



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0036922
(43) 공개일자 2020년04월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/14 (2006.01) A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 19/14 (2013.01)
A61K 31/7064 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7006384
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046057
- (87) 국제공개번호 WO 2019/032859
국제공개일자 2019년02월14일
- (30) 우선권주장
62/543,141 2017년08월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

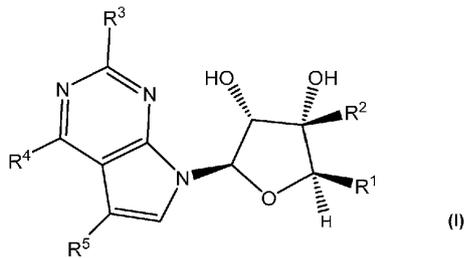
- (71) 출원인
프렐루드 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 익스페리멘탈 스테이션 이440/3213 파우더 밀 로드 200
- (72) 발명자
루앵고, 주안
미국 19460 펜실베이니아주 피닉스빌 애머스트 코트 50
린, 홍
미국 19341 펜실베이니아주 엑스톤 페어윈드 레인 11
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5)의 선택적 억제제

(57) 요약

개시내용은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.



화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그의 사용 방법 및 제조 방법이 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

(72) 발명자

셰티, 루파

미국 19422 펜실베니아주 블루 벨 엠벌리 드라이브
712

호킨스, 마이클

미국 19002 펜실베니아주 엠블러 헤클러 스트리트
318

(30) 우선권주장

62/630,581 2018년02월14일 미국(US)

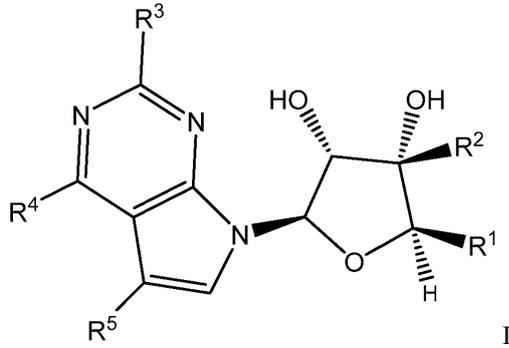
62/664,442 2018년04월30일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



여기서

R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₁-C₆알킬-NH-아릴, -C₁-C₆알킬-S-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴, 또는 -C(O)NH-아릴이고;

R²는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 -C₂-C₆알키닐이고;

R³은 H, 할로, NH₂, 또는 -C₁-C₆알킬이고;

R⁴는 H, 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -NR⁶R^{6'}, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶, 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고;

R⁵는 H, 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 또는 -C₁-C₆알킬-OH이고;

R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬이거나;

또는 R⁶ 및 R^{6'}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃-C₆헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일)옥시)메틸, (2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)옥시)메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S-헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-S-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((인돌-6-일)티오)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)티오)메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-NH-헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-NH-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((인돌-6-일)아미노)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)아미노)메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_0-C_6$ 알크-헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, $-C_0-C_6$ 알크-헤테로아릴이 2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, (인돌-6-일)에틸, 또는 (인다졸-6-일)에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알킬이 $-CH_2-S-CH_3$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알크-CO₂H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알크-CO₂H가 $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬이 $-CH_2-O-CH_3$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-O-아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, -C₁-C₆알크-O-아릴이 -CH₂-O-페닐, -CH₂-O-디플루오로페닐, -CH₂-O-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-O-디클로로페닐, -CH₂-O-3,4-디클로로페닐, -CH₂-O-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-O-3-(아미노메틸)페닐, 또는 -CH₂-O-3-(우레아)페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, R¹은 -C₀-C₆알크-C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, -C₀-C₆알크-C₁-C₆할로알킬이 -CH₂-Cl인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제20항에 있어서, -C₁-C₆알크-아릴이 -CH₂-디플루오로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-4-클로로페닐, -CH₂-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일메틸, -CH₂-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH₂-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -CH₂-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -CH₂-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH₂-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-4-이소프로필페닐, -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(OH)-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH(OH)-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -CH(OH)-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-이소프로필페닐, -CH(F)-4-클로로페닐, -CH(F)-3,4-디클로로페닐, -CH(F)-3,4-디플루오로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(F)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(F)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(F)-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH(F)-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -CH(F)-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -CH(F)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(F)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-4-이소프로필페닐, -CH(NH₂)-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(NH₂)-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH(NH₂)-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -CH(NH₂)-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -CH(NH₂)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(NH₂)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-4-이소프로필페닐, -CH(Me)-4-클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디플루오로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(Me)-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH(Me)-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -CH(Me)-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -CH(Me)-

4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(Me)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-4-이소프로필페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -C(Me)(OH)-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -C(Me)(OH)-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -C(Me)(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -C(Me)(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 또는 -C(Me)(OH)-4-이소프로필페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, -C₁-C₆알킬-아릴이 -CH(OH)-3,4-디클로로페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항에 있어서, R¹은 -C(O)NH-아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제23항에 있어서, -C(O)NH-아릴이 3-(아미노메틸)페닐-NH-C(O)-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C₁-C₆알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C₁-C₆할로알킬, 바람직하게는 -CF₃인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C₂-C₆알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -C₂-C₆알키닐, 바람직하게는 에티닐인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 H인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 H인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 -C₁-C₆알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 H인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-NHCONR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ 인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-NH-O-R^6$ 이고, 여기서 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬이거나 또는 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 H인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 H인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 할로, 바람직하게는 플루오로인 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 에티닐인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알크-OH인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 47

PRMT5 효소를 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 억제하는 방법.

청구항 48

대상체에게 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이상 PRMT5 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 이상 PRMT5 활성과 연관된 질환 또는 장애가 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암, 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)인 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 8월 9일에 출원된 미국 특허 가출원 62/543,141, 2018년 2월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 62/630,581, 및 2018년 4월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 62/664,442에 대한 우선권의 이익을 청구한다. 이들 출원의 각각의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술 분야

[0004]

개시내용은 PRMT5 억제제 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

단백질 아르기닌 메틸화는 유전자 전사, mRNA 스플라이싱, DNA 복구, 단백질 세포 국제화, 세포 운명 결정, 및 신호전달을 비롯한 수많은 세포 과정을 조절하는 통상의 번역후 변형이다. 3가지 유형의 메틸-아르기닌 종이 존재한다: ω NG 모노메틸아르기닌 (MMA), ω NG, NG 비대칭 디메틸아르기닌 (ADMA) 및 ω NG, N'G 대칭 디메틸아르기닌 (SDMA). 메틸화 아르기닌의 형성은 메틸트랜스퍼라제 중 단백질 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제 (PRMT) 패밀리에 의해 촉매된다. 현재, 인간 게놈에는 9종의 주석달린 PRMT가 존재한다. 이들 효소의 대부분은 메틸 공여자로서의 S-아데노실메티오닌 (SAM)과 함께 아르기닌의 모노- 및 비대칭 디메틸화를 할 수 있는 제I형 효소 (PRMT1, -2, -3, -4, -6, -8)이다. PRMT-5, -7 및 -9는 아르기닌의 대칭 디메틸화를 촉매하는 제II형 효소인 것으로 생각된다. 각각의 PRMT 종은 7종의 베타 가닥 메틸트랜스퍼라제의 특징적 모티프 (Katz et al., 2003), 뿐만 아니라 PRMT 서브패밀리에 대해 특정한 추가의 "이중 E" 및 "THW" 서열 모티프를 보유한다.

[0006]

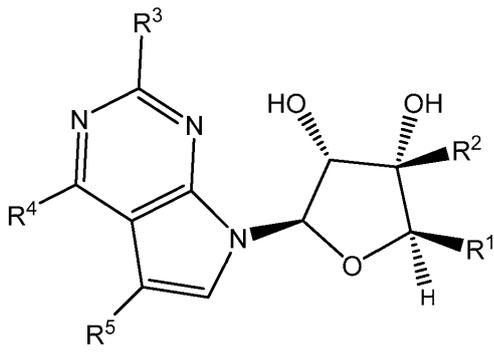
PRMT5는 BRG1 및 hBRM, Blimp1, 및 Snail을 비롯한 수많은 전사 인자 및 리프레서 복합체와 함께 기능하는 일반적인 전사 리프레서이다. 이 효소가, 프로모터에 동원되면, H3R8 및 H4R3을 대칭적으로 디메틸화시킨다. 중요하게는, H4R3 부위가 PRMT1 메틸화 (ADMA)에 대한 주요 표적이고, 일반적으로 전사 활성화 마크로 간주된다. 따라서, H4R3me2s (억제; me2s는 SDMA 변형을 나타냄) 및 H4R3me2a (활성; me2a는 ADMA 변형을 나타냄) 마크가 둘 다 생체내에서 생산된다. H3R8 및 H4R3에 대한 PRMT5의 특이성은 COPR5와의 그의 상호작용에 의해 변경될

수 있고, 이는 아마도 PRMT5 코리프레서 상태를 결정하는데 중요한 역할을 할 수 있다.

- [0007] 암에서 PRMT의 역할
- [0008] PRMT의 이상 발현이 인간 암에서 확인되었고, PRMT는 치료 표적으로 간주된다. 전립선암에서 히스톤 변형의 전체 분석은 히스톤 H4R3의 디메틸화가 등급 상승과 양의 상관관계가 있음을 나타내었고, 이들 변화는 임상 결과를 예측한다.
- [0009] PRMT5 수준은 림프성 암 세포주뿐만 아니라 외부 세포 림프종 임상 샘플의 패널에서 상승되는 것으로 밝혀진 바 있다. PRMT5는 RNA 프로세싱, 신호 전달 및 전사 조절을 비롯한 다양한 세포 과정에 수반되는 수많은 기질과 상호작용한다. PRMT5는 히스톤 H3 및 H4를 직접적으로 변형시켜 유전자 발현의 억제시킬 수 있다. PRMT5 과다 발현은 종양 억제 유전자를 직접적으로 억제함으로써 세포 성장을 자극하고 형질전환을 유도할 수 있다. 문헌 [Pal et al., Mol. Cell. Biol. 2003, 7475; Pal et al. Mol. Cell. Biol. 2004, 9630; Wang et al. Mol. Cell. Biol. 2008, 6262; Chung et al. J Biol Chem 2013, 5534]. 전사 및 번역에서 충분히 입증된 그의 종양 원성 기능뿐만 아니라, 전사 인자 MYC는 또한 림프종발생에서 필수 단계로서의 적절한 pre-메신저-RNA 스플라이싱을 보호한다. 문헌 [Koh et al. Nature 2015, 523 7558; Hsu et al. Nature 2015 525, 384].
- [0010] 암 의존성의 발견은 치료 전략을 알리고 추정 약물 표적을 확인하는 잠재력을 갖는다. 암 세포주의 포괄적 게놈 프로파일링 및 암 세포 의존성의 기능적 특징화로부터의 데이터를 통합하여, 효소 메틸티오아데노신 포스포릴라제 (MTAP)의 상실이 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 및 그의 결합 파트너 WDR77에 대한 선택적 의존성을 부여하는 것이 최근에 밝혀졌다. MTAP는 통상의 결실된 종양 억제 유전자, CDKN2A에 대한 그의 인접성으로 인해 빈번하게 상실된다. MTAP 결실을 보유한 세포는 메틸티오아데노신 (MTAP에 의해 분해된 대사물인 MTA)의 상승된 세포내 농도를 갖는다. 게다가, MTA는 PRMT5 효소적 활성을 특이적으로 억제한다. 또한, MTA 또는 소분자 PRMT5 억제제의 투여는 동일유전자 MTAP-발현 대응물과 비교하여 MTAP-결핍 암 세포주에 대한 세포 생존능의 우선적 손상을 나타낸다. 종합하면, 이들 발견은 통상의 "패신저" 게놈 변경에 의해 증대된 다수의 암 계통에 걸쳐 PRMT5가 잠재적 취약점인 것을 나타낸다.
- [0011] 혈색소병증에서의 PRMT5의 역할
- [0012] 출생시에 시작되는 태아에서 성인으로의 인간 글로빈 유전자 하위유형의 발달적 전환은 혈색소병증, b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)의 발병을 예고한다. 증대된 성인 글로빈 유전자 발현 (태아성 헤모글로빈 [HPFH] 돌연변이의 유전적 지속의 환경에서)이 지중해빈혈 및 SCD의 임상적 중증도를 현저하게 개선한다는 관찰은, 감마-글로빈 유전자 침묵을 역전시키는 치료 전략에 대한 탐색을 촉발시켰다. 성인 골수 적혈구 세포에서 유전자 전사 시작 부위에 플랭킹하는 중요 CpG 디뉴클레오티드를 마킹하는 DNA 메틸화는, 감마-유전자의 침묵에 중심이 된다. 이들 마크는, 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 PRMT5에 의한 DNA 메틸트랜스퍼라제, DNMT3A의 감마-프로모터의 동원의 결과로서 확립되는 것으로 밝혀졌다. 문헌 [Zhao et al. Nat Struct Mol Biol. 2009 16, 304]. 히스톤 H4R3의 PRMT5-매개 메틸화는 DNMT3A를 동원하고, 유전자 침묵시 히스톤과 DNA 메틸화를 커플링시킨다.
- [0013] PRMT5는 DNMT3A의 직접 결합 및 후속 DNA 메틸화에 대한 주형으로서 역할하는 억제 히스톤 마크, H4R3me2s를 유도한다. PRMT5 결합 또는 그의 효소적 활성의 손실은 CpG 디뉴클레오티드의 디메틸화 및 유전자 활성화로 이어진다. H4R3me2s 마크 및 DNA 메틸화뿐만 아니라, 감마-프로모터에 대한 PRMT5의 결합, 및 그의 효소적 활성은 감마-프로모터에 대한 다중단백질 복합체의 어셈블리에 필수적이고, 이는 소정 범위의 조정된 억제성 후성적 마크를 유도한다. 이 복합체의 파괴는 감마 유전자 발현의 재활성화로 이어진다. 이들 연구는 PRMT5 억제제를 지중해빈혈 및 SCD를 위한 표적화 요법으로 개발하기 위한 근거를 제공한다.

발명의 내용

[0014] 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:



[0015]

[0016] 여기서

[0017] R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₁-C₆알킬-NH-아릴, -C₁-C₆알킬-S-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴, 또는 -C(O)NH-아릴이고;

[0018] R²는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 -C₂-C₆알키닐이고;

[0019] R³은 H, 할로, NH₂, 또는 -C₁-C₆알킬이고;

[0020] R⁴는 H, 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -NR⁶R^{6'}, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶, 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고;

[0021] R⁵는 H, 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 또는 -C₁-C₆알킬-OH이고;

[0022] R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-OC₁-C₆알킬이거나;

[0023] 또는 R⁶ 및 R^{6'}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C₃-C₆헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0024] 화학식 I의 화합물의 입체이성질체, 및 그의 제약 염 및 용매화물이 또한 기재된다. 화학식 I의 화합물의 사용 방법, 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 개시내용은 하기 정의 및 실시예를 비롯한 하기 설명을 참조로 보다 완전하게 인지될 수 있다. 개별 측면의 문맥에서 본원에 기재된 개시된 조성물 및 방법의 특정 특징부는, 또한 단일 측면과 조합하여 제공될 수 있다. 대안적으로, 간결함을 위해 단일 측면의 문맥에서 기재된 개시된 조성물 및 방법의 다양한 특징부는, 또한 별개로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0026] 용어 "알킬"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 기 내에 1 내지 12개의 탄소 원자 ("C₁-C₁₂"), 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자 ("C₁-C₆")를 갖는 직쇄형- 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me, C₁알킬), 에틸 (Et, C₂알킬), n-프로필 (C₃알킬), 이소프로필 (C₃알킬), 부틸 (C₄알킬), 이소부틸 (C₄알킬), sec-부틸 (C₄알킬), tert-부틸 (C₄알킬), 펜틸 (C₅알킬), 이소펜틸 (C₅알킬), tert-펜틸 (C₅알킬), 헥실 (C₆알킬), 이소헥실 (C₆알킬) 등을 포함한다.

[0027] 용어 "할로"는, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 클로로, 플루오로, 브로모 또는 아이오도를 지칭한다.

- [0028] 용어 "할로알킬"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 할로겐 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 할로겐 원자는 염소, 플루오린, 브로민 및 아이오딘을 포함한다. 개시내용의 할로알킬 기의 예는 예를 들어 트리플루오로메틸 (-CF₃), 클로로메틸 (-CH₂Cl) 등을 포함한다.
- [0029] 용어 "시클로알킬"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 3 내지 10개의 탄소 원자 ("C₃-C₁₀"), 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자 ("C₃-C₆")를 갖는 시클릭-함유, 비-방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 예는 예를 들어 시클로프로필 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로프로필메틸 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 1-메틸시클로프로필 (C₄), 2-메틸시클로펜틸 (C₄), 아다만타닐 (C₁₀) 등을 포함한다.
- [0030] 용어 "헤테로시클로알킬"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 3 내지 10원 모노시클릭 또는 비시클릭, 포화 고리 구조를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기는 그 결과 안정한 구조이도록 고리의 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 적합한 헤테로시클로알킬 기의 예는 아제파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 티오모르폴리닐, 옥사제파닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페라지닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0031] 용어 "알케닐"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 기 내에 2 내지 12개의 탄소 원자 ("C₂-C₁₂"), 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자 ("C₂-C₄")를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭하고, 여기서 기는 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 알케닐 기의 예는 비닐 (-CH=CH₂; C₂알케닐) 알릴 (-CH₂-CH=CH₂; C₃알케닐), 프로페닐 (-CH=CHCH₃; C₃알케닐); 이소프로페닐 (-C(CH₃)=CH₂; C₃알케닐), 부테닐 (-CH=CHCH₂CH₃; C₄알케닐), sec-부테닐 (-C(CH₃)=CHCH₃; C₄알케닐), 이소-부테닐 (-CH=C(CH₃)₂; C₄알케닐), 2-부테닐 (-CH₂CH=CHCH₃; C₄알케닐), 펜테닐 (-CH=CHCH₂CH₂CH₃; C₅알케닐) 등을 포함한다.
- [0032] 용어 "알키닐"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 기 내에 1 내지 12개의 탄소 원자 ("C₁-C₁₂"), 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자 ("C₂-C₄")를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭하고, 여기서 기는 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. 알키닐 기의 예는 에티닐 (-C≡CH; C₂알키닐); 프로파르길 (-CH₂-C≡CH; C₃알키닐), 프로피닐 (-C≡CCH₃; C₃알키닐); 부티닐 (-C≡CCH₂CH₃; C₄알키닐), 펜티닐 (-C≡CCH₂CH₂CH₃; C₅알키닐) 등을 포함한다.
- [0033] 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭- 방향족 탄화수소 고리 구조를 지칭하고, 여기서 고리 내의 탄소 원자 중 1개 이상은 할로겐 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂) 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환된다. 또한, 용어 "아릴"은 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 고리 구조를 지칭하고, 여기서 고리 내의 탄소 원자 중 1개 이상은 할로겐 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, 알킬아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, 히드록시-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, -O-C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂) 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환된다. 할로겐 원자는 염소, 플루오린, 브로민 및 아이오딘을 포함한다. 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기는 -CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NH₂ 등을 포함한다. 알킬아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기는 -CH₂-NHCH₃ 등을 포함한다. C₁-C₃할로알킬 기는 예를 들어 -CF₃, -CH₂CF₃ 등을 포함한다. 치환된 아미노 기는 예를 들어, -NH-C(O)-NH₂를 포함한다. 히드록시-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기는 -CH₂-OH 등을 포함한다. 또한, 용어 "아릴"은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 고리 구조를 포함하고, 여기서 고리 내의 2개의 인접한 탄소 원자는 임의로 치환되어 상기 2개의 인접한 탄소 원자 및 그의 각 치환기가 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 따라서, 아릴 기는 예를 들어 2,3-디히드로벤조푸란 및 1,3-벤조디옥솔을 포함한다. 아릴 기 (치환 및 비치환)의 예는 페닐, 아미노메틸페닐, 3-(아미노메틸)페닐, 페닐우레아, 메틸클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 플루오로클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 나프틸, 플루오로페닐, 트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 플루오로-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 클로로페닐, 4-클로로페닐, 4-

클로로-2-(히드록시메틸)페닐, 2-(아미노메틸)-4-클로로페닐, 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, 디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 클로로플루오로페닐, 플루오로나프틸, 디플루오로나프틸, 클로로나프틸, 브로모나프틸, 아이오도나프틸, 메틸페닐, 에틸페닐, 4-이소프로필페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴 등을 포함한다.

[0034] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 탄소 원자뿐만 아니라 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭-방향족 고리 구조를 지칭한다. 헤테로아릴 고리는 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 모이어티는 비치환되거나, 또는 고리 내의 탄소 원자의 1개 이상이 할로겐 원자; 아미노 기; $-C_1-C_6$ 시클로알킬 기, $-O-C_1-C_3$ 알킬 기 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 기로 치환된 아미노 기를 비롯한 치환된 아미노 기; 또는 $-C_1-C_3$ 알킬 기로 치환될 수 있다. 할로겐 원자는 염소, 플루오린, 브로민 및 아이오딘을 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 푸릴, 티오펜릴 (티에닐), 옥사졸릴, 이미다졸릴, 퓨라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라닐, 푸라자닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 인돌-6-일, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일, 2-아미노퀴놀린-7-일, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 치환된 이미다조[1,2-a]피리디닐, 3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 탄소 원자의 범위가 본원에 사용되는 경우, 예를 들어, C_1-C_6 의 모든 범위, 뿐만 아니라 탄소 원자의 개별적 숫자도 포괄된다. 예를 들어, " C_1-C_3 "은 C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_3 , C_1 , C_2 , 및 C_3 을 포함한다.

[0036] 용어 " C_1-C_6 알킬"은, 단독으로 또는 치환기의 일부로 사용된 경우, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 지방족 링커를 지칭하고, 예를 들어 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, 및 $-C(CH_3)_2-$ 를 포함한다. 용어 " $-C_0$ 알킬-"는 결합을 지칭한다. 일부 측면에서, C_1-C_6 알킬은 $-OH$, $-NH_2$, 또는 할로 (예를 들어, $-F$, $-Cl$, $-Br$ 이며, 바람직하게는 $-F$ 임) 치환기로 치환될 수 있다.

[0037] "제약상 허용되는"은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국이 아닌 국가에서의 해당 기관에 의해 승인되거나 또는 승인가능한 것, 또는 동물, 예를 들어 인간에서 사용하기 위한 것으로 미국 약전 또는 다른 일반적인 공인된 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0038] "제약상 허용되는 염"은, 제약상 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 개시내용의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비-독성이고, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 특히, 이러한 염은, (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 묶은산 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되는 경우에 형성되는 염; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과의 배위물을 포함한다. 염은, 오직 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에는, 비독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트라이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다.

[0039] "제약상 허용되는 부형제"는 제약 조성물에 첨가되거나 또는 달리 작용제의 투여를 용이하게 하기 위한 비히클, 담체 또는 희석제로서 사용되고 그와 상용성인, 비-독성이고, 생물학적으로 견딜 수 있고, 달리 대상체에게 투여하는데 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당 및 다양한 유형의 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0040] "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자를 갖는 화학식 I의 화합물의 물리적 회합을 지칭한다.

[0041] "대상체"은 인간을 포함한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

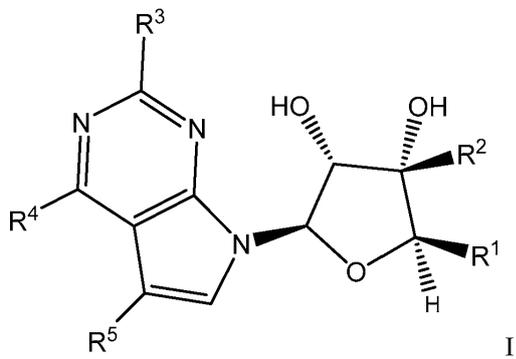
[0042] 임의의 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 "치료"는, 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애를 호전시키는 것 (즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 1종의 발생을 정지 또는 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 따라 식별되지 않을 수 있는 적어도 1종의 신체적 파라미터를 호전시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다로 조정하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0043] "본 개시내용의 화합물" 및 등가의 표현은 본원에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 그의 아속을 포괄하는 것으로 의도되며, 이 표현은 화학식 I의 화합물의 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체) 및 구조 이성질체 (예를 들어, 호변이성질체), 뿐만 아니라 문맥상 허용되는 경우에 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에서 천연 존재비보다 더 큰 동위원소의 비율을 함유하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화합물의 "동위원소 변형체"는 방사성표지될 수 있는데, 즉 1개 이상의 비-방사성 동위원소를 함유하거나, 또는 비-방사성 동위원소 예컨대 예를 들어, 중수소 (²H 또는 D), 탄소-13 (¹³C), 질소-15 (¹⁵N) 등으로 표지될 수 있다. 이러한 동위원소 치환이 이루어진 화합물에서, 하기 원자는 존재하는 경우에, 예를 들어 임의의 수소는 ²H/D일 수 있거나, 임의의 탄소는 ¹³C일 수 있거나, 또는 임의의 질소는 ¹⁵N일 수 있도록 달라질 수 있고, 이러한 원자의 존재 및 배치는 관련 기술분야의 통상의 기술 내에서 결정될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0045] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열에서 상이한 이성질체는 "입체이성질체", 예를 들어, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 회전장애이성질체를 지칭한다. 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 이러한 화합물은 각 비대칭 중심에서의 개별 (R)- 또는 (S)-입체이성질체 또는 그 혼합물로서 생산될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정한 화합물의 기재 또는 명명은 모든 입체이성질체 및 그의 혼합물, 라세미 또는 기타를 포함하도록 의도된다. 1개 초과인 키랄 중심이 구조에 존재하나, 그 중심에 대한 어떠한 특정한 입체화학이 존재하지 않는 경우, 둘 다의 거울상이성질체는 개별적으로 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 그 구조에 포함된다. 1개 초과인 키랄 중심이 구조에 존재하나, 그 중심에 대한 어떠한 특정한 입체화학이 존재하지 않는 경우, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 개별적으로 또는 혼합물로서 그 구조에 포함된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리에 대한 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0046] 개시내용은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



[0047]

[0048] 개시내용에 따르면, 화학식 I에서의 R¹은 R¹ -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₁-C₆알킬-NH-아릴, -C₁-C₆알킬-S-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이다. 일부 측면에서, R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알

크-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아틸, -C₁-C₆알킬-O-아틸, -C₁-C₆알킬-NH-아틸, -C₁-C₆알킬-S-아틸, -C₀-C₆알킬-헤테로아틸, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아틸, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아틸, -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아틸, 또는 -C(O)NH-아틸이다.

[0049] 일부 측면에서, R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, 예를 들어, -C₀알킬-C₁알킬, -C₁알킬-C₁알킬, -C₂알킬-C₁알킬, -C₃알킬-C₁알킬, -C₄알킬-C₁알킬, -C₅알킬-C₁알킬, -C₆알킬-C₁알킬, -C₀알킬-C₂알킬, -C₁알킬-C₂알킬, -C₂알킬-C₂알킬, -C₃알킬-C₂알킬, -C₄알킬-C₂알킬, -C₅알킬-C₂알킬, -C₆알킬-C₂알킬, -C₀알킬-C₃알킬, -C₁알킬-C₃알킬, -C₂알킬-C₃알킬, -C₃알킬-C₃알킬, -C₄알킬-C₃알킬, -C₅알킬-C₃알킬, -C₆알킬-C₃알킬, -C₀알킬-C₄알킬, -C₁알킬-C₄알킬, -C₂알킬-C₄알킬, -C₃알킬-C₄알킬, -C₄알킬-C₄알킬, -C₅알킬-C₄알킬, -C₆알킬-C₄알킬, -C₀알킬-C₅알킬, -C₁알킬-C₅알킬, -C₂알킬-C₅알킬, -C₃알킬-C₅알킬, -C₄알킬-C₅알킬, -C₅알킬-C₅알킬, -C₆알킬-C₅알킬, -C₀알킬-C₆알킬, -C₁알킬-C₆알킬, -C₂알킬-C₆알킬, -C₃알킬-C₆알킬, -C₄알킬-C₆알킬, -C₅알킬-C₆알킬, -C₆알킬-C₆알킬, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, -CH(OH)-C₁-C₆알킬 (예를 들어, -CH(OH)-메틸, -CH(OH)-에틸, -CH(OH)-프로필, -CH(OH)-이소프로필, -CH(OH)-펜틸, -CH(OH)-부틸 등), -CH(F)-C₁-C₆알킬, -CH(NH₂)-C₁-C₆알킬, -CH(Me)-C₁-C₆알킬, -C(Me)(OH)-C₁-C₆알킬 등이다.

[0050] 다른 측면에서, R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, 예를 들어, -C₀알킬-C₁할로알킬, -C₁알킬-C₁할로알킬, -C₂알킬-C₁할로알킬, -C₃알킬-C₁할로알킬, -C₄알킬-C₁할로알킬, -C₅알킬-C₁할로알킬, -C₆알킬-C₁할로알킬, -C₀알킬-C₂할로알킬, -C₁알킬-C₂할로알킬, -C₂알킬-C₂할로알킬, -C₃알킬-C₂할로알킬, -C₄알킬-C₂할로알킬, -C₅알킬-C₂할로알킬, -C₆알킬-C₂할로알킬, -C₀알킬-C₃할로알킬, -C₁알킬-C₃할로알킬, -C₂알킬-C₃할로알킬, -C₃알킬-C₃할로알킬, -C₄알킬-C₃할로알킬, -C₅알킬-C₃할로알킬, -C₆알킬-C₃할로알킬, -C₀알킬-C₄할로알킬, -C₁알킬-C₄할로알킬, -C₂알킬-C₄할로알킬, -C₃알킬-C₄할로알킬, -C₄알킬-C₄할로알킬, -C₅알킬-C₄할로알킬, -C₆알킬-C₄할로알킬, -C₀알킬-C₅할로알킬, -C₁알킬-C₅할로알킬, -C₂알킬-C₅할로알킬, -C₃알킬-C₅할로알킬, -C₄알킬-C₅할로알킬, -C₅알킬-C₅할로알킬, -C₆알킬-C₅할로알킬, -C₀알킬-C₆할로알킬, -C₁알킬-C₆할로알킬, -C₂알킬-C₆할로알킬, -C₃알킬-C₆할로알킬, -C₄알킬-C₆할로알킬, -C₅알킬-C₆할로알킬, -C₆알킬-C₆할로알킬, 플루오로메틸, 플루오로에틸, 플루오로프로필, 플루오로부틸, 플루오로펜틸, 클로로메틸, 클로로에틸, 클로로프로필, 클로로부틸, 클로로펜틸, 브로모메틸, 브로모에틸, 브로모프로필, 브로모부틸, 브로모펜틸, 아이오도메틸, 아이오도에틸, 아이오도프로필, 아이오도부틸, 아이오도펜틸, -CH(OH)-C₁-C₆ 할로알킬 (예를 들어, -CH(OH)-플루오로메틸, -CH(OH)-플루오로에틸, -CH(OH)-플루오로프로필, -CH(OH)-플루오로이소프로필, -CH(OH)-플루오로펜틸, -CH(OH)-플루오로부틸), -CH(F)-C₁-C₆할로알킬, -CH(NH₂)-C₁-C₆ 할로알킬, -CH(Me)-C₁-C₆ 할로알킬, -C(Me)(OH)-C₁-C₆ 할로알킬 등이다. 따라서, 일부 측면에서, R¹은 클로로메틸 (즉, -CH₂-Cl)이다.

[0051] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, 예를 들어, -C₁알킬-O-C₁알킬, -C₂알킬-O-C₁알킬, -C₃알킬-O-C₁알킬, -C₄알킬-O-C₁알킬, -C₅알킬-O-C₁알킬, -C₆알킬-O-C₁알킬, -C₁알킬-O-C₂알킬, -C₂알킬-O-C₂알킬, -C₃알킬-O-C₂알킬, -C₄알킬-O-C₂알킬, -C₅알킬-O-C₂알킬, -C₆알킬-O-C₂알킬, -C₁알킬-O-C₃알킬, -C₂알킬-O-C₃알킬, -C₃알킬-O-C₃알킬, -C₄알킬-O-C₃알킬, -C₅알킬-O-C₃알킬, -C₆알킬-O-C₃알킬, -C₁알킬-O-C₄알킬, -C₂알킬-O-C₄알킬, -C₃알킬-O-C₄알킬, -C₄알킬-O-C₄알킬, -C₅알킬-O-C₄알킬, -C₆알킬-O-C₄알킬, -C₁알킬-O-C₅알킬, -C₂알킬-O-C₅알킬, -C₃알킬-O-C₅알킬, -C₄알킬-O-C₅알킬, -C₅알킬-O-C₅알킬, -C₆알킬-O-C₅알킬, -C₁알킬-O-C₆알킬, -C₂알킬-O-C₆알킬, -C₃알킬-O-C₆알킬, -C₄알킬-O-C₆알킬, -C₅알킬-O-C₆알킬, 또는 -C₆알킬-O-C₆알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-O-CH₃이다.

[0052] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, 예를 들어, -C₁알킬-S-C₁알킬, -C₂알킬-S-C₁알킬,

-C₃알크-S-C₁알킬, -C₄알크-S-C₁알킬, -C₅알크-S-C₁알킬, -C₆알크-S-C₁알킬, -C₁알크-S-C₂알킬, -C₂알크-S-C₂알킬, -C₃알크-S-C₂알킬, -C₄알크-S-C₂알킬, -C₅알크-S-C₂알킬, -C₆알크-S-C₂알킬, -C₁알크-S-C₃알킬, -C₂알크-S-C₃알킬, -C₃알크-S-C₃알킬, -C₄알크-S-C₃알킬, -C₅알크-S-C₃알킬, -C₆알크-S-C₃알킬, -C₁알크-S-C₄알킬, -C₂알크-S-C₄알킬, -C₃알크-S-C₄알킬, -C₄알크-S-C₄알킬, -C₅알크-S-C₄알킬, -C₆알크-S-C₄알킬, -C₁알크-S-C₅알킬, -C₂알크-S-C₅알킬, -C₃알크-S-C₅알킬, -C₄알크-S-C₅알킬, -C₅알크-S-C₅알킬, -C₆알크-S-C₅알킬, -C₁알크-S-C₆알킬, -C₂알크-S-C₆알킬, -C₃알크-S-C₆알킬, -C₄알크-S-C₆알킬, -C₅알크-S-C₆알킬, 또는 -C₆알크-S-C₆알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-S-CH₃이다.

[0053] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, 예를 들어, -C₁알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, -C₂알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, -C₃알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, -C₄알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, -C₅알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, -C₆알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H, -C₁-C₆알크-S-C₁알크-CO₂H, -C₁-C₆알크-S-C₂알크-CO₂H, -C₁-C₆알크-S-C₃알크-CO₂H, -C₁-C₆알크-S-C₄알크-CO₂H, -C₁-C₆알크-S-C₅알크-CO₂H, -C₁-C₆알크-S-C₆알크-CO₂H 등이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-S-CH₂CH₂CH(NH₂)-CO₂H이다.

[0054] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴, 예를 들어, -C₁알크-아릴, -C₂알크-아릴, -C₃알크-아릴, -C₄알크-아릴, -C₅알크-아릴, -C₆알크-아릴, -CH₂아릴, -CH(OH)-아릴, -CH(F)-아릴, -CH(NH₂)-아릴, -CH(Me)-아릴, -C(Me)(OH)-아릴 등이다.

[0055] R¹은 -C₁-C₆알크-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭-방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로젠 원자, -C₁-C₃ 알킬기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬기, C₁-C₃할로알킬기, 아미노기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노기로 임의로 치환된다.

[0056] R¹은 -C₁-C₆알크-아릴인 다른 실시양태에서, -아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭-방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로젠 원자, -C₁-C₃ 알킬기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬기, 알킬아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬기, 히드록시-치환된 -C₁-C₃ 알킬기, C₁-C₃할로알킬기, -O-C₁-C₃할로알킬기, 아미노기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노기로 임의로 치환된다.

[0057] R¹은 -C₁-C₆알크-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, 4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, 4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸, 4-이소프로필페닐, 또는 -3-클로로-4-플루오로페닐이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-디플루오로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-4-클로로페닐, -CH₂-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH₂-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), -CH₂-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐), -CH₂-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH₂-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일메틸, -CH₂-4-이소프로필페닐, -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(OH)-4-이소프로필페닐, -CH(F)-4-클로로페닐, -CH(F)-4-클로로-2-(히

트록시메틸)페닐, -CH(F)-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -CH(F)-4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -CH(F)-3,4-디클로로페닐, -CH(F)-3,4-디플루오로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(F)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(F)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(F)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(F)-4-이소프로필페닐, -CH(NH₂)-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH(NH₂)-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -CH(NH₂)-4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -CH(NH₂)-3,4-디클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(NH₂)-4-이소프로필페닐, -CH(Me)-4-클로로페닐, -CH(Me)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH(Me)-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -CH(Me)-4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -CH(Me)-3,4-디클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디플루오로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(Me)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(Me)-4-이소프로필페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-이소프로필페닐, 또는 -C(Me)(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일이다.

[0058]

R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸, 또는 -3-클로로-4-플루오로페닐이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-디플루오로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-4-클로로페닐, -CH₂-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일메틸, -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(F)-4-클로로페닐, -CH(F)-3,4-디클로로페닐, -CH(F)-3,4-디플루오로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(F)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(F)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(NH₂)-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(Me)-4-클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디플루오로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 또는 -C(Me)(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일이다.

[0059]

R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴인 다른 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 또는 -3-클로로-4-플루오로페닐이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-디플루오로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-4-클로로페닐, -CH₂-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-

3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-4-클로로페닐, -CH(F)-3,4-디클로로페닐, -CH(F)-3,4-디플루오로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(F)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(F)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-4-클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디플루오로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, 또는 -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐이다.

[0060]

일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알킬-0-아릴, 예를 들어, -C₁알킬-0-아릴, -C₂알킬-0-아릴, -C₃알킬-0-아릴, -C₄알킬-0-아릴, -C₅알킬-0-아릴, -C₆알킬-0-아릴, -CH₂-0-아릴 등이다. R¹은 -C₁-C₆알킬-0-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -3-클로로-4-플루오로페닐, -페닐, -3-(아미노메틸)페닐, 3-(우레아)페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 디플루오로페닐, 클로로페닐, 4-클로로페닐, 디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 또는 클로로플루오로페닐이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-0-페닐, -CH₂-0-디플루오로페닐, -CH₂-0-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-0-4-클로로페닐, -CH₂-0-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-0-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-0-디클로로페닐, -CH₂-0-3,4-디클로로페닐, -CH₂-0-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-0-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-0-3-(아미노메틸)페닐, -CH₂-0-3-(우레아)페닐이다. R¹은 -C₁-C₆알킬-0-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -4-트리플루오로메틸페닐, -4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 또는 -4-이소프로필페닐이다.

[0061]

일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알킬-NH-아릴, 예를 들어, -C₁알킬-NH-아릴, -C₂알킬-NH-아릴, -C₃알킬-NH-아릴, -C₄알킬-NH-아릴, -C₅알킬-NH-아릴, -C₆알킬-NH-아릴, -CH₂-NH-아릴 등이다. R¹은 -C₁-C₆알킬-NH-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -3-클로로-4-플루오로페닐, -페닐, -3-(아미노메틸)페닐, 3-(우레아)페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 디플루오로페닐, 클로로페닐, 4-클로로페닐, 디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 클로로플루오로페닐이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-NH-디플루오로페닐, -CH₂-NH-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-NH-4-클로로페닐, -CH₂-NH-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-NH-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-NH-디클로로페닐, -CH₂-NH-3,4-디클로로페닐, -CH₂-NH-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-NH-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-NH-3-(아미노메틸)페닐, -CH₂-NH-3-(우레아)페닐이다. R¹은 -C₁-C₆알킬-NH-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -4-트리플루오로메틸페닐, -4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -4-이소프로필페닐이다.

[0062]

일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알킬-S-아릴, 예를 들어, -C₁알킬-S-아릴, -C₂알킬-S-아릴, -C₃알킬-S-아릴, -C₄알킬-S-아릴, -C₅알킬-S-아릴, -C₆알킬-S-아릴, -CH₂-S-아릴 등이다. R¹은 -C₁-C₆알킬-S-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -3-클로로-4-플루오로페닐, -페닐, -3-(아미노메틸)페닐,

3-(우레아)페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 디플루오로페닐, 클로로페닐, 4-클로로페닐, 디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 클로로플루오로페닐이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-S-디플루오로페닐, -CH₂-S-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-S-4-클로로페닐, -CH₂-S-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-S-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-S-디클로로페닐, -CH₂-S-3,4-디클로로페닐, -CH₂-S-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-S-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-S-3-(아미노메틸)페닐, -CH₂-S-3-(우레아)페닐이다. R¹은 -C₁-C₆알크-S-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴 -4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -4-트리플루오로메틸페닐, -4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 또는 -4-이소프로필페닐이다.

[0063] 일부 측면에서, R¹은 -C₀-C₆알크-헤테로아릴, 예를 들어, -C₀알크-헤테로아릴, -C₁알크-헤테로아릴, -C₂알크-헤테로아릴, -C₃알크-헤테로아릴, -C₄알크-헤테로아릴, -C₅알크-헤테로아릴, 및 -C₆알크-헤테로아릴이다. R¹은 -C₀-C₆알크-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸 (즉, -CH₂CH₂-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), 2-(2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, (인돌-6-일)에틸, 또는 (인다졸-6-일)에틸이다. R¹은 -C₀-C₆알크-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일이고, R¹은 (3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)에틸이다.

[0064] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴, 예를 들어, -C₁알크-O-헤테로아릴, -C₂알크-O-헤테로아릴, -C₃알크-O-헤테로아릴, -C₄알크-O-헤테로아릴, -C₅알크-O-헤테로아릴, 및 -C₆알크-O-헤테로아릴이다. R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 퀴놀린-7-일, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일, 3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, (2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인다졸-6-일)옥시)메틸, 또는 ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시)메틸이다.

[0065] R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 퀴놀린-7-일, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸 또는 ((인다졸-6-일)옥시)메틸이다.

[0066] R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴인 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일,

2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)옥시)메틸이다.

[0067] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알크-S-헤테로아릴, 예를 들어, -C₁알크-S-헤테로아릴, -C₂알크-S-헤테로아릴, -C₃알크-S-헤테로아릴, -C₄알크-S-헤테로아릴, -C₅알크-S-헤테로아릴, 및 -C₆알크-S-헤테로아릴이다. R¹은 -C₁-C₆알크-S-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)티오)메틸 (즉, -CH₂-S-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((인돌-6-일) 티오)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)티오)메틸이다. R¹은 -C₁-C₆알크-S-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일이고, R¹은 ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)티오)메틸이다.

[0068] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알크-NH-헤테로아릴, 예를 들어, -C₁알크-NH-헤테로아릴, -C₂알크-NH-헤테로아릴, -C₃알크-NH-헤테로아릴, -C₄알크-NH-헤테로아릴, -C₅알크-NH-헤테로아릴, 및 -C₆알크-NH-헤테로아릴이다. R¹은 -C₁-C₆알크-NH-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)아미노)메틸 (즉, -CH₂-NH-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((인돌-6-일) 아미노)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)아미노)메틸이다. R¹은 -C₁-C₆알크-NH-헤테로아릴인 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R¹은 ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)아미노)메틸이다.

[0069] 일부 측면에서, R¹은 -C(O)-NH-아릴이다. R¹은 -C(O)-NH-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 또는 -3-클로로-4-플루오로페닐, -페닐, -3-(아미노메틸)페닐, 3-(우레아)페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 디플루오로페닐, 클로로페닐, 4-클로로페닐, 디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 클로로플루오로페닐, 또는 벤조[d][1,3]디옥사졸이다. R¹은 -C(O)-NH-아릴인 일부 실시양태에서, -아릴은 -4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐, -4-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -4-이소프로필페닐, 또는 -4-(트리플루오로메톡시)페닐이다.

[0070] 일부 측면에서, R¹은 -C₁-C₆알크-S(O)아릴, 예를 들어, -C₁알크-S(O)아릴, -C₂알크-S(O)아릴, -C₃알크-S(O)아릴, -C₄알크-S(O)아릴, -C₅알크-S(O)아릴, 및 -C₆알크-S(O)아릴이고, 여기서 아릴은 페닐, 나프틸, 플루오로페닐, 디플루오로페닐, 플루오로나프틸, 클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 메틸페닐 등이다.

- [0071] 일부 측면에서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S(O)₂아릴, 예를 들어, $-C_1$ 알크-S(O)₂아릴, $-C_2$ 알크-S(O)₂아릴, $-C_3$ 알크-S(O)₂아릴, $-C_4$ 알크-S(O)₂아릴, $-C_5$ 알크-S(O)₂아릴, 및 $-C_6$ 알크-S(O)₂아릴이고, 여기서 아릴은 페닐, 나프틸, 플루오로페닐, 디플루오로페닐, 플루오로나프틸, 클로로페닐, 브로모페닐, 아이오도페닐, 메틸페닐 등이다.
- [0072] 일부 측면에서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S(O)헤테로아릴, 예를 들어, $-C_1$ 알크-S(O)헤테로아릴, $-C_2$ 알크-S(O)헤테로아릴, $-C_3$ 알크-S(O)헤테로아릴, $-C_4$ 알크-S(O)헤테로아릴, $-C_5$ 알크-S(O) 헤테로아릴, 및 $-C_6$ 알크-S(O)헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다.
- [0073] 일부 측면에서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S(O)₂헤테로아릴, 예를 들어, $-C_1$ 알크-S(O)₂헤테로아릴, $-C_2$ 알크-S(O)₂헤테로아릴, $-C_3$ 알크-S(O)₂헤테로아릴, $-C_4$ 알크-S(O)₂헤테로아릴, $-C_5$ 알크-S(O)₂헤테로아릴, 및 $-C_6$ 알크-S(O)₂헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 인돌릴, 인돌-6-일, 인다졸릴, 인다졸-6-일, 퀴놀리닐, 아미노퀴놀리닐, 아미노할로퀴놀리닐, 2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일, 2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일, 2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일, 2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일, 또는 2-아미노퀴놀린-7-일이다.
- [0074] 본 개시내용의 화합물에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_6$ 알키닐이다.
- [0075] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_6$ 알키닐이다.
- [0076] 일부 측면에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 등이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다.
- [0077] 다른 측면에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬, 예를 들어, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 이다.
- [0078] 일부 측면에서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 $-C_2-C_4$ 알케닐, 예를 들어, 비닐, 알릴 등이다.
- [0079] 다른 측면에서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 $-C_2-C_4$ 알키닐, 예를 들어, 에티닐, 프로파르길 등이다.
- [0080] 본 개시내용의 화합물에서, R^3 은 H, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 NH_2 이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다. 다른 실시양태에서, R^3 은 할로, 예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I이다. 다른 실시양태에서, R^3 은 $-C_1-C_6$ 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 등이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸 (Me)이다. 다른 실시양태에서, R^3 은 NH_2 이다. 가장 바람직한 실시양태에서, R^3 은 H이다.
- [0081] 본 개시내용의 화합물에서, R^4 는 H, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬, $-NR^6R^{6'}$, $-NHCONR^6R^{6'}$, $NHC(S)NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$, 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬, $-NR^6R^{6'}$, $-NHCONR^6R^{6'}$, $NHC(S)NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$, 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이다.
- [0082] 일부 측면에서, R^4 는 H이다.
- [0083] 일부 측면에서, R^4 는 할로, 예를 들어 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 클로로이다.
- [0084] 일부 측면에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸,

t-부틸, 펜틸 등이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 메틸이다.

[0085] 일부 측면에서, R⁴는 -C₁-C₆알코-O-C₁-C₆알킬, 예를 들어, -C₁-C₆알코-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₃알코-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₄알코-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₃알코-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₂알코-O-C₁-C₆알킬, -C₁알코-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알코-O-C₁-C₅알킬, -C₁-C₆알코-O-C₁-C₄알킬, -C₁-C₆알코-O-C₁-C₃알킬, -C₁-C₆알코-O-C₁-C₂알킬, 또는 -C₁-C₆알코-O-C₁알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₂CH₂-O-CH₃이다.

[0086] 일부 측면에서, R⁴는 -NR⁶R^{6'}이다. 따라서, R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 H인 일부 실시양태에서, R⁴는 -NH₂이다. R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 메틸인 일부 실시양태에서, R⁴는 -N(CH₃)₂이다. R⁶은 H이고 R^{6'}는 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NH(CH₃)이다.

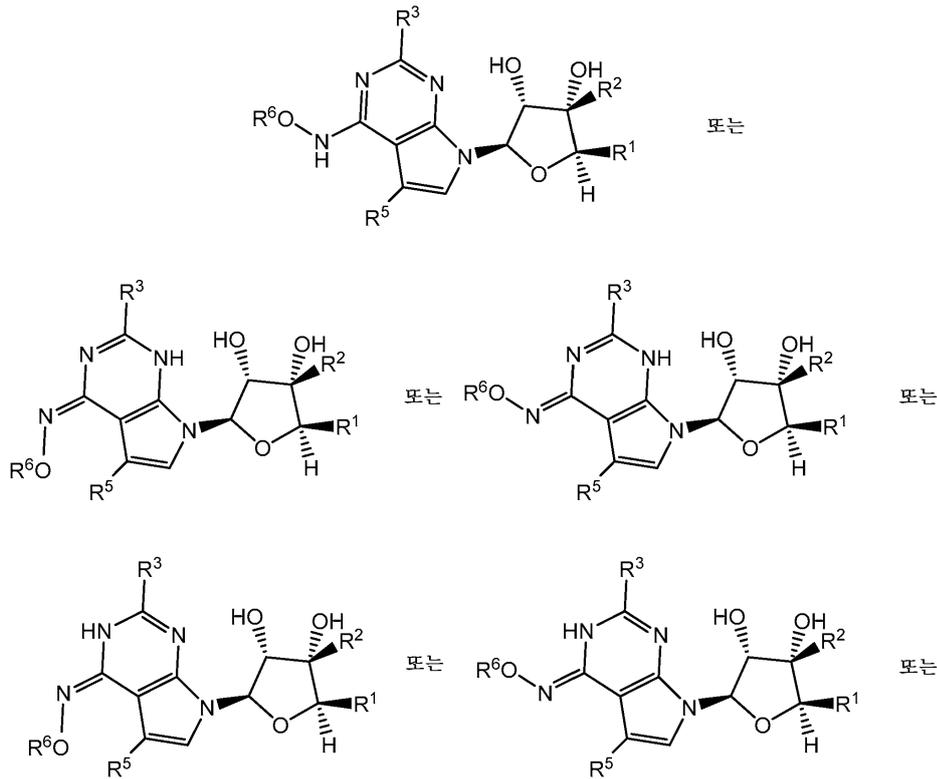
[0087] 일부 측면에서, R⁴는 -NHCONR⁶R^{6'}이다. 따라서, R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 H인 일부 실시양태에서, R⁴는 -NHCONH₂이다. R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NHCON(CH₃)₂이다. R⁶은 H이고 R^{6'}는 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NHCONHCH₃이다.

[0088] 일부 측면에서, R⁴는 NHC(S)NR⁶R^{6'}이다. 따라서, R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 H인 일부 실시양태에서, R⁴는 -NHC(S)NH₂이다. R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NHC(S)N(CH₃)₂이다. R⁶은 H이고 R^{6'}는 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NHC(S)NHCH₃이다.

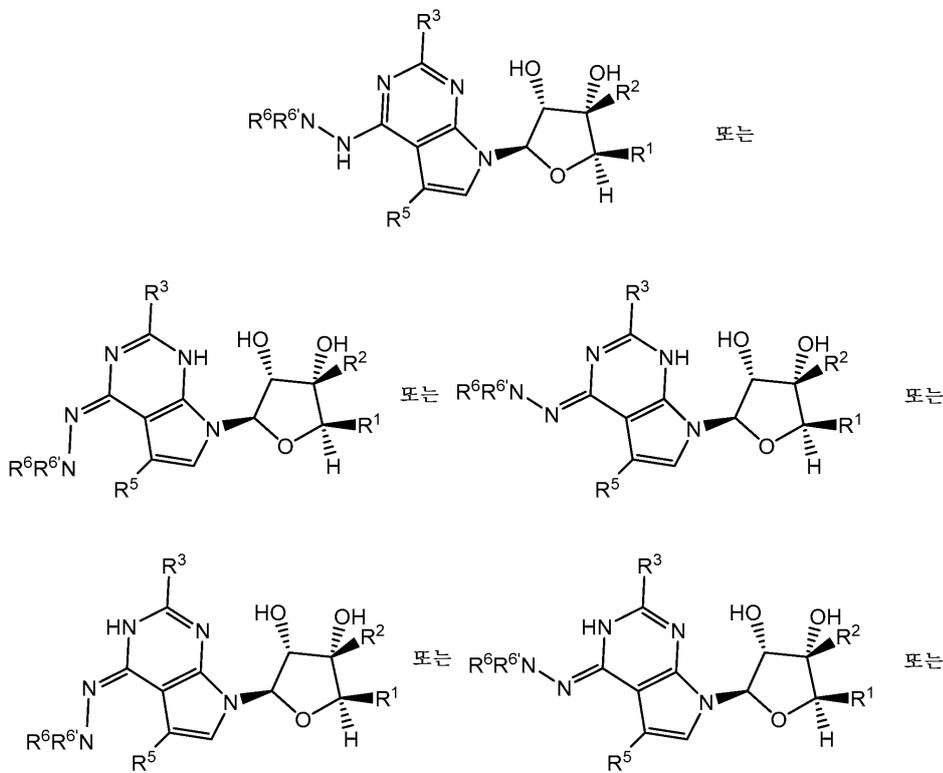
[0089] 일부 측면에서, R⁴는 -NH-O-R⁶이다. R⁶은 C₁-C₆알킬인 일부 실시양태에서, 예를 들어, 메틸이고, R⁴는 -NH-OCH₃이다. R⁶은 에틸인 일부 실시양태에서, R⁴는 -NH-OCH₂CH₃이다. R⁶은 H인 일부 실시양태에서, R⁴는 -NH-OH이다.

[0090] 일부 측면에서, R⁴는 -NH-NR⁶R^{6'}이다. R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 H인 일부 실시양태에서, R⁴는 -NH-NH₂이다. R⁶ 및 R^{6'}는 둘 다 C₁-C₆알킬, 예를 들어, 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NH-N(CH₃)₂이다. R⁶은 H이고 R^{6'}는 C₁-C₆알킬, 예를 들어, 메틸인 실시양태에서, R⁴는 -NH-NHCH₃이다.

[0091] R⁴가 -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}인 경우에, 화학식 I의 화합물이 엑소시클릭 탄소-질소 이중 결합에서 (E)- 또는 (Z)- 기하구조를 갖는 호변이성질체로서 존재할 수 있는 것이 명백할 것이다. 본원에 기재되고 청구된 화학식 I의 화합물은 모든 이러한 호변이성질체 및 기하 이성질체를 포괄하는 것을 의미한다. 특정한 호변이성질체 또는 기하 이성질체의 도시는 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, R⁴가 -NH-O-R⁶인 경우에, 화학식 I의 화합물은 하기 등가적 구조 중 임의의 것으로 나타내어질 수 있다:



[0093] 유사하게는, R⁴가 -NH-NR⁶R^{6'} 인 경우에, 화학식 I의 화합물은 하기 등가적 구조 중 임의의 것으로 나타내어질 수 있다:



[0095] 본 개시내용의 화합물에서, R⁵는 H, 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 또는 -C₁-C₆알크-OH이다. 일부 측면에서, R⁵는 H이다.

[0096] 다른 측면에서, R⁵는 할로, 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 일부 실시양태에서, R⁵

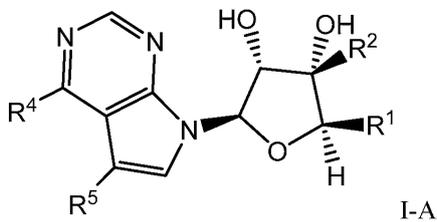
는 플루오로이다.

- [0097] 일부 측면에서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 등이다. 다른 측면에서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 $-C_2-C_4$ 알케닐, 예를 들어, 비닐, 알릴 등이다. 다른 측면에서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 $-C_2-C_4$ 알키닐, 예를 들어, 에티닐, 프로프라길 등이다.
- [0098] 다른 측면에서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬, 예를 들어, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-CF_3$ 이다.
- [0099] 일부 측면에서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알크-OH, 예를 들어, $-C_1-C_6$ 알크-OH, $-C_1-C_5$ 알크-OH, $-C_1-C_4$ 알크-OH, $-C_1-C_3$ 알크-OH, $-C_1-C_2$ 알크-OH, 또는 $-C_1$ 알크-OH이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-CH_2OH$ 이다.
- [0100] 본 개시내용의 화합물에서, R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 등), 또는 $-C_1-C_6$ 알크- OC_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알크- OC_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알크- OC_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알크- OC_1-C_6 알킬, C_1-C_3 알크- OC_1-C_6 알킬, C_1-C_2 알크- OC_1-C_6 알킬, C_1 알크- OC_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알크- OC_1-C_5 알킬, C_1-C_6 알크- OC_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알크- OC_1-C_3 알킬, C_1-C_6 알크- OC_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_6 알크- OC_1 알킬)이다.
- [0101] 일부 실시양태에서, R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, $R^{6'}$ 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0102] 일부 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 H이다.
- [0103] 다른 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R^6 은 메틸이고 $R^{6'}$ 는 메틸이다.
- [0104] 일부 측면에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬이고 $R^{6'}$ 는 H이다. 따라서, 일부 실시양태에서, R^6 은 메틸이고 $R^{6'}$ 는 H이다.
- [0105] 다른 측면에서, R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알크- OC_1-C_6 알킬이다.
- [0106] 다른 측면에서, R^6 은 $-C_1-C_6$ 알크- OC_1-C_6 알킬이고 $R^{6'}$ 는 H이다.
- [0107] 개시내용의 일부 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C_2-C_6 헤테로시클로알킬 고리, 예를 들어, 아제파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 옥사제파닐, 피페라지닐 등을 형성한다. 일부 바람직한 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C_3-C_6 헤테로시클로알킬 고리, 예를 들어, 아제파닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 옥사제파닐, 피페라지닐 등을 형성한다.
- [0108] 바람직한 실시양태는, R^1 은 $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-S-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$, $-CH(OH)-4$ -클로로페닐, $-CH(OH)-3,4$ -디클로로페닐, $-CH(OH)-3,4$ -디플루오로페닐, $-CH(OH)-3$ -플루오로- 4 -클로로페닐, $-CH(OH)-3$ -클로로- 4 -플루오로페닐, $-CH(OH)-3$ -메틸- 4 -클로로페닐, $-CH(OH)-3$ -플루오로- 4 -트리플루오로메틸페닐, $-CH(F)-4$ -클로로페닐, $-CH(F)-3,4$ -디클로로페닐, $-CH(F)-3,4$ -디플루오로페닐, $-CH(F)-3$ -플루오로- 4 -클로로페닐, $-CH(F)-3$ -클로로- 4 -플루오로페닐, $-CH(F)-3$ -메틸- 4 -클로로페닐, $-CH(F)-3$ -플루오로- 4 -트리플루오로메틸페닐, $-C(Me)(OH)-4$ -클로로페닐, $-C(Me)(OH)-3,4$ -디클로로페닐, $-C(Me)(OH)-3,4$ -디플루오로페닐, $-C(Me)(OH)-3$ -플루오로- 4 -클로로페닐, $-C(Me)(OH)-3$ -클로로- 4 -플루오로페닐, $-C(Me)(OH)-3$ -메틸- 4 -클로로페닐, $-C(Me)(OH)-3$ -플루오로- 4 -트리플루오로메틸페닐, $-CH_2-O$ -페닐, $-CH_2-O$ -디플루오로페닐, $-CH_2-O-3,4$ -디플루오로페닐, $-CH_2-O-4$ -클로로페닐,

-CH₂-O-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-O-디클로로페닐, -CH₂-O-3,4-디클로로페닐, -CH₂-O-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-O-3-(아미노메틸)페닐, -CH₂-O-3-(우레아)페닐, ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일)옥시)메틸, ((인다졸-6-일)옥시)메틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸인 것이다. 다른 바람직한 실시양태는, R¹은 ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일), -CH(OH)-4-이소프로필페닐, -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-(4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐), -CH₂-(4-클로로-2-(아미노메틸)페닐), 또는 -CH₂-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐)인 것이다.

[0109] 바람직한 실시양태는, R²는 메틸인 것이다.

[0110] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I-A의 화합물에 관한 것이다:



[0111]

[0112] 여기서 R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이고; R²는 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 또는 비닐이고; R⁴는 할로, C₁-C₆알킬, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'} 이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화학식 I-A의 화합물은, R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이고; R²는 메틸, 에틸, 또는 비닐이고; R⁴는 할로, C₁-C₆알킬, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'} 이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

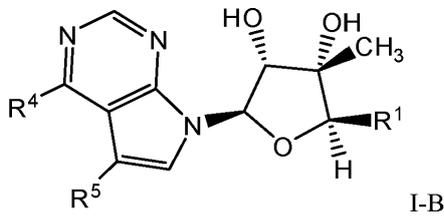
[0114] 일부 실시양태에서, 화학식 I-A의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴 또는 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이고; R²는 메틸, 에틸, 또는 비닐이고; R⁴는 할로, C₁-C₆알킬, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'} 이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 화학식 I-A의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이고; R²는 메틸, 에틸, 또는 비닐이고; R⁴는 할로, C₁-C₆알킬, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'} 이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 화학식 I-A의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴이고; R²는 메틸, 에틸, 또는 비닐이고; R⁴는 할로, C₁-C₆알킬, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0117] 일부 실시양태에서, 화학식 I-A의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭- 방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로겐 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환되고; - R²는 메틸, 에틸, 또는 비닐이고; R⁴는 할로, C₁-C₆알킬, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0118] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 I-B의 화합물에 관한 것이다:



[0119] 여기서 R¹은 -C₀-C₆알크-헤테로아릴, -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알크-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알크-NH-헤테로아릴이고; R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴이고; R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0121] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, ((인다졸-6-일)옥시)메틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, 또는 ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0122] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일) 옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, ((인다졸-6-일)옥시)메틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7일)옥시)메틸, 또는 ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸이고; R⁴는 -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0123] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸 (즉, -CH₂-O-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)), ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, ((인다졸-6-일)옥시)메틸,

2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시)메틸, 또는 ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸이고; R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0124] 일부 측면에서, 본 개시내용은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 화학식 I-B의 화합물에 관한 것이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭-방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로겐 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환되고; R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0126] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -C₁알킬-아릴이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0127] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -C₁알킬-아릴이고, R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0128] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸, -CH(OH)-4-이소프로필페닐, 또는 -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐이고; R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0129] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸, -CH(OH)-4-이소프로필페닐, 또는 -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0130] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH₂-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH₂-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -CH₂-(4-클로로-2-(메틸아미노)메틸)페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-벤조[d][1,3]디옥사졸이고; R⁴는 H, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0131] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH₂-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH₂-4-클로로-2-(아미노메틸)페닐, -CH₂-(4-클로로-2-(메틸아미노)메틸)페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-벤조[d][1,3]디옥사졸이고; R⁴는 H, -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0132] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐,

-CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, 또는 -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐이고; R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0133] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, 또는 -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0134] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, 또는 -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.
다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, 또는 -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0135] 일부 측면에서, 본 개시내용은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴이고, R⁴는 -C₁-C₆알킬이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-B의 화합물에 관한 것이다. 일부 바람직한 실시양태는, R¹은 -C₁알킬-아릴이고, R⁴는 -CH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0136] 일부 측면에서, 본 개시내용은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭-방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로젠 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환되고; R⁴는 -C₁-C₆알킬이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-B의 화합물에 관한 것이다.

[0137] 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-(트리플루오로메톡시)페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸, -CH(OH)-4-이소프로필페닐, 또는 -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐이고; R⁴는 -CH₃이고; R⁵는 H인 것이다.

[0138] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, 또는 -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐이고; R⁴는 -CH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0139] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, 또는 -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐이고; R⁴는 -CH₃이고; R⁵는 H인 것이다.

[0140] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐이고; R⁴는 -CH₃이고; R⁵는 H인 것이다.

[0141] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-O-아릴이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

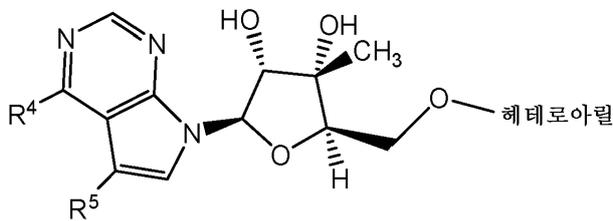
[0142] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-O-아릴이고, R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0143] 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 I-B의 화합물은, R¹은 -CH₂-O-3-(아미노메틸)페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0144] 일부 측면에서, 본 개시내용은 R¹은 -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알킬이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 화학식 I-B의 화합물에 관한 것이다.

[0145] 일부 측면에서, 본 개시내용은 R¹은 -C₁-C₆알크-O-C₁-C₆알킬이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 화학식 I-B의 화합물에 관한 것이다.

[0146] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-C의 화합물에 관한 것이다:



[0147] 여기서 R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이다. 다른 바람직한 실시양태는, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이고, 헤테로아릴은 퀴놀리닐, 치환된 퀴놀리닐, 인돌릴, 치환된 인돌릴, 인다졸릴, 또는 치환된 인다졸릴인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0149] 다른 바람직한 실시양태는, R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0150] 다른 바람직한 실시양태는, R⁴는 -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F이고, R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이고, 헤테로아릴은 퀴놀리닐, 치환된 퀴놀리닐, 인돌릴, 치환된 인돌릴, 인다졸릴, 치환된 인다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 또는 치환된 이미다조[1,2-a]피리디닐인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0151] 다른 바람직한 실시양태는, 헤테로아릴은 (2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일), (2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일), (2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일), (2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일), (2-아미노퀴놀린-7-일), 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일, (인돌-6-일), (인다졸-6-일)이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고;

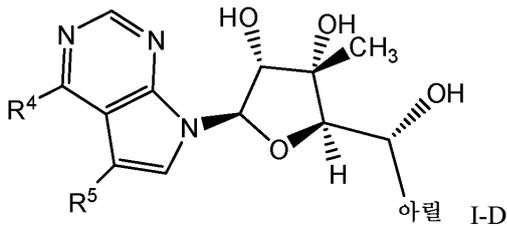
R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0152] 다른 바람직한 실시양태는, 헤테로아릴은 (2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일), (2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일), (2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일), (2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일), (2-아미노퀴놀린-7-일), (인돌-6-일), (인다졸-6-일)이고, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0153] 다른 바람직한 실시양태는, 헤테로아릴은 퀴놀리닐, 치환된 퀴놀리닐, 인돌릴, 치환된 인돌릴, 인다졸릴, 치환된 인다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 또는 치환된 이미다조[1,2-a]피리디닐이고; R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0154] 다른 바람직한 실시양태는, 헤테로아릴은 퀴놀린-7-일, (2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일), (2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일), (2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일), (2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일), (2-아미노퀴놀린-7-일), 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일, (인돌-6-일), (인다졸-6-일), 또는 (3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)이고; R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화학식 I-C의 화합물이다.

[0155] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-D의 화합물에 관한 것이다:



[0156] 여기서 R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 다른 바람직한 실시양태는, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고, 아릴은 페닐 또는 치환된 페닐인 화학식 I-D의 화합물이다.

[0158] 화학식 I-D의 화합물의 일부 실시예들은, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭-방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로겐 원자, $-C_1-C_3$ 알킬 기, 아미노-치환된 $-C_1-C_3$ 알킬 기, C_1-C_3 할로알킬 기, 아미노 기 (즉, $-NH_2$), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환된 것이다.

[0159] 다른 바람직한 실시양태는, R^4 는 $-NH_2$, $-NH-O-CH_3$ 또는 $-NH-NHCH_3$ 이고; R^5 는 H 또는 F인 화학식 I-D의 화합물이다.

[0160] 다른 바람직한 실시양태는, R^4 는 $-NH_2$, $-NH-OH$, $-NH-O-CH_3$ 또는 $-NH-NHCH_3$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고, R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고, 아릴은 페닐 또는 치환된 페닐인 화학식 I-D의 화합물이다.

[0161] 다른 바람직한 실시양태는, 아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, -3-클로로-4-플루오로페닐, -3-메틸-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐이고, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고; R^5 는 H 또는 F이고; R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화

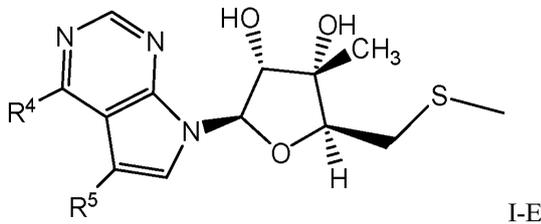
화식 I-D의 화합물이다.

[0162] 다른 바람직한 실시양태는, 아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, -3-클로로-4-플루오로페닐, -3-메틸-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 또는 -4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐이고, R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 화학식 I-D의 화합물이다.

[0163] 다른 바람직한 실시양태는, 아릴은 -4-클로로페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, -3-클로로-4-플루오로페닐, -3-메틸-4-클로로페닐, 또는 -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-D의 화합물이다.

[0164] 다른 바람직한 실시양태는, 아릴은 -4-클로로페닐, -4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, -3-메틸-4-클로로페닐, -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -4-트리플루오로메틸페닐, -4-(트리플루오로메톡시)페닐, -4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, -벤조[d][1,3]디옥사졸, -4-이소프로필페닐, 또는 -3-클로로-4-플루오로페닐이고; R⁴는 -NH₂, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-D의 화합물이다.

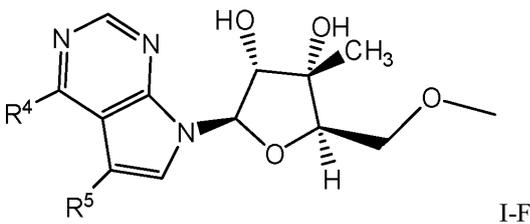
[0165] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-E의 화합물에 관한 것이다:



[0166] 여기서 R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이다.

[0168] 다른 바람직한 실시양태는, R⁴는 -NH₂, -NHCH₃, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-E의 화합물이다.

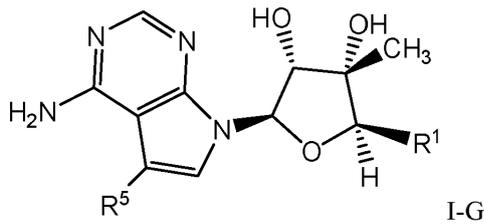
[0169] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-F의 화합물에 관한 것이다:



[0170] 여기서 R⁴는 -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이다.

[0172] 다른 바람직한 실시양태는, R⁴는 -NH₂, -NHCH₃, -NH-O-CH₃ 또는 -NH-NHCH₃이고; R⁵는 H 또는 F인 화학식 I-F의 화합물이다.

[0173] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-G의 화합물에 관한 것이다:



[0174]

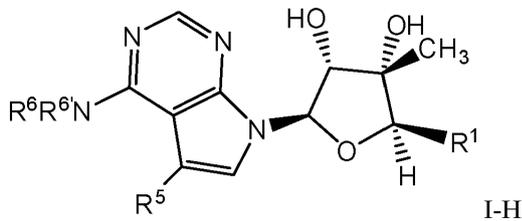
[0175] 여기서 R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 화학식 I-G의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴 또는 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 화학식 I-G의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴이고, R⁵는 H 또는 F인 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-G의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭-방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로젠 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환되고; R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 화학식 I-G의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이고, R⁵는 H 또는 F인 것이다.

[0179] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-H의 화합물에 관한 것이다:



[0180]

[0181] 여기서 R¹은 -C₀-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬이다.

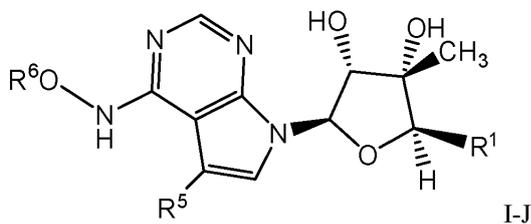
[0182] 일부 바람직한 실시양태는, R¹은 -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶은 H이고 R^{6'}는 메틸인 화학식 I-H의 화합물이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 화학식 I-H의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알킬-아릴 또는 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 화학식 I-H의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-H의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭- 방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로젠 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환되고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 화학식 I-H의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0186] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I-J의 화합물에 관한 것이다:



[0187]

[0188] 여기서 R¹은 -C₀-C₆알크-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알크-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알크-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알크-아릴, -C₁-C₆알크-O-아릴, -C₀-C₆알크-헤테로아릴, -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알크-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알크-NH-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶은 H 또는 -C₁-C₆알킬이다.

[0189] 일부 바람직한 실시양태는, R¹ -C₁-C₆알크-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알크-아릴, -C₀-C₆알크-헤테로아릴, -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알크-S-헤테로아릴, 또는 -C₁-C₆알크-NH-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F; 및 R⁶은 메틸인 화학식 I-J의 화합물이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴 또는 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0191] 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴이고, 여기서 아릴은 고리 내에 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭- 방향족 탄화수소 고리 구조이고, 여기서 고리 내의 1개 이상의 탄소 원자는 할로젠 원자, -C₁-C₃ 알킬 기, 아미노-치환된 -C₁-C₃ 알킬 기, C₁-C₃할로알킬 기, 아미노 기 (즉, -NH₂), 또는 치환된 아미노 기로 임의로 치환되고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0192] 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물은, R¹은 -C₁-C₆알크-O-헤테로아릴이고; R⁵는 H 또는 F이고; R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H 또는 -C₁-C₆알킬인 것이다.

[0193] 본원에서의 화학식 I에 대한 언급은 화학식 I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, 및 I-J를 지칭한다.

[0194] 화학식 I의 화합물의 입체이성질체가 본 개시내용에 의해 고려된다. 따라서, 개시내용은 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 본원에 개시되거나 청구된 임의의 화합물의 모든 입체이성질체 및 구조 이성질체

를 포함한다.

- [0195] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 용매화물은 또한 개시내용의 범주 내에 존재한다.
- [0196] 화학식 I의 화합물의 동위원소 변형체는 본 개시내용에 의해 고려된다.
- [0197] 제약 조성물 및 투여 방법.
- [0198] 대상 제약 조성물은 전형적으로 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 제공하도록 제제화된다. 원하는 경우에, 상기 제약 조성물은 제약상 허용되는 염 및/또는 그의 배위 착물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 예컨대 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 함유한다.
- [0199] 대상 제약 조성물은 단독으로 또는 전형적으로 제약 조성물의 형태로 또한 투여되는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 원하는 경우에, 본 발명의 1종 이상의 화합물 및 다른 작용제(들)를 제제로 혼합하거나, 또는 둘 다의 성분을 개별 제제로 제제화하여 이들을 개별적으로 또는 동시에 조합하여 사용할 수 있다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물에 제공된 1종 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 이하이다.

- [0205] 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, , 0.15 g, 0.2 g, , 0.25 g, 0.3 g, , 0.35 g, 0.4 g, , 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, , 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, 또는 10 g (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 초과이다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 양은 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g, 또는 1-3 g 범위이다.
- [0207] 본 발명에 따른 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 1일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1일당 5 내지 40 mg의 투여량이 이용가능한 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 1일당 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료될 대상체, 치료될 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호 및 경험에 따라 달라질 것이다.
- [0208] 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 본 발명의 활성 성분 (예를 들어, 개시내용의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 배위 착물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 예컨대 비제한적으로 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 함유한다.
- [0209] 하기에 비제한적인 예시적인 제약 조성물 및 그의 제조 방법이 기재된다.
- [0210] 경구 투여를 위한 제약 조성물.
- [0211] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경구 투여에 적합한 제약 부형제를 함유하는 경구 투여를 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0212] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기를 함유하는 경구 투여를 위한 고체 제약 조성물을 제공한다: (i) 유효량의 본 발명의 화합물; 임의로 (ii) 유효량의 제2 작용제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 제약 부형제. 일부 실시양태에서, 조성물은 (iv) 유효량의 제3 작용제를 추가로 포함한다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 소비에 적합한 액체 제약 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 개별 투여 형태, 예컨대 캡슐, 카세트 또는 정제, 또는 미리 결정된 양의 활성 성분을 분말로서 또는 과립, 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전으로 각각 함유하는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 제시될 수 있다. 이러한 투여 형태는 약학의 임의의 방법으로 제조될 수 있으나, 모든 방법은 1종 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 함께 활성 성분을 가져오는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 액체 담체 또는 미분된 고체 담체를 갖는 활성 성분 또는 둘 다를 균일하고 친밀하게 혼합하고, 이어서 필요한 경우, 생성물을 바람직한 제공물로 성형함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 압축 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 자유-유동 형태 예컨대 분말 또는 과립으로 활성 성분을 압축하고, 임의로 부형제 예컨대, 비제한적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0214] 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 포괄하는데, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 특징, 예컨대 보관-수명 또는 시간에 따른 제제의 안정성을 결정하기 위해 장기 보관을 모의하는 수단으로서 제약 기술분야에서 물이 첨가될 수 있다 (예를 들어, 5%). 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와 관련된 실질적인 접촉이 예상되는 경우에 무수로 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱 등, 단위 투여 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0215] 활성 성분은 통상의 제약 배합 기술에 따라 제약 담체와 함께 친밀한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여를

위해 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물의 제조에서, 임의의 통상적인 제약 매질은 경구 액체 제제 (예컨대, 현탁액, 용액 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우에, 담체, 예컨대 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등이 사용될 수 있거나; 또는 경구 고체 제제의 경우에 담체, 예컨대 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉해제가 락토스의 사용을 이용하지 않는 일부 실시양태에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는 분말, 캡슐 및 정제를 고체 경구 제제와 함께 포함한다. 원하는 경우에, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0216] 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0217] 본원에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태로 사용하기에 적합한 충전제의 예는 활석, 탄산칼슘 (예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화 전분 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0218] 봉해제는 본 발명의 조성물에 사용되어 수성 환경에 노출 시에 봉해되는 정제를 제공한다. 너무 많은 봉해제는 병 내에서 봉해될 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 경우는 봉해가 일어나기에 불충분할 수 있으며, 따라서 투여 형태로부터 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경할 수 있다. 따라서, 너무 적지도 너무 많지도 않아 활성 성분(들)의 방출을 불리하게 변경시키지 않는 충분한 양의 봉해제가 본원에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 사용되는 봉해제의 양은 제제의 유형 및 투여 방식을 기준으로 달라질 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 식별될 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량 퍼센트의 봉해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량 퍼센트의 봉해제가 제약 조성물에서 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용할 수 있는 봉해제는 한천-한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴라크틸린 포타슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비-젤라틴화 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0219] 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태의 형성에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두 오일), 스테아르산아연, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응집 에어로졸 또는 그의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 제약 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 임의로 첨가될 수 있다.

[0220] 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여에 바람직한 경우에, 그 중의 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 색소 또는 염료, 및 원하는 경우에 유화제 및/또는 현탁화제와, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 다양한 조합물과 같은 희석제와 함께 조합될 수 있다.

[0221] 정제는 코팅되지 않거나, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 이에 따라 장기간에 걸쳐 지속 작용을 제공하도록 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 존재하거나, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0222] 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친지성 계면활성제, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친지성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 또는 적어도 1종의 친수성 계면활성제 및 적어도 1종의 친지성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0223] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 적어도 10일 수 있고, 반면 적합한 친지성 계면활성제는 일반

적으로 HLB 값이 약 10 이하일 수 있다. 비이온성 양쪽성 화합물의 상대적 친수성 및 소수성을 특징짓기 위해 사용되는 실험적 매개변수는 친수성-친유성 균형 ("HLB" 값)이다. HLB 값이 보다 낮은 계면활성제는 보다 친지성 또는 소수성이어서, 오일 중에서의 용해도가 더 큰 반면, HLB 값이 보다 높은 계면활성제는 보다 친수성이어서, 수용액 중에서의 용해도가 더 크다.

[0224] 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10을 초과하는 화합물, 뿐만 아니라 HLB 척도가 일반적으로 적용될 수 없는 음이온성, 양이온성 또는 쯔비터이온성 화합물인 것으로 간주된다. 유사하게, 친지성 (즉, 소수성) 계면활성제는 HLB 값이 약 10 이하인 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 단지 산업용, 제약 및 화장품 에멀전의 제제화를 가능하게 하기 위해 일반적으로 사용되는 대략적 지침에 불과하다.

[0225] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비-이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄 염; 푸시드산 염; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세리드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리소레시틴 및 수소화 리소레시틴; 인지질 및 그의 유도체; 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도큐세이트; 아실 락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0226] 상기 언급된 군 중에서, 이온성 계면활성제는, 예로서: 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도큐세이트; 아실락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0227] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노/디글리세리드의 모노/디아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세리드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 술페이트, 테라세실 술페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화 형태일 수 있다.

[0228] 친수성 비-이온성 계면활성제는 알킬글루코시드; 알킬말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로폴글리세리드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리올과 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 친수성 에스테르교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 그의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 그의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 그의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리올과 트리글리세리드, 식물성 오일 및 수소화 식물성 오일로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 친수성 에스테르교환 생성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 사카라이드일 수 있다.

[0229] 다른 친수성-비이온성 계면활성제는 비제한적으로 PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 디올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올레에이트, PEG-32 디올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵 오일, PEG-50 수소화 피마자 오일, PEG-40 피마자 오일, PEG-35 피마자 오일, PEG-60 피마자 오일, PEG-40 수소화 피마자 오일, PEG-60 수소화 피마자 오일, PEG-60 옥수수 오일, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, 폴리글리세릴-10 라우레이트,

PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 대두 스테롤, PEG-20 트리올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토크페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10올레에이트, 트윈 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노 라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.

[0230] 적합한 친지성 계면활성제는, 단지 예로서: 지방 알콜; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알콜 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세리드의 락탄산 유도체; 폴리올과 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 소수성 에스테르교환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 그의 혼합물을 포함한다. 상기 군 내에서, 바람직한 친지성 계면활성제는, 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 그의 혼합물을 포함하거나, 또는 바람직한 친지성 계면활성제는 폴리올과 식물성 오일, 수소화 식물성 오일 및 트리글리세리드로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 소수성 에스테르교환 생성물이다.

[0231] 한 실시양태에서, 조성물은 가용화제를 포함하여 본 발명의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 본 발명의 화합물의 침전을 최소화할 수 있다. 이는 비경구용 조성물, 예를 들어, 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 가용화제는 또한 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키거나 또는 조성물을 안정한 또는 균질한 용액 또는 분산액으로서 유지하기 위해 첨가될 수 있다.

[0232] 적합한 가용화제의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 알콜 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스큐톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라히드포프릴 알콜 PEG 에테르 (글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아미드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ϵ -카프로락톤 및 그의 이성질체, δ -발레로락톤 및 그의 이성질체, β -부티로락톤 및 그의 이성질체; 및 관련 기술분야에 공지된 다른 가용화제, 예컨대 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르바이드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 물.

[0233] 가용화제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜 및 디메틸 이소소르비드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 가용화제는, 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0234] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양은 생물허용량으로 제한될 수 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이를 용이하게 결정할 수 있다. 일부 상황에서는, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위해, 생물허용량을 훨씬 초과하는 양의 가용화제를 포함시키는 것이 유리할 수 있고, 과량의 가용화제는 조성물을 대상체에게 제공하기 전에 통상의 기술, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 제거된다. 따라서, 가용화제가 존재할 경우, 이는 약물, 및 다른 부형제를 합한 중량을 기준으로 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량%, 또는 약 200 중량%까지의 중량비로 존재할 수 있다. 원하는 경우에, 5%, 2%, 1% 또는 심지어 그 미만과 같은 매우 소량의 가용화제가 또한 사용될 수도 있다. 전형적으로는, 가용화제는 약 1 중량% 내지 약 100 중량%, 보다 전형적으로는 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0235] 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는 탈점착제, 소포제, 완충제, 중합체, 항산화제, 보존제, 킬레이트화제, 점도 조정제, 장성개질제, 향미제, 착색제, 부취제, 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제 및 그의 혼합물을 비제한적으로 포함한다.

- [0236] 또한, 가공을 용이하게 하기 위해, 안정성을 증진시키기 위해, 또는 다른 이유로, 산 또는 염기를 조성물 내로 혼입시킬 수 있다. 제약상 허용되는 염기의 예는, 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산알루미늄마그네슘, 합성 규산알루미늄, 합성 히드로칼사이트, 마그네슘 수산화알루미늄, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트라이소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS) 등을 포함한다. 또한 적합한 것은 제약상 허용되는 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등의 염인 염기이다. 다양성자 산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우에, 양이온은 임의의 편리하고 제약상 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0237] 적합한 산은 제약상 허용되는 유기산 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예는, 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기 산의 예는, 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄술폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등을 포함한다.
- [0238] 주사를 위한 제약 조성물.
- [0239] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 주사에 적합한 제약 부형제를 함유하는 주사용 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물 중 작용제의 성분 및 양은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0240] 본 발명의 신규 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 또는 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액 및 유사한 제약상 비히클을 함유하는, 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀전을 포함한다.
- [0241] 염수 중의 수용액이 또한 주사에 통상적으로 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 그의 적합한 혼합물), 시클로헥스트린 유도체 및 식물성 오일은 또한 이용될 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 일어날 수 있다.
- [0242] 멸균 주사가 가능한 용액은 요구량의 본 발명의 화합물을 상기 열거된 바와 같은 다른 다양한 성분을 함유한 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 필요에 따라 여과 멸균하여 제조한다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을, 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 특정 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다.
- [0243] 국소 (예를 들어, 경피) 전달을 위한 제약 조성물.
- [0244] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경피 전달에 적합한 제약 부형제를 함유한 경피 전달용 제약 조성물을 제공한다.
- [0245] 본 발명의 조성물은 국부 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체 또는 액체 형태의 제제, 예컨대 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 발포제, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀전, 염수 용액, 디메틸설폭사이드 (DMSO)-기제 용액으로 제제로 제제화될 수 있다. 일반적으로, 밀도가 보다 높은 담체는 활성 성분에 장시간 노출되는 영역을 제공할 수 있다. 이와 반대로, 용액 제제는 선택된 영역에 대해 활성 성분을 보다 즉각적으로 노출시킬 수 있다.
- [0246] 상기 제약 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는데, 이들은 피부의 각질층 투과 장벽을 가로지르는 치료적 분자의 투과를 증가시키거나 또는 그의 전달을 돕는 화합물이다. 이들 침투-증

진 분자 중 다수가 국소 제형 분야의 숙련자에게 공지되어 있다.

- [0247] 이러한 담체 및 부형제의 예는 함습제 (예를 들어, 우레아), 글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알콜 (예를 들어, 에탄올), 지방산 (예를 들어, 올레산), 계면활성제 (예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 술페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 스펙시드, 테르펜 (예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0248] 본 발명의 방법에 사용되는 또 다른 예시적인 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 이용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양의 본 발명의 화합물을 다른 작용제와 함께 또는 또 다른 작용제 없이 연속 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0249] 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참고한다. 이러한 패치는 제약 작용제의 연속, 펄스형 또는 요구 시 전달을 위해 구축될 수 있다.
- [0250] 흡입을 위한 제약 조성물.
- [0251] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 그의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바와 같은 적합한 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 상기 조성물은 국부 또는 전신 효과를 위한 구강 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 제약상 허용되는 용매 중 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 연무화될 수 있다. 네블라이징된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 또는 상기 분무 장치는 페이스 마스크 텐트 또는 간헐성 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제제를 적절한 방식으로 전달하는 디바이스로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0252] 다른 제약 조성물.
- [0253] 제약 조성물은 또한 분원에 기재된 조성물 및 설하, 협측, 직장, 골내, 안내, 비강내, 경막외 또는 척수내 투여에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제로부터 제조될 수 있다. 이러한 제약 조성물의 제조는 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하며; 이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0254] 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물의 투여는 작용 부위로 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법으로 실시될 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 또는 주입 포함), 국소 (예를 들어 경피 적용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통한 것 또는 흡입을 통한 것을 포함한다. 화합물은 또한 지방내로 또는 척수강내로 투여될 수 있다.
- [0255] 화합물의 투여량은 치료될 대상체, 장애 또는 상태의 중증도, 투여율, 화합물의 배치 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 그러나, 유효 투여량은 1일에 kg 체중당 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일 범위의 단일 또는 분할 용량이다. 70 kg 인간의 경우에, 이것은 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일의 양이 된다. 일부 경우에, 상기 언급된 범위의 하한치 미만의 투여량 수준이 충분할 수 있으나, 다른 경우에는 훨씬 더 많은 용량이 예를 들어 이러한 보다 더 많은 용량을 개별 작은 용량으로 나누어 하루에 걸쳐 투여함으로써 임의의 유해한 부작용 없이 사용될 수 있다.
- [0256] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다.
- [0257] 전형적으로, 이러한 투여는 상기 작용제를 신속히 도입하기 위해 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의한 것일 것이다. 그러나, 적절할 경우에 다른 경로가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 단일 용량은 또한 급성 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다중 용량으로 투여된다. 투약은 1일에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회,

6회 또는 6회 초과일 수 있다. 투약은 1개월에 약 1회, 2주마다 1회, 1주에 1회 또는 격일에 1회일 수 있다. 또 다른 실시양태에서 본 발명의 화합물 및 또 다른 작용제는 함께 1일에 약 1회 내지 1일에 약 6회 투여된다. 또 다른 실시양태에서 본 발명의 화합물 및 작용제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시양태에서 상기 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 초과 동안 계속된다. 일부 경우에, 연속 투여는 필요한 만큼 길게 달성되고 유지된다.

[0259] 본 발명의 화합물의 투여는 필요로 하는 한 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 만성적 효과의 치료를 위해 진행 기준으로 만성적으로 투여된다.

[0260] 유효량의 본 발명의 화합물은 유사한 용도를 갖는 작용제에 대해 허용된 투여 방식 중 임의의 것에 의해, 예컨대 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로 또는 흡입제로서 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0261] 본 발명의 조성물은 또한 예를 들어, 스텐트와 같은 함침된 또는 코팅된 장치 또는 동맥에 삽입된 원통형 중합체를 통해 전달될 수 있다. 이러한 투여 방법은, 예를 들어 풍선 혈관성형술과 같은 시술 후의 재협착 방지 또는 개선에 도움이 될 수 있다. 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 재협착의 원인이 되는 동맥 벽 내의 평활근 세포의 이동 및 증식을 느리게 하거나 억제할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 스텐트의 버팀대로부터, 스텐트 이식편으로부터, 이식편으로부터 또는 스텐트의 덮개 또는 피복으로부터의 국부 전달을 통해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 매트릭스와 혼합될 수 있다. 이러한 매트릭스는 중합체 매트릭스일 수 있으며, 상기 화합물을 스텐트에 결합시키는 역할을 할 수 있다. 이러한 용도에 적합한 중합체 매트릭스는, 예를 들어 락톤계 폴리에스테르 또는 코폴리에스테르 예컨대 폴리락티드, 폴리카프로락톤글리콜리드, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리아미노산, 폴리사카라이드, 폴리포스파젠, 폴리(에테르-에스테르) 공중합체 (예를 들어 PEO-PLLA); 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세테이트), 아크릴레이트계 중합체 또는 공중합체 (예를 들어 폴리히드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리디논), 플루오린화 중합체, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌 및 셀룰로스 에스테르를 포함한다. 적합한 매트릭스는 비분해성이거나 또는 시간에 따라 분해되어, 화합물 또는 화합물들을 방출하는 것일 수 있다. 본 발명의 화합물은, 딥/스핀 코팅, 분무 코팅, 딥-코팅 및/또는 브러시-코팅과 같은 다양한 방법으로 스텐트의 표면에 적용될 수 있다. 상기 화합물을 용매 중에서 적용할 수 있고, 상기 용매를 증발되도록 하여, 화합물의 층을 스텐트 상에 형성시킬 수 있다. 대안적으로, 상기 화합물은 스텐트 또는 이식편의 본체에, 예를 들어 마이크로채널 또는 마이크로세공 내에 위치할 수 있다. 상기 화합물은, 이식 시에 스텐트의 본체 밖으로 확산하여 동맥 벽에 접촉한다. 이러한 스텐트는 이러한 마이크로세공 또는 마이크로채널을 함유하도록 제조된 스텐트를 적합한 용매 중 본 발명의 화합물의 용액 내로 침지시킨 후, 용매를 증발시켜 제조할 수 있다. 스텐트 표면 상의 과량의 약물은 추가의 단기 용매 세척을 통해 제거할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 이식편에 공유결합으로 연결될 수 있다. 공유결합 링커가 사용될 수 있는데, 이는 생체내에서 분해되어, 본 발명의 화합물의 방출을 유도한다. 이러한 목적을 위해서 임의의 생체-불안정성 결합, 예컨대 에스테르, 아마이드 또는 무수물 결합이 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 추가로 혈관성형술 동안 사용되는 풍선으로부터 혈관내로 투여될 수 있다. 재협착을 감소시키기 위해 또한 본 발명의 제형을 심장막 또는 외막 적용함으로써 상기 화합물을 혈관의 투여할 수도 있다.

[0262] 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 다양한 스텐트 장치가 예를 들어 하기 문헌에 개시되어 있고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다: 미국 특허 번호 5451233; 미국 특허 번호 5040548; 미국 특허 번호 5061273; 미국 특허 번호 5496346; 미국 특허 번호 5292331; 미국 특허 번호 5674278; 미국 특허 번호 3657744; 미국 특허 번호 4739762; 미국 특허 번호 5195984; 미국 특허 번호 5292331; 미국 특허 번호 5674278; 미국 특허 번호 5879382; 미국 특허 번호 6344053.

[0263] 본 발명의 화합물은 투여량으로 투여될 수 있다. 화합물 약동학에 있어서 대상체간 변동성으로 인해, 최적의 요법을 위해 투약 요법의 개별화가 필요하다는 것은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 본 발명의 화합물에 대한 투약은 본 개시내용에 비추어 상용 실험을 통해 확인할 수 있다.

[0264] 본 발명의 화합물이 1종 이상의 작용제를 포함하는 조성물로 투여되고, 작용제가 본 발명의 화합물보다 더 짧은 반감기를 갖는 경우에, 작용제 및 본 발명의 화합물의 단위 투여 형태는 그에 따라 조정될 수 있다.

[0265] 대상 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출 제제, 용액, 현탁액으로서 경구 투여에 적

합한 형태로, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합한 형태로 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 상기 제약 조성물은 통상의 제약 담체 또는 부형제, 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 또한, 이는 다른 의약 또는 제약 작용제, 담체, 아주반트 등을 포함할 수 있다.

[0266] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 원하는 경우에, 이러한 투여 형태는 적합하게는 완충될 수 있다.

[0267] 사용 방법

[0268] 방법은 전형적으로 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 화합물의 대상 조합물의 치료 유효량은 의도된 적용 (시험관내 또는 생체내), 또는 치료될 대상체 및 질환 상태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이러한 용어는 또한 표적 세포에서 특정한 반응, 예를 들어 증식의 감소 또는 표적 단백질의 활성의 하향 조절을 유도할 용량에 대해 적용된다. 구체적 용량은 선택된 특정한 화합물, 이어질 투여 요법, 다른 화합물과 조합되어 투여되는지의 여부, 투여 시점, 투여될 조직 및 수행될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0269] 본원에 사용된 용어 "IC₅₀"은 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는데 있어 억제제의 반수 최대 억제 농도를 지칭한다. 이 정량적 측정은 특정한 억제제가 주어진 생물학적 과정 (또는 과정의 구성요소, 즉, 효소, 세포, 세포 수용체 또는 미생물)을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많이 필요한지를 지시한다. 다시 말해서, 이는 물질의 반수 최대 (50%) 억제 농도 (IC) (50% IC, 또는 IC₅₀)이다. EC₅₀은 생체내에서 최대 효과의 50%를 수득하는데 요구되는 혈장 농도를 지칭한다.

[0270] 일부 실시양태에서, 대상 방법은 시험관내 검정에서 알아낸 바와 같이 약 미리결정된 값 이하의 IC₅₀ 값을 갖는 PRMT5 억제제를 사용한다. 일부 실시양태에서, PRMT5 억제제는 약 1 nM 이하, 2 nM 이하, 5 nM 이하, 7 nM 이하, 10 nM 이하, 20 nM 이하, 30 nM 이하, 40 nM 이하, 50 nM 이하, 60 nM 이하, 70 nM 이하, 80 nM 이하, 90 nM 이하, 100 nM 이하, 120 nM 이하, 140 nM 이하, 150 nM 이하, 160 nM 이하, 170 nM 이하, 180 nM 이하, 190 nM 이하, 200 nM 이하, 225 nM 이하, 250 nM 이하, 275 nM 이하, 300 nM 이하, 325 nM 이하, 350 nM 이하, 375 nM 이하, 400 nM 이하, 425 nM 이하, 450 nM 이하, 475 nM 이하, 500 nM 이하, 550 nM 이하, 600 nM 이하, 650 nM 이하, 700 nM 이하, 750 nM 이하, 800 nM 이하, 850 nM 이하, 900 nM 이하, 950 nM 이하, 1 μM 이하, 1.1 μM 이하, 1.2 μM 이하, 1.3 μM 이하, 1.4 μM 이하, 1.5 μM 이하, 1.6 μM 이하, 1.7 μM 이하, 1.8 μM 이하, 1.9 μM 이하, 2 μM 이하, 5 μM 이하, 10 μM 이하, 15 μM 이하, 20 μM 이하, 25 μM 이하, 30 μM 이하, 40 μM 이하, 50 μM, 60 μM, 70 μM, 80 μM, 90 μM, 100 μM, 200 μM, 300 μM, 400 μM 또는 500 μM 이하 (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수)의 IC₅₀ 값으로 PRMT5를 억제한다.

[0271] 일부 실시양태에서, PRMT5 억제제는 1, 2, 또는 3종의 다른 PRMT에 대한 그의 IC₅₀ 값보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 또는 1000배 (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 더 적은 IC₅₀ 값으로 PRMT5를 선택적으로 억제한다.

[0272] 일부 실시양태에서, PRMT5 억제제는 약 1 nM, 2 nM, 5 nM, 7 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 120 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 225 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1 μL, 1.1 μL, 1.2 μL, 1.3 μL, 1.4 μL, 1.5 μL, 1.6 μL, 1.7 μL, 1.8 μL, 1.9 μL, 2 μL, 5 μL, 10 μL, 15 μL, 20 μL, 25 μL, 30 μL, 40 μL, 50 μL, 60 μL, 70 μL, 80 μL, 90 μM, 100 μM, 200 μM, 300 μM, 400 μM 또는 500 μM (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위) 미만인 IC₅₀ 값으로 PRMT5를 선택적으로 억제하고, 상기 IC₅₀ 값은 1, 2, 또는 3종의 다른 PRMT에 대한 그의 IC₅₀ 값보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 또는 1000배 (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 더 적다.

[0273] 대상 방법은 PRMT5와 연관된 질환 상태를 처리하는데 유용하다. PRMT5의 비정상적 활성 또는 발현 수준으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 질환 상태는 의도된 질환 상태일 수 있다.

[0274] PRMT5와 연관된 상이한 질환 상태가 보고된 바 있다. PRMT5는, 예를 들어, 다양한 인간 암, 뿐만 아니라 수많은

은 혈색소병증에 연루되었다.

[0275]

이러한 상태의 비제한적인 예는 극세포암, 선방 세포 암종, 청신경종, 말단 흑자 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 성숙에 따른 급성 골수모세포 백혈병, 급성 골수 수지상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 사기질종, 선암종, 선양 낭성 암종, 선종, 선종양 지원성 종양, 부신피질 암종, 성인 T-세포 백혈병, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 폐포 연부 육종, 사기질모세포섬유종, 항문암, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 혈관 근지방종, 혈관육종, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형 황문근양 종양, 기저 세포 암종, 기저-유사 암종, B-세포 백혈병, B-세포 림프종, 벨리니관 암종, 담도암, 방광암, 모세포종, 골암, 골 종양, 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 유방암, 브레너 종양, 기관지 종양, 세기관지폐포 암종, 갈색 종양, 버킷 림프종, 원인불명 원발성 부위의 암, 카르시노이드 종양, 암종, 상피내 암종, 음경의 암종, 원인불명 원발성 부위의 암종, 암육종, 캐슬만병, 중추 신경계 배아성 종양, 소뇌 성상세포종, 뇌 성상세포종, 자궁경부암, 담관암종, 연골종, 연골육종, 척삭종, 용모막암종, 맥락종 유두종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 단핵구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 만성 호중구성 백혈병, 투명-세포 종양, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 데고스병, 용기성 피부섬유육종, 유피낭, 결합조직형성 작은 원형 세포 종양, 미만성 대 B 세포 림프종, 배아이형성 신경상피종양, 배아성 암종, 내배엽동 종양, 자궁내막암, 자궁내막 자궁암, 자궁내막양 종양, 장병증-연관 T-세포 림프종, 상의모세포종, 상의세포종, 표피양암, 상피양 육종, 적백혈병, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 패밀리의 종양, 유잉 패밀리 육종, 유잉 육종, 두개의 배세포 종양, 생식선의 배세포 종양, 간의 담관암, 유방외 파제트병, 난관암, 태아 내 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 담낭암, 담낭암, 신경절교종, 신경절신경종, 위암, 위 림프종, 위장암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 위장 기질 종양, 배세포 종양, 배세포종, 임신성 용모막암종, 임신성 영양막 종양, 골의 거대 세포 종양, 다형성 교모세포종, 신경교종, 대뇌 신경교종종, 사구 종양, 글루카곤종, 생식선모세포종, 과립막 세포 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 두경부암 심장암, 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD), 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 혈관육종, 혈액 악성종양, 간세포성 암종, 간비장 T-세포 림프종, 유전성 유방-난소암 증후군, 호지킨 림프종, 호지킨의 림프종, 하인두암, 시상하부 신경교종, 염증성 유방암, 안내 흑색종, 도세포 암종, 도세포 종양, 소아 골수단핵구성 백혈병, 카포시 육종, 카포시 육종, 신장암, 클라츠킨 종양, 크루켈베르크 종양, 후두암, 후두암, 악성 흑자 흑색종, 백혈병, 구순암 및 구강암, 지방육종, 폐암, 황체종, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림프성 백혈병, 림프종, 마크로글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 악성 섬유성 조직구종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 악성 신경교종, 악성 중피종, 악성 말초 신경초 종양, 악성 황문근양 종양, 악성 트리톤 종양, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 비만세포종, 종격 배세포 종양, 종격 종양, 수질성 갑상선암, 수모세포종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 중피종, 잠재성 원발성인 전이성 편평 경부암, 전이성 요로상피 암종, 혼합 뿔러 종양, 단핵구성 백혈병, 구강암, 점액성 종양, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 균상 식육종, 골수이형성 증 질환, 골수이형성증 증후군, 골수성 백혈병, 골수성 육종, 골수증식성 질환, 점액종, 비강암, 비인두암, 비인두 암종, 신생물, 신경초종, 신경모세포종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 비-호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 비흑색종 피부암, 비소세포 폐암, 안구 종양, 뱀지교성상세포종, 뱀지교종, 종양세포종, 시신경초 수막종, 구강암, 구강암, 구인두암, 골육종, 골육종, 난소암, 난소암, 난소 상피암, 난소 배세포 종양, 난소 저 악성 잠재 종양, 유방외 파제트병, 팬코스트 종양, 췌장암, 췌장암, 유두상 갑상선암, 유두종종, 부신경절종, 부비동암, 부갑상선암, 음경암, 혈관주위 상피양 세포 종양, 인두암, 크롬친화세포종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 흉막폐모세포종, 다배아종, 전구체 T-림프모구성 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, 원발성 간세포성암, 원발성 간암, 원발성 복막암, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 복막 가성점액종, 직장암, 신세포 암종, 염색체 15 상의 NUT 유전자를 수반한 기도 암종, 망막모세포종, 황문근종, 황문근육종, 리히터 형질전환, 천미골 기형종, 타액선암, 육종, 슈반세포종종, 피지선 암종, 속발성 신생물, 정상피종, 장액성 종양, 세르틀리-라이디히 세포 종양, 생식선-기질 종양, 세자리 증후군, 인환 세포 암종, 피부암, 소형 청색 원형 세포 종양, 소세포 암종, 소세포 폐암, 소세포 림프종, 소장암, 연부 조직 육종, 소마토스타틴종, 검댕이 사마귀, 척수 종양, 척추 종양, 비장 변연부 림프종, 편평 세포 암종, 위암, 표제 확산성 흑색종, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 표면 상피-기질 종양, 활막 육종, T-세포 급성 림프모구성 백혈병, T-세포 거대 과립 림프구 백혈병, T-세포 백혈병, T-세포 림프종, T-세포 전립선구성 백혈병, 기형종, 말단 림프암, 고환암, 난포막종, 인후암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 이행 세포 암종, 요막관암, 요도암, 비뇨생식기신생

물, 자궁 육종, 포도막 흑색종, 질암, 버너 모리슨 증후군, 사마귀양 암종, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 와르틴 종양, 윌름스 종양, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0276] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 종양 혈관신생, 만성 염증성 질환 예컨대 류마티스 관절염, 아테롬성동맥경화증, 염증성 장 질환, 피부 질환 예컨대 건선, 습진 및 경피증, 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막병증, 연령-관련 황반 변성, 혈관종, 신경교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 표피양암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0278] 다른 실시양태에서, 상기 방법은 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암 또는 자궁경부암으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0279] 다른 실시양태에서, 상기 방법은 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0280] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 CDKN2A 결실 암; 9P 결실 암; MTAP 결실 암; 교모세포종, NSCLC, 두경부암, 방광암 또는 간세포성 암종으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0281] 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 단독으로 또는 의료 요법과 조합하여 투여되어 임의의 기재된 질환을 치료할 수 있다. 의료 요법은 예를 들어 수술 및 방사선요법 (예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법, 전신 방사성 동위원소)을 포함한다.
- [0282] 다른 측면에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여되어 임의의 기재된 질환을 치료할 수 있다.
- [0283] 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 핵 수용체 작용제의 효능제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0284] 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 핵 수용체 작용제의 길항제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0285] 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 항증식제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0286] 다른 측면에서, 개시내용의 화합물뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 화학요법제와 조합하여 투여되어 임의의 기재된 질환을 치료할 수 있다. 다른 화학요법제의 예는, 예를 들어 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 모든-트렌스 레티노산, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비스, 아스파라기나제, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 백사로텐, 블레오마이신, 보르테쑬비, 보르테조밂, 부술관 정맥내, 부술관 경구, 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세특시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달테파린 소듐, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맙, 에피루비신, 에플로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스티뎀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루로우라실, 풀베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스텔린 아세테이트, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토크세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 벨라라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드

로네이트, 파노비노스타트, 파니투무맙, 페가스파르가제, 페그필그라스티, 페메트렉세드 디소듐, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맙, 록솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토라톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포데칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 졸레드로네이트, 뿐만 아니라 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0287] 다른 측면에서, 다른 작용제는 표적 후성적 조절제를 표적화하는 치료제이다. 후성적 조절 작용제의 예는 예를 들어 브로모도메인 억제제, 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제 및 DNA 메틸트랜스퍼라제, 뿐만 아니라 그의 임의의 조합을 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 일부 측면에서 바람직하고, 예를 들어 보리노스타트를 포함한다.

[0288] 치료될 질환이 암 또는 또 다른 증식성 질환인 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 표적화 요법 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 표적화 요법은 예를 들어 JAK 키나제 억제제 (예를 들어 록솔리티닙), PI3 키나제 억제제 (선택적인 PI3K-델타 및 광범위한 스펙트럼의 PI3K 억제제 포함), MEK 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제 (예를 들어, CDK4/6 억제제), BRAF 억제제, mTOR 억제제, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미, 카르필조미), HDAC-억제제 (예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트), DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 텍사메타손, 브로모 및 말단의 패밀리 구성원, BTK 억제제 (예를 들어, 이브루티닙, 아칼라부루티닙), BCL2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스), MCL1 억제제, PARP 억제제, FLT3 억제제 및 LSD1 억제제, 뿐만 아니라 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0289] 치료될 질환이 암 또는 또 다른 증식성 질환인 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 면역 체크포인트 억제 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 면역 체크포인트 억제제는 예를 들어 PD-1, 예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체의 억제제를 포함한다. 항-PD-1 모노클로날 항체의 예는 예를 들어 니볼루맙, 펌브롤리주맙 (또한 MK-3475로 공지됨), 피달리주맙, SHR-1210, PDR001, 및 AMP-224, 뿐만 아니라 그의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 항-PD1 항체는 니볼루맙이다. 일부 측면에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1, 예를 들어, 항-PD-L1 모노클로날 항체의 억제제이다. 일부 측면에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (또한 RG7446으로 공지됨) 또는 MSB0010718C 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다. 다른 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 예를 들어 CTLA-4의 억제제 및 항-CTLA-4 항체이다. 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0290] 치료될 질환이 암 또는 또 다른 증식성 질환인 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드 (CY), 멜팔란 (MEL), 및 벤다무스틴), 프로테아솜 억제제 작용제 (예를 들어, 카르필조미), 코르티코스테로이드 작용제 (예를 들어, 텍사메타손 (DEX)) 또는 면역조절제 (예를 들어, 레날리도미드 (LEN) 또는 포말리도미드 (POM)) 또는 그의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.

[0291] 일부 실시양태에서, 치료될 질환은 자가면역 상태 또는 염증성 상태이다. 이들 측면에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 코르티코스테로이드 작용제 예컨대, 예를 들어, 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루오시놀론, 코르티손, 프레드니솔론 또는 플루메토론 또는 그의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.

[0292] 치료될 질환이 자가면역 상태 또는 염증성 상태인 다른 방법에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 면역 억제 작용제 예컨대, 예를 들어, 플루오시놀론 아세트오니드 (레티서트(RETISERT)TM), 리벡솔론 (AL-2178, 벡솔(VEXOL)TM, 알코(ALCO)TM) 또는 시클로스포린 (레스타시스(RESTASIS)TM) 또는 그의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.

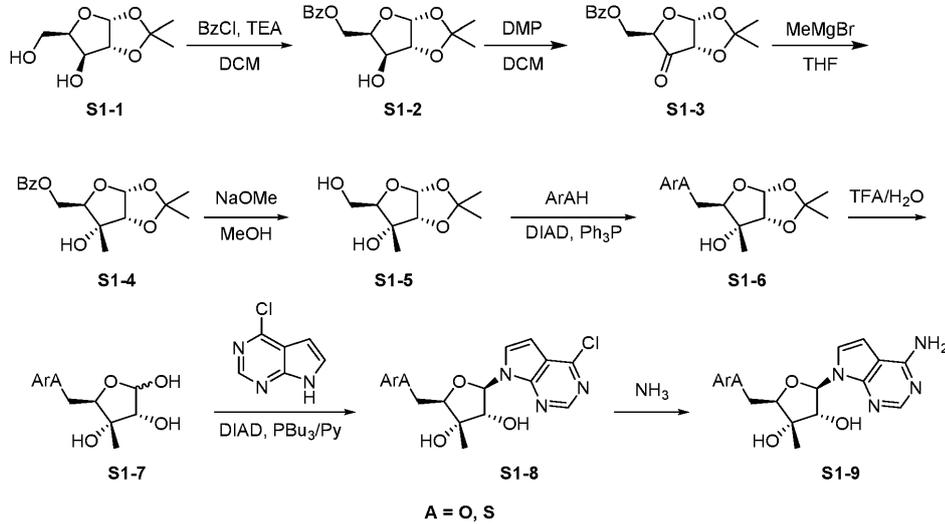
[0293] 일부 실시양태에서, 치료될 질환은 베타-지중해빈혈 또는 겸상 적혈구 질환이다. 이들 측면에서, 개시내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 1종 이상의 작용제 예컨대, 예를 들어, 히드레아(HYDREA)TM (히드록시우레아)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0294] 하기 제공된 실시예 및 제조는 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 추가로 설명 및 예시한다. 본 발명의 범주는 하기 실시예 및 제조예의 범주에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 하기 실시예에서 단일 키랄 중심을 갖는 분자는 달리 나타내지 않는 한 라세미 혼합물로 존재한다. 2개

이상의 키랄 중심을 갖는 분자는, 달리 나타내지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

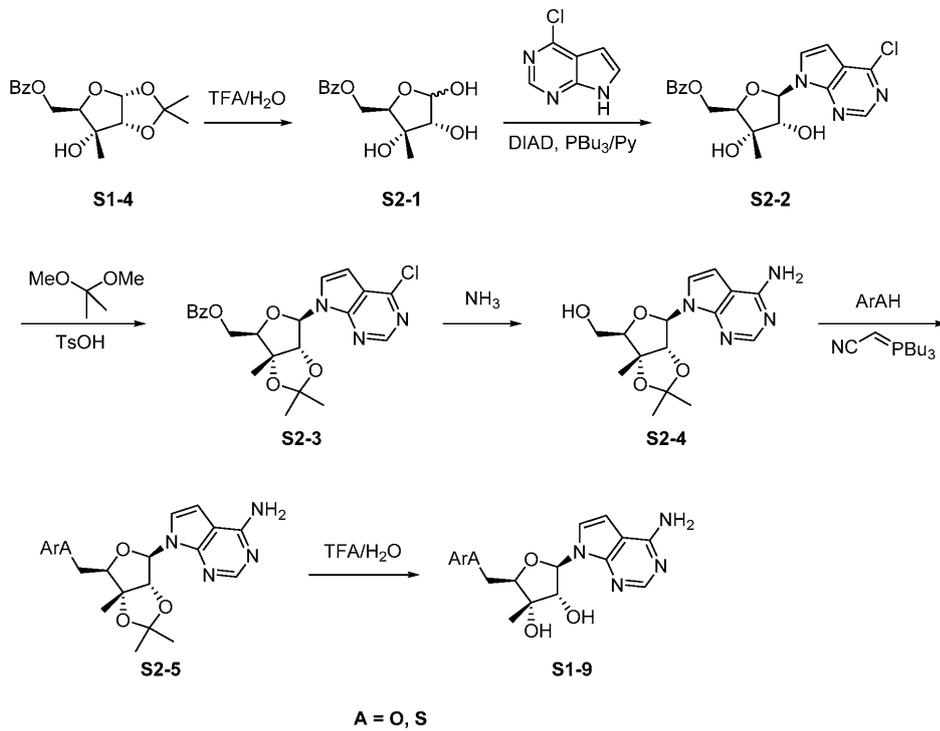
[0295] 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 하기 반응식을 참고로 하여 제조할 수 있다.

[0296] 반응식 1



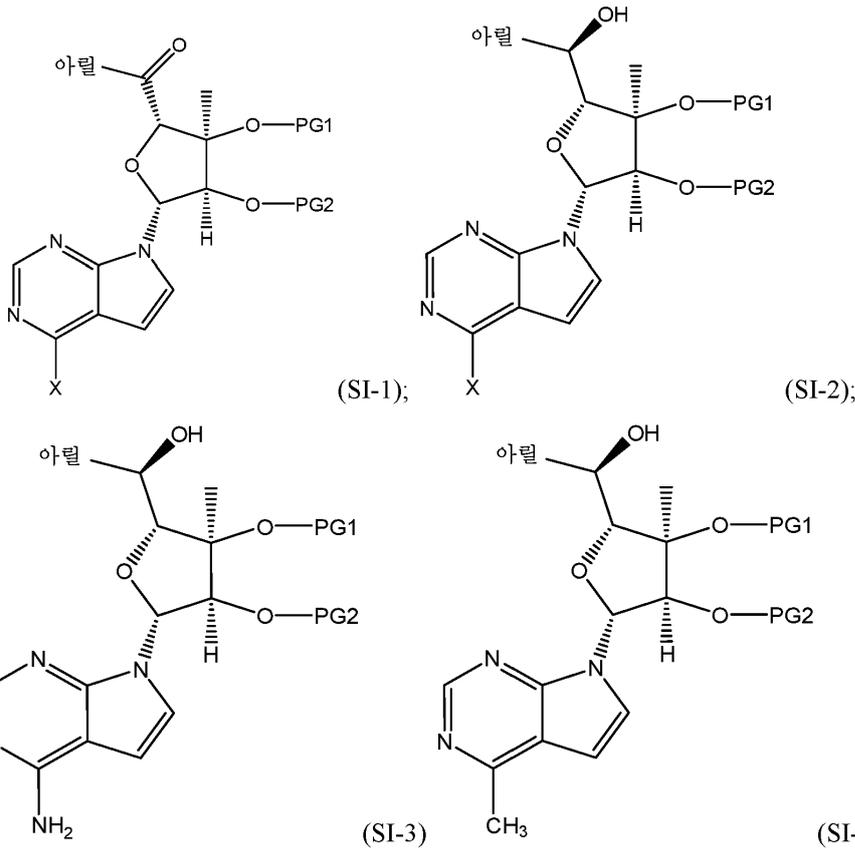
[0297]

[0298] 반응식 2



[0299]

[0300] 일부 측면에서, 개시내용의 화합물은 개시내용의 다른 화합물의 제조에 유용한 합성 중간체를 포함한다. 이와 관련하여, 개시내용의 화합물은 예를 들어 화학식 SI-1, 화학식 SI-2, 화학식 SI-3, 및 화학식 SI-4의 화합물을 포함한다:



[0301]

[0302]

[0303]

[0304]

[0305]

[0306]

[0307]

[0308]

[0309]

[0310]

여기서

아릴은 치환 또는 비치환된 페닐이고;

X는 플루오린, 염소 또는 브로민으로부터 선택된 할로젠이고;

PG1은 히드록실 보호기이고;

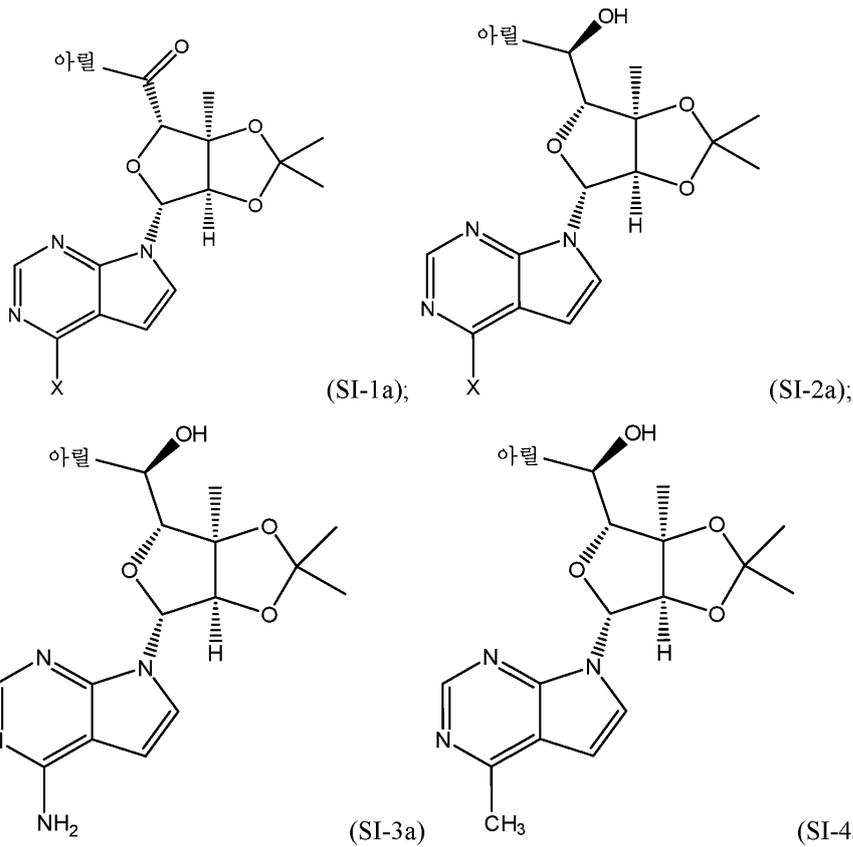
PG2는 히드록실 보호 기이거나; 또는 PG1 및 PG2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클릭 1,2-디히드록실 보호기를 형성한다.

화학식 SI-1, SI-2, SI-3 및 SI-4의 일부 실시양태에서 아릴의 화합물은 -4-클로로페닐, 4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐, -3,4-디클로로페닐, -3,4-디플루오로페닐, -3-플루오로-4-클로로페닐, 3-메틸-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸, 4-이소프로필페닐 또는 -3-클로로-4-플루오로페닐이다.

화학식 SI-1 및 SI-2의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 염소이다. 다른 실시양태에서, X는 플루오린이다. 또 다른 실시양태에서, X는 브로민이다.

화학식 SI-1, SI-2, SI-3 및 SI-4의 화합물의 일부 실시양태에서, PG1 및 PG2는 각각 히드록실 보호기이거나, 또는 대안적으로, PG1 및 PG2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클릭 1,2-디히드록실 보호기를 형성한다.

화학식 SI-1, SI-2, SI-3 및 SI-4의 화합물의 일부 실시양태에서, PG1 및 PG2는 각각 히드록실 보호기이다. 다른 실시양태에서, PG1 및 PG2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클릭 1,2-디히드록실 보호기를 형성한다. 적합한 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Wuts, Peter GM, and Theodora W. Greene. Greene's protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons, 2006]을 참조한다. 일부 실시양태에서 PG1 및 PG2는 함께 케탈을 형성한다. 다른 실시양태 PG1 및 PG2는 함께 디-알킬 아세탈을 형성한다. 일부 실시양태에서, PG1 및 PG2는 함께 아세토니드 보호기를 형성하고 화합물은 화학식 SI-1a, SI-2a, SI-3a 및 SI-4a를 갖는다:



[0311]

[0312]

화학식 SI-1, SI-2, SI-3 및 SI-4의 화합물의 구체적 실시양태는 하기 명시된 실험 절차 섹션 세트에 기재된다.

[0313]

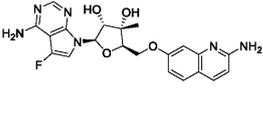
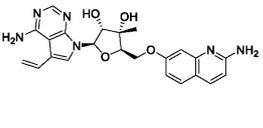
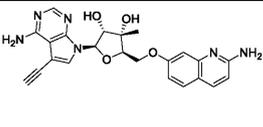
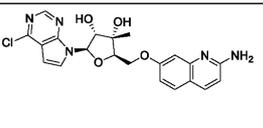
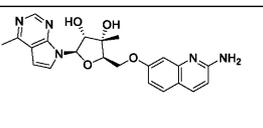
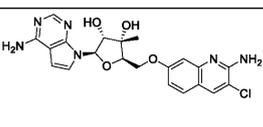
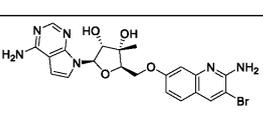
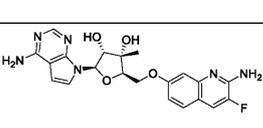
개시내용의 화합물은 예를 들어 표 A에서 확인된 화합물을 포함한다.

[0314]

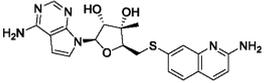
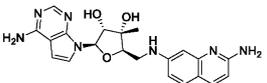
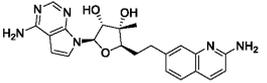
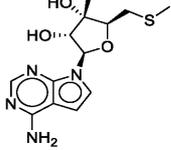
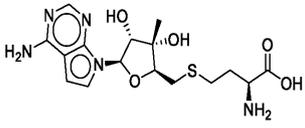
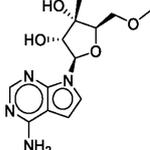
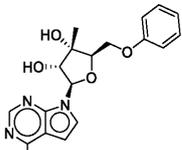
표 A

Ex . #	구조	MW	명칭
1		422.445	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
2		476.4162 1	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
3		432.44	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-에틸닐테트라히드로푸란-3,4-디올
4		434.456	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-비닐테트라히드로푸란-3,4-디올
5		436.472	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-(((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올

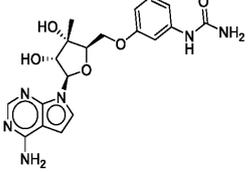
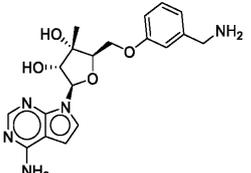
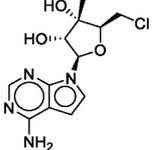
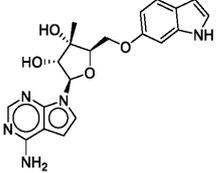
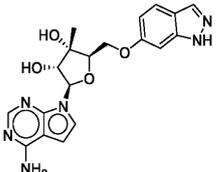
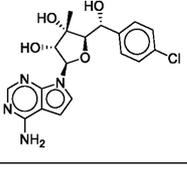
[0315]

6		440.435	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
7		448.483	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-5-비닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
8		446.467	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-5-에틸닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
9		441.872	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
10		421.457	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
11		456.887	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
12		501.341	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
13		440.435	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올

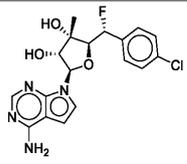
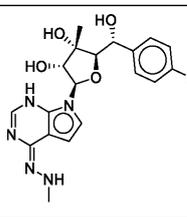
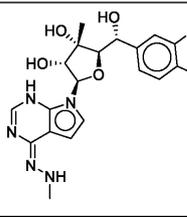
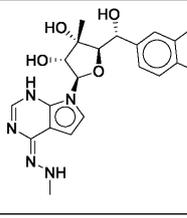
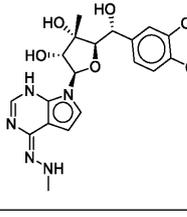
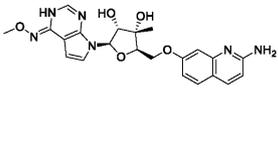
[0316]

14		438.506	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
15		421.461	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
16		420.473	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
17		310.372	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
18		397.45	S-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메틸)-L-호모시스테인
19		294.311	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(메톡시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
20		356.382	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-(벤록시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올

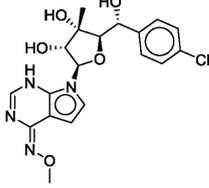
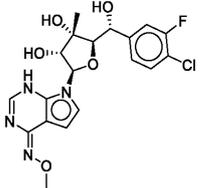
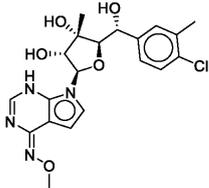
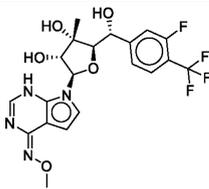
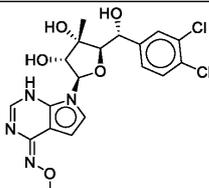
[0317]

21		414.422	1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)페닐)우레아
22		385.424	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((3-(아미노메틸)페녹시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
23		298.727	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(클로로메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
24		395.419	(2R,3S,4R,5R)-2-(((1H-인돌-6-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
25		396.407	(2R,3S,4R,5R)-2-(((1H-인다졸-6-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
26		390.824	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올

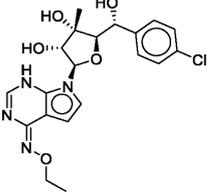
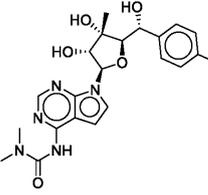
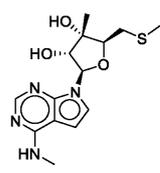
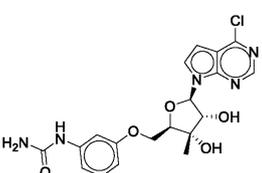
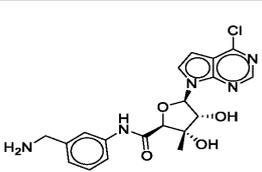
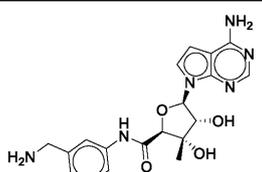
[0318]

27		392.815	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로페닐)플루오로메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
28		419.866	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-(2-메틸히드라진일리텐)-1,4-디히드로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
29		437.856	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-(2-메틸히드라진일리텐)-1,4-디히드로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
30		433.893	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-(2-메틸히드라진일리텐)-1,4-디히드로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
31		454.308	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-(2-메틸히드라진일리텐)-1,4-디히드로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
32		452.471	7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-3,7-디히드로-4H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심

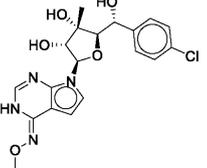
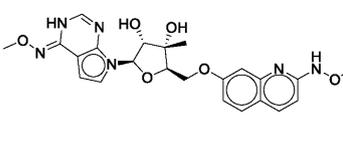
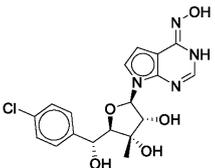
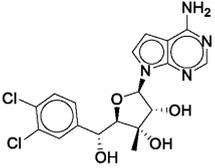
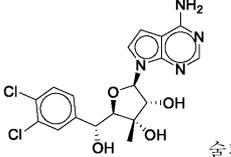
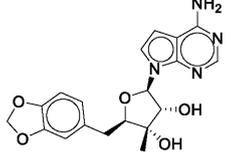
[0319]

33		420.85	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,7-디히드로-4H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심
34		438.840	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,7-디히드로-4H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심
35		434.877	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,7-디히드로-4H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심
36		472.397	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,7-디히드로-4H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심
37		455.292	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,7-디히드로-4H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심

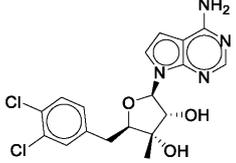
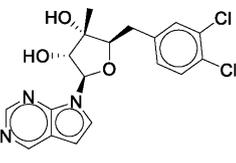
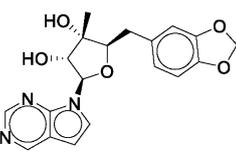
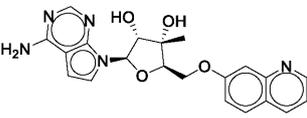
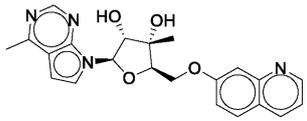
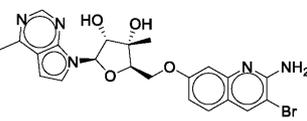
[0320]

38		434.877	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-에틸 옥심
39		461.903	3-(7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,1-디메틸우레아
40		324.399	(2S,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
41		433.85	1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)페닐)우레아
42		417.85	(2S,3S,4R,5R)-N-(3-(아미노메틸)페닐)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드
43		398.42	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(3-(아미노메틸)페닐)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드

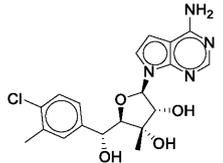
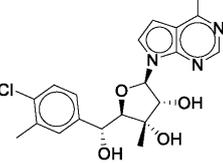
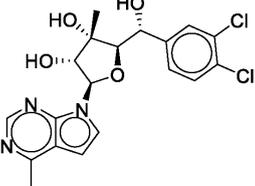
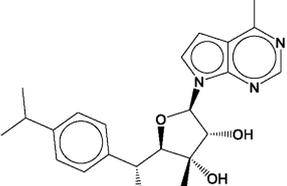
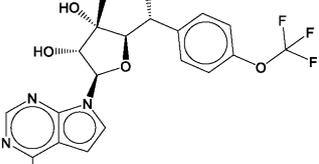
[0321]

44		420.85	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심
45		482.49	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(((2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 O-메틸 옥심
46		406.82	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-3,7-디히드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 옥심
47		425.27	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
48	 <p style="text-align: right;">수льф레이트 염</p>		(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 수льф레이트 염
49		384.39	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올

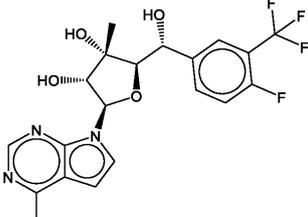
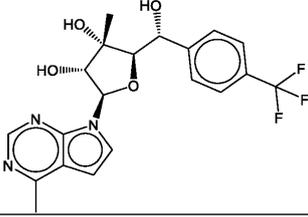
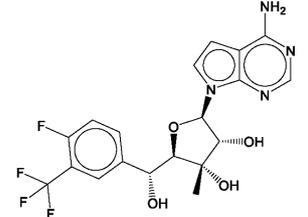
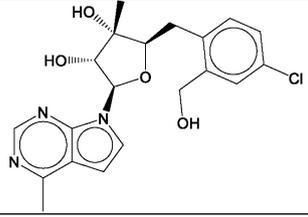
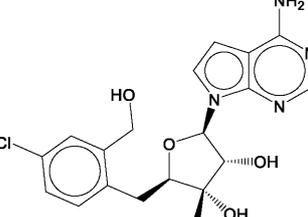
[0322]

50		409.27	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(3,4-디클로로벤질)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
51		394.25	(2R,3S,4R,5R)-2-(3,4-디클로로벤질)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
52		369.37	(2R,3S,4R,5R)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
53		407.42	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-((퀴놀린-7-일옥시)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
54		406.43	(2R,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((퀴놀린-7-일옥시)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
55		500.35	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올

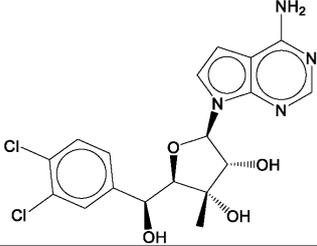
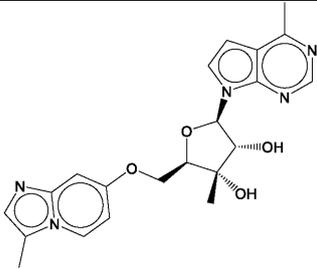
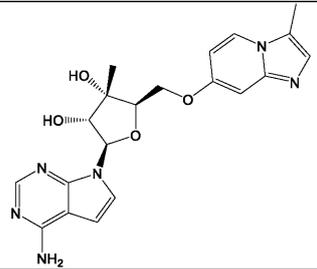
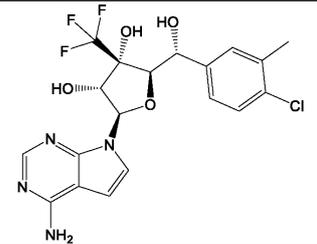
[0323]

56		404.85	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
57		403.86	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
58		424.28	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
59		397.47	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-히드록시(4-이소프로필페닐)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
60		439.39	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-히드록시(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올

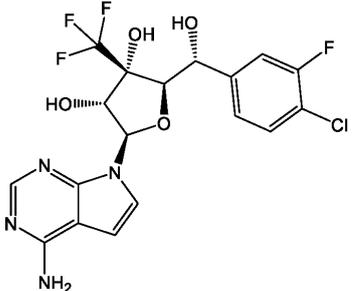
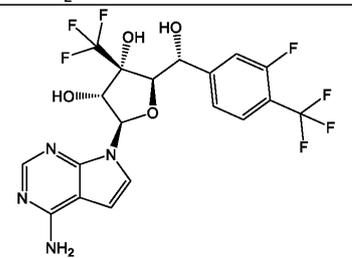
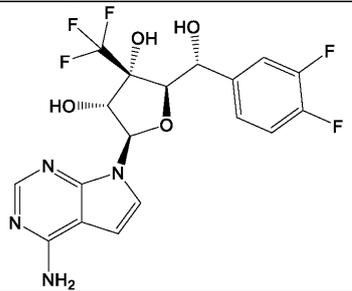
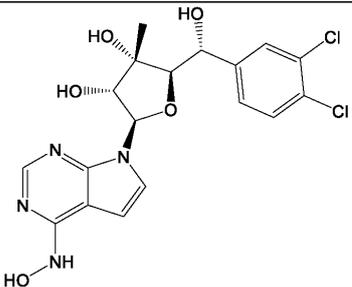
[0324]

61		441.38	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
62		423.39	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-히드록시(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
63		442.37	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
64		403.86	(2R,3S,4R,5R)-2-(4-클로로-2-(히드록시메틸)벤질)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올
65		404.85	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(4-클로로-2-(히드록시메틸)벤질)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올

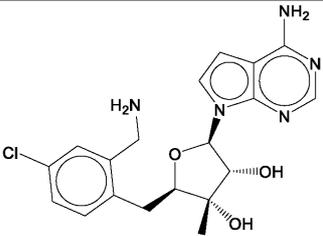
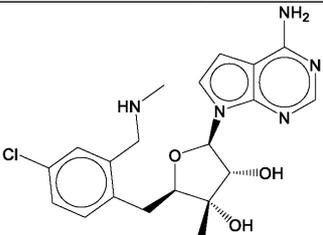
[0325]

66		425.27	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((S)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
67		409.45	(2R,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
68		410.43	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-(((3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
69		458.82	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올

[0326]

70		462.79	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
71		496.34	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
72		446.33	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디플루오로페닐)(히드록시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올
73		441.27	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-5-(4-(히드록시아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올

[0327]

74		403.87	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(2-(아미노메틸)-4-클로로벤질)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올
75		417.89	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)벤질)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올

[0328]

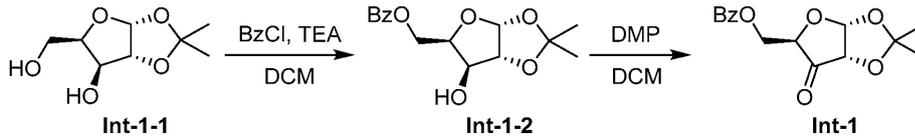
[0329]

실험 절차

[0330]

중간체의 합성

[0331] Int-1의 합성



[0332]

[0333] 단계 1. ((3aR,5R,6S,6aR)-6-히드록시-2,2-디메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (Int-1-2)의 합성

[0334] DCM (400 mL) 중 화합물 Int-1-1 (40.00 g, 210.31 mmol, 1 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 0°C에서 TEA (63.84 g, 630.94 mmol, 87.82 mL, 3 당량)를 적가하였다. BzCl (32.52 g, 231.34 mmol, 26.88 mL, 1.1 당량)을 혼합물에 N₂ 하에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 g의 Int-1-1을 갖는 또 다른 반응 혼합물과 합하였다. 합한 혼합물을 물 (600 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하였다. 수층을 DCM (300 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 (400 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 2/1)에 의해 정제하여 화합물 2 (67.00 g, 227.66 mmol, 86.60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

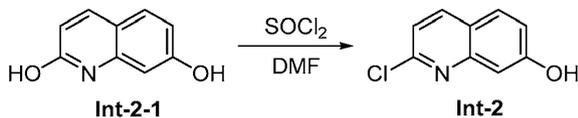
[0335] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12 - 7.95 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 5.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 2.2, 4.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[0336] 단계 2. ((3aR,5R,6aS)-2,2-디메틸-6-옥소테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (Int-1)의 합성

[0337] 병렬의 2개의 배치: DCM (100 mL) 중 화합물 Int-1-2 (10.00 g, 33.98 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0°C에서 DMP (43.24 g, 101.94 mmol, 31.56 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 포화 NaHCO₃ (300 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1에서 3/1)에 의해 정제하여 Int-1 (17.00 g, 58.16 mmol, 85.59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0338] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 6.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

[0339] 2-클로로퀴놀린-7-올 (Int-2)의 합성

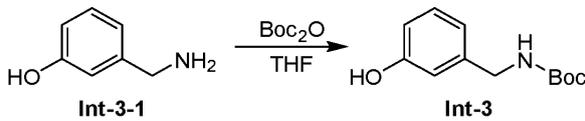


[0340]

[0341] DMF (50 mL) 중 퀴놀린-2,7-디올 (Int-2-1, 5.00 g, 31.03 mmol, 1 당량)의 혼합물에 티오닐 클로라이드 (14.76 g, 124.10 mmol, 9.00 mL, 4 당량)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반한 다음, 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액 (100 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 Int-2 (5.30 g, 29.51 mmol, 95.11% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0342] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H).

[0343] Int-3의 합성



[0344]

[0345] THF (6 mL) 중 화합물 Int-3-1 (200 mg, 1.62 mmol, 1 당량)의 혼합물에 25°C에서 Boc₂O (425.32 mg, 1.95 mmol, 447.71 μL , 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 Int-3-1이 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하여 화합물 Int-3 (180 mg, 789.36 μmol , 48.61% 수율, LCMS 순도 97.91%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0346] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.69 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.28 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0347] Int-4의 합성



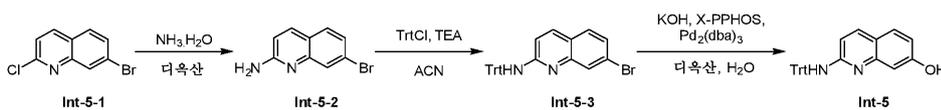
[0348]

[0349] 화합물 Int-4-1 (14.5 g, 94.42 mmol, 1 당량) 및 셀렉트플루오르 (50.17 g, 141.63 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 ACN (725 mL) 및 AcOH (152.25 g, 2.54 mol, 145 mL, 26.85 당량)에 첨가하고, 탈기하고, N₂ 하에 3회 퍼징 한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 Int-4-1이 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 여러 신규 피크가 LCMS에 나타나고, ~45%의 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 톨루엔 (200 mL)으로 희석하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 2회 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1에서 8/1)에 의해 정제하여 화합물 Int-4 (10 g, 54.46 mmol, 57.68% 수율, LCMS 순도 93.43%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0350] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.49 (br s, 1 H) 8.55 - 8.67 (m, 1 H) 7.71 (t, J = 2.63 Hz, 1 H);

[0351] LCMS: (M+H⁺): 171.9.

[0352] Int-5의 합성



[0353]

[0354] 단계 1. 7-브로모퀴놀린-2-아민 (Int-5-2)의 제조

[0355] NH₃.H₂O (80 mL) 및 다옥산 (80 mL) 중 화합물 Int-5-1 (6 g, 24.74 mmol, 1 당량)의 용액에 120°C에서 6시간 동안 교반하였다 (50 psi). TLC는 화합물 Int-1-1이 남아있음을 나타내고, 1개의 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.08)에 따라 깨끗하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기

층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =50:1에서 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 Int-5-2 (3.25 g, 14.29 mmol, 57.77% 수율, 98.11% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0356] LCMS: (M+H⁺): 223.0;

[0357] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1) R_f = 0.08.

[0358] 단계 2. 7-브로모-N-트리틸퀴놀린-2-아민 (Int-5-3)의 제조

[0359] ACN (10 mL) 중 화합물 Int-5-2 (0.2 g, 896.58 umol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 TEA (181.45 mg, 1.79 mmol, 249.59 uL, 2 당량) 및 TrtCl (299.93 mg, 1.08 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 Int-5-2가 남아있음을 나타내고, 1개의 신규 포인트가 형성되었다 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.68). 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O 15 mL로 희석하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:0에서 5:1까지)에 의해 및 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.68)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 Int-5-3 (2 g, 3.45 mmol, 76.90% 수율, 80.22% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0360] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1) R_f = 0.68;

[0361] LCMS: (M+H⁺): 467.0.

[0362] LCMS 순도 80.22%;

[0363] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.69 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 9.04 Hz, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 15 H), 6.46 (s, 1 H), 6.15 (d, J = 9.04 Hz, 1 H).

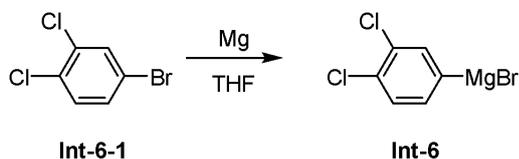
[0364] 단계 3. 2-(트리틸아미노) 퀴놀린-7-올 (Int-5)의 제조

[0365] 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 화합물 Int-5-3 (0.6 g, 1.29 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 25℃에서 KOH (289.36 mg, 5.16 mmol, 4 당량), X-PPHOS (95.48 mg, 193.39 umol, 0.15 당량) 및 Pd₂(dba)₃ (118.06 mg, 128.93 umol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 Int-5-3이 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 1개의 주요 피크가 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 여과하고, 용액을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O 10 mL로 희석하고, DCM (15 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, 5% TEA)에 의해 및 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.21, 5% TEA)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 Int-5 (0.23 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0366] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, 5% TEA) R_f = 0.21;

[0367] LCMS: (M+H⁺): 403.1.

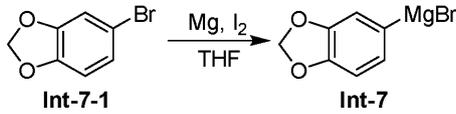
[0368] Int-6의 합성



[0369]

[0370] Mg의 용액 (979.09 mg, 40.28 mmol, 1.3 당량)에 N₂ 하에 40℃에서 THF (26 mL) 중 화합물 Int-6-1 (7 g, 30.99 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. Mg가 소모되었다. THF (26 mL) 중 화합물 Int-6 (7.75 g, 조 물질)을 추가 정제 없이 후속 단계에 황색 액체로서 사용하였다.

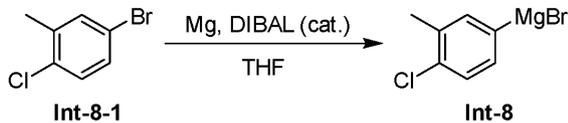
[0371] Int-7의 합성



[0372]

[0373] Mg (362.73 mg, 14.92 mmol, 1.5 당량) 및 I₂ (252.52 mg, 994.94 μmol, 200.42 μL, 0.1 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 25℃에서 THF (20 mL) 중 화합물 Int-7-1 (2 g, 9.95 mmol, 1.19 mL, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. Mg가 소모되었다. THF (20 mL) 중 화합물 Int-7 (2.24 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

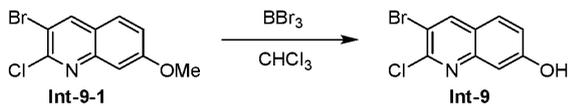
[0374] Int-8의 합성



[0375]

[0376] Mg (34.01mg, 1.42 mmol)를 함유하는 격막이 구비된 50 mL RBF을 고진공 하에 열선총으로 건조시키고, Ar 하에 냉각시켰다. 플라스크에 THF (0.40 mL), 2/5 부분의 4-브로모-1-클로로-2-메틸벤젠 (0.19 mL, 1.34 mmol), 및 한 방울의 DIBAL (1M, 톨루엔)을 채웠다. 반응물을 실온에서 교반하지만, 발열이 전혀 관찰되지 않았고, 이는 마그네슘이 개시하지 않음을 의미할 수 있다. 또 다른 방울의 DIBAL를 첨가하고, 이 시간에 일부 발열이 일어났다. 10분 동안 교반한 후, 나머지 4-브로모-1-클로로-2-메틸벤젠 및 또 다른 THF (0.30 mL)를 첨가하고, 교반을 1시간 동안 계속하였다. 모든 마그네슘이 용해되면 그리냐르 시약 Int-8을 그대로 사용하였다.

[0377] Int-9의 합성

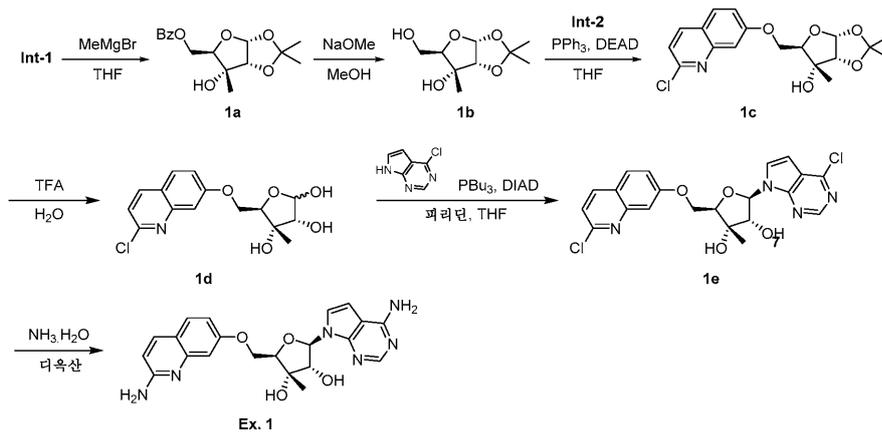


[0378]

[0379] 클로로포름 (70 mL) 중 3-브로모-2-클로로-7-메톡시-퀴놀린 (Int-9-1, W02017/032840 A1) (640. mg, 2.35 mmol)의 용액에 0℃에서 삼브로민화붕소 (4.4 mL, 46.97 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. TLC (PE: EA = 1 :1, R_f=0.5) 및 LCMS는 SM의 12%가 남아있음을 나타냈다. 반응물을 MeOH로 0℃에서 천천히 켄칭하고, EA를 첨가하고, 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH 8로 조정하였다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1 내지 PE:EA=1:1)에 의해 정제하여 3-브로모-2-클로로-퀴놀린-7-올 (Int-9) (339 mg, 1.2852 mmol, 54.727% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0380] LCMS M+H⁺: 258/260.1/262

[0381] 실시예 1. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (1)



[0382]

[0383]

단계 1. ((3aR,5R,6R,6aR)-6-히드록시-2,2,6-트리메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (1a)의 제조

[0384]

THF (200 mL) 중 Int-1 (17.00 g, 58.16 mmol, 1 당량)의 혼합물에 N_2 하에 -78°C 에서 MeMgBr (3 M, 58.16 mL, 3 당량)을 적가하였다. 혼합물을 N_2 하에 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 혼합물을 포화 NH_4Cl (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1에서 5/1)에 의해 화합물 1a로 백색 고체로서 정제하였다.

[0385]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 5.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 3.1, 11.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.2, 11.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0386]

단계 2. (3aR,5R,6R,6aR)-5-(히드록시메틸)-2,2,6-트리메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (1b)의 제조

[0387]

MeOH (20 mL) 중 화합물 1a (2.30 g, 7.46 mmol, 1 당량) 및 MeONa (806.00 mg, 14.92 mmol, 2 당량)의 혼합물을 15°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 고체 NH_4Cl (4 g)에 의해 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 1/3)에 의해 정제하여 화합물 1b (1.30 g, 6.37 mmol, 85.34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0388]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 5.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J =3.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.71 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)

[0389]

단계 3. (3aR,5R,6R,6aR)-5-((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-2,2,6-트리메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (1c)의 제조

[0390]

THF (15 mL) 중 PPh_3 (3.50 g, 13.35 mmol, 3 당량) 및 DEAD (1.55 g, 8.90 mmol, 1.62 mL, 2 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20°C 에서 30분 동안 교반하였다. 2-클로로퀴놀린-7-올 (Int-2, 799.51 mg, 4.45 mmol, 1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 화합물 1b (1.00 g, 4.90 mmol, 1.1 당량)를 20°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 3:1)에 의해 정제하여 화합물 1c (1.4 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0391]

LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 366.1.

[0392]

단계 4. (3R,4S,5R)-5-((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-4-메틸테트라히드로푸란-2,3,4-트리올 (1d)의 제조

[0393]

TFA (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 화합물 1c (900 mg, 2.46 mmol, 1 당량)의 혼합물을 20°C 에서 0.5시간 동안 교

반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (15 mL) 중에 용해시켰다. 포화 NaHCO₃ 용액 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1에서 0/1)에 의해 정제하여 화합물 1d (280 mg, 845.67 umol, 34.37% 수율, 98.38% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0394] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ = 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 3H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 3.4, 5.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.07 (m, 3H), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 17.5 Hz, 3H).

[0395] 단계 5. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (1e)의 제조

[0396] THF (10 mL) 중 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (127.29 mg, 828.87 umol, 1 당량)의 혼합물에 25°C에서 피리딘 (65.56 mg, 828.87 umol, 66.90 uL, 1 당량)을 첨가하였다. DIAD (335.21 mg, 1.66 mmol, 322.32 uL, 2 당량)를 첨가한 다음, 트리부틸포스판 (335.39 mg, 1.66 mmol, 409.01 uL, 2 당량)을 N₂ 하에 25°C에서 첨가하였다. 화합물 1d를 N₂ 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 물 (100 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3)에 의해 정제하여 화합물 1e (130 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0397] LCMS: (M+H⁺): 462.9.

[0398] 단계 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (1)의 제조

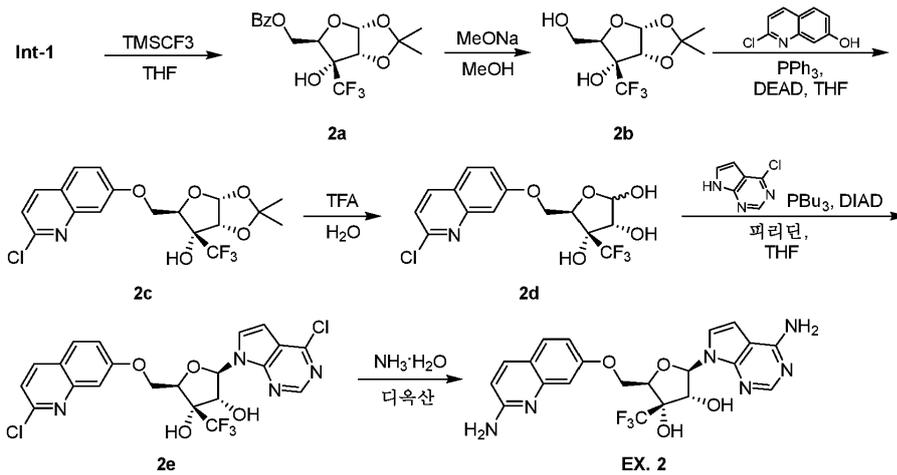
[0399] 디옥산 (2 mL) 중 화합물 1e (80 mg, 173.42 umol, 1 당량) 및 NH₃·H₂O (36.40 g, 259.66 mmol, 40.00 mL, 1497.27 당량)의 혼합물을 145°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC ([물(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%: 20%-50%)에 의해 정제하여 화합물 1 (9.13 mg, 21.33 umol, 12.30% 수율, 98.71% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0400] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.87 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.64 - 6.57 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.42 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 3H), 1.30 (s, 3H);

[0401] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 6.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)

[0402] LCMS: (M+H⁺): 423.1.

[0403] 실시예 2. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노 퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (2)



[0404]

[0405] 단계 1. ((3aR,5R,6R,6aR)-6-히드록시-2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸) 테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (2a)의 제조

[0406] THF (40 mL) 중 화합물 Int-1 (4.00 g, 13.69 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 혼합물에 TMSCF₃ (4.09 g, 28.74 mmol, 2.1 당량), TBAF (1 M, 13.69 mL, 1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 Int-1이 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (10 mL x 2)로 추출한 다음, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 화합물 2a (4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0407] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) R_f = 0.29.

[0408] 단계 2. (3aR,5R,6R,6aR)-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (2b)의 제조

[0409] MeOH (20 mL) 중 화합물 2a (4.00 g, 11.04 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOMe (1.19 g, 22.08 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 2a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물을 NH₄Cl (20 g)에 의해 켄칭하고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =4/1에서 0:1)에 의해 정제하였다. 화합물 2b (2.6 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0410] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) R_f = 0.07.

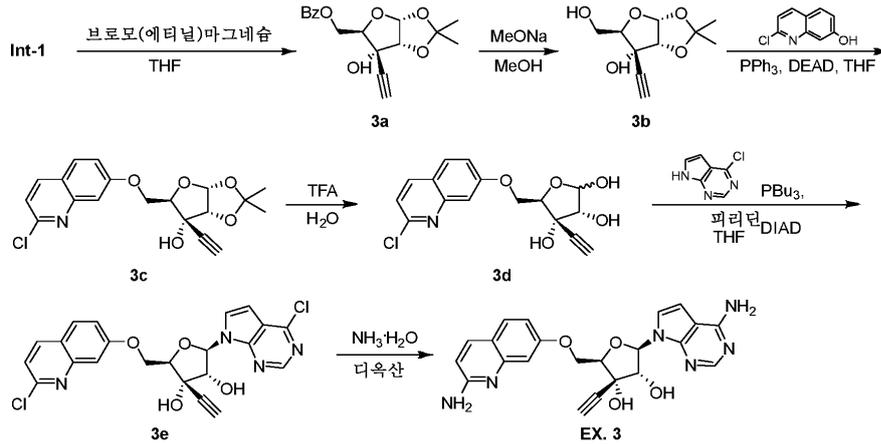
[0411] 단계 3. (3aR,5R,6R,6aR)-5-((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (2c)의 제조

[0412] THF (20 mL) 중 PPh₃ (5.28 g, 20.14 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 혼합물을 DEAD (3.51 g, 20.14 mmol, 3.66 mL, 2 당량)에 첨가하고, 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 화합물 2b (2.6 g, 10.07 mmol, 1 당량) 및 2-클로로퀴놀린-7-올 (2.17 g, 12.08 mmol, 1.2 당량)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 2b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. TLC는 화합물 2b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물을 TLC에 따라 깨끗하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =4/1에서 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 2c (1.5 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0413] LCMS: (M+H⁺): 420.0;

[0414] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) R_f = 0.36.

- [0415] 단계 4. (3R,4S,5R)-5-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2,3,4-트리올 (2d)의 제조
- [0416] 화합물 2c (1.50 g, 3.57 mmol, 1 당량)에 TFA (452.71 mg, 3.57 mmol, 293.97 μ L, 90% 순도, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. TLC는 화합물 2c가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 (30 mL)에 의해 켄칭한 다음, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 화합물 2d (1 g, 조 물질)를 추가 정제 없이 후속 단계에 황색 오일로서 사용하였다.
- [0417] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.24.
- [0418] 단계 5. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (2e)의 제조
- [0419] THF (10 mL) 중 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (161.77 mg, 1.05 mmol, 1 당량)의 용액에 피리딘 (83.33 mg, 1.05 mmol, 85.03 μ L, 1 당량), DIAD (426.02 mg, 2.11 mmol, 409.64 μ L, 2 당량), 트리부틸포스판 (426.26 mg, 2.11 mmol, 519.83 μ L, 2 당량), 화합물 2d (400 mg, 1.05 mmol, 1 당량)를 모두 한 번에 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 2d가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (10 mL) 중 용해시킨 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 4:1)에 의해 정제하였다. 화합물 2e (300 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0420] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.58.
- [0421] 단계 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (2)의 제조
- [0422] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 2e (300 mg, 582.22 μ mol, 1 당량)의 용액에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (19.98 g, 142.50 mmol, 21.95 mL, 25% 순도, 244.75 당량)를 첨가하고, 혼합물을 145°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 2e가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건, HPLC: 칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150 * 30 10 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 3 (15.73 mg, 32.58 μ mol, 5.60% 수율, 및 98.67% LCMS 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0423] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 3H);
- [0424] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 3H);
- [0425] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 477.1;
- [0426] HPLC 순도: 100.0%.
- [0427] 실시예 3. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노 퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-에틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (3)



[0428]

[0429]

단계 1. ((3aR,5R,6R,6aR)-6-에티닐-6-히드록시-2,2-디메틸테트라히드로푸로 [2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (3a)의 제조

[0430]

THF (40 mL) 중 화합물 Int-1 (4.00 g, 13.69 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 혼합물을 브로모(에티닐)마그네슘 (0.5 M, 41.06 mL, 1.5 당량)에 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 Int-1이 완전히 소모되었음을 나타내고, 1개의 신규 반점이 형성되었다. 반응물을 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (4 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 화합물 3a (4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0431]

TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1) R_f = 0.43.

[0432]

단계 2. (3aR,5R,6R,6aR)-6-에티닐-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸 테트라히드로푸로 [2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (3b)의 제조

[0433]

MeOH (30 mL) 중 화합물 3a (4.00 g, 12.57 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOMe (1.36 g, 25.13 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 3a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물을 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 NH₄Cl (20 g)에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 여과물을 진공 하에 25°C에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =4/1에서 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 3b (2.6 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0434]

TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.24.

[0435]

단계 3. (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-6-에티닐-2,2-디메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (3c)의 제조

[0436]

THF (20 mL) 중 PPh₃ (6.37 g, 24.27 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 혼합물에 DEAD (4.23 g, 24.27 mmol, 4.41 mL, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 혼합물에 2-클로로퀴놀린-7-올 (2.62 g, 14.56 mmol, 1.2 당량)을 첨가한 다음, 혼합물에 화합물 3b (2.60 g, 12.14 mmol, 1 당량)를 0°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 3b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물을 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 진공 하에 25°C에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =4/1에서 4:1)에 의해 정제하였다. 화합물 3c (2.4 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

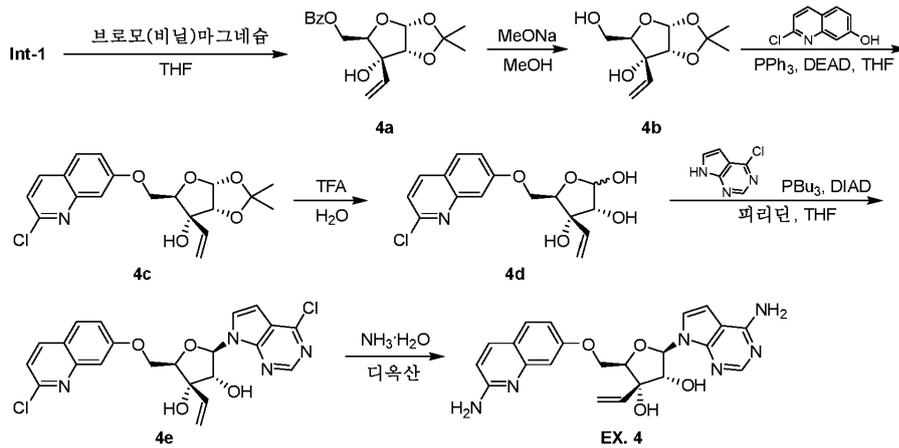
[0437]

TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) R_f = 0.62.

[0438]

단계 4. (3R,4S,5R)-5-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-4-에티닐테트라 히드로푸란-2,3,4-트리올 (3d)의 제조

- [0439] 화합물 3c의 용액 (2.40 g, 6.39 mmol, 1 당량)에 TFA (809.08 mg, 6.39 mmol, 525.38 μ L, 90% 순도, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. TLC는 화합물 3c가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ (30 mL)에 의해 켄칭한 다음, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 화합물 3d (1.9 g, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 황색 오일로서 사용하였다.
- [0440] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.24.
- [0441] 단계 5. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-에틸닐테트라히드로푸란-3,4-디올 (3e)의 제조
- [0442] THF (10 mL) 중 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (182.96 mg, 1.19 mmol, 1 당량)의 용액에 피리딘 (94.24 mg, 1.19 mmol, 96.16 μ L, 1 당량), DIAD (481.83 mg, 2.38 mmol, 463.29 μ L, 2 당량), 트리부틸포스판 (482.09 mg, 2.38 mmol, 587.91 μ L, 2 당량), 화합물 3d (400 mg, 1.19 mmol, 1 당량)를 모두 한 번에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 3d가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (10 mL) 중에 용해시킨 다음, EtOAc (10 mL*3)로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =10/1에서 4:1)에 의해 정제하였다. 화합물 3e (300 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0443] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1) R_f = 0.12;
- [0444] LCMS: (M+H)⁺: 473.0.
- [0445] 단계 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-에틸닐테트라히드로푸란-3,4-디올 (3)의 제조
- [0446] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 3e (300 mg, 636.55 μ mol, 1 당량)의 용액에 NH₃.H₂O (5.46 g, 155.80 mmol, 6 mL, 244.75 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 145°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 3e가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (HCl 조건, 칼럼: 루나 C18 100*30 5 μ ; 이동상: [물 (0.05%HC1)-ACN]; B%: 1%-20%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 3 (3.32 mg, 6.30 μ mol, 0.99% 수율, 95.96% LCMS 순도, 2HC1)을 백색 검로서 수득하였다.
- [0447] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 3.61 (s, 1H);
- [0448] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 3H);
- [0449] LCMS: (M+H)⁺: 433.0;
- [0450] HPLC 순도: 100.0%.
- [0451] 실시예 4. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노 퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-비닐테트라히드로푸란-3,4-디올 (4)



[0452]

[0453] 단계 1. ((3aR,5R,6R,6aR)-6-히드록시-2,2-디메틸-6-비닐테트라히드로푸로 [2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (4a)의 제조

[0454] THF (20 mL) 중 화합물 Int-1 (3.00 g, 10.26 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 -78°C로 냉각시킨 다음, 혼합물에 브로모(비닐)마그네슘 (1 M, 20.53 mL, 2 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78°C에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 Int-1이 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)에 의해 켄칭한 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 정제 없음. 화합물 4a (3.29 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0455] LCMS: (M+H⁺): 319.1.

[0456] 단계 2. (3aR,5R,6R,6aR)-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-6-비닐테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (4b)의 제조

[0457] MeOH (30 mL) 중 화합물 4a (3.29 g, 10.27 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOMe (1.11 g, 20.54 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 4a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 NH₄Cl (20 g)에 의해 켄칭하고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =5/1에서 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 4b (1.9 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0458] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 5.85 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.81 - 5.71 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 1.1, 11.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 1H).

[0459] 단계 3. (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-2,2-디메틸-6-비닐테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-올 (4c)의 제조

[0460] THF (20 mL) 중 PPh₃ (4.65 g, 17.74 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 혼합물에 DEAD (3.09 g, 17.74 mmol, 3.22 mL, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 혼합물에 2-클로로퀴놀린-7-올 (1.91 g, 10.64 mmol, 1.2 당량)을 첨가한 다음, 혼합물에 화합물 4b (1.92 g, 8.87 mmol, 1 당량)를 0°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 4b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 진공 하에 25°C에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =4/1에서 4:1)에 의해 정제하였다. 화합물 4c (1.2 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0461] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 1.4, 10.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H),

4.17 (dd, J = 1.9, 10.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H);

[0462] LCMS: (M+H⁺): 378.1.

[0463] 단계 4. (3R,4S,5R)-5-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-4-비닐테트라 히드로푸란-2,3,4-트리올 (4d)의 제조

[0464] TFA (120.72 mg, 1.06 mmol, 78.39 μ L, 1 당량) 중 화합물 4c (400 mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 용액인 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 4c가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 다음, 진공 하에 농축시키고, 이를 3회 반복하였다. 조 생성물 화합물 4d (400 mg, 조 물질, TFA)를 황색 오일로서 수득하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0465] LCMS: (M+H⁺): 338.2.

[0466] 단계 5. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-비닐테트라히드로푸란-3,4-디올 (4e)의 제조

[0467] THF (10 mL) 중 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (136.40 mg, 888.22 μ mol, 1 당량)의 용액에 피리딘 (70.26 mg, 888.22 μ mol, 71.69 μ L, 1 당량), DIAD (359.21 mg, 1.78 mmol, 345.39 μ L, 2 당량), 트리부틸포스판 (359.40 mg, 1.78 mmol, 438.30 μ L, 2 당량), 화합물 4d (300 mg, 888.22 μ mol, 1 당량)를 모두 한 번에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 4d가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (10 mL) 중에 용해시킨 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하였다. 화합물 4e (400 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0468] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) R_f = 0.37;

[0469] LCMS: (M+H⁺): 473.0.

[0470] 단계 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-비닐테트라히드로푸란-3,4-디올 (4)의 제조

[0471] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 4e (20 mg, 42.26 μ mol, 1 당량)의 용액에 NH₃·H₂O (5.46 g, 38.95 mmol, 6 mL, 25%, 921.74 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 145°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 4e가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건; 칼럼: YMC-악투스 트리아트 C18 100 * 30 mm * 5 μ m; 이동상: [물 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 15% - 35%, 12분)에 의해 정제하였다. 화합물 4는 배치 1 (2.7 mg, 98.93%) 및 배치 2 (9.29 mg, 95%)에서 백색 고체로서 얻었다.

[0472] (배치 1) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.64 - 6.55 (m, 2H), 6.34 (br s, 2H), 6.25 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (br dd, J = 10.6, 17.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.46 (m, 2H), 5.28 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.70 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 3H);

[0473] (배치 1) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.63 - 6.58 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.9, 17.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 1.7, 17.1 Hz, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H);

[0474] (배치 1) LCMS: (M+H⁺): 435.1; (배치 1) HPLC 순도: 100.0%;

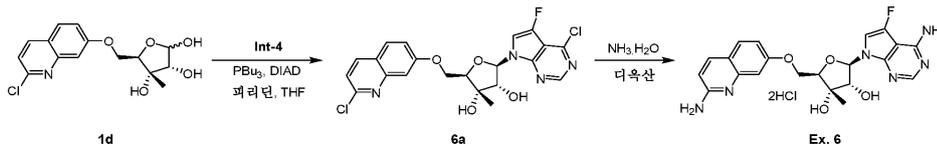
[0475] (배치 2) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.66 - 6.55 (m, 2H), 6.33 (s,

2H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.60 - 5.46 (m, 2H), 5.28 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H), 4.13 - 4.08 (m, 1H);

[0476] (배치 2) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.8, 17.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 5.28 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 3H);

[0477] (배치 2) LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 435.1; (배치 2) HPLC 순도: 100.0%.

[0478] 실시예 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (6)



[0479]

[0480] 단계 1. ((3aR,5R,6R,6aR)-6-히드록시-2,2,6-트리메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (6a)의 제조

[0481] THF (4 mL) 중 화합물 Int-4 (94.80 mg, 552.58 μmol , 1.2 당량)의 혼합물에 25°C에서 피리딘 (36.42 mg, 460.48 μmol , 37.17 μL , 1 당량)을 첨가하였다. 25°C에서 N_2 하에 DIAD (186.23 mg, 920.97 μmol , 179.07 μL , 2 당량)에 이어서 트리부틸포스판 (186.33 mg, 920.97 μmol , 227.23 μL , 2 당량)을 첨가하였다. 화합물 1d (150.00 mg, 460.48 μmol , 1 eq.)를 N_2 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 1d가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 물 (20 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3)에 의해 정제하여 화합물 6a (100 mg, 140.99 μmol , 30.62% 수율, LCMS 순도 67.6%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0482] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 479.0.

[0483] 단계 2. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (6)의 제조

[0484] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 6a (50 mg, 104.32 μmol , 1 당량) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.64 g, 25.97 mmol, 4 mL, 248.91 당량)의 혼합물을 145°C에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 6a이 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 유니실 120*30*10 μm ; 이동상: [물 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 20%, 11분)에 의해 정제하였다. 화합물 6 (7.24 mg, 15.27 μmol , 14.64% 수율, LCMS 순도 92.88%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

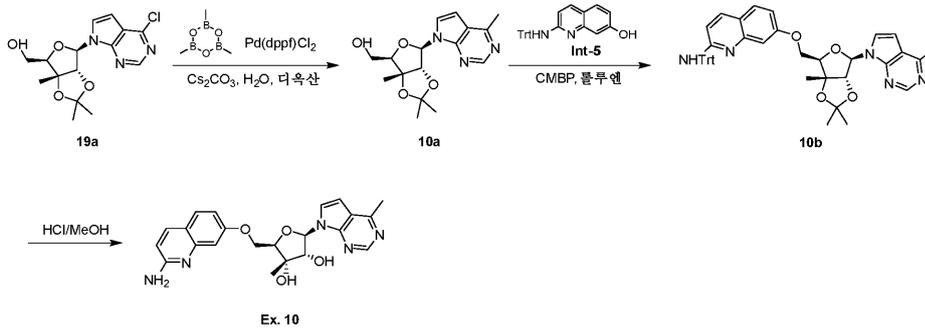
[0485] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13.95 (br s, 1H), 8.49 - 8.17 (m, 4H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 4.44 - 4.11 (m, 5H), 1.31 (s, 3H);

[0486] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.37 - 8.27 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 1.30 (s, 3H);

[0487] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 441.2.

[0488] 실시예 10. (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (10)



[0489]

[0490]

단계 1. ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (10a)의 제조

[0491]

H₂O (0.3 mL) 및 디옥산 (30 mL) 중 화합물 19a (150 mg, 441.47 μ mol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 Cs₂CO₃ (431.52 mg, 1.32 mmol, 3 당량) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리란 (2.69 g, 10.73 mmol, 3.00 mL, 24.31 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (32.30 mg, 44.15 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 19a가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크가 LC-MS에 나타나고, ~58%의 목적 화합물 10a가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 30 mL로 희석하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =0:1)에 의해 정제하였다. 화합물 10a (70 mg, 219.19 μ mol, 49.65% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0492]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.69 (s, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 3 H), 7.13 - 7.06 (m, 1 H), 6.52 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.13 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 3.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.92 - 3.81 (m, 1 H), 3.79 - 3.69 (m, 1 H), 3.47 (br s, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.28 (s, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H);

[0493]

TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =0:1): R_f = 0.45;

[0494]

LCMS: (M+H)⁺: 320.1.

[0495]

단계 2. 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-N-트리틸퀴놀린-2-아민 (10b)의 제조

[0496]

톨루엔 (3 mL) 중 화합물 10a (120 mg, 375.76 μ mol, 1 당량) 및 화합물 Int-5 (196.61 mg, 488.48 μ mol, 1.3 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 25°C에서 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세토니트릴 (181.38 mg, 751.52 μ mol, 2 당량)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 10a가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크가 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 10b 55%가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 10 mL로 희석하고, EtOAc 20 mL (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 10 mL로 세척하고, Na₂CO₃ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =5:1)에 의해 정제하였다. 화합물 10b (100 mg, 133.56 μ mol, 35.54% 수율, 94% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0497]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.80 (s, 1 H), 7.39 - 7.34 (m, 7 H), 7.30 - 7.22 (m, 10 H), 6.98 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.44 (br s, 1 H), 6.41 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.87 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 3.5, 7.0 Hz, 1 H), 4.34 - 4.27 (m, 1 H), 4.23 - 4.16 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 1.66 (d, J =1 1.0 Hz, 6 H), 1.44 (s, 3 H);

[0498]

LCMS: (M+H)⁺: 704.5;

[0499] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1): R_f = 0.75.

[0500] 단계 3. (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (10)의 제조

[0501] 화합물 10b (0.1 g, 142.08 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA (1.54 g, 12.16 mmol, 1 mL, 90% 순도, 85.55 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5분 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 10b가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크가 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 10이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물에 NH₃·H₂O를 첨가하여 pH 약 8로 조정하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 150*25 5μ; 이동상: [물 (0.04% NH₃·H₂O + 10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 5%-35%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 10 (27.28 mg, 64.54 μmol, 45.42% 수율, 99.70% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0502] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1 H), 7.80 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.33 (s, 2 H), 6.30 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.46 (br d, J = 6.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.48 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.27 - 4.16 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H);

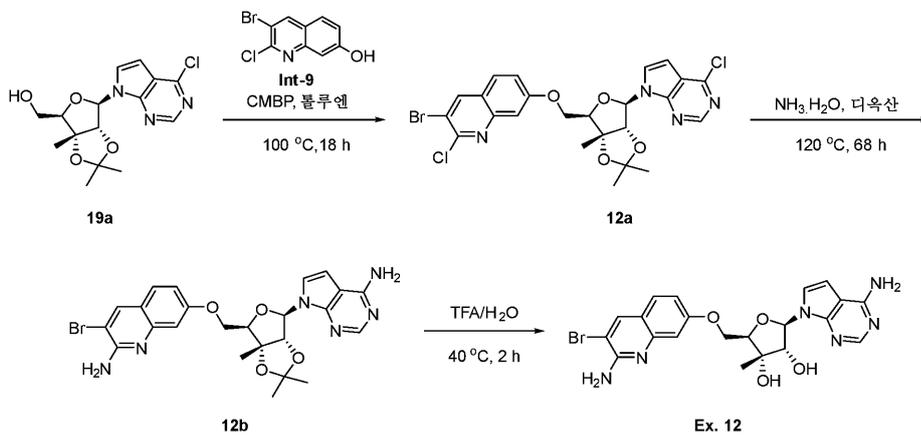
[0503] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.64 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96 - 6.86 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.24 - 4.17 (m, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H);

[0504] LCMS: (M+H)⁺: 422.2;

[0505] LCMS 순도 99.69%;

[0506] HPLC 순도: 100.00%.

[0507] 실시예 12. (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (12)



[0508]

[0509] 단계 1. 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d] 피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]-3-브로모-2-클로로-퀴놀린 (12a)의 제조

[0510] 톨루엔 (5.0 mL), 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (0.14 mL, 0.55 mmol) 중 [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 (19a) (137.5 mg, 0.40 mmol) 및 3-브로모-2-클로로-퀴놀린-7-올 (Int-9) (95.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (50.0 mL)으로 희석하고, 염수 (20.0 mL X 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EA: PE = 2: 1)에 의해 정제하여 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d] 피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]-

3-브로모-2-클로로-퀴놀린 (19a) (38.0 mg, 0.06 mmol, 17.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0511]

LCMS [M+H]: 579.0.

[0512]

단계 2. 화합물 12b의 제조

[0513]

1,4-디옥산 (1.0 mL) 및 수산화암모늄 (1.5 mL, 39.69 mmol) 중 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6, 6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]-3-브로모-2-클로로-퀴놀린 (12a) (38.0 mg, 0.07 mmol)의 용액을 오토클레이브 중에서 140°C에서 68시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되고, SM 16.0%가 남아있음을 나타냈다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 12b (37.0 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0514]

LCMS [M+H]: 541.1.

[0515]

단계 3. (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (12)의 제조

[0516]

물 (1.0 mL) 및 TFA (1.5mL, 20.19 mmol) 중 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6, 6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]-3-브로모-퀴놀린-2-아민 (12b) (37.0 mg, 0.07 mmol)의 용액을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내고, 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 H₂O 중 MeCN (0.1% NH₃·H₂O)로 10.0%에서 95.0%까지 용리시키면서 정제하여 (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-아미노-3-브로모-7-퀴놀린)옥시메틸]-5-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (실시예 12) (3.1 mg, 0.0061 mmol, 8.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0517]

LCMS [M+H]: 501.1.

[0518]

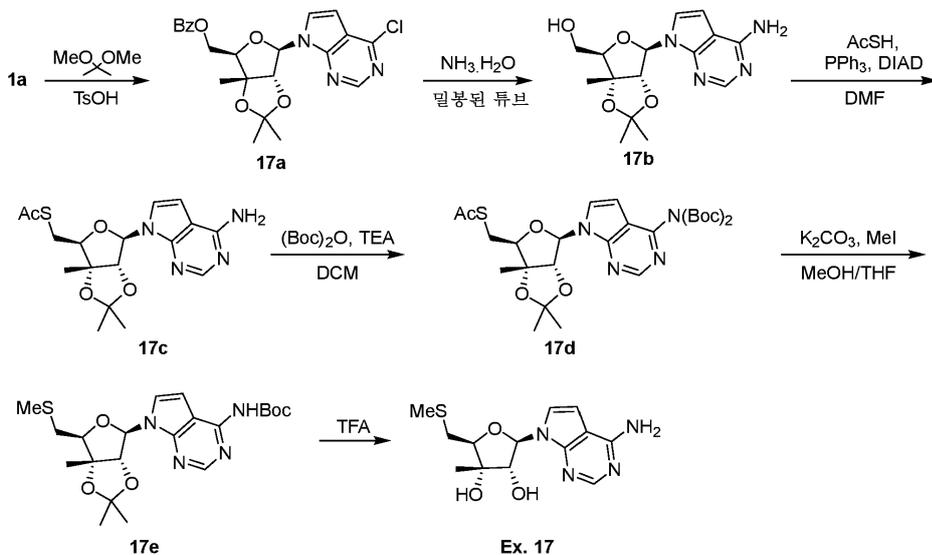
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.93-6.99 (m, 4 H), 6.55-6.60 (m, 3 H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.11-5.33 (m, 2 H), 4.41 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.17-4.25 (m, 3 H), 1.30 (s, 3 H).

[0519]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) 8.30 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.4Hz 1 H), 7.39 (d, J = 3.6Hz, 1 H), 6.95-6.98 (m, 2 H), 6.61 (d, J = 3.6Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 8.0Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 8.0Hz, 1 H), 4.19-4.25 (m, 3 H), 1.30 (s, 3H).

[0520]

실시예 17. (2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (17)



[0521]

[0522]

단계 1. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 벤조에이트 (17a)의 제조

- [0523] 2,2-디메톡시프로판 (12.75 g, 122.42 mmol, 15 mL, 49.44 당량) 중 화합물 1a (1 g, 2.48 mmol, 1 당량)의 용액에 TsOH·H₂O (141.31 mg, 742.91 umol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 1a가 남아있음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물이 검출되었다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 1a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 NaHCO₃ (20 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (10 mL*3)로 추출하였다. 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1에서 4:1)에 의해 정제하였다. 화합물 17a (730 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [0524] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.79.
- [0525] 단계 2. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (17b)의 제조
- [0526] THF (2 mL) 중 화합물 17a (200 mg, 450.57 umol, 1 당량)의 용액에 NH₃·H₂O (7.28 g, 51.93 mmol, 8.00 mL, 25% 순도, 115.26 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 17a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC에 따라 깨끗하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하였다. 화합물 17b (140 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0527] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1) R_f = 0.14.
- [0528] 단계 3. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸) 에탄티오에이트 (17c)의 제조
- [0529] THF (4 mL) 중 PPh₃ (229.26 mg, 874.06 umol, 2 당량)의 용액에 DIAD (176.74 mg, 874.06 umol, 169.95 uL, 2 당량)를 0℃에서 첨가하고, 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 에탄티온 S-산 (66.53 mg, 874.06 umol, 62.18 uL, 2 당량)을 첨가한 다음, 화합물 17b (140 mg, 437.03 umol, 1 당량)를 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 17b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 17c (165 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [0530] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.05.
- [0531] 단계 4. S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(N, N-디(tert-부톡시카르보닐))아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸) 에탄티오에이트 (17d)의 제조
- [0532] DCM (5 mL) 중 화합물 17c (165 mg, 435.99 umol, 1 당량)의 용액에 TEA (352.95 mg, 3.49 mmol, 485.48 uL, 8 당량) 및 Boc₂O (380.62 mg, 1.74 mmol, 400.66 uL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었음을 나타냈다. 반응물을 H₂O (5 mL)로 켄칭한 다음, TBME (5 mL*3)로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 화합물 17d (252 mg, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 황색 오일로서 사용하였다.
- [0533] LCMS: (M+H)⁺: 579.2.
- [0534] 단계 5. tert-부틸 (7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2,6a-트리메틸-6-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)카르바메이트 (17e)의 제조
- [0535] MeOH (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 화합물 17d (252 mg, 435.48 umol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃ (120.37 mg, 870.95 umol, 2 당량) 및 MeI (309.06 mg, 2.18 mmol, 135.55 uL, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 17d가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물 중 농축을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에

테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하였다. 조 생성물 화합물 17e (100 mg, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 황색 오일로서 사용하였다.

[0536] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) $R_f = 0.24$.

[0537] 단계 6. (2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (17)의 제조

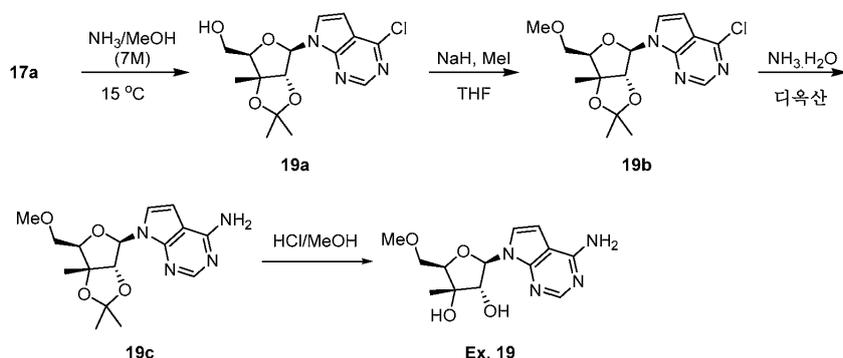
[0538] TFA (3.08 g, 24.31 mmol, 2 mL, 90% 순도, 109.53 당량) 중 화합물 17e (100 mg, 221.95 μmol , 1 당량)의 용액인 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 17e가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 진공 하에 25°C에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 17 (46.96 mg, 135.40 μmol , 61.00% 수율, 100% 순도, HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0539] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.41$ (br s, 1H), 8.80 - 8.48 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=4.3, 8.9 Hz, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.23 (s, 3H);

[0540] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) $\delta = 8.38$ (s, 1H), 7.73 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=4.3, 8.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);

[0541] LCMS: ($M+H^+$): 311.1.

[0542] 실시예 19. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(메톡시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (19)



[0543]

[0544] 단계 1. ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (19a)의 제조

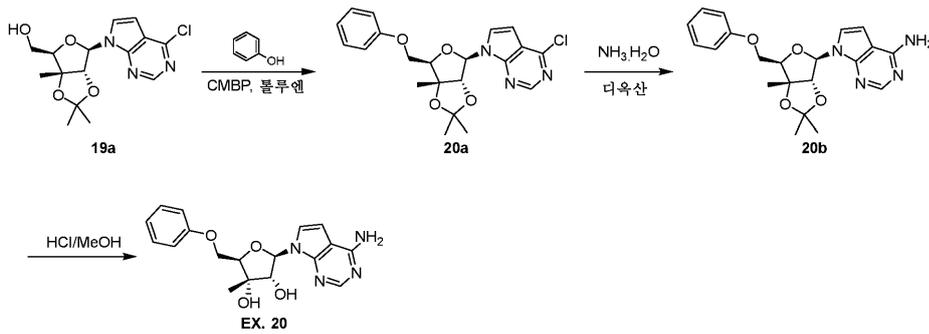
[0545] MeOH (7 M, 10 mL, 51.79 당량) 중 화합물 17a (600 mg, 1.35 mmol, 1 당량) 및 NH_3 의 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 MS가 관찰되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 3:1)에 의해 정제하였다. 화합물 19a (450 mg, 1.32 mmol, 97.98% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0546] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) $\delta = 8.60$ (s, 1H), 7.29 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=3.5, 5.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);

[0547] LCMS: ($M+H^+$): 340.1.

[0548] 단계 2. 4-클로로-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(메톡시메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (19b)의 제조

- [0549] THF (1 mL) 중 화합물 19a (150 mg, 441.47 μmol , 1 당량) 및 MeI (4.56 g, 32.13 mmol , 2 mL, 72.77 당량)의 혼합물에 0°C에서 NaH (26.49 mg, 662.21 μmol , 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 19a가 소모되었음을 나타내고, 신규 주요 반점이 형성되었다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (10 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하였다. 화합물 19b (140 mg, 395.70 μmol , 89.63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0550] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.67 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.31 (m, 1H), 4.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=4.0, 7.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);
- [0551] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 354.0;
- [0552] TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2:1) R_f = 0.50.
- [0553] 단계 3. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(메톡시메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (19c)의 제조
- [0554] 디옥산 (5 mL) 중 화합물 19b (119.10 mg, 336.64 μmol , 1 당량) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (47.19 mg, 336.64 μmol , 51.86 μL , 25% 순도, 1 당량)의 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 19b가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 추가 정제는 없음. 화합물 19c (120 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제하여 사용하였다.
- [0555] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.26 (s, 1H), 7.08 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=4.3, 7.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);
- [0556] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 335.1.
- [0557] 단계 4. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(메톡시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (19)의 제조
- [0558] 화합물 19c (120 mg, 358.88 μmol , 1 당량) 및 HCl/MeOH의 혼합물 (7 M, 1 mL, 19.50 당량)을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 19c가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (HCl 조건)에 의해 정제하였다. 화합물 19 (50.11 mg, 150.54 μmol , 41.95% 수율, 99.37% 순도, HCl 염)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0559] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.66 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J=3.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); (^1H NMR 400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.36 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.94 (t, J=3.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H);
- [0560] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 295.2.
- [0561] 실시예 20. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-(페녹시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (20)



[0562]

[0563] 단계 1. 4-클로로-7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-트리메틸-6-(페녹시메틸)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (20a)의 제조

[0564] 톨루엔 (1 mL) 중 화합물 19a (200 mg, 588.63 μmol , 1 당량) 및 페놀 (60.94 mg, 647.49 μmol , 56.95 μL , 1.1 당량)의 혼합물을 CMBP (213.10 mg, 882.94 μmol , 1.5 당량)에 N_2 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 19a가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 (5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 EtOAc (3 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 =3/1)에 의해 정제하였다. 화합물 20a (130 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0565] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 416.2;

[0566] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 3.7, 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

[0567] 단계 2. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-트리메틸-6-(페녹시메틸)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (20b)의 제조

[0568] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 20a (130 mg, 312.60 μmol , 1 당량) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.73 g, 19.47 mmol, 3 mL, 62.30 당량)의 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 20a가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 20b (123 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0569] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 397.2.

[0570] 단계 3. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-2-(페녹시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (20)의 제조

[0571] HCl/MeOH (4 M, 4 mL, 51.57 당량) 중 화합물 20b (123 mg, 310.26 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 20b가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 유니실 120 * 30 * 10 μm ; 이동상: [물 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 5% - 35%, 11분)에 의해 정제하였다. 화합물 20 (4.49 mg, 11.26 μmol , 3.63% 수율, 98.518% LCMS 순도, HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0572] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.39 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 4H), 6.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 3H), 1.28 (s, 3H);

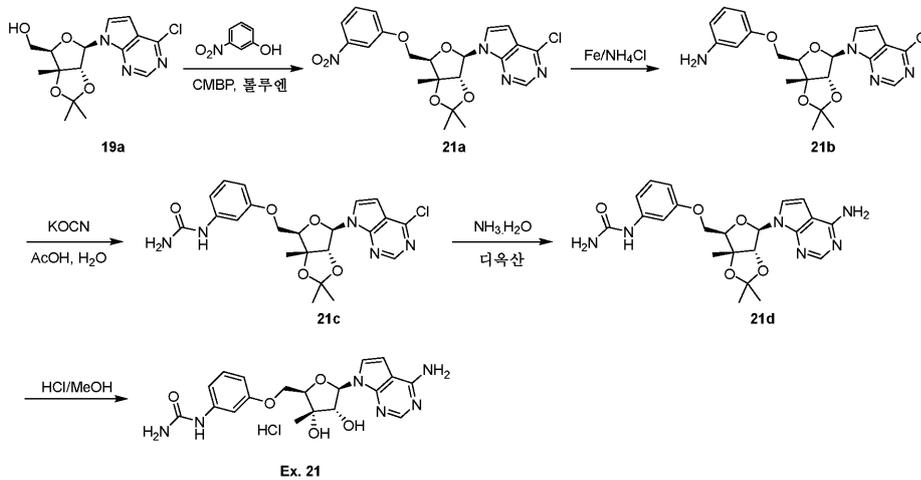
[0573] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.90 (m, 4H), 6.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 3H), 1.28 (s, 3H);

[0574] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 357.1;

[0575] LCMS 순도 98.52%;

[0576] HPLC 순도: 100.00%.

[0577] 실시예 21. 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)페닐)우레아 히드로클로라이드 (21)



[0578]

[0579] 단계 1. 4-클로로-7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-트리메틸-6-((3-니트로페녹시)메틸)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (21a)의 제조

[0580] 톨루엔 (3 mL) 중 화합물 19a (300 mg, 882.94 μmol , 1 당량) 및 3-니트로페놀 (122.82 mg, 882.94 μmol , 175.46 μL , 1 당량)의 혼합물을 CMBP (426.20 mg, 1.77 mmol, 2 당량)에 N_2 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 19a가 소모되었음을 나타내고, 주요 신규 반점이 관찰되었다. 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 물 (15 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하였다. 화합물 21a (410 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0581] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) $R_f = 0.6$.

[0582] 단계 2. 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)아닐린 (21b)의 제조

[0583] EtOH (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 화합물 21a (410 mg, 889.63 μmol , 1 당량), Fe (248.41 mg, 4.45 mmol, 5 당량) 및 NH_4Cl (475.88 mg, 8.90 mmol, 311.03 μL , 10 당량)의 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 21a가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 EtOAc (5 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/3)에 의해 정제하였다. 화합물 21b (100 mg, 168.91 μmol , 26.09% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0584] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) $\delta = 8.69$ (s, 1H), 7.46 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.32 (ddd, $J = 2.4, 5.0, 7.5$ Hz, 2H), 6.24 - 6.20 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 3.9, 6.5$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 3.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 1.46 (s, 3H);

[0585] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 431.1;

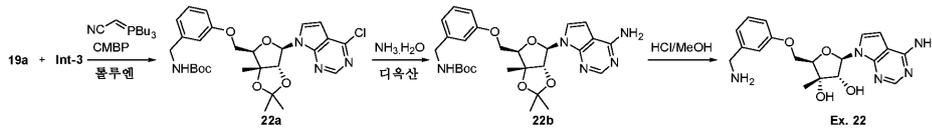
[0586] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:3) $R_f = 0.8$.

[0587] 단계 3. 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸

로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)페닐)우레아 (21c)의 제조

- [0588] AcOH (1.6 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 화합물 21b (100 mg, 232.08 μ mol, 1 당량)의 혼합물에 0°C에서 H₂O (0.3 mL) 중 시안산칼륨 (28.24 mg, 348.12 μ mol, 13.71 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 1c가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하여 pH = 8-9로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 1 / 3)에 의해 정제하였다. 화합물 21c (80 mg, 168.81 μ mol, 72.74% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0589] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 2H), 6.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.46 (s, 3H);
- [0590] LCMS: (M+H⁺): 474.2;
- [0591] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:3) R_f = 0.5.
- [0592] 단계 4. 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)페닐)우레아 (21d)의 제조
- [0593] 디옥산 (1 mL) 및 NH₃·H₂O (910.00 mg, 6.49 mmol, 1 mL, 25% 순도, 41.02 당량) 중 화합물 21c (75 mg, 158.26 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 21c가 남아있음을 나타내고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 21c가 소모되었음을 나타냈다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 화합물 21d (70 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.
- [0594] LCMS: (M+H⁺): 455.2;
- [0595] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:3) R_f = 0.4.
- [0596] 단계 5. 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)페닐)우레아 (21)의 제조
- [0597] HCl/MeOH (4 M, 2 mL, 51.94 당량) 중 화합물 21d (70 mg, 154.02 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 21d가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 유니실 120 * 30 * 10 μ m; 이동상: [물 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1%- 30%, 11 분)에 의해 정제하였다. 화합물 21 (33.54 mg, 74.39 μ mol, 48.30% 수율, LCMS 100% 순도, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0598] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.61 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.86 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.55 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 1.28 (s, 3H);
- [0599] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.39 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 1.27 (s, 3H);
- [0600] LCMS: (M+H⁺): 415.1;
- [0601] LCMS 순도 100.00%;
- [0602] HPLC 순도: 100.00%.

[0603] 실시예 22. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((3-(아미노메틸)페녹시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (22)



[0604]

[0605] 단계 1. tert-부틸 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시) 벤질카르바메이트 (22a)의 제조

[0606] 톨루엔 (2 mL) 중 화합물 19a (80 mg, 235.45 umol, 1 당량) 및 화합물 Int-3 (57.83 mg, 259.00 umol, 1.1 당량)의 혼합물에 CMBP (85.24 mg, 353.18 umol, 1.5 당량)를 N₂ 하에 25°C에서 첨가하였다. LCMS는 화합물 19a가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하여 화합물 22a (90 mg, 165.13 umol, 70.13% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0607] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.93 - 6.73 (m, 4H), 6.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.6, 6.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 12H);

[0608] LCMS: (M+H⁺): 545.1;

[0609] 단계 2. tert-부틸 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시) 벤질카르바메이트 (22b)의 제조

[0610] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 22a (90 mg, 165.13 umol, 1 당량) 및 NH₃.H₂O (2.73 g, 19.47 mmol, 3 mL, 117.94 당량)의 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 22a가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켜 화합물 22b (86 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0611] LCMS: (M+H⁺): 526.2

[0612] 단계 3. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((3-(아미노메틸)페녹시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (22)의 제조

[0613] HCl/MeOH (4 M, 4 mL, 105.12 당량) 중 화합물 22b (80 mg, 152.21 umol, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 22b가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼의 일부: 유니실 120*30*10 um; 이동상: [물 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 15%, 11분, HCl 염을 수득함, 및 칼럼의 다른 부분: 아겔라 듀라셀 C18 150*25 5 u; 이동상: [물 (0.04% NH₃H₂O) - ACN]; B%: 5% - 35%, 10분)에 의해 정제하여 유리 염기를 수득하였다. 화합물 22 (HCl 염) (7.85 mg, 18.61 umol, 12.22% 수율, HCl 염, LCMS 순도 100.0%)를 회색 고체로서 수득하였다.

[0614] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.39 (s, 1H), 8.33 (br s, 3H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 4.02 (br d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H);

[0615] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 1.29 (s, 3H);

[0616] LCMS: (M+H⁺): 386.2.

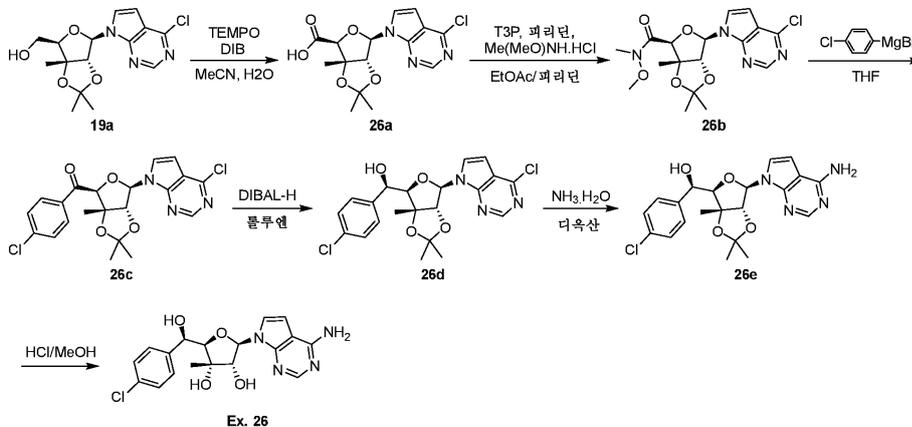
[0617] 화합물 22 (유리 염기) (21.67 mg, 55.74 μmol , 36.62% 수율, LCMS 순도 99.13%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0618] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (br s, 3H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.38 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.28 (s, 3H);

[0619] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.05 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.26 (s, 3H);

[0620] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 386.3

[0621] 실시예 26.
 (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (26)



[0622]

[0623] 단계 1. (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 (26a)의 제조

[0624] MeCN (2 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 화합물 19a (500 mg, 1.47 mmol, 1 당량), 디아세톡시아이오도벤젠 (DAIB) (1.04 g, 3.24 mmol, 2.2 당량)의 혼합물에 0°C에서 TEMPO (46.28 mg, 294.31 μmol , 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 19a가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 26a (520 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0625] TLC (SiO_2 , 에틸 아세테이트/ 에탄올 = 1/1): R_f = 0.5.

[0626] 단계 2. (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메톡시-N,2,2,3a-테트라메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복사미드 (26b)의 제조

[0627] EtOAc (5 mL) 중 화합물 26a (520 mg, 1.47 mmol, 1 당량), N-메톡시메탄아민 (215.07 mg, 2.20 mmol, 1.5 당량, HCl), 피리딘 (348.82 mg, 4.41 mmol, 355.93 μL , 3 당량)의 혼합물에 25°C에서 T3P (1.87 g, 2.94 mmol, 1.75 mL, 50% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 26a가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (50 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 26b (450 mg, 1.13 mmol, 77.15% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0628] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (d, J = 3.5 Hz, 6H);

- [0629] LCMS: (M+H⁺): 397.2;
- [0630] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1): R_f = 0.6.
- [0631] 단계 3. ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로 [3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(4-클로로페닐)메탄올 (26c)의 제조
- [0632] THF (2 mL) 중 화합물 26b (200 mg, 504.00 umol, 1 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 -10℃에서 브로모-(4-클로로페닐)마그네슘 (1 M, 1.01 mL, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 26b가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하였다. 화합물 26c (200 mg, 446.13 umol, 88.52% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0633] LCMS: (M+H⁺): 448.1;
- [0634] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1): R_f = 0.6.
- [0635] 단계 4. (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로 [3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(4-클로로페닐)메탄올 (26d)의 제조
- [0636] 톨루엔 (2 mL) 중 화합물 26c (200 mg, 446.13 umol, 1 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 -70℃에서 DIBAL-H (1 M, 892.26 uL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 26c 이 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (0.5 mL), 15% NaOH 용액 (0.5 mL), 물 (0.5 mL)에 의해 켄칭하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하였다. 화합물 26d (190 mg, 421.93 umol, 94.57% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0637] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.68 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 5H), 6.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.64 (br d, J = 0.7 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H);
- [0638] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/1): R_f = 0.4.
- [0639] 단계 5. (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로 [3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(4-클로로페닐)메탄올 (26e)의 제조
- [0640] 디옥산 (2 mL) 및 NH₃·H₂O (1.59 g, 11.36 mmol, 1.75 mL, 25% 순도, 36.54 당량) 중 화합물 26d (140 mg, 310.89 umol, 1 당량)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 26d가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 26e (133 mg, 조 물질)를 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0641] LCMS: (M+H⁺): 431.1.
- [0642] 단계 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (26)의 제조
- [0643] HCl/MeOH (4 M, 1.77 mL, 22.98 당량) 중 화합물 26e (133 mg, 308.67 umol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 26e가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 u; 이동상: [물 (0.04% NH₃H₂O + 10 Mm, NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 10%-40%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 26 (56.96 mg, 145.24 umol, 47.05% 수율, LCMS 99.65% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0644] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.04 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (br s, 2H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 5.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.43 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H);

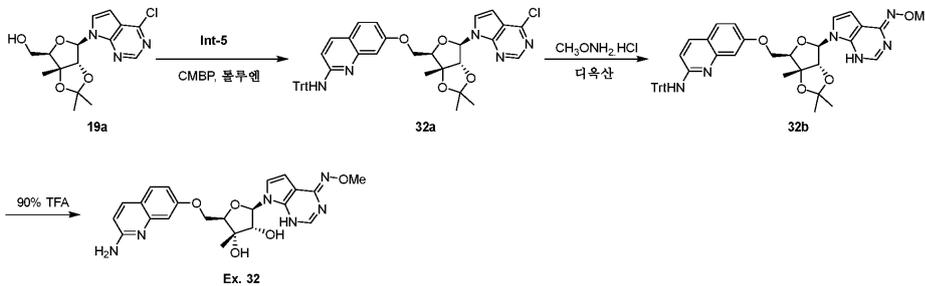
[0645] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.02 (s, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 5H), 6.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H);

[0646] LCMS: (M+H⁺): 391.0;

[0647] LCMS 순도 99.65%;

[0648] HPLC 순도: 100.00%.

[0649] 실시예 32. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 0-메틸 옥심 (32)



[0650]

[0651] 단계 1. 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)-N-트리틸퀴놀린-2-아민 (32a)의 제조

[0652] 톨루엔 (3 mL) 중 화합물 19a (150 mg, 441.47 μmol , 1 당량) 및 화합물 Int-5 (230 mg, 571.45 μmol , 1.29 당량)의 용액에 N_2 하에 25°C에서 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트니트릴 (213.10 mg, 882.94 μmol , 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 19a이 남아있음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 32a가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 및 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.37)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 32a (0.13 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

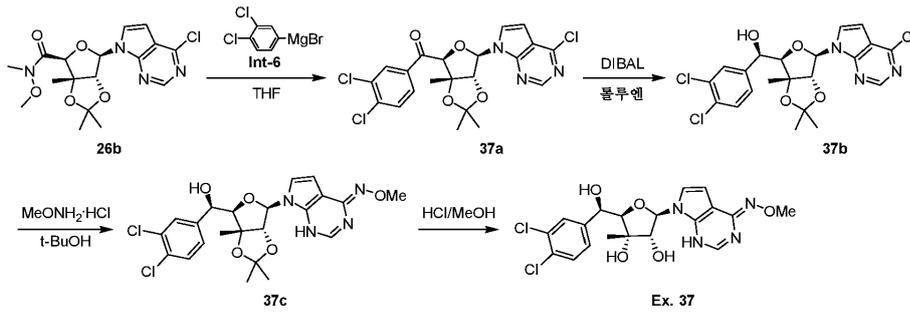
[0653] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1) R_f = 0.37;

[0654] LCMS: (M+H⁺): 724.2.

[0655] 단계 2. 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-트리메틸-6-(((2-(트리틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 0-메틸 옥심 (32b)의 제조

[0656] t-BuOH (2 mL) 중 화합물 32a (120 mg, 165.69 μmol , 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (110.70 mg, 1.33 mmol, 100.64 μL , 8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 32a가 거의 소모되었음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 32b가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물에 수성 NaHCO₃을 첨가하고, DCM (5 mL x 2) 및 EtOAc (5 mL x 2)로 추출하고, 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2:3, R_f = 0.57)에 의해 및 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 3 R_f = 0.57)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 32b (0.1 g, 134.67 μmol , 81.28% 수율, 98.96% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

- [0657] LCMS1: (M+H⁺): 735.2;
- [0658] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 3) R_f = 0.57;
- [0659] LCMS2: (M+H⁺): 735.5.
- [0660] LCMS 순도 98.96%.
- [0661] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.35 - 7.44 (m, 6.6 H), 7.28 - 7.33 (m, 3.6 H), 7.19 - 7.26 (m, 3 H), 7.01 (br s, 0.7 H), 6.83 - 6.91 (m, 1 H), 6.66 (br d, J = 3.67 Hz, 0.4 H), 6.39 - 6.52 (m, 1.5 H), 6.25 (s, 0.4 H), 6.04 (d, J = 8.93 Hz, 0.7 H), 4.81 (s, 0.4 H), 4.66 (s, 0.4 H), 4.42 - 4.58 (m, 0.9 H), 4.18 - 4.39 (m, 1.8 H), 3.88 (d, J = 5.62 Hz, 2.4 H), 1.52 - 1.73 (m, 4.7 H), 1.44 (br d, J = 5.75 Hz, 3 H), 0.80 - 0.93 (m, 1 H).
- [0662] 단계 3.
7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 0-메틸 옥심 (32)의 제조
- [0663] 화합물 32b의 용액 (0.1 g, 136.08 μmol, 1 당량)에 TFA (1.54 g, 12.16 mmol, 1 mL, 90% 순도, 89.32 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 32b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 생성물 화합물 32를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물에 NH₃·H₂O를 첨가하여 pH 약 8로 조정하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건 칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5μ; 이동상: [물 (0.04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 5% - 35%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 32 (8.59 mg, 18.25 μmol, 13.41% 수율, 96.15% LCMS 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0664] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79 (d, J = 8.77 Hz, 0.6 H), 7.54 (d, J = 9.21 Hz, 0.7 H), 7.48 (s, 0.4 H), 7.21 (d, J = 3.51 Hz, 0.4 H), 6.92 (br d, J = 7.45 Hz, 0.6 H), 6.81 - 6.89 (m, 0.6 H), 6.56 - 6.62 (m, 0.9 H), 6.33 (s, 1.5 H), 6.25 (d, J = 3.07 Hz, 0.6 H), 6.00 (d, J = 8.33 Hz, 0.4 H), 5.41 (br d, J = 6.58 Hz, 0.6 H), 4.99 - 5.06 (m, 0.5 H), 4.33 (t, J = 7.89 Hz, 0.4 H), 4.10 - 4.24 (m, 2.2 H), 3.71 (s, 2.2 H), 3.32 (br s, 1.1 H), 1.23 - 1.34 (m, 3 H);
- [0665] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ = 7.82 (s, 0.3 H), 7.80 (s, 0.3 H), 7.56 (d, J = 9.21 Hz, 0.7 H), 7.51 (s, 0.4 H), 7.19 (d, J = 3.07 Hz, 0.4 H), 6.90 - 6.94 (m, 0.7 H), 6.84 - 6.90 (m, 0.7 H), 6.62 (s, 0.3 H), 6.57 - 6.60 (m, 0.6 H), 6.27 (d, J = 3.07 Hz, 0.5 H), 5.99 (d, J = 7.89 Hz, 0.4 H), 4.33 (d, J = 7.89 Hz, 0.5 H), 4.18 (br s, 0.8 H), 4.14 (br s, 1.1 H), 4.09 - 4.13 (m, 0.5 H), 1.24 - 1.30 (m, 3 H);
- [0666] LCMS1: (M+H⁺): 453.2;
- [0667] LCMS: (M+H⁺): 453.3;
- [0668] LCMS 순도 96.15%;
- [0669] HPLC 순도: 100.00%.
- [0670] 실시예 37. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 0-메틸 옥심 (37)



[0671]

[0672] 단계 1. ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메타논 (37a)의 제조

[0673] THF (15 mL) 중 화합물 26b (1 g, 2.52 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 -10℃에서 화합물 Int-6 (1 M, 10.08 mL, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. TLC는 화합물 26b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 많은 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 R_f = 0.48)에 따라 깨끗하였다. 용액을 수성 포화 NH₄Cl (15 mL)을 첨가하고, DCM (10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 15/1)에 의해 및 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1 R_f = 0.48)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 37a (660 mg, 1.27 mmol, 50.42% 수율, LCMS 순도 92.94%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0674] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.64 - 8.73 (m, 1 H), 8.28 (d, J = 2.19 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.33, 2.19 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 3.95 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 3.95 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 1.32 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 4.70 (d, J = 1.32 Hz, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H);

[0675] LCMS: (M+H⁺): 483.9,

[0676] LCMS 순도 92.94%;

[0677] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1) R_f = 0.48.

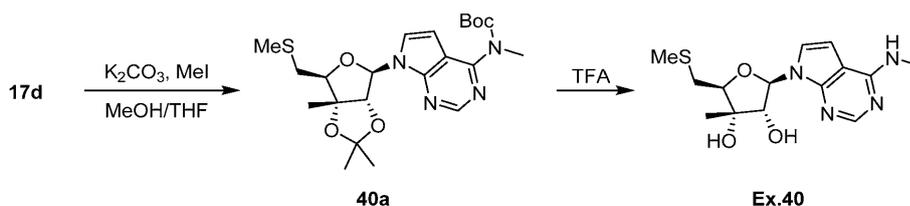
[0678] 단계 2. (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메탄올 (37b)의 제조

[0679] 톨루엔 (10 mL) 중 화합물 37a (660 mg, 1.37 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 -70℃에서 DIBAL-H (1 M, 2.73 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 5분 동안 교반하였다. TLC는 화합물 37a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 1개의 신규 반점이 형성되었다. 반응물은 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1 R_f = 0.30)에 따라 깨끗하였다. 반응 용액을 수성 포화 세네트 염 (30 mL) 및 MTBE (20 mL)를 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, MTBE (10 mL x 4)로 추출하고, 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 1/1)에 의해 및 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1 R_f = 0.30)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 37b (310 mg, 513.06 μmol, 37.53% 수율, LCMS 순도 80.23%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0680] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.67 (s, 1 H), 7.52 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 3.51 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.33, 1.75 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 3.95 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 2.63 Hz, 1 H), 4.83 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 4.76 (d, J = 2.63 Hz, 1 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H);

[0681] LCMS: (M+H⁺): 484.3.

- [0682] LCMS 순도 80.23%;
- [0683] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1) R_f = 0.30.
- [0684] 단계 3. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 0-메틸 옥심 (37c)의 제조
- [0685] t-BuOH (1 mL) 중 화합물 37b (0.1 g, 206.29 μmol , 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25°C에서 0-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (137.83 mg, 1.65 mmol, 125.30 μL , 8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 37b가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 37c (100 mg, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 분홍색 고체로서 사용하였다.
- [0686] LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 495.4.
- [0687] 단계 4. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 0-메틸 옥심 (37)의 제조
- [0688] 화합물 37c의 용액 (100.00 mg, 201.88 μmol , 1 당량)에 0°C에서 HCl/MeOH (4 M, 5 mL, 99.07 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 1b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 25°C에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 첨가하여 pH 약 8로 조정하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건, 칼럼: 워터스 엑스 브리지 150 * 25 5 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 37 (18.03 mg, 39.00 μmol , 19.32% 수율, 98.48% LCMS 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0689] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.93 (br s, 0.6 H), 10.64 (br s, 0.4 H), 7.43 - 7.63 (m, 3 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.28 (br s, 0.6 H), 6.57 (br s, 0.3 H), 6.24 (br s, 1 H), 5.97 (br s, 1 H), 5.78 (br d, J = 8.33 Hz, 0.6 H), 5.30 (br s, 1 H), 4.78 - 4.88 (m, 1.3 H), 4.74 (br s, 0.6 H), 4.40 (br s, 0.4 H), 4.27 (br s, 0.6 H), 3.97 (br d, J = 6.58 Hz, 0.3 H), 3.89 (br d, J = 7.02 Hz, 0.5 H), 3.65 - 3.79 (m, 3 H), 1.24 (br s, 3 H);
- [0690] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ = 7.51 (br d, J = 19.73 Hz, 2.5 H), 7.28 - 7.39 (m, 1 H), 7.23 (br s, 0.6 H), 6.57 (br s, 0.3 H), 6.26 (br s, 0.5 H), 5.92 (br s, 0.2 H), 5.75 (br d, J = 8.33 Hz, 0.5 H), 4.67 - 4.81 (m, 0.8 H), 4.39 (br s, 0.3 H), 4.25 - 4.26 (m, 0.5 H), 3.96 (br s, 0.5 H), 3.89 (br d, J = 7.45 Hz, 0.8 H), 1.22 (br s, 3 H);
- [0691] LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 455.1.
- [0692] LCMS 순도 98.48%;
- [0693] HPLC 순도: 98.50%.
- [0694] 실시예 40. (2S,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (40)



- [0695] 단계 1. tert-부틸 메틸(7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2,6a-트리메틸-6-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)카르바메이트 (40a)의 제조
- [0697] MeOH (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 화합물 17d의 용액에 K_2CO_3 (95.53 mg, 691.23 μmol , 2 당량) 및 MeI (245.28

mg, 1.73 mmol, 107.58 uL, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 17d가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하였다. 조 생성물 화합물 40a (60 mg, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 황색 오일로서 사용하였다.

[0698] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1) R_f = 0.24.

[0699] 단계 2. (2S,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((메틸티오)메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (40)의 제조

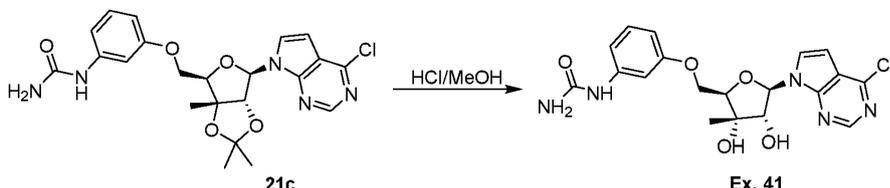
[0700] TFA 중 화합물 40a (103.11 mg, 221.95 umol, 1 당량)의 용액 (3.08 g, 24.31 mmol, 2.00 mL, 90% 순도, 109.53 당량)인 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 40a가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 진공 하에 25°C에서 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 40 (6.78 mg, 19.77 umol, 8.91% 수율, 94.59% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0701] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.15 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.02 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.30 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.95 (br s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);

[0702] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=4.2, 8.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.21 (s, 3H);

[0703] LCMS: (M+H⁺): 325.1.

[0704] 실시예 41. 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)페닐)우레아 (41)



[0705]

[0706] TFA (1 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중 화합물 21c (50 mg, 105.51 umol, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 21c가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 수성 포화 NaHCO₃ (10 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 u; 이동상: [물 (0.05% 암모니아 수산화물 v/v) - ACN]; B%: 5% - 30%, 11분)에 의해 정제하였다. 화합물 41 (11.81 mg, 27.22 umol, 25.80% 수율, LCMS 100% 순도, 유리 염기)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0707] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.54 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.45 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 3H), 1.29 (s, 3H);

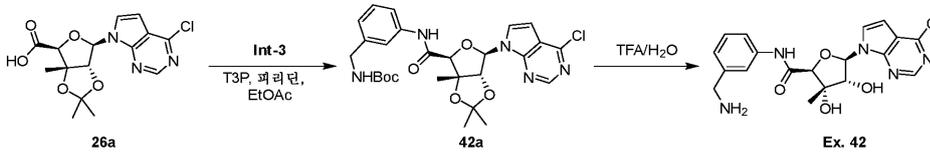
[0708] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 1.27 (s, 3H);

[0709] LCMS: (M+H⁺): 434.2;

[0710] LCMS 순도 100.00%;

[0711] HPLC 순도: 100.00%.

[0712] 실시예 42. (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(아미노메틸)페닐)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-카르복사미드 (42)



[0713]

[0714] 단계 1. tert-부틸 3-((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복사미드)벤질카르바메이트 (42a)의 제조

[0715] EtOAc (3 mL) 중 화합물 26a (300 mg, 848.04 μmol , 1 당량), 화합물 Int-3 (282.76 mg, 1.27 mmol, 1.5 당량) 및 피리딘 (201.24 mg, 2.54 mmol, 205.35 μL , 3 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0°C 에서 T3P (2.16 g, 3.39 mmol, 2.02 mL, 50% 순도, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 26a가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (10 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 42a (360 mg, 645.13 μmol , 76.07% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0716] TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/1): $R_f = 0.6$;

[0717] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) $\delta = 8.70$ (s, 1H), 8.50 - 8.37 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.07 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.88 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.29 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 12H).

[0718] 단계 2. (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(아미노메틸)페닐)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-3-메틸테트라히드로푸란-2-카르복사미드 (42)의 제조

[0719] TFA (2 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 화합물 42a (100 mg, 179.20 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 42a가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 pH = 8-9로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - ACN]; B%: 1% - 30%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 42 (22.04 mg, 58.56 μmol , 32.68% 수율, LCMS 97.87% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0720] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 10.41$ (s, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.73 - 5.44 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.24 (s, 3H);

[0721] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8.66$ (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H);

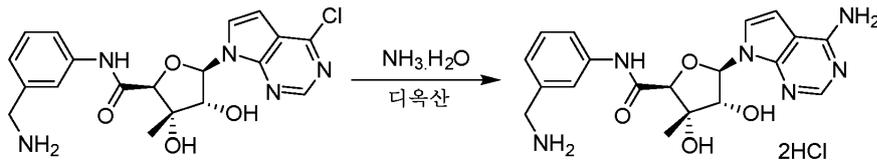
[0722] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 418.0;

[0723] LCMS 순도: 97.87%;

[0724] HPLC 순도: 99.08%.

[0725] 실시예 43. (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(아미노메틸)페닐)-5-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,4-디히드록시-

시-3-메틸테트라히드로푸란-2-카르복스아미드 (43)



Ex. 42

Ex. 43

[0726]

[0727]

포화 NaHCO₃ 용액 (5 mL) 및 디옥산 (2 mL) 중 화합물 42 (89 mg, 213.00 umol, 1 당량)의 혼합물에 NH₃.H₂O (1.82 g, 12.98 mmol, 2 mL, 25% 순도, 60.95 당량)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 67°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 42이 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (10 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 유니실 120 * 30 * 10 um; 이동상: [물 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 15%, 11분)에 의해 정제하였다. 화합물 43 (12.61 mg, 26.21 umol, 12.31% 수율, LCMS 97.98% 순도, 2HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0728]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.66 (s, 1H), 8.49 - 8.32 (m, 5H), 8.16 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.92 - 5.28 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.23 (s, 3H);

[0729]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 10.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.23 (s, 3H);

[0730]

LCMS: (M+H⁺): 399.1;

[0731]

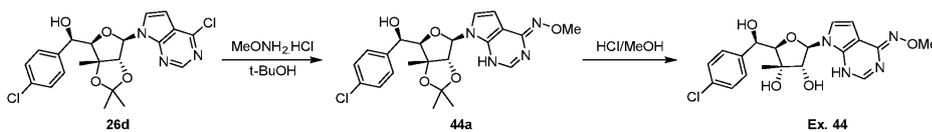
LCMS 순도 97.98%;

[0732]

HPLC 순도: 98.57%.

[0733]

실시예 44. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 O-메틸 옥심 (44)



[0734]

[0735]

단계 1. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 O-메틸 옥심 (44a)의 제조

[0736]

t-BuOH (3 mL) 중 화합물 26d (130 mg, 288.69 umol, 1 당량) 및 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (192.88 mg, 2.31 mmol, 175.35 uL, 8 당량)의 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 6d가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 화합물 44a (133 mg, 288.56 umol, 99.96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0737]

LCMS: (M+H⁺): 461.1.

[0738]

단계 2. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 O-메틸 옥심 (44)의 제조

[0739]

HCl/MeOH (4 M, 2.00 mL, 27.72 당량) 중 화합물 44a (133.00 mg, 288.56 umol, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 44a가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제

용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 u; 이동상: [물 (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 44 (28.44 mg, 65.98 umol, 22.87% 수율, LCMS 97.6% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0740] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.13 - 10.34 (m, 1H), 8.12 (br s, 0.2H), 7.59 - 7.20 (m, 5H), 6.58 (br d, J = 3.1 Hz, 0.3H), 6.31 - 6.10 (m, 0.8H), 6.03 - 5.70 (m, 1H), 5.34 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 2H), 4.39 (br s, 0.3H), 4.26 (br t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 4.02 (br d, J = 6.4 Hz, 0.4H), 3.95 (br d, J = 6.8 Hz, 0.6H), 3.78 - 3.70 (m, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 3H);

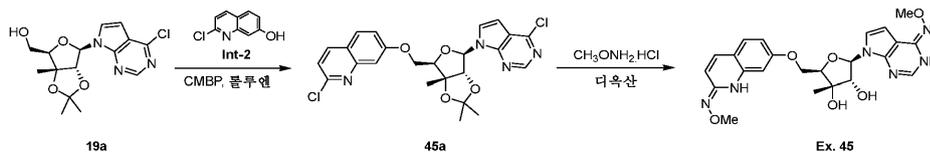
[0741] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.08 (br s, 0.2H), 7.54 - 7.12 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3.5 Hz, 0.3H), 6.27 (d, J = 3.4 Hz, 0.5H), 5.91 (br d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 5.74 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.35 (br d, J = 8.3 Hz, 0.3H), 4.23 (d, J = 8.1 Hz, 0.6H), 4.03 (br d, J = 6.2 Hz, 0.3H), 3.96 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H), 3.77 - 3.64 (m, 3H), 1.19 (s, 3H);

[0742] LCMS: (M+H)⁺: 421.1;

[0743] LCMS 순도 97.64%;

[0744] HPLC 순도: 98.24%.

[0745] 실시예 45. 7-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(4-(메톡시이미노)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7(4H)-일)-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)퀴놀린-2(1H)-온 0-메틸 옥심 (45)



[0746]

[0747] 단계 1. 2-클로로-7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)퀴놀린 (45a)의 제조

[0748] 톨루엔 (4 mL) 중 화합물 19a (0.2 g, 588.63 umol, 1 당량) 및 화합물 Int-2 (158.58 mg, 882.94 umol, 1.5 당량)의 용액에 N₂ 하에 25°C에서 2-(트리부틸-포스파닐리텐)아세토니트릴 (284.13 mg, 1.18 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 10시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 19a가 남아있음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 및 TLC (플레이트 1 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3:1 R_f=0.21)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 45a (220 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0749] LCMS: (M+H)⁺: 501.1;

[0750] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1) R_f = 0.21.

[0751] 단계 2. 7-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(4-(메톡시이미노)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7(4H)-일)-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)퀴놀린-2(1H)-온 0-메틸 옥심 (45)의 제조

[0752] t-BuOH (1 mL) 중 화합물 45a (0.22 g, 438.81 umol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 25°C에서 0-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (293.18 mg, 3.51 mmol, 266.53 uL, 8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 1c가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 MS를 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃로 첨가하고, DCM (5 mL x 2) 및 EtOAc (5 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건 칼럼: YMC-약투스 트리아트 C18 100 * 30 mm * 5 um; 이동상: 물 (0.04% NH₃.H₂O 10 mM NH₄HCO₃) - ACN B%: 20% - 40%, 12

분)에 의해 정제하였다. 화합물 45 (57.41 mg, 114.87 μmol , 26.18% 수율, LCMS 순도 96.54%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0753] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.91 (br s, 0.6 H), 10.55 (s, 0.3 H), 9.84 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 3.51 Hz, 0.7 H), 7.16 - 7.26 (m, 0.8 H), 7.13 (d, J = 3.51 Hz, 0.5 H), 6.93 - 7.05 (m, 1.8 H), 6.48 - 6.62 (m, 1.1 H), 6.23 (d, J = 3.51 Hz, 0.7 H), 5.90 - 6.11 (m, 1.3 H), 5.31 - 5.46 (m, 1 H), 4.92 - 5.07 (m, 1 H), 4.22 - 4.43 (m, 1 H), 3.96 - 4.16 (m, 2.6 H), 3.70 (d, J = 10.09 Hz, 5.5 H), 3.28 (br s, 1 H), 1.17 - 1.30 (m, 3 H);

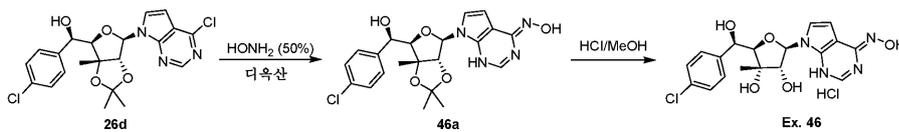
[0754] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ = 7.51 (s, 0.5 H), 7.23 - 7.25 (m, 0.4 H), 7.20 - 7.23 (m, 0.6 H), 7.13 (d, J = 3.51 Hz, 0.6 H), 7.06 (s, 0.4 H), 7.04 (s, 0.5 H), 6.93 - 6.98 (m, 1 H), 6.55 - 6.62 (m, 1.2 H), 6.28 (d, J = 3.51 Hz, 0.5 H), 6.09 (s, 0.4 H), 6.07 (s, 0.4 H), 5.96 (d, J = 7.89 Hz, 0.5 H), 4.27 (d, J = 7.89 Hz, 0.6 H), 3.99 - 4.17 (m, 2.7 H), 3.75 (s, 1.6 H), 3.69 - 3.72 (m, 4 H), 3.68 (s, 2 H), 1.19 - 1.29 (m, 3 H);

[0755] LCMS: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 483.3.

[0756] LCMS 순도 96.54%;

[0757] HPLC 순도: 100.00%.

[0758] 실시예 46. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 옥심 히드록실로라이드 (46)



[0759]

[0760] 단계 1. (Z)-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 옥심 (46a)의 제조

[0761] 디옥산 (2 mL) 중 화합물 26d (80 mg, 177.65 μmol , 1 당량) 및 히드록실아민 (11.74 mg, 177.65 μmol , 2 mL, 50% 순도, 1 당량)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 26d가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 화합물 46a (79 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0762] LCMS: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 447.1.

[0763] 단계 2. (Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-클로로페닐)(히드록시)메틸)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온 옥심 히드록실로라이드 (46)의 제조

[0764] HCl/MeOH (4 M, 2 mL, 45.25 당량) 중 화합물 46a (79.00 mg, 176.78 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 1f가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 유니실 120 * 30 * 10 μm ; 이동상: [물 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 5% - 30%, 11분)에 의해 정제하였다. 화합물 46 (17.12 mg, 38.08 μmol , 21.54% 수율, LCMS 98.587% 순도, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0765] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.99 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 6.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 3H);

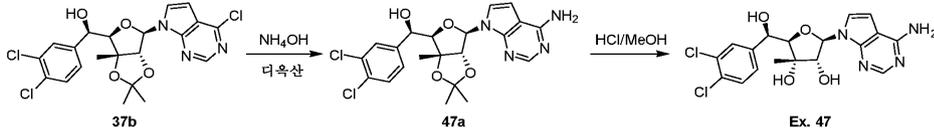
[0766] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 6.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 3H);

[0767] LCMS: (M+H)⁺: 407.1;

[0768] LCMS 순도 98.59%;

[0769] HPLC 순도: 99.35%.

[0770] 실시예 47. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (47)



[0771]

[0772] 단계 1. (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로프로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메탄올 (47a)의 제조

[0773] 디옥산 (5 mL) 중 화합물 37b (90 mg, 185.66 umol, 1 당량)의 용액에 NH₃·H₂O (26.03 mg, 185.66 umol, 28.60 uL, 25% 순도, 1 당량)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 100°C에서 12시간 동안 교반하였다 (30 psi). LC-MS는 화합물 37b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 생성물을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 47a (80 mg, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 황색 고체로서 사용하였다.

[0774] 단계 2. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (47)의 제조

[0775] 화합물 47a의 용액 (80 mg, 171.92 umol, 1 당량)에 0°C에서 HCl/MeOH (4 M, 4.26 mL, 99.07 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 47a가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 NH₃·H₂O에 첨가하여 pH 약 8로 조정하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건 칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5u; 이동상: [물 (0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 15%-45%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 47 (29.83 mg, 69.48 umol, 40.41% 수율, LCMS 순도 99.05%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0776] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.04 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 1.75 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.77 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 3.51 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.33, 1.75 Hz, 1 H), 7.07 (br s, 2 H), 6.55 - 6.64 (m, 2 H), 5.85 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 5.27 (d, J = 7.45 Hz, 1 H), 4.78 - 4.86 (m, 2 H), 4.43 (t, J = 7.89 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 6.14 Hz, 1 H), 1.18 (s, 3 H);

[0777] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ = 8.03 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 1.54 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 6.58 (d, J = 3.53 Hz, 1 H), 5.84 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 6.39 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 6.39 Hz, 1 H), 1.18 (s, 3 H);

[0778] LCMS: (M+H)⁺: 425.1.

[0779] LCMS 순도 99.05%;

[0780] HPLC 순도: 100.00%.

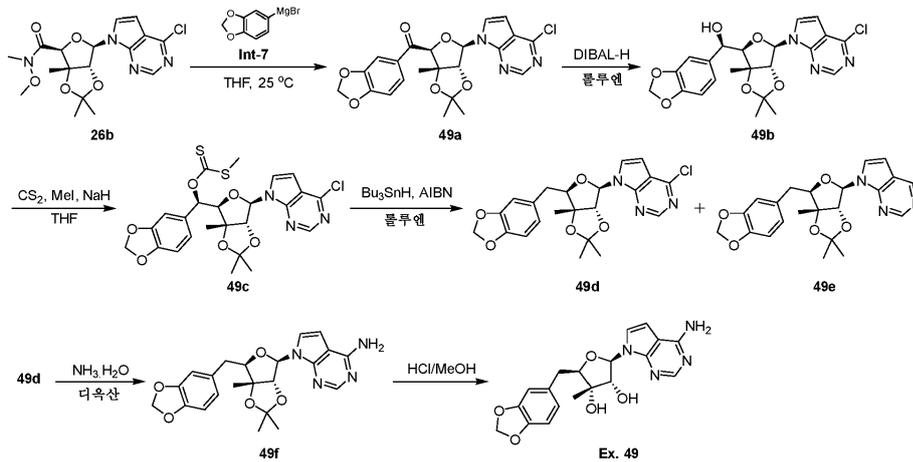
[0781] 실시예 48. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올, 비술레이트 (48)

[0782] IPA (5 mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-[(R)-(3,4-디클로로페닐)-히드록시-메틸]-3-메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (100.mg, 0.24 mmol)에 50°C에서 초음파처리하여 투명한 용액을 수득한 다음, 황산 (2.14mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 50°C에서 5분 동안 다시 초음파처리하였다. 혼합물을 천천히 냉각되도록 하고, 수득한 고체를 원심분리하고, 최소량의 물로 세척하고, 고 진공 하에 건조시켜 95 mg의 침상

물 유사 결정을 수득하였다; m.p. 216-219°C.

[0783] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).

[0784] 실시예 49. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (49)



[0785]

[0786] 단계 1. 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (49a)의 제조

[0787] THF (10 mL) 중 화합물 26b (1 g, 2.52 mmol, 1 당량)의 혼합물에 N_2 하에 25°C에서 화합물 Int-7 (0.5 M, 15.12 mL, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 26b가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액 (30 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서 30/1)에 의해 정제하였다. 화합물 49a (900 mg, 1.97 mmol, 78.00% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0788] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

[0789] TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1): R_f = 0.7.

[0790] 단계 2. (R)-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (49b)의 제조

[0791] 톨루엔 (2 mL) 중 화합물 49a (200 mg, 436.81 μmol , 1 당량)의 혼합물에 N_2 하에 -70°C에서 DIBAL-H (1 M, 873.62 μL , 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 49a 이 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (0.5 mL), 15% NaOH 용액 (0.5 mL), 물 (0.5 mL)에 의해 켄칭하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 49b (190 mg, 413.15 μmol , 94.58% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0792] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.67 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.73 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 2.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 3H);

[0793] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1): R_f = 0.4.

[0794] 단계 3. 0-((R)-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸) S-메틸 카르보노디티오에이트 (49c)의 제조

[0795] THF (3 mL) 중 화합물 49b (150 mg mg, 326.17 umol, 1 당량), CS₂ (1.74 g, 22.83 mmol, 1.38 mL, 70 당량) 및 MeI (3.24 g, 22.83 mmol, 1.42 mL, 70 당량)의 혼합물을 N₂ 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaH (27.40 mg, 684.96 umol, 60% 순도, 2.1 당량)를 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 49b가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (10 mL)로 킨칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하였다. 화합물 49c (160 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0796] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.69 (s, 1H), 7.30 (br d, J = 3.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.45 (s, 3H);

[0797] LCMS: (M+H⁺): 550.1;

[0798] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1): R_f = 0.5.

[0799] 단계 4. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-4-클로로-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘 (49d) 및 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘 (49e)의 제조

[0800] 톨루엔 (2 mL) 중 화합물 49c (150 mg mg, 272.70 umol, 1 당량), Bu₃SnH (396.87 mg, 1.36 mmol, 360.79 uL, 5 당량) 및 AIBN (134.34 mg, 818.11 umol, 3 당량)의 혼합물을 120°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 49c가 소모되었음을 나타내고, 목적 MS가 관찰되었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하였다. 화합물 49d (45 mg, 101.38 umol, 37.18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물 1f (20 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0801] 화합물 49d의 LCMS: (M+H⁺): 444.0;

[0802] 화합물 49e의 LCMS: (M+H⁺): 410.0;

[0803] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1): R_f (cpd. 1e) = 0.4 & R_f (cpd. 1f) = 0.3.

[0804] 단계 5. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (49f)의 제조

[0805] NH₃·H₂O (1.82 g, 12.98 mmol, 2 mL, 25% 순도, 128.06 당량) 및 디옥산 (2 mL) 중 화합물 49d (45 mg, 101.38 umol, 1 당량)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 49d가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 화합물 49f (43 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0806] LCMS: (M+H⁺): 425.1;

[0807] TLC (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1): R_f = 0.0.

[0808] 단계 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3-메틸

테트라히드로푸란-3,4-디올 (49)의 제조

[0809] HCl/MeOH (4 M, 2 mL, 84.89 당량) 중 화합물 49f (40 mg, 94.24 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 49f가 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 5% - 25%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 49 (2.43 mg, 6.26 μmol , 6.65% 수율, LCMS 99.063% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0810] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 5.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 0.8, 5.4 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.4, 10.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 1.25 (s, 3H);

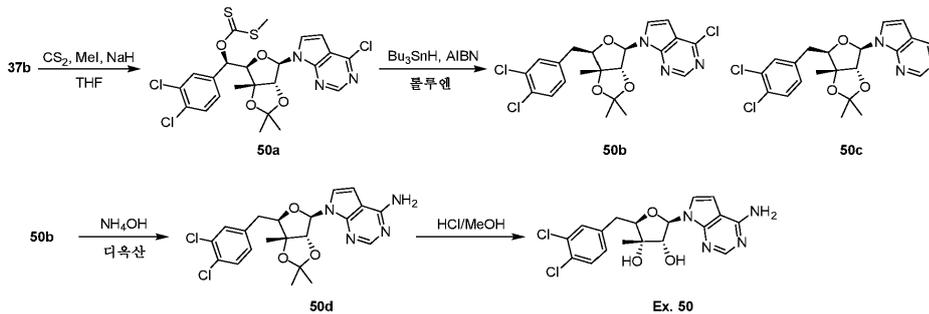
[0811] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.02 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.57 (m, 4H), 5.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.0, 9.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 1.25 (s, 3H);

[0812] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 385.0;

[0813] LCMS 순도 99.063%;

[0814] HPLC 순도: 100.00%.

[0815] 실시예 50. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(3,4-디클로로벤질)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (50)



[0816]

[0817] 단계 1. O-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메틸) S-메틸 카르보노디티오에이트 (50a)의 제조

[0818] THF (3 mL) 중 화합물 37b (150 mg, 309.43 μmol , 1 당량)의 용액에 CS_2 (1.65 g, 21.66 mmol, 1.31 mL, 70 당량) 및 MeI (3.07 g, 21.66 mmol, 1.35 mL, 70 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 NaH (25.99 mg, 649.81 μmol , 60% 순도, 2.1 당량)에 첨가하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 37b가 소모되었음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 및 TLC (석유 에테르/ 에틸 아세테이트 = 3/1, R_f = 0.61)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 50a (150 mg, 240.79 μmol , 77.82% 수율, 92.29% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0819] TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1) R_f = 0.61;

[0820] LCMS1: ($\text{M}+\text{H}^+$): 575.7;

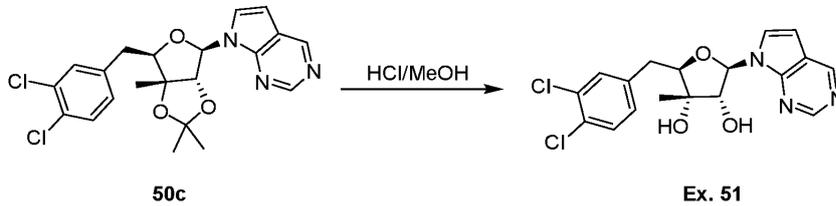
[0821] LCMS2: ($\text{M}+\text{H}^+$): 575.8,

- [0822] LCMS 순도 92.29%.
- [0823] 단계 2. 4-클로로-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,4-디클로로벤질)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (50b) 및 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,4-디클로로벤질)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (50c)의 제조
- [0824] 톨루엔 (1 mL) 중 화합물 50a (70 mg, 121.75 μmol , 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25°C에서 AIBN (6.00 mg, 36.53 μmol , 0.3 당량) 및 Bu_3SnH (220.00 mg, 755.86 μmol , 200.00 μL , 6.21 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 50a가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 50b 및 50c가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 및 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1, R_f (cpd. 50b) = 0.54, R_f (cpd. 50c) = 0.21)를 기반으로 하여 정제하였다. 화합물 50b (40 mg, 조 물질)을 무색 오일로서 수득하였다. 화합물 50c (10 mg, 조 물질)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0825] 화합물 50b의 LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 470.1;
- [0826] 화합물 50c의 LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 434.0,
- [0827] LCMS 순도 79.33%.
- [0828] 단계 3. 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,4-디클로로벤질)-2,2,6a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (50d)의 제조
- [0829] 디옥산 (3 mL) 중 화합물 50b (40 mg, 85.33 μmol , 1 당량)의 용액에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.73 g, 19.47 mmol, 3 mL, 25% 순도, 228.19 당량)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 100°C에서 10시간 동안 교반하였다 (30 psi). LC-MS는 화합물 50b가 완전히 소모되었음을 나타내고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 50d (40 mg, 조 물질)를 후속 단계에 추가 정제 없이 황색 고체로서 사용하였다.
- [0830] LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 449.3.
- [0831] 단계 4. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-(3,4-디클로로벤질)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (50)의 제조
- [0832] 화합물 50d의 용액 (80 mg, 178.04 μmol , 1 당량)에 HCl/MeOH (4 M, 4.64 mL, 104.24 당량)를 첨가하고, 25°C에서 5분 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 50d가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 50가 검출되었다. 반응 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하여 pH 약 8로 조정하고, 감압 하에 25°C에서 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - CAN]; B%: 10% - 40%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 50 (20.04 mg, 48.84 μmol , 27.43% 수율, 99.75% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0833] LCMS1: ($\text{M}+\text{H}^+$): 409.3;
- [0834] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.05 (s, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 3 H), 7.17 (dd, J = 8.38, 1.98 Hz, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 6.63 (d, J = 3.75 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 7.72 Hz, 1 H), 5.37 (d, J = 6.84 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.42 (t, J = 7.39 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 11.25, 3.09 Hz, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 2.84 - 2.91 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H);
- [0835] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ = 8.03 (s, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.16 (dd, J = 8.27, 1.87 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 3.53 Hz, 1 H), 5.96 (d, J = 7.94 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 7.94 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 10.80, 3.53 Hz, 1 H), 2.78 - 3.00 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H);
- [0836] LCMS2: ($\text{M}+\text{H}^+$): 409.0,

[0837] LCMS 순도 99.75%;

[0838] HPLC 순도: 100.00%.

[0839] 실시예 51. (2R,3S,4R,5R)-2-(3,4-디클로로벤질)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (51)



[0840]

[0841] 화합물 50c의 용액 (20 mg, 46.05 μmol , 1 당량)에 HCl/MeOH (4 M, 1.20 mL, 104.24 당량)를 첨가하고, 25°C에서 5분 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 50c가 전혀 남아있지 않음을 나타냈다. 일부 신규 피크는 LC-MS에 나타나고, 목적 화합물 51가 검출되었다. 반응 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하여 pH 약 8로 조정하고, 감압 하에 25°C에서 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기성 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 51 (2.31 mg, 5.44 μmol , 11.82% 수율, 92.89% LCMS 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0842] LCMS1: ($\text{M}+\text{H}^+$): 394.3;

[0843] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 3.75 Hz, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.18 (dd, J = 8.38, 1.98 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 3.75 Hz, 1 H), 6.16 (d, J = 7.94 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 6.84 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.50 (t, J = 7.28 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 11.14, 3.20 Hz, 1 H), 2.96 - 3.08 (m, 1 H), 2.83 - 2.95 (m, 1 H), 1.30 (s, 3 H);

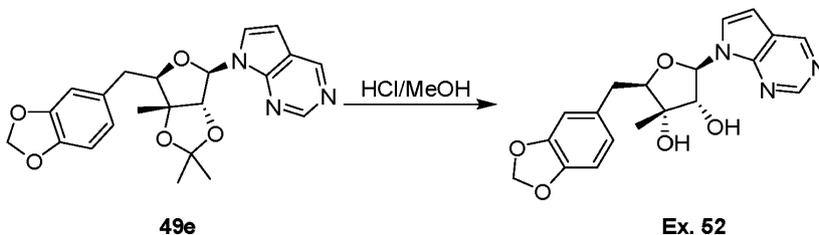
[0844] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ = 8.99 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 3.95 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 7.89 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.51 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 7.89 Hz, 1 H), 4.02 - 4.08 (m, 1 H), 2.88 - 2.95 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H);

[0845] LCMS2: ($\text{M}+\text{H}^+$): 394.0,

[0846] LCMS 순도 92.89%;

[0847] HPLC 순도: 95.16%.

[0848] 실시예 52. (2R,3S,4R,5R)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3-메틸-5-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (52)



[0849]

[0850] HCl/MeOH (4 M, 2 mL, 163.77 당량) 중 49e (20 mg, 48.85 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 49e이 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 150 * 25 5 μ ; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10분)에 의해 정제하였다. 화합물 52 (5.25 mg, 14.08 μmol , 28.83% 수율, LCMS 99.078% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0851] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 5.43 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 1.28 (s, 3H);

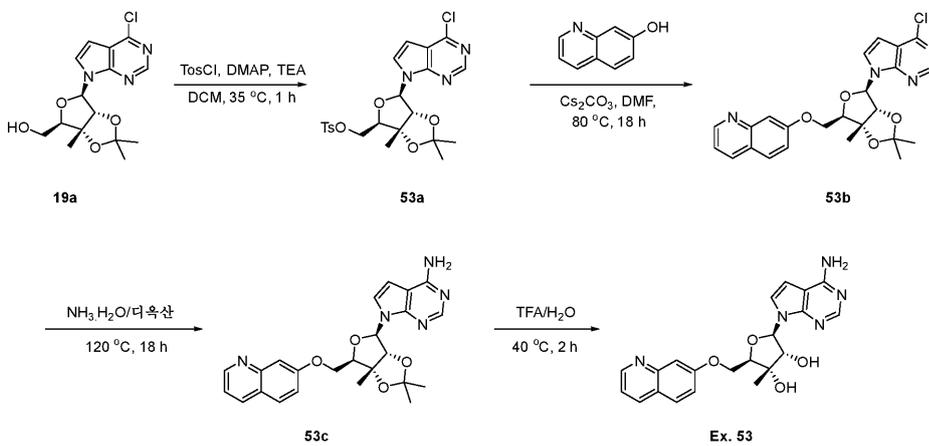
[0852] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 2.3, 7.8 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 2.8, 7.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 1.27 (br s, 3H);

[0853] LCMS: (M+ H^+): 370.1;

[0854] LCMS 순도 99.078%;

[0855] HPLC 순도: 100.00%.

[0856] 실시예 53. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일) -3-메틸-2-(7-퀴놀릴옥시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (53)



[0857]

[0858] 단계 1. [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (53a)의 제조

[0859] DCM (15.0 mL) 중 TEA (0.12 mL, 0.88 mmol) 및 토실 클로라이드 (112.2 mg, 0.59 mmol)의 용액에 [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 (19a) (100.0 mg, 0.29 mmol) 및 DMAP (35.9 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 DCM (50.0 mL)으로 희석하고, 염수 (20.0 mL X 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 50: 1)에 의해 정제하여 [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (53a) (150.0 mg, 0.29 mmol, 99.1% 수율.)를 수득하였다.

[0860] LCMS [M+H]: 494.1.

[0861] 단계 2. 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (53b)의 제조

[0862] DMF (10.0 mL) 중 [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (53a) (150.0 mg, 0.30 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (296.8 mg, 0.91 mmol) 및 퀴놀린-7-올 (44.1 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc (10.0 ml)로 희석하였다. 혼합물을 염수 (10.0 mL X 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였

으며, 이를 사전-TLC (MeOH: DCM = 1: 15)에 의해 정제하여 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (53b) (30.0 mg, 0.06 mmol, 19. 9% 수율)을 수득하였다.

[0863] LCMS [M+H]: 466.9.).

[0864] 단계 3. 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸 -4-(7-퀴놀릴옥시메틸)-6,6a-디히드로-4H-푸로-[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (53c)의 제조

[0865] 1,4-디옥산 (5.0 mL) 및 수산화암모늄 (5.0 mL, 129.81 mmol) 중 7-[[[(3aR,4R,6R)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a -디히드로 -4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (30.0 mg, 0.06 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브 중에서 120°C에서 18시간 동안 교반하였다. TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0.1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공 하에 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸 -4-(7-퀴놀릴옥시메틸)-6,6a-디히드로-4H-푸로-[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (53c) (29.9 mg, 0.07 mmol)으로 농축시키고, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0866] 단계 4. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일) -3-메틸-2-(7-퀴놀릴옥시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (53)의 제조

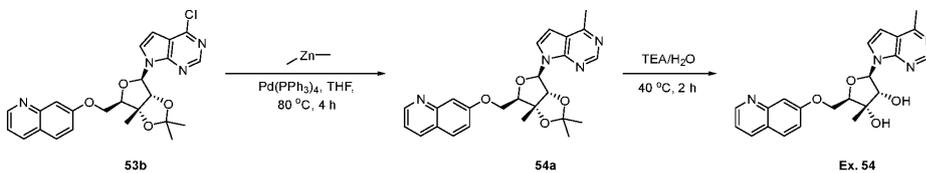
[0867] 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-4-(7-퀴놀릴옥시메틸)-6,6a-디히드로-4H-푸로 -[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (29.9 mg, 0.07 mmol), 물 (3.0 mL) 및 TFA (0.2 mL, 2.73 mmol)의 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 정제용-HPLC에 의해 H₂O 중 MeCN (0.1% NH₃·H₂O)로 10.0%에서 95.0%까지 용리시키면서 정제하여 (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일) -3-메틸-2-(7-퀴놀릴옥시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (실시예 53) (3.0 mg, 0.007 mmol, 11.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0868] LCMS [M+H]: 408.2.).

[0869] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1 H), 8.29 (s,1 H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.94-6.98 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 3.2Hz, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.29 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.22-5.55 (m, 2 H), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 3 H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

[0870] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.66 (s, 1 H), 8.30 (s,1 H), 7.77 (d, J = 3.2Hz 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.97-6.99 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 3.2Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 8.0Hz, 1 H), 4.14-4.27 (m, 3 H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[0871] 실시예 54. (2R,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일) -2-(7-퀴놀릴옥시메틸)테트라히드로 푸란-3,4-디올 (54)



[0872]

[0873] 단계 1. 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로 [3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (54a)의 제조

[0874] THF (5.0 mL) 중 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸 -6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (53b) (80.0 mg, 0.17 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (19.8 mg, 0.02 mmol), 디메틸아연 (1.71 mL, 1.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수성 (20.0 mL)에 붓고, EA (30.0 mL X 3)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성 물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 10: 1)에 의해 정제하여 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-

d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (54a) (72.0 mg, 0.15 mmol, 88.5% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0875] LCMS [M+H]: 447.2.

[0876] 단계 2. (2R,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일) -2-(7-퀴놀릴옥시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (54)의 제조

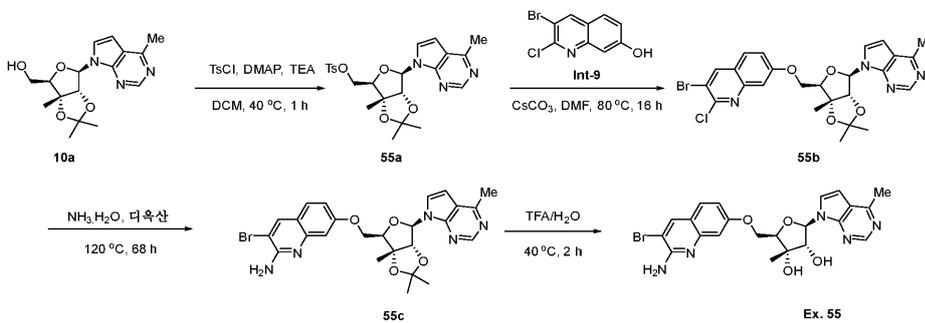
[0877] 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]퀴놀린 (54a) (72.0 mg, 0.15 mmol), 물 (0.60 mL) 및 TFA (0.38 mL)의 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 H₂O 중 MeCN (0.1% NH₃·H₂O)로 10.0%에서 95.0%까지 용리시키면서 정제하여 (2R,3S,4R,5R)-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일) -2-(7-퀴놀릴옥시메틸)테트라히드로푸란-3,4-디올 (실시예 54) (26.0 mg, 0.06 mmol, 42.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0878] LCMS [M+H]: 407.2.

[0879] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83-8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 4Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.34-7.41 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 3.6Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 8.4Hz, 1 H), 6.06 (d, J = 6Hz, 2 H), 4.51-4.53 (m, 1 H), 4.34-4.36 (m, 2 H), 4.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.2 Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H).

[0880] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.83 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.30-8.32 (m, 1 H), 7.93-7.96 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.30-6.33 (m, 1 H), 4.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.32-4.38 (m, 2 H), 4.28 (s, 1 H), 2.67 (s, 3H), 1.33 (s, 3 H).

[0881] 실시예 55. (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-아미노-3-브로모-7-퀴놀릴) 옥시메틸]-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (55)



[0882]

[0883] 단계 1. [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (55a)의 제조

[0884] DCM (7.0 mL) 중 TEA (0.46mL, 3.29 mmol) 및 토실 클로라이드 (417.88mg, 2.19 mmol)의 용액에 [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 (10a) (350.0 mg, 1.10 mmol) 및 DMAP (66.9 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (EA: PE = 1 : 1, R_f = 0.5)은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 DCM (50.0 mL)으로 희석하고, 염수 (20.0 mL X 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EA: PE = 1: 2)에 의해 정제하여 [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (55a) (476.0 mg, 0.98 mmol, 89.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

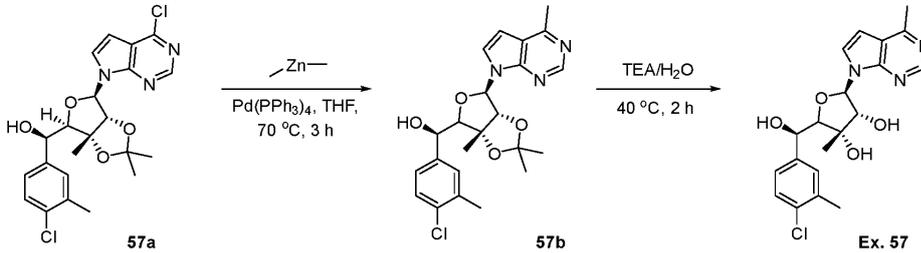
[0885] LCMS [M+H]: 474.1.

[0886] 단계 2. 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸 -6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메톡시]-3-브로모-2-클로로-퀴놀린 (55b)

- [0887] DMF (2.0 mL) 중 [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6, 6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (55a) (175.0 mg, 0.37 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (361.2 mg, 1.11 mmol) 및 2-브로모-3-클로로-퀴놀린-7-올 (Int-9) (95.5 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc (10.0 ml)로 희석하였다. 혼합물을 염수 (10.0 mL X 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EA: PE = 1: 1)에 의해 정제하여 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸 -6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시]-3-브로모-2-클로로-퀴놀린 (55b) (75.0 mg, 0.10 mmol, 27.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0888] LCMS [M+H]: 559.1.
- [0889] 단계 3. 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR) -2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시]-3-브로모-퀴놀린-2-아민 (55c)의 제조
- [0890] 1,4-디옥산 (1.0 mL) 및 수산화암모늄 (2.8 mL, 73.26 mmol) 중 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a- 디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시]-3-브로모-2-클로로-퀴놀린 (55b) (95.0 mg, 0.17 mmol)의 용액을 140℃에서 밀봉된 튜브 중 68시간동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되고, SM 26.0%이 남아있음을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR) -2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시]-3-브로모-퀴놀린-2-아민 (55c) (110.0 mg)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.
- [0891] LCMS [M+H]: 540.1
- [0892] 단계 4. (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-아미노-3-브로모-7 -퀴놀릴) 옥시메틸]-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (55)의 제조
- [0893] 물 (1.0 mL) 및 TFA (1.5 mL, 20.19 mmol) 중 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a -디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시]-3-브로모-퀴놀린-2-아민 (110.0 mg, 0.20 mmol)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 H₂O 중 MeCN (0.1% NH₃·H₂O)로 10.0%에서 95.0%까지 용리시키면서 정제하여 (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-아미노-3-브로모-7 -퀴놀릴) 옥시메틸]-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (실시예 55) (11.1 mg, 0.02 mmol, 10.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0894] LCMS [M+H]: 500.1.
- [0895] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 3.6Hz 1 H), 7.60 (d, J = 8.4Hz, 1 H), 6.94-6.98 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.29 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.22-5.55 (m, 2 H), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 3 H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
- [0896] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.66 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 3.2 Hz 1 H), 7.63 (d, J = 8.8Hz, 1 H), 6.97-6.99 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 3.2Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 7.6Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 8.0Hz, 1 H), 4.14-4.27 (m, 3 H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
- [0897] 실시예 56. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (56)
- [0898] 회백색 고체인 실시예 56을 4-클로로벤젠마그네슘 브로마이드를 단계 3 중의 Int-8로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 26의 유사한 합성으로 제조하였다.
- [0899] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

[0900] LCMS (M+H⁺): 404.96/406.9.

[0901] 실시예 57. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (57)



[0902]

[0903] 단계 1. (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-(4-클로로-3-메틸-페닐)메탄올 (57b)의 제조

[0904] 질소 하에 (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-(4-클로로-3-메틸-페닐)메탄올 (57a) (64. mg, 0.14 mmol) 및 팔라듐;트리페닐포스판 (8.02mg, 0.01 mmol)이 들은, 격막을 갖는 4 mL 바이알에 THF (1 mL)를 채우고, 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 이어서, 바이알에 디메틸아민 (0.3 mL, 0.61 mmol)을 채우고, 70°C에서 3시간 동안 가열하였다. LCMS에 의해 완료하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (5 방울)의 적가에 의해 실온에서 질소 하에 격렬히 교반하면서 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 12 g 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 / EtOAc (0→85%, DCM 중 흡윤-로딩)을 사용하여 정제하여 (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-(4-클로로-3-메틸-페닐)메탄올 (57b) (27 mg, 0.0608 mmol, 44.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0905] LCMS M+H⁺ 실측치: 443.69 / 444.01,

[0906] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.78 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

[0907] 단계 2. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-클로로-3-메틸페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (57)의 제조

[0908] 메탄올 (1 mL) 중 (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-(4-클로로-3-메틸-페닐)메탄올 (57b) (27. mg, 0.06 mmol)에 0°C에서 몇 방울의 진한 HCl을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. LCMS는 잔여 출발 물질을 전혀 나타내지 않고, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃로 조심스럽게 중화시켰다. 유기 층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 12 g 실리카 겔 칼럼에 의해 CH₂Cl₂ / CH₂Cl₂: MeOH: NH₃ (용매 B 중 0에서 60%)을 사용하여 정제하여 (2R,3S,4R,5R)-2-[(R)-(4-클로로-3-메틸-페닐)-히드록시-메틸]-3-메틸-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (13.8 mg, 0.03417 mmol, 57% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0909] LCMS M+H⁺: 403.76/404.01.

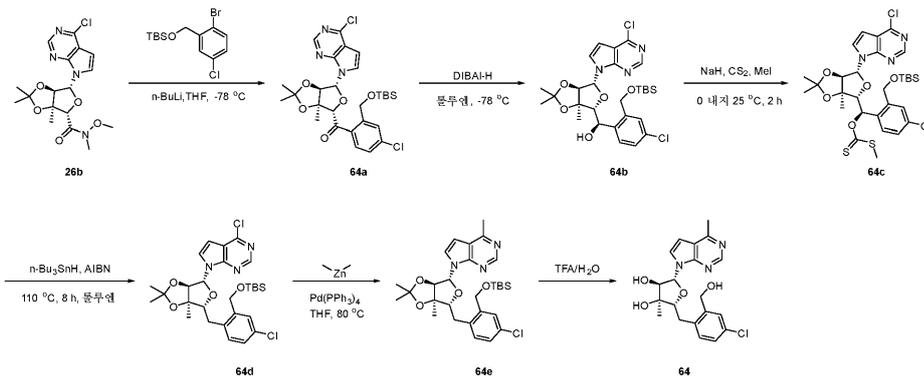
[0910] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 4.7, 7.1 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0911] 실시예 58. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸-5-(4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (58)

[0912] 백색 고체인 실시예 58을, 57a를 단계 1에서의 37b로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 57와 유사한 합성으로 제조하였다.

[0913] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

[0914] 실시예 64. (2R,3S,4R,5R)-2-[[4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐]메틸]-3-메틸-5-(4-메틸피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (64)



[0915]

[0916] 단계 1. [(3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-[2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-클로로-페닐]메탄올 (64a)의 제조

[0917] 건조 THF (208 mL) 중 (2-브로모-5-클로로-페닐)메톡시-tert-부틸-디메틸-실란 (8.46 g, 25.2 mmol)의 용액에 n-BuLi (12.6 mL, 20.2 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, N₂ 하에 5분 동안 교반하였다. 건조 THF (10 mL) 중 26b (4.0 g, 10.1 mmol)를 첨가하고, -78°C에서 5분 동안 교반하였다. TLC (PE: EA = 3: 1, R_f = 0.5)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수성에 붓고, EA (300 mL x 3)로 추출하고, 용매를 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 5: 1)에 의해 정제하여 64a (3.09 g, 5.11 mmol, 50.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0918] LCMS [M+H]: 592.2

[0919] 단계 2. (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-[2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-클로로-페닐]메탄올 (64b)의 제조

[0920] 톨루엔 (30 mL) 중 64a (3.0 g, 5.1 mmol)의 용액에 DIBAL-H (9.5 mL, 15.2 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. TLC (PE: EA = 5: 1, R_f = 0.4)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수성 (300 mL)에 붓고, EA (300 mL x 3)로 추출하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 5: 1)에 의해 정제하여 64b (2.50 g, 4.12 mmol, 81.39% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0921] LCMS [M+H]: 594.2

[0922] 단계 3. 0-[(R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]-[2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-클로로-페닐]메틸] 메틸술팜닐메탄 티오에이트 (64c)의 제조

[0923] THF (10 mL) 중 64b (400 mg, 0.67 mmol)의 용액에 NaH (48.4 mg, 1.21 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. CS₂ (153.7 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, CH₃I (191 mg,

1.35 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (PE: EA = 3: 1, R_f = 0.7)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 수성 (50 mL)에 붓고, EA (50 mLx3)로 추출하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 20: 1)에 의해 정제하여 64c (267 mg, 0.38 mmol, 57% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0924] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.52-7.65 (m, 3 H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.43-6.47 (m, 2 H), 5.30 (s, 1 H), 5.15 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 4.59-4.65 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.00 (s, 3 H), -0.10 (s, 3 H).

[0925] 단계 4. [2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸]-5-클로로-페닐]메톡시-tert-부틸-디메틸-실란 (64d)의 제조

[0926] 톨루엔 (20 mL) 중 64c (430 mg, 0.63 mmol) 및 AIBN (103 mg, 0.63 mmol)의 용액에 트리부틸주석 (183 mg, 0.63 mmol)을 N_2 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 115°C에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 20: 1)에 의해 정제하여 64d (260 mg, 0.44 mmol, 70% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0927] LCMS [M+H]: 576.2

[0928] 단계 5. [2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸]-5-클로로-페닐]메톡시-tert-부틸-디메틸-실란 (64e)의 제조

[0929] THF (10 mL) 중 64d (150 mg, 0.26 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (30 mg, 0.03 mmol)의 용액에 디메틸아연 (2.6 mL, 2.59 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 NH_4Cl (50 mL) 수성에 붓고, EA (50 mLx3)로 추출하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 역상 콤파 플래쉬 (중성 조건)에 의해 정제하여 64e (110 mg, 0.19 mmol, 74.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0930] LCMS [M+H]: 558.2

[0931] 단계 4. (2R,3S,4R,5R)-2-[[4-클로로-2-(히드록시메틸)페닐]메틸]-3-메틸-5-(4-메틸피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (64)의 제조

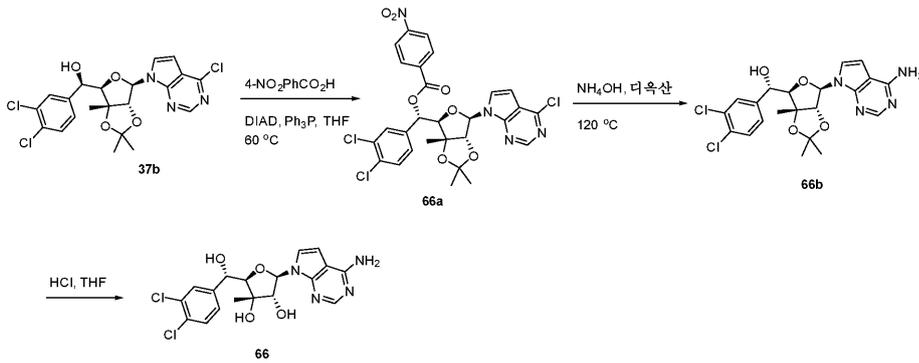
[0932] 물 (3 mL) 및 TFA (2 mL, 27 mmol) 중 64e (110 mg, 0.19 mmol)의 용액을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)에 의해 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 로 90: 10에서 5: 95까지 용리시키면서 정제하여 64 (41 mg, 0.10 mmol, 51% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0933] LCMS [M+H]: 404.1.

[0934] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.21 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 4.44-4.57 (m, 3 H), 4.01-4.05 (m, 1 H), 2.89-2.91 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H).

[0935] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.64 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.45-4.56 (m, 3 H), 4.04 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.89 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H).

[0936] 실시예 66. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((S)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (66)



[0937]

[0938]

단계 1. [(S)-[(3aR,6R)-6-(4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-(3,4-디클로로페닐)메틸] 4-니트로벤조에이트 (66a)의 제조

[0939]

37b (18 mg, 0.04 mmol)를 0°C에서 THF (1 mL) 중 트리페닐포스핀 (23.89 mg, 0.09 mmol), 디이소프로필 아조디카복실레이트 (0.01mL, 0.07 mmol) 및 4-니트로벤조산 (9.3 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2h 동안 교반한 다음 60°C에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 유기부를 분리하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 66a (20 mg, 0.032 mmol, 85% 수율)를 수득하였다.

[0940]

LCMS [M+H]: 633.9

[0941]

단계 2. (R)-[(3aR,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-(3,4-디클로로페닐)메탄올 (66b)의 제조

[0942]

밀봉가능한 튜브에 66a (22 mg, 0.03 mmol) 및 수산화암모늄 (0.26 mL, 6.85 mmol) 및 1,4-디옥산 (1 mL)을 넣었다. 반응물을 120°C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 증발시켜 조 66b (19 mg, 0.041 mmol, 119% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0943]

LCMS [M+H]: 464.9

[0944]

단계 3. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((S)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (66)의 제조

[0945]

바이알에 THF (1 mL) 중 66b (20 mg, 0.04 mmol)에 이어서 4N HCl (0.11 mL, 0.44 mmol)을 넣고, 반응물을 밤새 교반하였다. 추가의 4N HCl (0.11 mL, 0.44 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 포화 수성 NaHCO₃을 용액이 약염기성일 때까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3 mL)으로 추출하고, 유기부를 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0 - 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 66 (7.2 mg, 0.017 mmol, 40% 수율)을 수득하였다.

[0946]

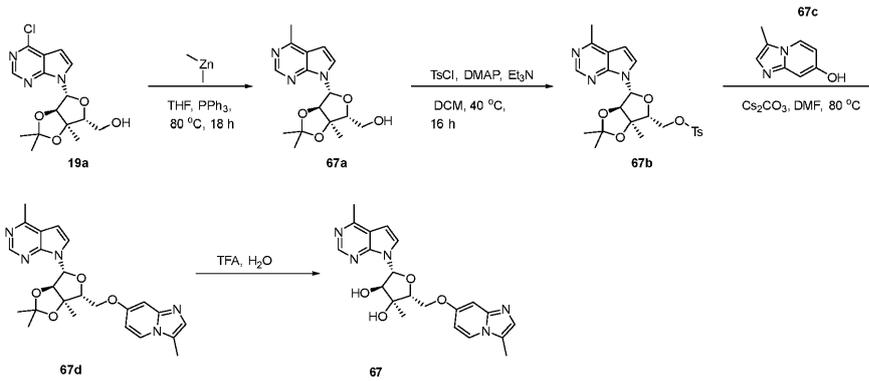
LCMS [M+H]: 424.9.

[0947]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H).

[0948]

실시예 67. (2R,3S,4R,5R)-3-메틸-2-[(3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시메틸]-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (67)



[0949]

[0950] 단계 1. [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d] 피리미딘-7-일)-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메탄올 (67a)의 제조

[0951] THF (10 mL) 중 19a (350 mg, 1.03 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (119 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 디메틸 아연 (983.2 mg, 10.30 mmol)을 적가하였다. 반응물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (PE: EA = 10: 1)은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 NH₄Cl 수성 (30 mL)에 붓고, EA (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 50: 1에서 5: 1까지)에 의해 정제하여 67a (300 mg, 0.81 mmol, 78% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0952] LCMS: [M+H]: 320.2.

[0953] 단계 2. [(3aS,4S,6S,6aS)-2,2,3a-트리메틸-6-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일) -6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (67b)의 제조

[0954] DCM (20 mL) 중 67a (300 mg, 0.94 mmol), TEA (0.39 mL, 2.82 mmol) 및 DMAP (57.4 mg, 0.47 mmol)의 용액에 토실 클로라이드 (358 mg, 1.88 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0.4)은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 H₂O/DCM에 붓고, H₂O 및 염수로 세척하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE: EA = 10: 1에서 2: 1까지)에 의해 정제하여 (67b) (220 mg, 0.44 mmol, 46.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0955] LCMS: [M+H]: 474.1.

[0956] 단계 3. 4-메틸-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-트리메틸-4-[(3-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-7-일)옥시메틸]-6,6a-디히드로-4H-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]피롤로[2,3-d]피리미딘 (67d)의 제조

[0957] DMF (2 mL) 중 67b (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 67c (WO 2018/065365에 따라 제조됨; 18.8 mg, 0.13 mmol) 및 Cs₂CO₃ (124 mg, 0.38 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 녹이고, 유기 층을 물 (2 x 10 mL)에 이어서 포화 염수 용액 (1 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (MgSO₄) 시키고, 농축시켜 조 물질 (67d) (60 mg, 0.11 mmol, 89.5% 수율)을 수득하였다.

[0958] LCMS: [M+H]: 450.4.

[0959] 단계 4. (2R,3S,4R,5R)-3-메틸-2-[(3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시메틸]-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (67)의 제조

[0960] 물 (3 mL) 중 67d (100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산;TFA (3.43 mL, 44.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 90분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 H₂O 중 5%에서 95%로부터의 CH₃CN (0.1% NH₄OH)로 용리시키면서 정제하여 (2R,3S,4R,5R)-3-메틸-2-[(3-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)옥시메틸]-5-(4-메틸피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 (27 mg, 0.06 mmol, 37% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0961] LCMS: [M+H]: 410.2.

[0962] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ 8.66 (s, 1 H), 8.25-8.27 (m, 1 H), 7.77-7.78 (m, 1 H), 7.33-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.09 (m, 1 H), 6.89-6.91 (m, 1 H), 6.77-6.78 (m, 1 H), 6.27-6.29 (m, 1 H), 4.48-4.50 (m, 1 H), 4.27-4.29 (m, 2 H), 4.22-4.24 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H).

[0963] 하기 나열된 실시예를 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하거나 제조할 수 있다.

[0964] 표 B. 추가적인 예의 합성

Ex.#	구조	Ex.#와 유사한 합성	스펙트럼 데이터
59		Ex. 10 및 Ex. 47	^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.87 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d, 6H). LCMS (MH^+): 398.0/398.9.
60		Ex. 10 및 Ex. 47	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). LCMS (MH^+): 439.9.
61		Ex. 10 및 Ex. 47	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 2H), 4.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). LCMS (MH^+): 441.9.
62		Ex. 10 및 Ex. 47	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 4H), 6.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.13 - 5.98 (m, 2H), 5.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LCMS (MH^+): 423.9.

[0965]

Ex.#	구조	Ex.#와 유사한 합성	스펙트럼 데이터
63		Ex. 47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H). LCMS (MH ⁺): 442.9.
65		Ex. 64, Ex. 10.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.00 (br, 2H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.45 - 4.57 (m, 2H), 4.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H). LCMS (MH ⁺): 405.12/407.1.
68		Ex. 67, Ex. 47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ +D ₂ O): δ 8.14-8.16 (m, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.15-6.16 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). LCMS (MH ⁺): 411.2.
73		Ex. 46	

[0966]

[0967] 생화학적 검정 프로토콜

[0968]

화합물을 가용화시키고, 100% DMSO 중에 3배 희석하였다. 이들 희석된 화합물을 추가로 10-용량 IC₅₀ 모드를 위해 검정 완충액 (50 mM 트리스-HCl, pH 8.5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0.01% Brij35, 1 mM DTT, 1% DMSO) 중에 목적하는 검정 농도보다 10배 더 큰 농도로 희석시켰다. 표준 반응을 검정 완충액 중에서 50 μl의 총 부피로, 히스톤 H2A (최종 5 μM)를 기질로서 사용하여 수행하였다. 여기에, 희석된 PRMT5/MEP50 복합체를 첨가하여 5 nM의 최종 검정 농도를 제공하고, 화합물을 실온에서 15 내지 20분 동안 사전인큐베이션되도록 하였다. 반응을 S-[3H-메틸]-아데노실-L-메티오닌 (퍼킨엘머(PerkinElmer))을 1 μM의 최종 농도로 첨가함으로써 개시하였다. 30°C에서 60분간 인큐베이션한 후, 100 μl의 20% TCA를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 각각의 반응물을 필터 플레이트 (멀티스크린 FB 필터 플레이트, 밀리포어(Millipore)) 상에 스폿팅하고, PBS 완충제로 5회 세척하고, 섬광 유체를 필터 플레이트에 첨가하고, 섬광 계수기에서 판독하였다. 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 힐 기울기로 데이터를 표준 4 파라미터에 피팅함으로써 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0969]

세포 검정 프로토콜

[0970]

대칭 디-메틸 아르기닌 (sDMA) 및 히스톤 H3R8 디메틸 대칭 (H3R8me2s) 마크를 검출하기 위한 세포 처리 및 웨스턴 블로팅

[0971]

A549 세포에서의 초기 화합물 스크리닝: 화합물을 DMSO 중에 용해시켜 10 mM 원액을 제조하고, 추가로 0.1, 및

1 mM로 희석하였다. A549 세포를 10% v/v FBS (지이 헬스케어(GE Healthcare)), 카탈로그#: SH30910.03)가 보충된 PRMI 1640 (코닝 셀그로(Corning Cellgro), 카탈로그#: 10-040-CV) 배지에 유지시켰다. 실험 1일 전에, 1.25×10^5 개 세포를 6웰 플레이트에 3 mL 배지로 시딩하고, 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 배지를 교체하고, 3 μ L의 화합물 용액을 첨가하고 (1:1,000 희석, 0.1 및 1 μ M 최종 농도; DMSO 농도: 0.1%), 3일 동안 인큐베이션하였다. DMSO와 함께 인큐베이션한 세포를 비히클 대조군으로서 사용하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하고, 150 μ L 0.25% 트립신 (코닝(Corning), 카탈로그#: 25-053-CI)으로 트립신처리하고, 1 mL 완전 배지로 중화시키고, 마이크로 원심분리 튜브로 옮기고, 수집하였다. 이어서, 세포 펠릿을 PBS 15 μ L 중에 재현탁시키고, 4% SDS에서 용해시키고, 균질화기 칼럼 (오메가 바이오텍(Omega Biotek), 카탈로그#: HCR003)을 통과시켜 균질화시켰다. 총 단백질 농도를 BCA 검정 (썬피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 카탈로그#: 23225)에 의해 결정하였다. 용해물을 5 x 램피 완충제와 혼합하고, 5분 동안 비등시켰다. 40 μ g의 총 단백질을 SDS-PAGE 겔 (바이오-라드(Bio-Rad), 카탈로그#: 4568083, 4568043) 상에서 분리하고, PVDF 막으로 옮기고, 0.1% v/v 트윈 20 (TBST)을 함유한 TBS 중의 5% 탈지 분유 (바이오-라드, 카탈로그#: 1706404)와 함께 실온에서 1시간 동안 차단하고, TBST 중 5% 탈지 분유 중 1차 항체 (sDMA: 셀 시그널링, 카탈로그#: 13222, 1:3,000; H3R8me2s: 에피젠텍(Epigentek), 카탈로그#: A-3706-100, 1:2,000; β -액틴: 아브캄(Abcam), 카탈로그#: ab8227, 1:10,000)와 함께 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 막을 TBST로 5 x 5분 동안 세척하고, HRP 접합된 2차 항체 (지이 헬스케어; 카탈로그#: NA934-1ML; 1:5,000)와 함께 2시간 동안 RT에서 인큐베이션한 다음, TBST로 5 x 5분 세척하고, ECL 기질 (바이오-라드, 카탈로그#: 1705061, 1705062)과 함께 인큐베이션하였다. 화학발광 신호를 플루오로캡 HD2 영상화기 (프로테인시플(Proteinsimple))로 캡처하고, 이미지J에 의해 분석하였다.

[0972] 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 효소 억제 IC₅₀ 값을 결정하기 위해, 그란타 세포를 3 mL 배지 (PRMI+ 10% v/v FBS) 중에 5×10^5 개의 세포/mL의 밀도로 시딩하였다. 화합물의 9-점 3배 연속 희석액을 세포 (3 μ L, 1:1,000 희석, DMSO 농도는 0.1%임; 최종 최고 농도는 화합물 효력에 따라 10 또는 1 μ M이었음)에 첨가하고, 3일 동안 인큐베이션하였다. DMSO와 함께 인큐베이션한 세포를 비히클 대조군으로서 사용하였다. 세포를 수확하고, 상기 기재된 바와 같은 웨스턴 블롯 분석에 적용하였다. SmD3me2s 및 H3R8me2s 밴드를 이미지J에 의해 정량화하였다. 신호를 β -액틴 및 DMSO 대조군에 대해 정규화하였다. IC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘을 사용하여 계산하였다.

[0973] 그란타-519 세포 상에서 IC₅₀을 결정하기 위한 세포 증식 검정

[0974] 그란타-519 세포를 10% v/v FBS (지이 헬스케어, 카탈로그#: SH30910.03)가 보충된 PRMI 1640 (코닝 셀그로, 카탈로그#: 10-040-CV) 배지에서 유지하였다. 화합물을 DMSO 중에 용해시켜 10 mM 원액을 제조하고, -20°C에서 보관하였다. 9점 3배 연속 희석액을 1 mM의 최고 농도로 하여 DMSO로 제조하였다 (작업 원액).

[0975] 실험 당일, 96웰 플레이트에서 신선한 배지를 사용하여 1:50으로 화합물 작업 원액을 추가로 희석하고, 10 μ L의 희석된 약물을 증식 검정을 위한 새로운 96웰 플레이트에 첨가하였다. 지수기에서 성장하는 세포를 1500 rpm에서 4분 동안 스핀 다운(spin down)시키고, 신선한 배지에 재현탁시켜 0.5×10^6 개 세포/ml의 밀도에 도달하였다. 200 μ L의 세포를 희석된 약물을 함유하는 96웰 플레이트에 첨가하고, 3일 동안 인큐베이션하였다. DMSO를 비히클 대조군으로서 사용하였다.

[0976] 제3일에, 10 μ L의 세포 계수 키트-8 (CCK-8, 조진도(Jojindo), CK04-13) 용액을 새로운 96웰 플레이트에 첨가하였다. 약물과 함께 3일 동안 인큐베이션한 세포를 상하로 피펫팅하여 재현탁시키고, 100 μ L의 세포를 CCK-8 시약을 함유하는 96웰 플레이트에 옮겨 생존 세포를 측정하였다. 플레이트를 CO₂ 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션하고, OD450 값을 마이크로플레이트 판독기 (i마크(iMark) 마이크로플레이트 판독기, 바이오-라드)로 측정하였다.

[0977] 재-플레이팅을 위해, 화합물 작업 원액을 신선한 배지로 1:50으로 희석하고, 10 μ L의 희석된 약물을 새로운 96웰 플레이트에 첨가하였다. 제3일 플레이트로부터의 세포 (50 μ L)를 새로운 약물을 함유하는 96웰 플레이트에 첨가하고, 추가의 150 μ L의 신선한 배지를 첨가하여 200 μ L 부피에 도달하였다. 플레이트를 CO₂ 인큐베이터로 복귀시키고, 3일 동안 인큐베이션하였다. 생존 세포 측정 및 재-플레이팅을 제6일에 반복하고, 최종 생존 세포를 제10일에 측정하였다.

[0978] DMSO 비히클 대조군 대비 생존 세포의 백분율을 계산하고, 제10일에 그래프패드 프리즘 ([억제제] vs. 정규화된 반응 - 가변 기울기)에서 플롯팅하여 증식 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0979] 표 A (상기)의 예는 PRMT5 검정에서 200 μM 미만의 IC₅₀을 가질 것이다. 예시적인 본 개시내용의 화합물에 대한 생물학적 활성은 표 C에 보고된다.

[0980] 표 C. 생물학적 및 세포 효력 (그란타-519 세포주에서)

Ex#	PRMT5 IC ₅₀ μM	PRMT5 IC ₅₀ N	sDMA IC ₅₀ μM	sDMA IC ₅₀ N	Prolif. IC ₅₀ μM	Prolif. IC ₅₀ N
1	0.00075	2	0.015	1	0.04	1
2	0.0019	1	0.021	1		
3	0.0016	1	0.0442	1		
4	0.0087	1				
6	0.00085	1	0.001	1	0.03	1
10	0.0011	1				
12	0.0005	1	0.001	1		
17	0.9	1	1	1	200	1
19	1.44	1				
20	14.3	1				
21	7.84	1				
22	0.126	1	60	1		
26	0.0048	1	0.0514	1	0.66	2
32	0.01	1				
37	0.428	1				
40	14.1	1				
41	200	1				
42	9.1	1				
43	0.825	1				
44	3.48	1				
45	11.5	1				
46	0.092	1				
47	0.0015	3	0.031	3	0.075	3
49	0.229	1				
50	0.017	1	9	1		
51	0.404	1				
53	0.0058	1				
54	0.198	1				
55	0.0008	1	0.0051	1		
56	0.068	1			0.203	1
57	0.011	1			0.913	1
58	0.011	1	3.16	1	10	1
59	0.399	1				
60	0.368	1				
61	0.016	1				
62	0.007	1	0.415	1		
63	0.003	1	0.071	2	0.231	1
64	1.61	1				
65	0.413	1				
66	0.707	1				
67	0.001	1	0.046	2		
68	0.0009	1				

[0981]

[0982] 실시예 48의 FaSSIF 용해도

[0983] 화합물을 먼저 각각 1 mg/mL의 새로이 제조된 FaSSIF (http://biorelevant.com/site_media/upload/documents/How_to_make_FaSSIF_FeSSIF_and_FaSSGF.pdf) 원충액 중에 분산시키고, 표준 샘플을 DMSO 중 1 mg/mL의 시험 화합물을 제조함으로써 제조하였다. 이어서, 화합물을 볼텍스 혼합기에 의해 30초 동안 충분히 혼합하고, 열 혼합기에서 300 rpm의 형태를 사용하여 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 인큐베이션 후, 제조된 샘플을 10000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 용해되지 않은 고체를 제거하고, 생성된 상층액을 HPLC에 적용하였다. 화합물의 실제 농도를 피크 면적을 측정함으로써 평가하고, 화

합물의 용해도 (S)를 하기 식에 따라 계산하였다:

[0984] $S=C_{\text{smp}}=C_{\text{std}}*(A_{\text{smp}}/A_{\text{std}}) * (V_{\text{std}}/V_{\text{smp}})$

[0985] 여기서 C는 샘플 농도 (µg/mL)이고, A는 피크 면적이고, V는 주입 부피이다.

[0986] 본 실험에서 와파린 (10-25 µg/mL), 아토바쿠온 (<2 µg/mL) 및 니메슬리드 (100-200 µg/mL)가 양성 대조군이다.

[0987] 실시예 48은 206 µg/mL의 FaSSIF 용해도를 갖는 것으로 측정되었다.

[0988] 실시예 47의 생체내 약동학 특성.

[0989] 래트 (SD, 수컷, 비-공복) 비-교차 PK 연구에서, 실시예 47을 i.v. 투여 (N=3)를 통해 1 mg/kg (DMA: 20% HPBCD= 5:95, 용액) 및 경구 게이지 (p.o.) (N=3)를 통해 1 mg/kg (0.5% Na CMC + 0.5% 트윈 80, 용액)으로 투여하였다. i.v. 군에서 4.1시간의 평균 T_{1/2}, 3.1 L/kg의 V_{ss}, 8.8 mL/분/kg의 혈액 클리어런스를 나타내고; p.o. 군에서 3246 ng*h*kg/mL/mg의 평균 용량 정규화된 AUC 및 >100%의 경구 생체이용률을 나타냈다.

[0990] 그란타-519 마우스 이중이식 모델에서 실시예 47의 생체내 약동학 효과 및 종양 성장 억제.

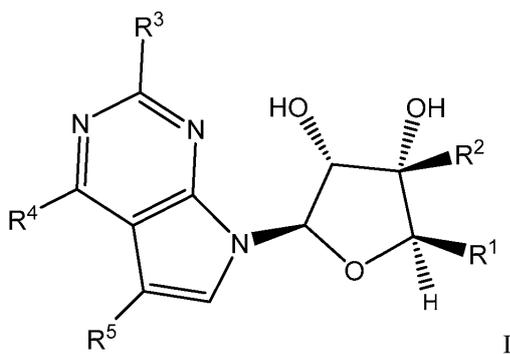
[0991] 그란타-519 세포를 공기 중 5% CO₂의 분위기 하에 37°C에서 10% 태아 소 혈청 및 2 mM L-글루타민이 보충된 DMEM 배지에서 유지시켰다. 지수 성장기의 세포를 수확하고, 매트릭셀 (1:1)을 함유한 PBS 0.1 mL 중의 1x10⁷ 개 세포를 종양 발생 동안 각 마우스의 우측 하측복부 영역에 피하 주사하였다. 평균 종양 크기가 대략 300-400mm³에 도달했을 때 치료를 시작하였다. 마우스를 스터디디렉터(StudyDirector)TM 소프트웨어 (스터디로그 시스템즈, 인크.(Studylog Systems, Inc.), 미국 캘리포니아주)를 사용하여 군으로 할당하고, 종양 부피에서의 최소 군간 변동을 나타내는 하나의 최적 무작위화 설계 (매칭 분포 또는 층화 방법에 의해 생성함)를 군 할당을 위해 선택하였다. 실시예 47 또는 비히클 (0.5% Na CMC + 0.5% 트윈 80, 현탁액)을 각각 30 mg/kg 및 50 mg/kg의 용량으로 19일 및 16일 동안 경구로 (실시예 47의 경우 QD, 비히클의 경우 QD) 투여하였다. 무작위화 후 체중 및 종양 크기를 3 내지 4일마다 측정하였다. 최종 투여 12시간 후 동물을 안락사시키고, 분석을 위해 혈액 및 종양 샘플을 수집하였다.

[0992] 종양 샘플에서 sDMA 수준을 측정하기 위해, 각각의 마우스로부터의 종양을 칭량하고, 프로테아제 억제제 (컴플리트(cOmplete)TM, EDTA-무함유 프로테아제 억제제 각테일, 로슈(Roche))가 보충된 RIPA 완충제 중에서 균질화하였다. 용해물을 4°C에서 30분 동안 14,000 rpm에서 원심분리하여 파편을 제거하였다. 용해물의 총 단백질 농도를 BCA 검정 (썬포피셔 사이언티픽, 카탈로그#: 23225)에 의해 결정하였다. 각 종양으로부터의 동일한 양의 총 단백질을 SDS-PAGE 겔 상에서 분리하고, 이전에 기재된 바와 같이 sDMA 수준을 WB에 의해 결정하였다.

[0993] 상기 프로토콜에 따라, 실시예 47은 30 mg/kg에서 1%의 체중 손실과 함께 평균 46% (N= 5) 종양 성장 억제율을 나타내고; 50 mg/kg에서 8%의 체중 손실과 함께 평균 79% 종양 성장 억제율을 나타냈다. 또한 30 mg/kg에서 sDMA > 90% 억제를 나타내고, 50 mg/kg에서 검출가능한 sDMA를 나타내지 않았다.

[0994] 추가로, 본 개시내용은 하기 측면에 관한 것이다:

[0995] 1. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



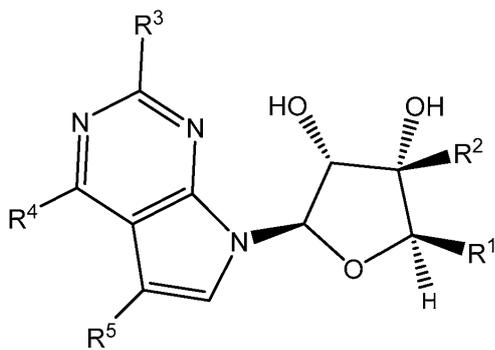
[0996] 여기서

[0997]

- [0998] R^1 은 $-C_0-C_6$ 알킬- C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬- C_1-C_6 할로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $S-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $S-C_1-C_6$ 알킬- CO_2H , $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, $-C_1-C_6$ 알킬- O -아릴, $-C_1-C_6$ 알킬- NH -아릴, $-C_1-C_6$ 알킬- S -아릴, $-C_0-C_6$ 알킬-헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬- O -헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬- S -헤테로아릴, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬- NH -헤테로아릴;
- [0999] R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_6$ 알키닐이고;
- [1000] R^3 은 H, 할로, NH_2 , 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [1001] R^4 는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬, $-NR^{6'}R^{6'}$, $-NHCONR^{6'}R^{6'}$, $-NHC(S)NR^{6'}R^{6'}$ - $NH-O-R^6$, 또는 $-NH-NR^{6'}R^{6'}$ 이고;
- [1002] R^5 는 H, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-OH이고;
- [1003] R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬- OC_1-C_6 알킬이거나;
- [1004] 또는 R^6 및 $R^{6'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_2-C_6 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [1005] 2. 측면 1에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬- O -헤테로아릴인 화합물.
- [1006] 3. 측면 2에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬- O -헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)옥시)메틸인 화합물.
- [1007] 4. 측면 1에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬- S -헤테로아릴인 화합물.
- [1008] 5. 측면 4에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬- S -헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((인돌-6-일) 티오)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)티오)메틸인 화합물.
- [1009] 6. 측면 1에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬- NH -헤테로아릴인 화합물.
- [1010] 7. 측면 6에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬- NH -헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((인돌-6-일) 아미노)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)아미노)메틸인 화합물.
- [1011] 8. 측면 1에 있어서, R^1 은 $-C_0-C_6$ 알킬-헤테로아릴인 화합물.
- [1012] 9. 측면 8에 있어서, $-C_0-C_6$ 알킬-헤테로아릴이 2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, (인돌-6-일)에틸, 또는 (인다졸-6-일)에틸인 화합물.
- [1013] 10. 측면 1에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬- $S-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1014] 11. 측면 10에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬- $S-C_1-C_6$ 알킬은 $-CH_2-S-CH_3$ 인 화합물.
- [1015] 12. 측면 1에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬- $S-C_1-C_6$ 알킬- CO_2H 인 화합물.

- [1016] 13. 측면 12에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알크-CO₂H는 CH₂-S-CH₂CH₂CH(NH₂)-CO₂H인 화합물.
- [1017] 14. 측면 1에 있어서, R¹은 $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬인 화합물.
- [1018] 15. 측면 14에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬은 -CH₂-O-CH₃인 화합물.
- [1019] 16. 측면 1에 있어서, R¹은 $-C_1-C_6$ 알크-O-아릴인 화합물.
- [1020] 17. 측면 16에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-O-아릴이 -CH₂-O-페닐, -CH₂-O-디플루오로페닐, -CH₂-O-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-O-디클로로페닐, -CH₂-O-3,4-디클로로페닐, -CH₂-O-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-O-3-(아미노메틸)페닐, 또는 -CH₂-O-3-(우레아)페닐인 화합물.
- [1021] 18. 측면 1에 있어서, R¹은 $-C_0-C_6$ 알크- C_1-C_6 할로알킬인 화합물.
- [1022] 19. 측면 18에 있어서, $-C_0-C_6$ 알크- C_1-C_6 할로알킬은 -CH₂-Cl인 화합물.
- [1023] 20. 측면 1에 있어서, R¹은 $-C_1-C_6$ 알크-아릴인 화합물.
- [1024] 21. 측면 20에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-아릴이 -CH₂-디플루오로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-4-클로로페닐, -CH₂-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-4-클로로페닐, -CH(F)-3,4-디클로로페닐, -CH(F)-3,4-디플루오로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(F)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(F)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-4-클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디플루오로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, 또는 -CH(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐인 화합물.
- [1025] 22. 측면 1 내지 21에 있어서, R²는 $-C_1-C_6$ 알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.
- [1026] 23. 측면 1 내지 21에 있어서, R²는 $-C_1-C_6$ 할로알킬, 바람직하게는 -CF₃인 화합물.
- [1027] 24. 측면 1 내지 21에 있어서, R²는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.
- [1028] 25. 측면 1 내지 21에 있어서, R²는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 에티닐인 화합물.
- [1029] 26. 측면 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, R³은 H인 화합물.
- [1030] 27. 측면 1 내지 26에 있어서, R⁴는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1031] 28. 측면 1 내지 26에 있어서, R⁴는 $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬인 화합물.
- [1032] 29. 측면 1 내지 26에 있어서, R⁴는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도인 화합물.

- [1033] 30. 측면 1 내지 26에 있어서, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 H인 화합물.
- [1034] 31. 측면 1 내지 26에 있어서, R^4 는 $-NHCONR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1035] 32. 측면 1 내지 26에 있어서, R^4 는 $NHC(S)NR^6R^{6'}$ 인 화합물.
- [1036] 33. 측면 1 내지 26에 있어서, R^4 는 $-NH-O-R^6$ 이고, 여기서 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1037] 34. 측면 1 내지 26에 있어서, R^4 는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬이거나 또는 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 H인 화합물.
- [1038] 35. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 H인 화합물.
- [1039] 36. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 할로, 바람직하게는 플루오로인 화합물.
- [1040] 37. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1041] 38. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬인 화합물.
- [1042] 39. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.
- [1043] 40. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 에티닐인 화합물.
- [1044] 41. 측면 1 내지 34에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알크-OH인 화합물.
- [1045] 42. 측면 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [1046] 43. PRMT5 효소와 유효량의 측면 1 내지 41 중 어느 하나의 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 억제하는 방법.
- [1047] 44. 대상체에게 측면 1 내지 41 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [1048] 45. 측면 44에 있어서, 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애가 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암, 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)인 방법.
- [1049] 46. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



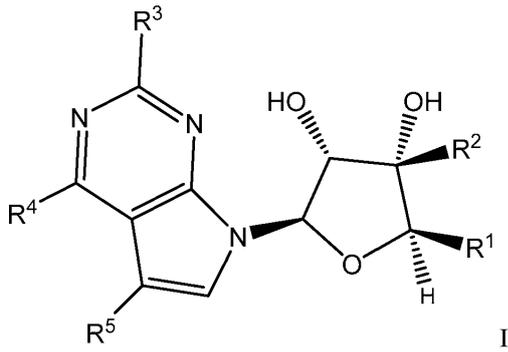
- [1050] 여기서
- [1051] 여기서

- [1052] R^1 은 $-C_0-C_6$ 알킬- C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬- C_1-C_6 할로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $O-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-S- C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-S- C_1-C_6 알킬- CO_2H , $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-O-아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-NH-아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-S-아릴, $-C_0-C_6$ 알킬-헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-O-헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-S-헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-NH-헤테로아릴, 또는 $-C(O)NH$ -아릴 이고;
- [1053] R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_6$ 알키닐이고;
- [1054] R^3 은 H, 할로, NH_2 , 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [1055] R^4 는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-O- C_1-C_6 알킬, $-NR^6R^{6'}$, $-NHCONR^6R^{6'}$, $-NHC(S)NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$, 또는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고;
- [1056] R^5 는 H, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-OH이고;
- [1057] R^6 및 $R^{6'}$ 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬- OC_1-C_6 알킬이거나;
- [1058] 또는 R^6 및 $R^{6'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_3-C_6 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [1059] 47. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬-O-헤테로아릴인 화합물.
- [1060] 48. 측면 47에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬-O-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)옥시)메틸인 화합물.
- [1061] 49. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬-S-헤테로아릴인 화합물.
- [1062] 50. 측면 49에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬-S-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((인돌-6-일) 티오)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)티오)메틸인 화합물.
- [1063] 51. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬-NH-헤테로아릴인 화합물.
- [1064] 52. 측면 51에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬-NH-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((인돌-6-일) 아미노)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)아미노)메틸인 화합물.
- [1065] 53. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_0-C_6$ 알킬-헤테로아릴인 화합물.
- [1066] 54. 측면 53에 있어서, $-C_0-C_6$ 알킬-헤테로아릴이 2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, (인돌-6-일)에틸, 또는 (인다졸-6-일)에틸인 화합물.
- [1067] 55. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알킬-S- C_1-C_6 알킬인 화합물.
- [1068] 56. 측면 55에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬-S- C_1-C_6 알킬은 $-CH_2-S-CH_3$ 인 화합물.

- [1069] 57. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알크-CO₂H인 화합물.
- [1070] 58. 측면 57에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-S- C_1-C_6 알크-CO₂H는 $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$ 인 화합물.
- [1071] 59. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬인 화합물.
- [1072] 60. 측면 59에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬은 $-CH_2-O-CH_3$ 인 화합물.
- [1073] 61. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-O-아릴인 화합물.
- [1074] 62. 측면 61에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-O-아릴이 $-CH_2-O$ -페닐, $-CH_2-O$ -디플루오로페닐, $-CH_2-O$ -3,4-디플루오로페닐, $-CH_2-O$ -4-클로로페닐, $-CH_2-O$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH_2-O$ -4-클로로-3-플루오로페닐, $-CH_2-O$ -디클로로페닐, $-CH_2-O$ -3,4-디클로로페닐, $-CH_2-O$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-CH_2-O$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, $-CH_2-O$ -3-(아미노메틸)페닐, 또는 $-CH_2-O$ -3-(우레아)페닐인 화합물.
- [1075] 63. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_0-C_6$ 알크- C_1-C_6 할로알킬인 화합물.
- [1076] 64. 측면 63에 있어서, $-C_0-C_6$ 알크- C_1-C_6 할로알킬은 $-CH_2-Cl$ 인 화합물.
- [1077] 65. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6$ 알크-아릴인 화합물.
- [1078] 66. 측면 65에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-아릴이 $-CH_2$ -디플루오로페닐, $-CH_2$ -3,4-디플루오로페닐, $-CH_2$ -4-클로로페닐, $-CH_2$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH_2$ -4-클로로-3-플루오로페닐, $-CH_2$ -디클로로페닐, $-CH_2$ -3,4-디클로로페닐, $-CH_2$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-CH_2$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일메틸, $-CH(OH)$ -4-클로로페닐, $-CH(OH)$ -3,4-디클로로페닐, $-CH(OH)$ -3,4-디플루오로페닐, $-CH(OH)$ -3-플루오로-4-클로로페닐, $-CH(OH)$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH(OH)$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-CH(OH)$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, $-CH(OH)$ -벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, $-CH(F)$ -4-클로로페닐, $-CH(F)$ -3,4-디클로로페닐, $-CH(F)$ -3,4-디플루오로페닐, $-CH(F)$ -3-플루오로-4-클로로페닐, $-CH(F)$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH(F)$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-CH(F)$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, $-CH(F)$ -벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, $-CH(NH_2)$ -4-클로로페닐, $-CH(NH_2)$ -3,4-디클로로페닐, $-CH(NH_2)$ -3,4-디플루오로페닐, $-CH(NH_2)$ -3-플루오로-4-클로로페닐, $-CH(NH_2)$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH(NH_2)$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-CH(NH_2)$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, $-CH(NH_2)$ -벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, $-CH(Me)$ -4-클로로페닐, $-CH(Me)$ -3,4-디클로로페닐, $-CH(Me)$ -3,4-디플루오로페닐, $-CH(Me)$ -3-플루오로-4-클로로페닐, $-CH(Me)$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH(Me)$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-CH(Me)$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, $-CH(Me)$ -벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, $-C(Me)(OH)$ -4-클로로페닐, $-C(Me)(OH)$ -3,4-디클로로페닐, $-C(Me)(OH)$ -3,4-디플루오로페닐, $-C(Me)(OH)$ -3-플루오로-4-클로로페닐, $-C(Me)(OH)$ -3-클로로-4-플루오로페닐, $-CH(Me)(OH)$ -3-메틸-4-클로로페닐, $-C(Me)(OH)$ -벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, 또는 $-CH(Me)(OH)$ -3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐인 화합물.
- [1079] 67. 측면 66에 있어서, $-C_1-C_6$ 알크-아릴이 $-CH(OH)$ -3,4-디클로로페닐인 화합물.
- [1080] 68. 측면 46에 있어서, R^1 은 $-C(O)NH$ -아릴인 화합물.
- [1081] 69. 측면 46에 있어서, $-C(O)NH$ -아릴이 3-(아미노메틸)페닐-NH-C(O)-인 화합물.
- [1082] 70. 측면 46 내지 69에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.
- [1083] 71. 측면 46 내지 69에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬, 바람직하게는 $-CF_3$ 인 화합물.
- [1084] 72. 측면 46 내지 69에 있어서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.

- [1085] 73. 측면 46 내지 69에 있어서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알킬닐, 바람직하게는 에틸닐인 화합물.
- [1086] 74. 측면 46 내지 73에 있어서, R^3 은 H인 화합물.
- [1087] 75. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.
- [1088] 76. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알크-O- C_1-C_6 알킬인 화합물.
- [1089] 77. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도인 화합물.
- [1090] 78. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 H인 화합물.
- [1091] 79. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-NHCONR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1092] 80. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ 인 화합물.
- [1093] 81. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-NH-O-R^6$ 이고, 여기서 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1094] 82. 측면 46 내지 74에 있어서, R^4 는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬이거나 또는 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 H인 화합물.
- [1095] 83. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 H인 화합물.
- [1096] 84. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 할로, 바람직하게는 플루오로인 화합물.
- [1097] 85. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1098] 86. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬인 화합물.
- [1099] 87. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.
- [1100] 88. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알킬닐, 바람직하게는 에틸닐인 화합물.
- [1101] 89. 측면 46 내지 82에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알크-OH인 화합물.
- [1102] 90. 측면 46 내지 89 중 어느 하나에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- [1103] 91. PRMT5 효소와 유효량의 측면 46 내지 89 중 어느 하나의 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 억제하는 방법.
- [1104] 92. 대상체에게 측면 46 내지 89 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [1105] 93. 측면 92에 있어서, 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애가 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암, 또는 혈액소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)인 방법.

[1106] 94. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



[1107]

[1108] 여기서

[1109] R¹은 -C₁-C₆알킬-C₁-C₆알킬, -C₀-C₆알킬-C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-S-C₁-C₆알킬-CO₂H, -C₁-C₆알킬-아릴, -C₁-C₆알킬-O-아릴, -C₁-C₆알킬-NH-아릴, -C₁-C₆알킬-S-아릴, -C₀-C₆알킬-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴, 또는 -C(O)NH-아릴이고;

[1110] R²는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 -C₂-C₆알키닐이고;

[1111] R³은 H, 할로, NH₂, 또는 -C₁-C₆알킬이고;

[1112] R⁴는 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-O-C₁-C₆알킬, -NR⁶R^{6'}, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶, 또는 -NH-NR⁶R^{6'}이고;

[1113] R⁵는 H, 할로, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 또는 -C₁-C₆알킬-OH이고;

[1114] R⁶ 및 R^{6'}는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-OC₁-C₆알킬이거나;

[1115] 또는 R⁶ 및 R^{6'}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₃-C₆헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[1116] 95. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴인 화합물.

[1117] 96. 측면 95에 있어서, -C₁-C₆알킬-O-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((인돌-6-일) 옥시)메틸, 2-(메톡시아미노)퀴놀린-7-일)옥시)메틸, ((퀴놀린-7-일)옥시)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)옥시)메틸인 화합물.

[1118] 97. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴인 화합물.

[1119] 98. 측면 97에 있어서, -C₁-C₆알킬-S-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)티오)메틸, ((인돌-6-일) 티오)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)티오)메틸인 화합물.

[1120] 99. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴인 화합물.

[1121] 100. 측면 99에 있어서, -C₁-C₆알킬-NH-헤테로아릴이 ((2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노

-3-클로로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((2-아미노퀴놀린-7-일)아미노)메틸, ((인돌-6-일)아미노)메틸, 또는 ((인다졸-6-일)아미노)메틸인 화합물.

- [1122] 101. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₀-C₆알크-헤테로아릴인 화합물.
- [1123] 102. 측면 101에 있어서, -C₀-C₆알크-헤테로아릴이 2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-클로로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노-3-플루오로퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-((시클로프로필메틸)아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-(메틸아미노)퀴놀린-7-일)에틸, 2-(2-아미노퀴놀린-7-일)에틸, (인돌-6-일)에틸, 또는 (인다졸-6-일)에틸인 화합물.
- [1124] 103. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알킬인 화합물.
- [1125] 104. 측면 103에 있어서, -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알킬이 -CH₂-S-CH₃인 화합물.
- [1126] 105. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H인 화합물.
- [1127] 106. 측면 105에 있어서, -C₁-C₆알크-S-C₁-C₆알크-CO₂H가 -CH₂-S-CH₂CH₂CH(NH₂)-CO₂H인 화합물.
- [1128] 107. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-O-C₁-C₆알킬인 화합물.
- [1129] 108. 측면 107에 있어서, -C₁-C₆알크-O-C₁-C₆알킬이 -CH₂-O-CH₃인 화합물.
- [1130] 109. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-O-아릴인 화합물.
- [1131] 110. 측면 109에 있어서, -C₁-C₆알크-O-아릴이 -CH₂-O-페닐, -CH₂-O-디플루오로페닐, -CH₂-O-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-O-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-O-디클로로페닐, -CH₂-O-3,4-디클로로페닐, -CH₂-O-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-O-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH₂-O-3-(아미노메틸)페닐, 또는 -CH₂-O-3-(우레아)페닐인 화합물.
- [1132] 111. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₀-C₆알크-C₁-C₆할로알킬인 화합물.
- [1133] 112. 측면 111에 있어서, -C₀-C₆알크-C₁-C₆할로알킬은 -CH₂-Cl인 화합물.
- [1134] 113. 측면 94에 있어서, R¹은 -C₁-C₆알크-아릴인 화합물.
- [1135] 114. 측면 113에 있어서, -C₁-C₆알크-아릴이 -CH₂-디플루오로페닐, -CH₂-3,4-디플루오로페닐, -CH₂-4-클로로페닐, -CH₂-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH₂-4-클로로-3-플루오로페닐, -CH₂-디클로로페닐, -CH₂-3,4-디클로로페닐, -CH₂-3-메틸-4-클로로페닐, -CH₂-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일메틸, -CH(OH)-4-클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디클로로페닐, -CH(OH)-3,4-디플루오로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(F)-4-클로로페닐, -CH(F)-3,4-디클로로페닐, -CH(F)-3,4-디플루오로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(F)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(F)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(F)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(F)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(NH₂)-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디클로로페닐, -CH(NH₂)-3,4-디플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(NH₂)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(NH₂)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(NH₂)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -CH(Me)-4-클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디클로로페닐, -CH(Me)-3,4-디플루오로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)-3-메틸-4-클로로페닐, -CH(Me)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, -CH(Me)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, -C(Me)(OH)-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디클로로페닐, -C(Me)(OH)-3,4-디플루오로페닐, -C(Me)(OH)-3-플루오로-4-클로로페닐,

-C(Me)(OH)-3-클로로-4-플루오로페닐, -CH(Me)(OH)-3-메틸-4-클로로페닐, -C(Me)(OH)-벤조[d][1,3]디옥사졸-5-일, 또는 -CH(Me)(OH)-3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐인 화합물.

- [1136] 115. 측면 114에 있어서, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴이 -CH(OH)-3,4-디클로로페닐인 화합물.
- [1137] 116. 측면 94에 있어서, R^1 은 -C(O)NH-아릴인 화합물.
- [1138] 117. 측면 94에 있어서, -C(O)NH-아릴이 3-(아미노메틸)페닐-NH-C(O)-인 화합물.
- [1139] 118. 측면 94 내지 117에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.
- [1140] 119. 측면 94 내지 117에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬, 바람직하게는 $-CF_3$ 인 화합물.
- [1141] 120. 측면 94 내지 117에 있어서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.
- [1142] 121. 측면 94 내지 117에 있어서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 에티닐인 화합물.
- [1143] 122. 측면 94 내지 121에 있어서, R^3 은 H인 화합물.
- [1144] 123. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.
- [1145] 124. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬-O- $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1146] 125. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도인 화합물.
- [1147] 126. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 H인 화합물.
- [1148] 127. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-NHCONR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1149] 128. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ 인 화합물.
- [1150] 129. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-NH-O-R^6$ 이고, 여기서 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1151] 130. 측면 94 내지 122에 있어서, R^4 는 $-NH-NR^6R^{6'}$ 이고, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 는 바람직하게는 둘 다 $-C_1-C_6$ 알킬이거나 또는 R^6 은 바람직하게는 $-C_1-C_6$ 알킬이고, $R^{6'}$ 는 바람직하게는 H인 화합물.
- [1152] 131. 측면 94 내지 130에 있어서, R^5 는 H인 화합물.
- [1153] 132. 측면 94 내지 130에 있어서, R^5 는 할로, 바람직하게는 플루오로인 화합물.
- [1154] 133. 측면 94 내지 130에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1155] 134. 측면 94 내지 130에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬인 화합물.
- [1156] 135. 측면 94 내지 37에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알케닐, 바람직하게는 비닐인 화합물.
- [1157] 136. 측면 94 내지 130에 있어서, R^5 는 $-C_2-C_6$ 알키닐, 바람직하게는 에티닐인 화합물.
- [1158] 137. 측면 94 내지 130에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6$ 알킬-OH인 화합물.
- [1159] 138. 측면 94 내지 137 중 어느 하나에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

- [1160] 139. PRMT5 효소와 유효량의 측면 94 내지 137 중 어느 하나의 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 억제하는 방법.
- [1161] 140. 대상체에게 측면 94 내지 137 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [1162] 141. 방법 측면 140에 있어서, 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애는 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암, 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)이다.
- [1163] 142. 측면 140 또는 측면 141에 있어서, 화합물을 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것인 방법.