-2-일 아미노)-2-((1R,2R)-1,2,3-트리아이드록시프로필) -3,4-디하이드로-2H-피란-6-카복실산
오셀타미비르	에틸 (3R,4R, 5S)-5-아미노-아세타미도-3- (펜탄-3-일옥시)-사이클로헥스-1-엔-1- 카복실레이트



도면2

명칭 또는 CAS 번호	IUPAC 명칭	구조
페라미비르	((1S,2S,3S,4R)-3-((1S)-1-아세트아미도-2-에틸 부틸)-4-(디아미노메틸리덴아미노)-2-하이드록시 사이클로펜탄-1-카복실산	
라니나미비르	((4S,5R,6R)-5-아세트아미도-4-카르바미다미도 6-((1R,2R)-3-하이드록시-2-메톡시프로필)-5,6- 디하이드로-4H-피란-2-카복실산)	
라니나미비르 옥타노에이트	((3R,4S)-3-아세트아미도-4-구아니디노-2-((1S,2S)- 2-하이드록시-1-메톡시-3-(옥타노일옥시)프로판)- 3,4-디하이드로-2H-피란-6-카복실산	

도면3

명칭 또는 CAS 번호	IUPAC 명칭	구조
파라피라베르	6-플루오로-3-하이드록시-2-피라진카복사마이드	
베리프로스트	4-[2-하이드록시-1-[(E)-3-하이드록시-4-메틸옥트-1-엔-6-이닐]-2,3,3a,8b-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[b][1]벤조푸란-5-일]부탄산	
리바비린	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사마이드	

도면4

명칭 또는 CAS 번호	IUPAC 명칭	구조
1422454-75-6	(R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-4,4-디메틸펜탄산	
VN-787	(2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카복실산	

서열 목록

- <110> Alios BioPharma, Inc.
- <120> PYRIDAZINONE COMPOUNDS AND USES THEREOF
- <130> ALIOS.081WO
- <150> 61/877171
- <151> 2013-09-12
- <160> 1
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligoribonucleotide

<400> 1

auuuuuguuuu uaauuuuc

19