



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0024948
(43) 공개일자 2024년02월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7002187
- (22) 출원일자(국제) 2022년06월23일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년01월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2022/100889
- (87) 국제공개번호 WO 2022/268179
국제공개일자 2022년12월29일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2021/102061 2021년06월24일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

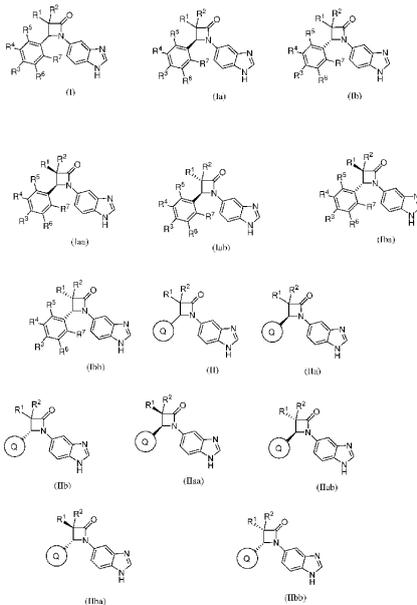
- (71) 출원인
인실리코 메디신 아이피 리미티드
중국 홍콩 콘노트 플레이스 센트럴 8 트리 익스체인지 스퀘어 26층 플로어
- (72) 발명자
청, 신
중국 201399 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 공베이로드 336-146
리우, 잉타오
중국 201200 상하이 추안저우 로드 8828
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 120 항

(54) 발명의 명칭 **질환의 치료를 위한 베타-락탐 유도체**

(57) 요약

글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질(QPCTL)을 조정 또는 억제하기 위한 화합물 및 방법이 본원에 제공된다. 한 측면에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 및 (IIbb)의 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 그의 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다. 추가로, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 그의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.



(52) CPC특허분류

A61P 13/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 417/04 (2013.01)

(72) 발명자

진, 루오형

중국 200135 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 덩시양 로드 910-5-601

런, 평

중국 201203 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 이 스위트 902

우, 지옌핑

중국 200235 상하이 이스트 우중 로드 500

(30) 우선권주장

PCT/CN2021/107806 2021년07월22일 중국(CN)

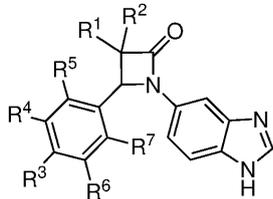
PCT/CN2021/142624 2021년12월29일 중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (I)

여기서,

R^1 은 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;

R^3 은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

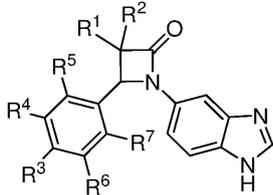
R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_8 시클로알킬 또는 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 2

하기 화학식 (I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (I)

여기서,

R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;

R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환된 C_1 - C_8 알킬, 치환된 C_2 - C_8 알케닐, 치환된 C_2 - C_8 알키닐, 치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

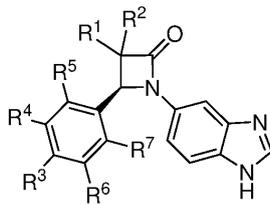
R^{11} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬, 치환된 C_2 - C_6 알케닐, 치환된 C_2 - C_6 알키닐, 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된

환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 3

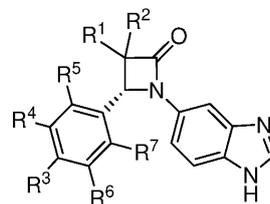
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (Ia)

청구항 4

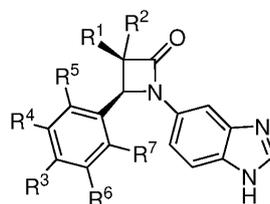
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (Ib)

청구항 5

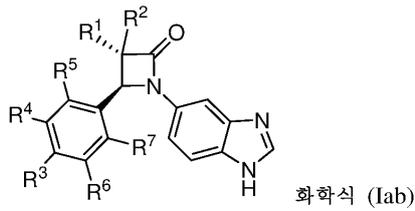
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Iaa)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (Iaa)

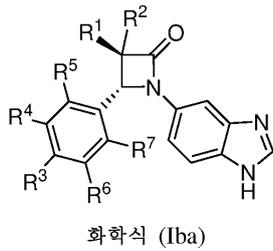
청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Iab)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



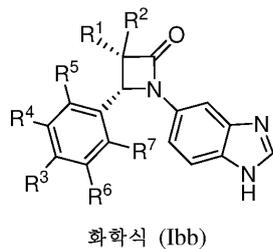
청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Iba)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



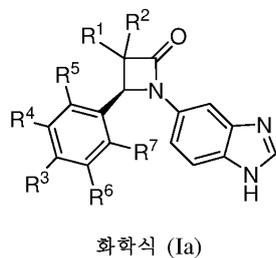
청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ibb)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



청구항 9

하기 화학식 (Ia)의 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



여기서,

R^1 은 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 할로젠 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

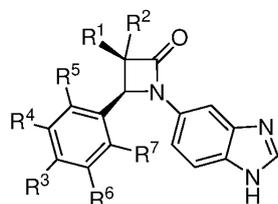
R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 10

하기 화학식 (Iaa)의 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (Iaa)

여기서,

R^1 은 할로젠, -OH, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, -CN, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, -OH, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 할로젠 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

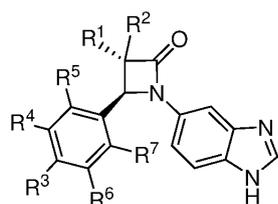
R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 11

하기 화학식 (Iab)의 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (Iab)

여기서,

R^1 은 할로젠, -OH, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, -CN, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, -OH, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소,

할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 할로젠 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R^{22, 23}, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -S(=O)(NR²¹)R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

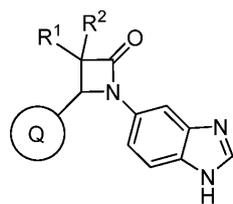
R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 12

하기 화학식 (II)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (II)

여기서,

R¹은 H, 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소,

할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

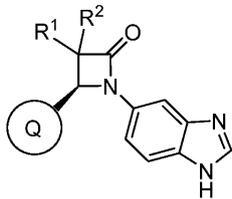
고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 13

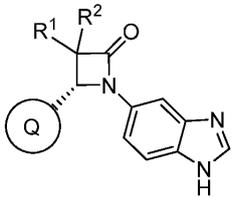
제12항에 있어서, 하기 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IIa)

청구항 14

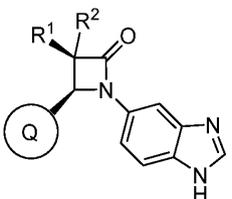
제12항에 있어서, 하기 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IIb)

청구항 15

제12항에 있어서, 하기 화학식 (IIaa)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

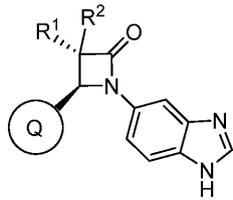


화학식 (IIaa)

청구항 16

제12항에 있어서, 하기 화학식 (IIab)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는

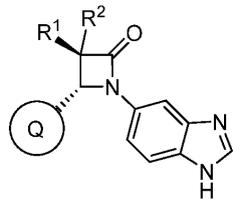
용매화물.



화학식 (IIab)

청구항 17

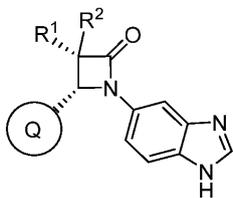
제12항에 있어서, 하기 화학식 (IIba)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IIba)

청구항 18

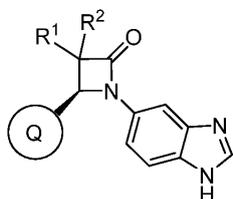
제12항에 있어서, 하기 화학식 (IIbb)의 구조를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IIbb)

청구항 19

하기 화학식 (IIa)의 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (IIa)

여기서,

R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나;

또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

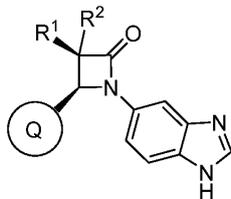
고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 20

하기 화학식 (IIaa)의 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (IIaa)

여기서,

R^1 은 H, 할로젠, -OH, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, -CN, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, -OH, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

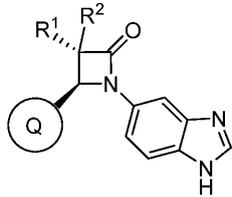
R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬

길이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 21

하기 화학식 (IIab)의 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 (IIab)

여기서,

R^1 은 H, 할로겐, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로겐, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

청구항 22

제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 Q가 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 23

제22항에 있어서, 고리 Q가 피롤릴, 푸릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 또는 옥사디아졸릴이고, 이들 각각이 임의로 치환되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 24

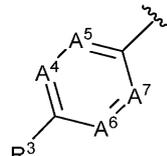
제22항 또는 제23항에 있어서, 고리 Q가 0 내지 3개의 할로겐 기 및 0 내지 1개의 R^3 기로 치환되고, 여기서 R^3

은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서

R^{11} 은 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 25



제12항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 Q가 R^3 이고, 여기서

A^5 는 N 또는 CR^5 이고;

A^4 는 N 또는 CR^4 이고;

A^6 은 N 또는 CR^6 이고;

A^7 은 N 또는 CR^7 이고;

각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;

R^3 은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

R^{11} 은 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭

헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 26

제25항에 있어서, A⁵가 CR⁵이고, A⁴가 N이고, A⁶이 CR⁶이고, A⁷이 CR⁷인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 27

제25항에 있어서, A⁵가 CR⁵이고, A⁴가 CR⁴이고, A⁶이 N이고, A⁷이 CR⁷인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 할로젠, -OH, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, -OR^{10a}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 29

제28항에 있어서, R¹이 -OH, -OR^{10a}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

제29항에 있어서, R¹이 -OH인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 31

제29항에 있어서, R¹이 -OR^{10a}이고, R^{10a}가 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 32

제31항에 있어서, R¹이 -OCH₃인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 33

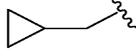
제29항에 있어서, R¹이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 34

제33항에 있어서, R¹이 할로젠, -OH, 아미노, 시아노, 옥심, 옥소, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노,

치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 35

제34항에 있어서, R¹이 -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, , -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, 또는 벤질인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 36

제34항에 있어서, R¹이 -CH₃인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

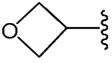
청구항 37

제29항에 있어서, R¹이 시클로프로필인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 38

제28항에 있어서, R¹이 치환 또는 비치환된 C₂₋₇ 헤테로시클로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 39

제38항에 있어서, R¹이 인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 40

제2항 내지 제8항 및 제12항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 H, 할로겐, -OH, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 42

제41항에 있어서, R²가 H인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 43

제41항에 있어서, R²가 -CH₃인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 44

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 45

제44항에 있어서, R¹ 및 R²가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로부틸을 형성하는

것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 46

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 옥소를 형성하는 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 47

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 48

제47항에 있어서, R^{12a} 가 수소이고, R^{12b} 가 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 49

제47항에 있어서, R^{12a} 가 수소이고, R^{12b} 가 수소 또는 페닐인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 50

제1항 내지 제11항 및 제25항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H, F, Cl, 또는 Br인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 51

제50항에 있어서, R^5 가 F인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 52

제1항 내지 제11항 및 제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 H, F, Cl, 또는 Br인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 53

제52항에 있어서, R^7 이 F인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 54

제1항 내지 제11항 및 제25항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, F, Cl, 또는 Br인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 55

제54항에 있어서, R^4 가 H인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 56

제1항 내지 제11항 및 제25항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 H, F, Cl, 또는 Br인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 57

제56항에 있어서, R⁶이 H인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 58

제1항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

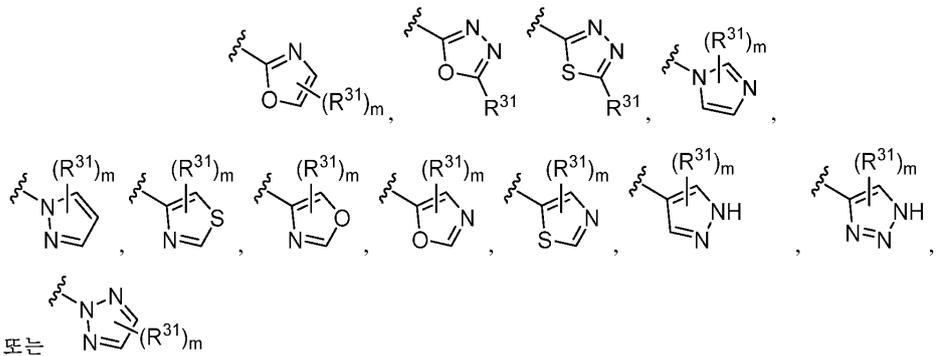
청구항 59

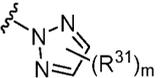
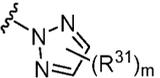
제58항에 있어서, R³이 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, R³이 치환 또는 비치환된 5-원 모노시클릭 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 61



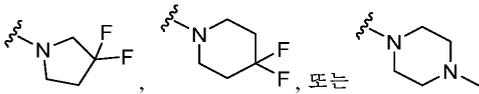
제58항에 있어서, R³이  또는  이

고, 여기서 각각의 R³¹은 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -OCH₃, -OCD₃, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로아릴, 및 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 62

알킬아미노로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고; m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 69

제68항에 있어서, R³이  인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 70

제1항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 치환 또는 비치환된 C₃₋₈ 시클로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 71

제70항에 있어서, R³이 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 이들 각각이 임의로 치환되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 72

제1항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각이 임의로 치환되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 73

제58항 내지 제60항, 제64항 내지 제67항 및 제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 1개 이상의 R³¹로 치환되고, 각각의 R³¹이 독립적으로 시아노, 옥심, 옥소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 74

제1항, 제3항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₈ 헤테로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 75

제74항에 있어서, R³이 -OR¹¹, -SR¹¹, 치환 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₈ 헤테로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 76

제74항에 있어서, R³이 -OR¹¹인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 77

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 78

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 79

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 치환된 C₁-C₄ 알킬인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 80

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 시아노, 옥심, 옥소, 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄ 알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₄ 알킬)₂, -SC₁-C₄ 알킬, -S(=O)C₁-C₄ 알킬, -S(=O)₂(C₁-C₄ 알킬), 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로아릴로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 81

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 할로젠, -OH, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 헤테로알킬, C₁-C₄ 알콕시, 또는 C₁-C₄ 플루오로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 82

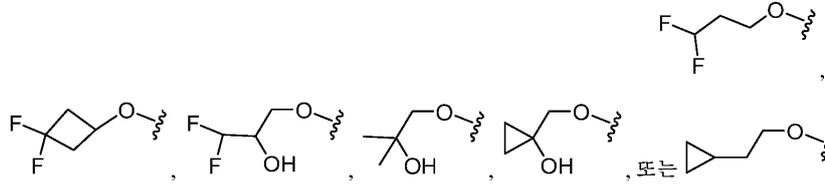
제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 할로젠, -OH 및 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 83

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹이 1개 이상의 F로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 84

제1항 내지 제11항, 제24항 내지 제57항 및 제74항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R³이



인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 85

제1항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, 또는 -NR²²C(=O)OR²¹인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 86

제85항에 있어서, R²¹, R²² 및 R²³이 각각 독립적으로 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 87

제1항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 88

제1항 내지 제11항 및 제24항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 -OR¹¹ 또는 -SR¹¹이고, 여기서 R¹¹은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬이 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환

된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₈ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 90

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고; 여기서 치환되는 경우에 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환되고; 각각의 헤테로알킬은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환되고; 각각의 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환된 것인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고; 여기서 치환되는 경우에 각각의 알킬은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환되고; 각각의 헤테로알킬은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환된 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R^{22, 23}, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -S(=O)(NR²¹)R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₈ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 및 임의로 치

환된 5-10원 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되는 것인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 93

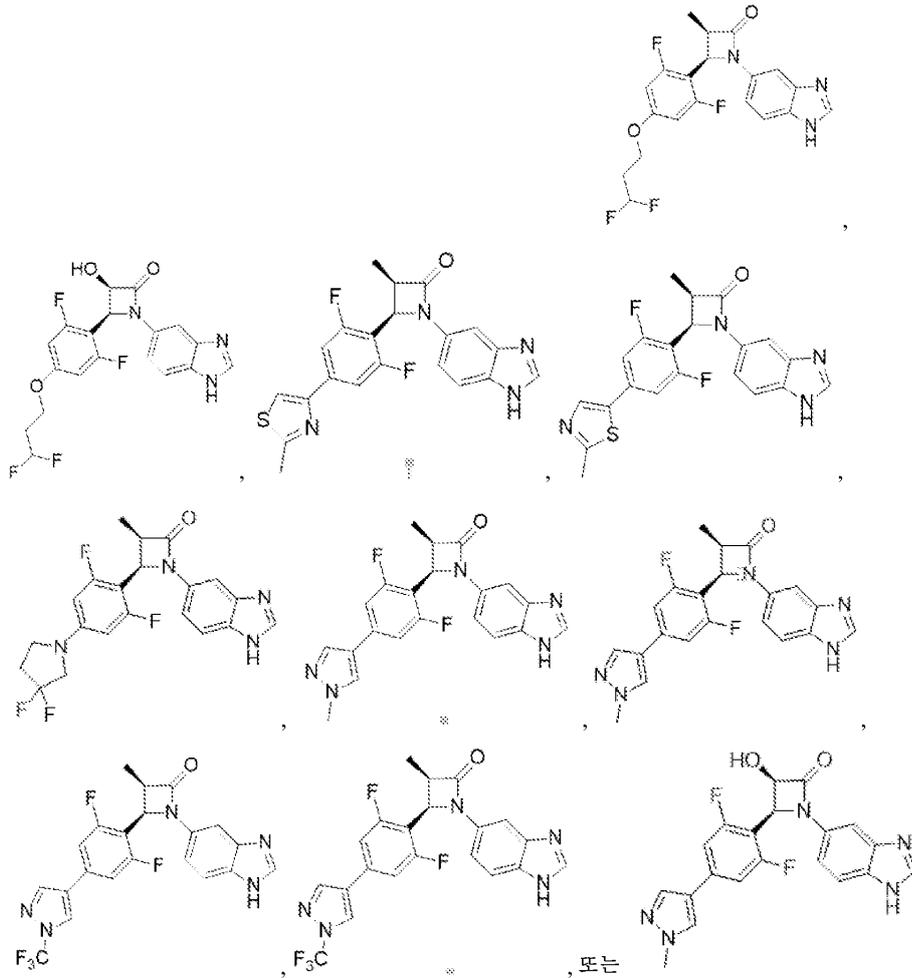
제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R²²R²³, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)(NR²¹)R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 치환되는 경우에 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환되고; 각각의 헤테로알킬은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환되고; 각각의 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1 내지 5개의 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환되고; 각각의 페닐, 나프틸, 및 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 치환된 것인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 94

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1의 화합물인 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 95

제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,



체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

인 화합물, 그의 입체이성질

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 최대 약 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 5, 또는 10의 너/혈액 AUC를 갖는 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서, 경구 투여, 정맥내 투여 또는 피하 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제제화된 제약 조성물, 입체이성질체.

청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서, 정제, 환제, 캡슐, 액체, 현탁액, 분산액, 용액 또는 에멀전의 형태인 제약 조성물, 입체이성질체.

청구항 100

대상체에게 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제 97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성을 조정하는 방법.

청구항 101

대상체에게 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제 97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성을 억제하는 방법.

청구항 102

질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 여기서 질환 또는 상태는 이상 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성과 연관된 것인 방법.

청구항 103

치료 유효량의 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 암이 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종 (HL), 다발성 골수종 (MM) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)인 방법.

청구항 105

제103항에 있어서, 암이 AML인 방법.

청구항 106

제103항에 있어서, 암이 고형 암 또는 전이성 암인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 암이 피부암, 안구암, 위장암, 갑상선암, 유방암, 난소암, 중추 신경계암, 후두암, 자궁경부암, 림프계암, 비뇨생식관암, 골암, 담도암, 자궁내막암, 간암, 폐암, 전립선암 또는 결장암인 방법.

청구항 108

질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 여기서 질환 또는 상태는 선천성 면역계에 관여하는 질환인 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 질환이 아테롬성동맥경화증, 섬유화 질환, 허혈-재관류 손상, 또는 병원체로 인한 감염성 질환인 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 질환이 간 섬유증, 폐 섬유증, 신섬유증 및 경피증으로부터 선택된 섬유화 질환인 방법.

청구항 111

신장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신장 질환을 치료하는 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 신장 질환이 만성 신장 질환 (CKD)인 방법.

청구항 113

제111항 또는 제112항에 있어서, 신장 질환이 당뇨병성 신병증 또는 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS)인 방법.

청구항 114

질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제97항 내지 제99항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 여기서 질환 또는 상태는 케네디병, 헬리코박터 필로리 감염을 동반하거나 동반하지 않은 십이지장암, 줄리거-엘리슨 증후군, 헬리코박터 필로리 감염을 동반하거나 동반하지 않은 위암, 병원성 정신병적 상태, 조현병, 불임, 신생물, 염증성 숙주 반응, 암, 건선, 체액성 및 세포-매개 면역 반응 장애, 내피에서의 백혈구 부착 및 이동 과정, 음식물 섭취 장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절 장애, 자율신경성 기능 장애, 호르몬 균형 장애 또는 체액 조절 장애, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증, 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 다운 증후군에서의 신경변성, 헌팅턴병, 류마티스 관절염, 아테롬성동맥경화증, 췌장염 및 재협착인 방법.

청구항 115

제100항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 제2 치료제가 모노클로날 항체인 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 모노클로날 항체가 에드레쿨로맙, 리톡시맙, 겐투주맙 오조가미신, 알렘투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙, 세톡시맙, 베바시주맙 및 트라스투주맙으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 118

제115항에 있어서, 제2 치료제가 면역 체크포인트 억제제인 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제, 또는 PD-L1 억제제인 방법.

청구항 120

제118항 또는 제119항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 또는 세미플리맙인 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] <관련 패스워드에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2021년 6월 24일에 출원된 PCT/CN2021/102061, 2021년 7월 22일에 출원된 PCT/CN2021/107806, 및 2021년 12월 29일에 출원된 PCT/CN2021/142624를 우선권 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 본 개시내용은 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL)의 억제제로서 기능하는 베타-락탐

유도체에 관한 것이다.

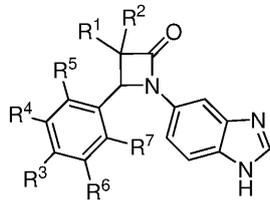
배경 기술

[0005] 글루타미닐 시클라제 (GC)로도 공지된 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제는 펩티드의 N-말단 L-글루타미닐 잔기의 피로글루타미닐 기로의 전환을 촉매한다. 이 효소는 트랜스퍼라제 패밀리에, 구체적으로 아미노아실트랜스퍼라제에 속하고, 뇌하수체 및 부신에 존재하며, 여기서 이는 펩티드 호르몬, 예컨대 뉴로텐신 및 티로트로핀-방출 호르몬의 N-말단 피로글루타미닐 기의 생성에 중요하다. 글루타미닐 시클라제는 또한 N-말단 L-글루타미닐 잔기의 피로글루타미닐 잔기로의 전환을 촉매한다. 이러한 활성은 알츠하이머병 병리상태에 기여하는 여러 아밀로이드-관련 플라크 형성 펩티드의 형성에 기여할 수 있다. 글루타미닐 시클라제는 또한 갑상선 중앙의 진단 마커인 것으로 간주된다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 상기 필요성을 다루고, 또한 추가의 이점을 제공한다.

[0007] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0008]

여기서:

[0009]

[0010] R¹은 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0011] R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0012] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0013] R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a, 12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

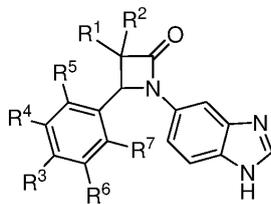
[0014] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷는 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고; R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0015] R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0016] R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭이거나, 또는

[0017] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0018] 일부 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0019]

[0020] 여기서,

[0021] R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

[0022] R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

[0023] R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0024] R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0025] 각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0026] R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선

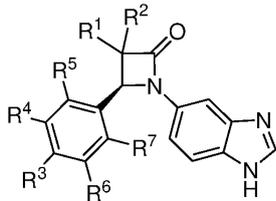
택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0027] R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0028] R^{11} 은 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0029] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

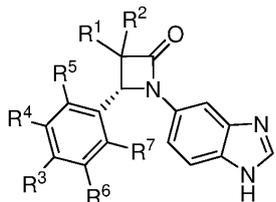
[0030] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ia)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (Ia)

[0031]

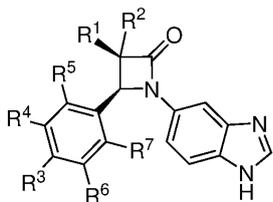
[0032] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ib)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (Ib)

[0033]

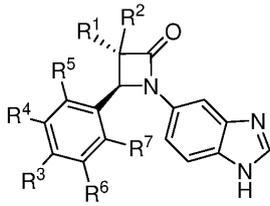
[0034] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Iaa)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (Iaa)

[0035]

[0036] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Iab)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

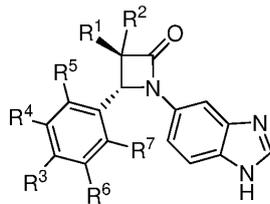


화학식 (Iab)

[0037]

[0038]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Iba)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

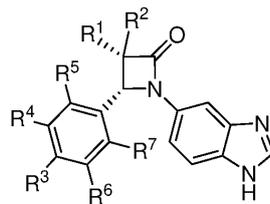


화학식 (Iba)

[0039]

[0040]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ibb)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

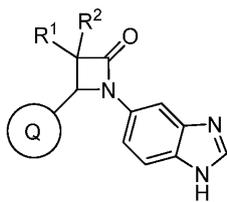


화학식 (Ibb)

[0041]

[0042]

또 다른 측면에서, 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (II)

[0043]

[0044]

여기서,

[0045]

R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

[0046]

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

[0047]

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0048]

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소,

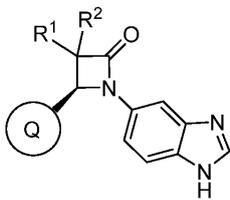
할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0049] 고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0050] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0051] R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

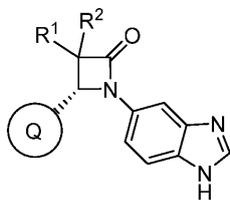
[0052] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IIa)

[0053]

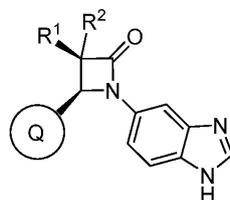
[0054] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (IIb)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IIb)

[0055]

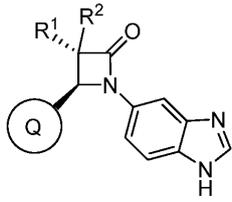
[0056] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIaa)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IIaa)

[0057]

[0058] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIab)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

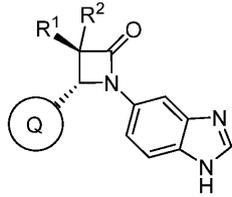


화학식 (IIab)

[0059]

[0060]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIba)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

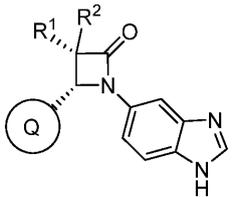


화학식 (IIba)

[0061]

[0062]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIbb)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

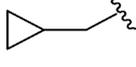


화학식 (IIbb)

[0063]

[0064]

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, -OR^{10a}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OH, -OR^{10a}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OH이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OR^{10a}이고, R^{10a}는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OCH₃이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 아미노, 시아노, 옥심, 옥소, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은

-CH₃, -CHF₂, -CF₃, , -CH₂OH, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃ 또는 벤질이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 이다. 일부 실시양태에서, R¹은 H이다.

[0065] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 H, 할로겐, -OH, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 H이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 -CH₃이다.

[0066] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로부틸을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 함께 옥소를 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 함께 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a}는 수소이고, R^{12b}는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a}는 수소이고, R^{12b}는 수소 또는 페닐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a}는 수소이고, R^{12b}는 수소이다.

[0067] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 H, F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 F이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 H, F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 F이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁴는 H, F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 H이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 H, F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 H이다.

[0068] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서,

R^3 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 5-원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 8 내지 10개의 고리 원자, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 고리 헤테로원자를 갖는 융합된 비시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 5 또는 6원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 1개 이상의 R^{31} 로 치환되고, 각각의 R^{31} 은 독립적으로 시아노, 옥심, 옥소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬- C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로아릴로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22, 23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22, 23}$, $-OC(=O)NR^{22, 23}$, $-NR^{22, 23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22, 23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_8 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_8 헤테로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^{11}$ 이다.

[0069] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서,

R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 시아노, 옥심, 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4$ 알킬), $-S(=O)_2N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-SC_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_4$ 알킬, $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬), 모노- C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬- C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로아릴로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 할로젠, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 헤테로알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 할로젠, $-OH$ 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 1개 이상의 F로 치환된다.

[0070] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, 또는 $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$ 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^{11}$ 또는 $-SR^{11}$ 이고, 여기서 R^{11} 은 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환된다.

[0071] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 화합물의 입체이성질체가 본원에 제공된다.

- [0072] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 표 3의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Iaa)의 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIaa)의 화합물이다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 화합물은 최대 약 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 5, 또는 10의 너/혈액 AUC를 갖는다.
- [0074] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여, 정맥내 투여 또는 피하 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 액체, 현탁액, 분산액, 용액 또는 에멀전의 형태이다.
- [0075] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성을 조정하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 이상 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성과 연관된다. 일부 실시양태에서, 이상 QPCTL 활성과 연관된 질환 또는 상태는 암이다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종 (HL), 다발성 골수종 (MM) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이다. 일부 실시양태에서, 암은 AML이다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 암 또는 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 피부암, 안구암, 위장암, 갑상선암, 유방암, 난소암, 중추 신경계암, 후두암, 자궁경부암, 림프계암, 비뇨생식관암, 골암, 담도암, 자궁내막암, 간암, 폐암, 전립선암 또는 결장암이다.
- [0077] 한 측면에서, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되며, 여기서 질환 또는 상태는 선천성 면역계에 관여하는 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 아테롬성동맥경화증, 섬유화 질환, 허혈-재관류 손상, 또는 병원체로 인한 감염성 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 간 섬유증, 폐 섬유증, 신섬유증 및 경피증으로부터 선택된 섬유화 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 당뇨병성 신병증 및 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS)을 포함한 만성 신장 질환이다.
- [0078] 한 측면에서, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되며, 여기서 질환 또는 상태는 케네디병, 헬리코박터 필로리 감염을 동반하거나 동반하지 않은 십이지장암, 줄리거-엘리슨 증후군, 헬리코박터 필로리 감염을 동반하거나 동반하지 않은 위암, 병원성 정신병적 상태, 조현병, 불임, 신생물, 염증성 숙주 반응, 암, 건선, 체액성 및 세포-매개 면역 반응 장애, 내피에서의 백혈구 부착 및 이동 과정, 음식물 섭취 장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절 장애, 자율신경성 기능 장애, 호르몬 균형 장애 또는 체액 조절 장애, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증, 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 다운 증후군에서의 신경변성, 헌팅톤병, 류마티스 관절염, 췌장염 및 재협착이다. 일부 실시양태에서, 방법은 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 모노클로날 항체는 에드레콜로맵, 리톡시맵, 겐투주맵 오조가미신, 알렘투주맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 토시투모맵, 세톡시맵, 베바시주맵 및 트라스투주맵으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 이필리무맵,

니블루맘, 펌브롤리주맘, 아테졸리주맘, 아벨루맘, 두르발루맘 또는 세미플리맘이다.

[0079] 본 개시내용의 추가의 측면 및 이점은 본 개시내용의 예시적 실시양태만이 제시되고 기재된 하기 상세한 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백해질 것이다. 실현될 바와 같이, 본 개시내용은 기타 및 다양한 실시양태가 가능하고, 그의 여러 세부사항은 다양한 명백한 측면에서 변형이 가능하며, 모두 본 개시내용으로부터 벗어나지 않는다. 따라서, 도면 및 설명은 제한적인 것이 아니라, 사실상 예시적인 것으로 간주되어야 한다.

[0080] <참조로 포함됨>

[0081] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 참조로 포함된 간행물 및 특허 또는 특허 출원이 명세서에 포함된 개시내용과 모순되는 경우, 본 명세서는 임의의 이러한 모순되는 자료를 대신하고/거나 우선하는 것으로 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변형, 변화 및 대체가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일어날 수 있다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 이용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0083] A. 정의

[0084] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 간행물은 참조로 포함된다.

[0085] "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않고, 바람직하게는 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 (즉, C₁-C₁₅ 알킬)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₁₃ 알킬). 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₈ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₅ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₄ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₃ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₂ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₅-C₁₅ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₅-C₈ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₅ 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₃-C₅ 알킬). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 메틸, 에틸, 1-프로필 (n-프로필), 1-메틸에틸 (이소-프로필), 1-부틸 (n-부틸), 1-메틸프로필 (sec-부틸), 2-메틸프로필 (이소-부틸), 1,1-디메틸에틸 (tert-부틸), 1-펜틸 (n-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0086] 용어 "C_{x-y}"는 화학적 모이어티, 예컨대 알킬, 알케닐 또는 알키닐과 함께 사용되는 경우에 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 비롯한 치환 또는 비치환된 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 -C_{x-y} 알킬렌-은 알킬렌 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알킬렌 쇠를 지칭한다. 예를 들어, -C₁₋₆ 알킬렌-은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌으로부터 선택될 수 있고, 이들 중 어느 하나는

임의로 치환된다. 알케닐렌 쇠는 알케닐렌 쇠에 1개의 이중 결합 또는 1개 초과 이중 결합을 가질 수 있다. 용어 $-C_{x-y}$ 알키닐렌-은 알케닐렌 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알키닐렌 쇠를 지칭한다. 예를 들어, $-C_{2-6}$ 알케닐렌-은 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 및 헥시닐렌으로부터 선택될 수 있고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다. 알키닐렌 쇠는 알키닐렌 쇠에 1개의 삼중 결합 또는 1개 초과 삼중 결합을 가질 수 있다.

[0087] "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같은 알킬 쇠이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0088] "알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 (즉, C₂-C₁₂ 알케닐) 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₈ 알케닐). 특정 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₆ 알케닐). 다른 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₄ 알케닐). 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어 에틸, 비닐, 프로필-1-에닐 (즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0089] "알키닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 (즉, C₂-C₁₂ 알키닐) 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₈ 알키닐). 다른 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₆ 알키닐). 다른 실시양태에서, 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₄ 알키닐). 알키닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥시닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0090] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하고, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않고, 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등을 지칭한다. 알킬렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 쇠의 부착 지점은 쇠 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₁₀ 알킬렌). 특정 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₈ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₅ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₄ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₃ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₁-C₂ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자 (즉, C₁ 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₅-C₈ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬

렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₅ 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₃-C₅ 알킬렌). 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0091] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇠"는 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 지칭한다. 알케닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알케닐렌 쇠의 부착 지점은 쇠 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₁₀ 알케닐렌). 특정 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₈ 알케닐렌). 다른 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₅ 알케닐렌). 다른 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₄ 알케닐렌). 다른 실시양태에서, 알케닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₃ 알케닐렌). 다른 실시양태에서, 알케닐렌은 2개의 탄소 원자 (즉, C₂ 알케닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알케닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₅-C₈ 알케닐렌). 다른 실시양태에서, 알케닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₃-C₅ 알케닐렌). 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐렌 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐렌은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0092] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 쇠"는 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 지칭한다. 알키닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알키닐렌 쇠의 부착 지점은 쇠 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시양태에서, 알키닐렌은 2 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₁₀ 알키닐렌). 특정 실시양태에서, 알키닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₈ 알키닐렌). 다른 실시양태에서, 알키닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₅ 알키닐렌). 다른 실시양태에서, 알키닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₄ 알키닐렌). 다른 실시양태에서, 알키닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₂-C₃ 알키닐렌). 다른 실시양태에서, 알키닐렌은 2개의 탄소 원자 (즉, C₂ 알키닐렌)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알키닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₅-C₈ 알키닐렌). 다른 실시양태에서, 알키닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C₃-C₅ 알키닐렌). 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐렌 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알키닐렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알키닐렌은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알키닐렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0093] "아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 모노시클릭 또는 방향족 멀티시클릭 탄화수소 고리계로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 방향족 모노시클릭 또는 방향족 멀티시클릭 탄화수소 고리계는 단지 수소 및 탄소 및 5 내지 18개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 여기서 고리계 내의 고리 중 적어도 1개는 방향족 이고, 즉 이는 휘켈 이론에 따른 시클릭 비편재화 (4n+2) π-전자계를 함유한다. 아릴 기가 유래되는 고리계는 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합된 (시클로알킬 또는

헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우, 아틸은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아틸은 6- 내지 10-원 아틸이다. 일부 실시양태에서, 아틸은 6-원 아틸 (페닐)이다. 아틸 라디칼은 안트릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유래된 아틸 라디칼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아틸은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아틸 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아틸은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아틸은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아틸은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0094] "아르알킬"은 화학식 -R^c-아틸의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 등이다.

[0095] "아르알케닐"은 화학식 -R^d-아틸의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^d는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 쇠이다. "아르알키닐"은 화학식 -R^e-아틸의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^e는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 쇠이다.

[0096] "카르보사이클"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 카르보사이클은 3- 내지 10-원 모노시클릭 고리, 6- 내지 12-원 비시클릭 고리, 및 6- 내지 12-원 가교된 고리를 포함할 수 있다. 비시클릭 카르보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 방향족 고리, 예를 들어 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 시클로헥산, 시클로펜탄 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 바에 따라 포화, 불포화 및 방향족 비시클릭 고리의 임의의 조합이 카르보사이클릭의 정의에 포함된다. 예시적인 카르보사이클은 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 아다만틸, 페닐, 인다닐 및 나프틸을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 카르보사이클은 임의로 치환될 수 있다.

[0097] "시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 완전 포화 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 융합 또는 가교된 고리계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬의 예는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 라디칼은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐 (즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 시클로알킬은 또한 부분 포화, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리, 예컨대 시클로알케닐을 지칭할 수 있다. 시클로알킬은 융합된 (아틸 또는 헤테로아틸 고리와 융합된 경우, 시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로, 또는 가교된 고리계를 포함한다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자 (C₃-C₁₅ 시클로알킬, C₃-C₁₅ 시클로알케닐 포함), 3 내지 10개의 탄소 원자 (C₃-C₁₀ 시클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자 (C₃-C₈ 시클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C₃-C₆ 시클로알킬), 3 내지 5개의 탄소 원자 (C₃-C₅ 시클로알킬), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자 (C₃-C₄ 시클로알킬)를 갖는 시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 10-원 시클로알킬, 예를 들어 3- 내지 10-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 6-원 시클로알킬, 예를 들어 3- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5- 내지 6-원 시클로알킬, 예를 들어 5- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 모노시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화 시클로알킬은, 예를 들어 시클로헵테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아틸 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃,

-OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0098] "시클로알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 불포화 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 융합 또는 가교된 고리계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 시클로알케닐은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알케닐은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 모노시클릭 시클로알케닐의 예는, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0099] "시클로알킬알킬"은 화학식 -R^c-시클로알킬의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c는 상기 기재된 바와 같은 알킬렌쇄이다.

[0100] "시클로알킬알콕시"는 화학식 -O-R^c-시클로알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c는 상기 기재된 바와 같은 알킬렌쇄이다.

[0101] "할로" 또는 "할로젠"은 할로젠 치환기, 예컨대 브로모, 클로로, 플루오로 및 아이오도 치환기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "할로알킬" 또는 "할로알칸"은 1개 이상의 할로젠 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디클로로메틸, 브로모메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 임의로 추가로 치환된다. 할로젠 치환된 알칸 ("할로알칸")의 예는 할로메탄 (예를 들어, 클로로메탄, 브로모메탄, 플루오로메탄, 아이오도메탄), 디- 및 트리할로메탄 (예를 들어, 트리클로로메탄, 트리브로모메탄, 트리플루오로메탄, 트리아이오도메탄), 1-할로에탄, 2-할로에탄, 1,2-디할로에탄, 1-할로프로판, 2-할로프로판, 3-할로프로판, 1,2-디할로프로판, 1,3-디할로프로판, 2,3-디할로프로판, 1,2,3-트리할로프로판, 및 알칸 (또는 치환된 알칸) 및 할로젠 (예를 들어, Cl, Br, F, I 등)의 임의의 다른 적합한 조합을 포함한다. 알킬기가 1개 초과인 할로젠 라디칼로 치환된 경우, 각각의 할로젠은 독립적으로, 예를 들어 1-클로로, 2-플루오로에탄으로 선택될 수 있다.

[0103] "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등을 지칭한다.

[0104] "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 히드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬은, 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 또는 히드록시펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0105] "아미노알킬"은 1개 이상의 아민에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 아민으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 아민으로 치환된다. 아미노알킬은, 예를 들어 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 또는 아미노펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬은 아미노메틸이다.

[0106] "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 측면에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 1개 이상의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로 구성되고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃, 또는 -CH₂CH₂N(CH₃)₂이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시

양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0107]

"헤테로시클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자, 및 질소, 산소, 인, 규소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 24-원 부분 또는 완전 포화 고리 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 완전 포화이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소 및 1개의 산소를 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우, 헤테로시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자 (C₂-C₁₅ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₅ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (C₂-C₈ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₈ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 7개의 탄소 원자 (C₂-C₇ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 5개의 탄소 원자 (C₂-C₅ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₅ 헤테로시클로알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (C₂-C₄ 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₄ 헤테로시클로알케닐)를 갖는 헤테로시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드رو푸릴, 트리티아닐, 테트라히드رو피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자 (헤테로원자 포함) (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)의 총수와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 하기 기재된 바와 같이, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0108]

"헤테로사이클"은 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자를 포함한다. 헤테로사이클은 3- 내지 10-원 모노시클릭 고리, 6- 내지 12-원 비시클릭 고리, 및 6- 내지 12-원 가교된 고리를 포함한다. 비시클릭 헤테로사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "헤테로시클렌"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 2

가 헤테로사이클을 지칭한다.

[0109] "헤테로아릴" 또는 "방향족 헤테로사이클"은 1 내지 11개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로방향족 고리 라디칼로부터 유도된 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택될 수 있다. 본원에 사용된 헤테로아릴 고리는 모노시클릭 또는 비시클릭 및 융합 또는 가교된 고리계 고리로부터 선택될 수 있으며, 여기서 고리계 내의 고리 중 적어도 1개는 방향족이고, 즉 이는 휘켈 이론에 따른 시클릭 비편재화 $(4n+2) \pi$ -전자계를 함유한다. 헤테로아릴 라디칼 내의 헤테로원자(들)는 임의로 산화될 수 있다. 존재하는 경우, 1개 이상의 질소 원자는 임의로 4급화된다. 헤테로아릴은 원자가가 허용하는 한 헤테로아릴의 임의의 원자, 예컨대 헤테로아릴의 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴의 예는 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 푸란, 티오펜, 벤즈티아졸 및 이미다조피리딘을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "X-원 헤테로아릴"은 고리 내의 엔도시클릭 원자의 수, 즉 X를 지칭한다. 예를 들어, 5-원 헤테로아릴 고리 또는 5-원 방향족 헤테로사이클은 5개의 엔도시클릭 원자, 예를 들어 트리아졸, 옥사졸, 티오펜 등을 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 질소를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤즈디옥솔릴, 벤즈푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤즈사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤즈푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥사아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜 (즉, 티에닐)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0110] 용어 "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 또는 발생하지 않을 수 있고, 상기 기체가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 추가로, 임의로 치환된 기는 비치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₃), 완전 치환될 수 있거나 (예를 들어, -CF₂CF₃), 일치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₂F), 또는 완전 치환 및 일치환 사이의 임의의 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂ 등).

[0111] 용어 "치환된"은 구조의 1개 이상의 탄소 또는 치환가능한 헤테로원자, 예를 들어 NH 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따르며, 치환이 안정한 화합물, 즉 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성한다는 내포적 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 치환된 원자는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 수소 원자를 대체하는, 예컨대 단일 탄소 상의 2개의 수소 원자를 옥소, 이미노 또는 티옥소 기로 치환하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "치환된"은 유기 화합

물의 모든 허용되는 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 측면에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비-시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비-방향족 치환기를 포함한다. 허용되는 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 1개 이상이고 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적상, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환기를 가질 수 있다.

[0112] 일부 실시양태에서, 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 옥소 (=O), 티옥소 (=S), 시아노 (-CN), 니트로 (-NO₂), 이미노 (=N-H), 옥시모 (=N-OH), 히드라지노 (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a (여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a (여기서, t는 1 또는 2임), 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (여기서, t는 1 또는 2임); 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로사이클을 포함할 수 있고, 이들 중 임의의 것은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소 (=O), 티옥소 (=S), 시아노 (-CN), 니트로 (-NO₂), 이미노 (=N-H), 옥시모 (=N-OH), 히드라진 (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a (여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a (여기서, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (여기서, t는 1 또는 2임)에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬 및 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a는 원자가 허용하는 한 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소 (=O), 티옥소 (=S), 시아노 (-CN), 니트로 (-NO₂), 이미노 (=N-H), 옥시모 (=N-OH), 히드라진 (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a (여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a (여기서, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (여기서, t는 1 또는 2임)로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 각각의 R^b는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 쇠로부터 선택되고, 각각의 R^c는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 쇠이다.

[0113] 명세서 및 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0114] 용어 "염" 또는 "제약상 허용되는 염"은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0115] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 통상적으로 주사에 의한 것을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 폐내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0116] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 합리적인 이익/위험 비에 상응하게 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

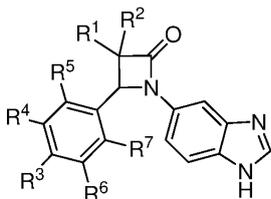
[0117] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 부형제" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충제 용액; 및 (21) 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질.

[0118] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애와 관련된 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 통계적 샘플에서 치료되지 않은 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 장애 또는 상태의 발생을 감소시키거나, 또는 치료되지 않은 대조군 샘플에 비해 장애 또는 상태의 1종 이상의 증상의 발병을 지연시키거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭할 수 있다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태 증상을 완화, 경감 또는 호전시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 증상의 기저 원인을 호전 또는 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제하거나, 예를 들어 질환 또는 상태의 발달을 정지시키거나, 질환 또는 상태를 완화시키거나, 질환 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 정지시키는 것을 포함할 수 있다.

[0120] B. 본 개시내용의 화합물

[0121] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0122]

[0123] 여기서,

[0124] R¹은 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0125] R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0126] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0127] R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된

C₂-C₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0128] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

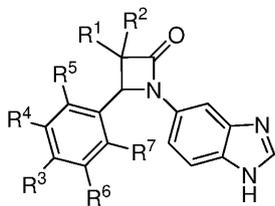
[0129] R³은 -OR¹¹, 할로겐, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0130] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0131] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0132] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0133] 또 다른 측면에서, 개시내용은 하기 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0134]

[0135] 여기서,

[0136] R¹은 H, 할로겐, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0137] R²는 H, 할로겐, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0138] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0139] R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된

C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0140] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

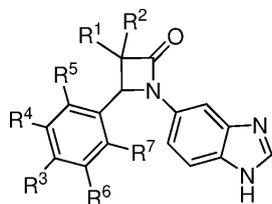
[0141] R³은 -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0142] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0143] R¹¹은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0144] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0145] 또 다른 측면에서, 개시내용은 하기 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0146]

여기서,

[0147]

[0148] R¹은 H, 할로겐, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0149]

R²는 H, 할로겐, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

- [0150] R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는
- [0151] R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0152] 각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;
- [0153] R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;
- [0154] R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0155] R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;
- [0156] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.
- [0157] 화학식 (I)의 일부 실시양태에서,
- [0158] R^1 은 H, 할로젠, -OH, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, -CN, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,
- [0159] R^3 은 $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;
- [0160] R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로

알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이다.

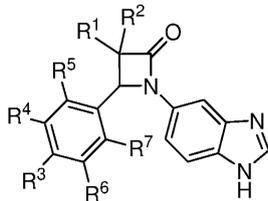
[0161] 화학식 (I)의 일부 실시양태에서,

[0162] R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

[0163] R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환된 C_1-C_8 알킬, 치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고,

[0164] 여기서 R^3 이 $-OR^{11}$ 인 경우, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이다.

[0165] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0166] 여기서,

[0168] R^1 은 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

[0169] R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

[0170] R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0171] R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된

C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0172] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 할로젠 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

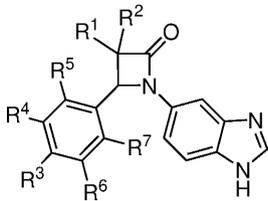
[0173] R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R^{22, 23}, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -S(=O)(NR²¹)R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0174] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0175] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0176] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0177] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (I)

[0178]

[0179] 여기서,

[0180] R¹은 H, 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0181] R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0182] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0183] R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된

C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0184] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 H, -OR¹¹, -NR^{22,23}, 할로겐, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

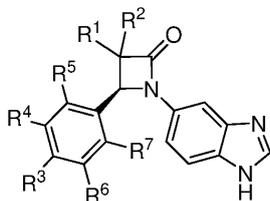
[0185] R³은 -OR¹¹, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R^{22,23}, -S(=O)₂NR^{22,23}, -S(=O)(NR²¹)R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22,23}, -OC(=O)NR^{22,23}, -NR^{22,23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22,23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R^{22,23}, 치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0186] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0187] R¹¹은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0188] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

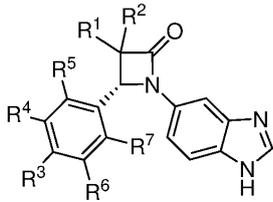
[0189] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



화학식 (Ia)

[0190]

[0191] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:

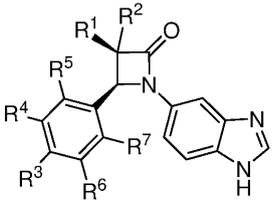


화학식 (Ib)

[0192]

[0193]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Iaa)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:

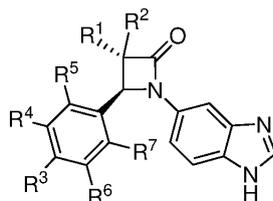


화학식 (Iaa)

[0194]

[0195]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Iab)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:

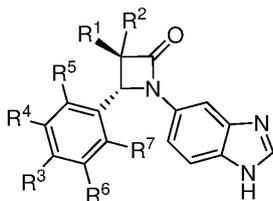


화학식 (Iab)

[0196]

[0197]

일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Iba)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:

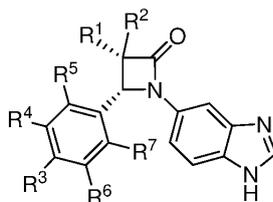


화학식 (Iba)

[0198]

[0199]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ibb)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:

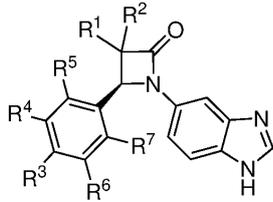


화학식 (Ibb)

[0200]

[0201]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ia)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.



화학식 (Ia)

[0202]

여기서,

[0203]

[0204] R¹은 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22,23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0205] R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0206] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0207] R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a,12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0208] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 할로젠 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

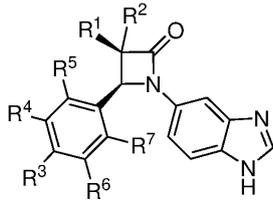
[0209] R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R^{22,23}, -S(=O)₂NR^{22,23}, -S(=O)(NR²¹)₂R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22,23}, -OC(=O)NR^{22,23}, -NR^{22,23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22,23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R^{22,23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0210] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0211] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

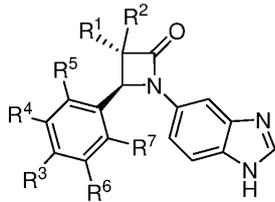
[0212] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0213] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Iaa)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약 상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (Iaa)

- [0214]
- [0215] 여기서,
- [0216] R^1 은 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,
- [0217] R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는
- [0218] R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0219] 각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H, $-OR^{11}$, $-NR^{22}R^{23}$, 할로젠, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0220] R^3 은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;
- [0221] R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0222] R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;
- [0223] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.
- [0224] 또 다른 측면에서, 개시내용은 화학식 (Iab)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (Iab)

[0225]

[0226]

[0227]

[0228]

[0229]

[0230]

[0231]

[0232]

[0233]

[0234]

[0235]

[0236]

여기서,

R^1 은 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H, $-OR^{11}$, $-NR^{22}R^{23}$, 할로젠, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

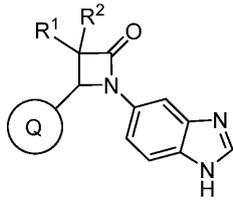
R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), 또는 (Ibb)의 일부 실시양태에서,

R^1 은 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SH$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치

환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이고,

- [0237] R²는 H 또는 할로젠이거나; 또는
- [0238] R¹ 및 R²는 함께 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하며, 여기서 R^{12a}는 수소이고, R^{12b}는 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0239] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;
- [0240] R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, SF₅, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -N=S(=O)R²²R²³, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)(NR²¹)₂R²¹, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, -P(=O)R²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;
- [0241] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬닐이고;
- [0242] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;
- [0243] R²¹, R²², 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.
- [0244] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa) (Iab), (Iba), 또는 (Ibb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 H, -OR¹¹, -NR²²R²³, 할로젠, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.
- [0245] 또 다른 측면에서, 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (II)

[0246]

여기서,

[0247]

[0248]

R¹은 H, 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0249]

R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0250]

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0251]

R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a, 12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0252]

고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0253]

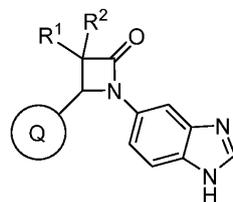
R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0254]

R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0255]

또 다른 측면에서, 개시내용은 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (II)

[0256]

여기서 고리 Q는 치환 또는 비치환된 아릴 (예컨대, 페닐)이고;

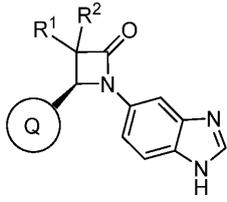
[0257]

[0258]

나머지 기는 상기 기재된 동일한 정의를 갖는다.

[0259]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

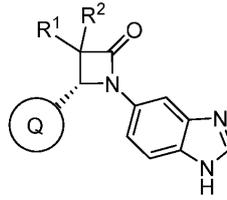


화학식 (IIa)

[0260]

[0261]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (IIb)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

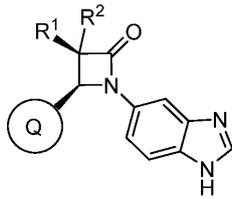


화학식 (IIb)

[0262]

[0263]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIaa)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

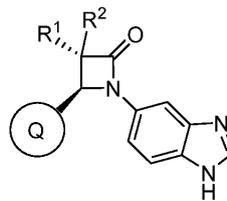


화학식 (IIaa)

[0264]

[0265]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIab)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:

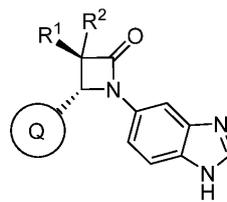


화학식 (IIab)

[0266]

[0267]

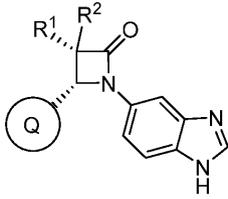
일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIba)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IIba)

[0268]

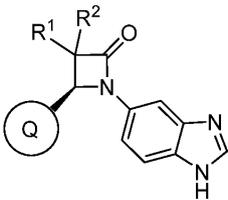
[0269] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIbb)의 구조, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IIbb)

[0270]

[0271] 또 다른 측면에서, 개시내용은 하기 화학식 (IIa)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.



화학식 (IIa)

[0272]

[0273] 여기서,

[0274] R¹은 H, 할로겐, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR²²R²³, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고,

[0275] R²는 H, 할로겐, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이거나; 또는

[0276] R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

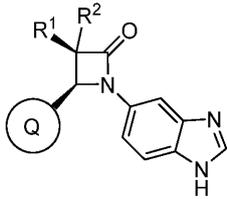
[0277] R¹ 및 R²는 함께 옥소, 또는 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0278] 고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0279] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이고;

[0280] R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0281] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IIaa)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.



화학식 (IIaa)

[0282]

[0283]

여기서,

[0284]

R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

[0285]

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

[0286]

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0287]

고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0288]

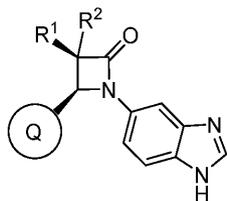
R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0289]

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0290]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IIaa)에 의해 나타내어진 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.



화학식 (IIaa)

[0291]

[0292]

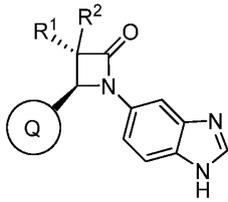
여기서 고리 Q는 치환 또는 비치환된 아릴 (예컨대, 페닐)이고;

[0293]

나머지 기는 상기 기재된 동일한 정의를 갖는다.

[0294]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IIab)에 의해 나타내어지는 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (IIab)

[0295]

[0296]

여기서,

[0297]

R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고,

[0298]

R^2 는 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10b}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이거나; 또는

[0299]

R^1 및 R^2 는 함께 옥소, 또는 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0300]

고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0301]

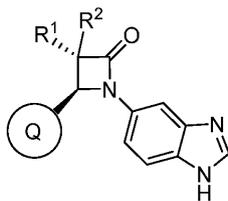
R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0302]

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0303]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IIab)에 의해 나타내어지는 입체이성질체 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (IIab)

[0304]

여기서 고리 Q는 치환 또는 비치환된 아릴 (예컨대, 페닐)이고;

[0305]

나머지 기는 상기 기재된 동일한 정의를 갖는다.

[0307]

화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0308]

R^1 은 H, 할로젠, $-OH$, $-OR^{10a}$, $-SH$, $-SR^{10a}$, $-CN$, 아미노, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고;

[0309]

R^2 는 H 또는 할로젠이거나; 또는

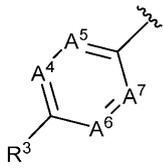
- [0310] R^1 및 R^2 는 함께 $CR^{12a}R^{12b}$ 에 대해 이중 결합을 형성하며, 여기서 R^{12a} 는 수소이고, R^{12b} 는 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0311] 고리 Q는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 치환 또는 비치환된 페닐이고;
- [0312] R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐이고;
- [0313] R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 C_2-C_7 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각 각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.
- [0314] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 5원 헤테로아릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 피롤릴, 푸릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 또는 옥사디아졸릴이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 피롤릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 푸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 티오펜릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 피라졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 이미다졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 티아졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 이소티아졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 트리아졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 테트라졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 티아디아졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 옥사디아졸릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 페닐이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 아릴이다.
- [0315] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 갖는 치환 또는 비치환된 6원 헤테로아릴이다.
- [0316] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 0 내지 3개의 할로젠 기 및 0 내지 4개의 R^3 기로 치환되고, 여기서 R^3 은 독립적으로 -OH, -SH, 옥소, $-OR^{11}$, 할로젠, $-SR^{11}$, SF_5 , $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-N=S(=O)R^{22}R^{23}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)(NR^{21})R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, $-P(=O)R^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_8 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0317] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는 0 내지 3개의 할로젠 기 및 0 내지 1개의 R³ 기로 치환되고, 여기서 R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이다.

[0318] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다.

[0319] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0320] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는



이고, 여기서

[0321] A⁵는 N 또는 CR⁵이고;

[0322] A⁴는 N 또는 CR⁴이고;

[0323] A⁶는 N 또는 CR⁶이고;

[0324] A⁷는 N 또는 CR⁷이고;

[0325] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶, 및 R⁷은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택되고;

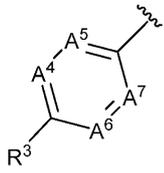
[0326] R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비

치환된 C₂-C₈ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0327] R¹¹은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0328] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0329] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 고리 Q는



이고, 여기서

[0330] A⁵는 N 또는 CR⁵이고;

[0331] A⁴는 N 또는 CR⁴이고;

[0332] A⁶는 N 또는 CR⁶이고;

[0333] A⁷는 N 또는 CR⁷이고;

[0334] 각각의 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H, 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

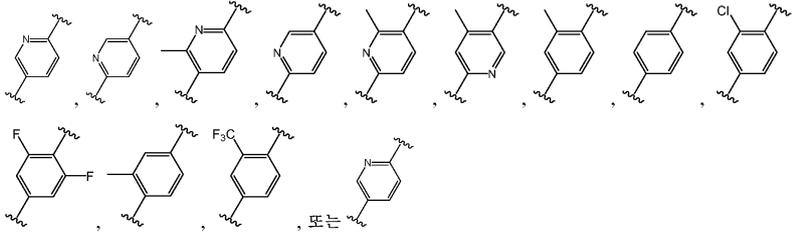
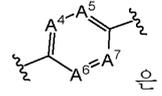
[0335] R³은 -OR¹¹, 할로젠, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이고;

[0336] R¹¹은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭

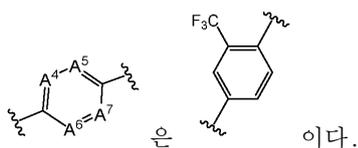
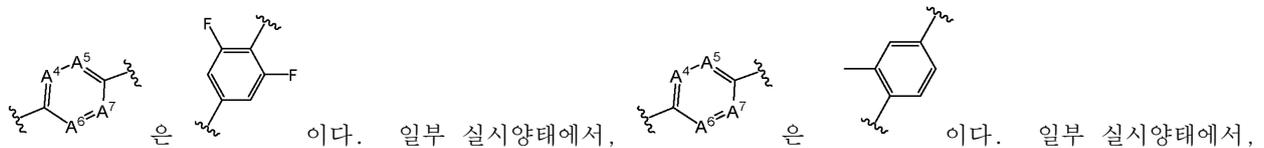
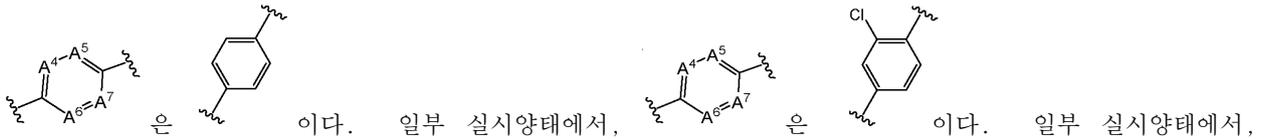
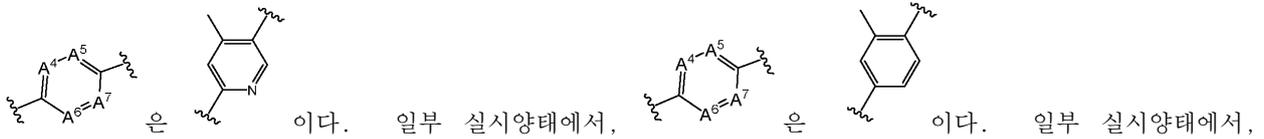
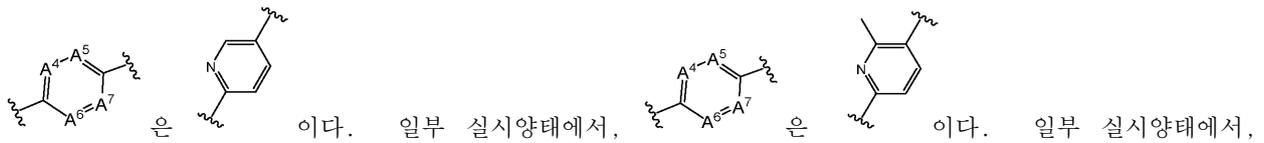
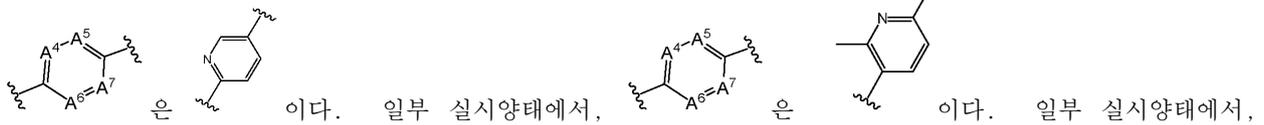
헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 및 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 적어도 1개의 치환기로 치환되고;

[0337] R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

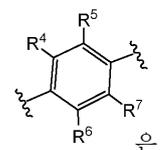
[0338] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba) 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서,

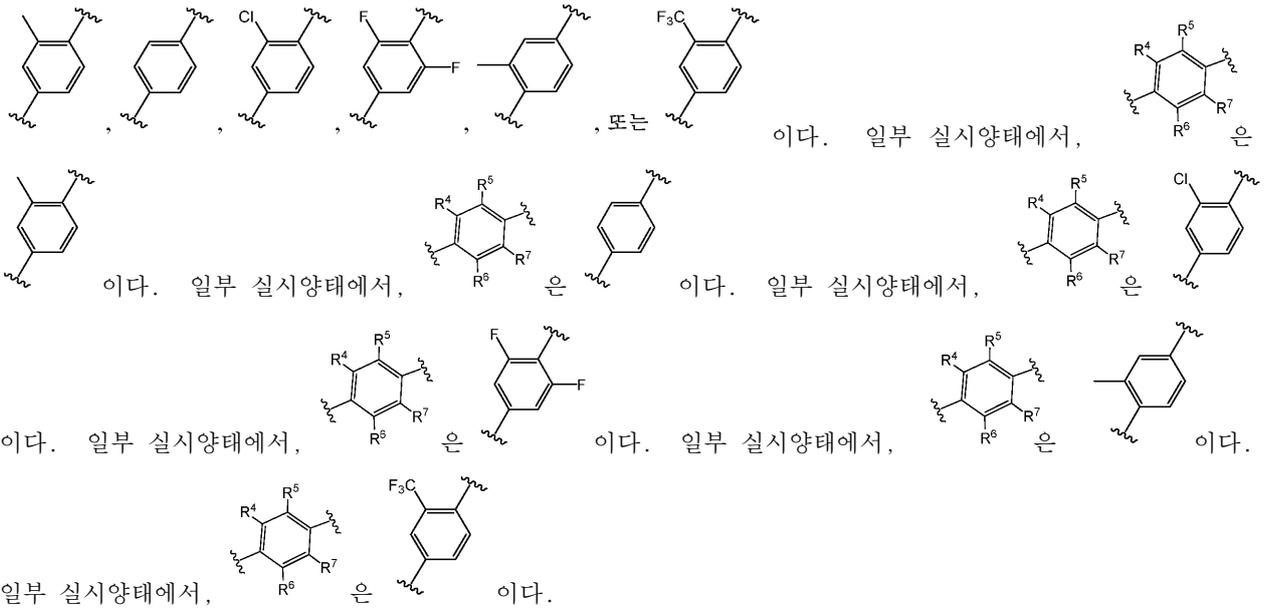


이다. 일부 실시양태에서,



[0339] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), 또는 (Ibb)의 일부 실시양태에서,





[0340] 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁵는 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁵는 CR⁵이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁴는 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁴는 CR⁴이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁶은 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁶은 CR⁶이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁷은 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁷은 CR⁷이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁵는 CR⁵이고, A⁴는 N이고, A⁶은 CR⁶이고, A⁷은 CR⁷이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁵는 CR⁵이고, A⁴는 CR⁴이고, A⁶은 N이고, A⁷은 CR⁷이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ 중 적어도 1개는 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ 중 1개는 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ 중 2개는 N이다. 화학식 (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ 중 3개는 N이다.

[0341] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22,23}, -OR^{10a}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OH이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -SH이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -SR^{10a}이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CN이다. 일부 실시양태에서, R¹은 아미노이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -NR^{22,23}이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR^{10a}이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는

비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이다.

[0342] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다.

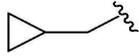
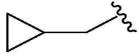
[0343] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OH, -OR^{10a}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OH이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OR^{10a}이고, R^{10a}는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OH이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OR^{10a}이고, R^{10a}는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -OCH₃이다.

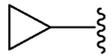
[0344] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 아미노, 시아노, 옥심, 옥소, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0345] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, -OR^{10a}, -SR^{10a}, -CN, 아미노, -NR^{22, 23}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₈ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다.

[0346] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR^{22, 23}, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR^{22, 23}, -OC(=O)NR^{22, 23}, -NR^{22, 23}, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR^{22, 23}, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬,

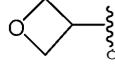
C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₈ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, -OR¹¹, -SR¹¹, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 옥소, NH₂, -NO₂, CN, SH, -O(C₁-C₆ 알킬), -S(C₁-C₆ 알킬), -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, SH, NH₂, -O(C₁-C₆ 알킬), -S(C₁-C₆ 알킬), -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로젠, -OH, 옥소, -NO₂, CN, NH₂, -O(C₁-C₆ 알킬) 및 -S(C₁-C₆ 알킬)로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 1 내지 3개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 1 또는 2개의 치환기로 임의로 독립적으로 치환된다.

[0347] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 할로 (예컨대, F 또는 Cl), -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, , -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃ 또는 벤질이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₃이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 이다. 일부 실시양태에서, R¹은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 프로필이다. 일부 실시양태에서, R¹은 부틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂-페닐이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂CF₃이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CHF₂이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -CH₂OH이다.

[0348] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 시클로프로필이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 이다.

[0349] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는

(IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 치환 또는 비치환된 C₃-C₅ 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb),

(II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 이다.

[0350] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹은 H이다.

[0351] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 H, 할로젠, -OH, -OR^{10b}, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 H, 할로젠, -OH, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 H 또는 할로젠이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 할로젠이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 H이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²는 -CH₃이다.

[0352] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-7원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로부틸을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로필을 형성한다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로부틸을 형성한다.

[0353] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 함께 옥소를 형성한다.

[0354] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 함께 CR^{12a}R^{12b}에 대해 이중 결합을 형성하고, 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0355] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, 아미노, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된

아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0356] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a} 는 수소이고, R^{12b} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다.

[0357] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a} 는 수소이고, R^{12b} 는 수소 또는 페닐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{12a} 는

수소이고, R^{12b} 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 함께  을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 함께  을 형성한다.

[0358] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H, $-OR^{11}$, $-NR^{22}R^{23}$, 할로젠, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0359] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 은 독립적으로 H, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 및 할로젠으로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 할로젠 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬 또는 C_1-C_6 아미노알킬로부터 선택된다.

[0360] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 H, $-OR^{11}$, $-NR^{22}R^{23}$, 할로젠, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-OR^{11}$ (예를 들어, C_1-C_6 알콕시)이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-NR^{22}R^{23}$ (예컨대, 아미노, $NH(C_1-C_6$ 알킬) 및 $N(C_1-C_6$ 알킬)₂)이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 H 및 할로젠이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 F이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 Cl이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6

할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 H, 할로겐, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 CF₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 메틸이다.

[0361]

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 H, -OR¹¹, -NR^{22, 23}, 할로겐, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R⁵는 -OR¹¹ (예를 들어, C₁-C₆ 알콕시)이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 -NR^{22, 23} (예컨대, 아미노, NH(C₁-C₆ 알킬) 및 N(C₁-C₆ 알킬)₂)이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 H 및 할로겐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 H, F, Cl 또는 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 F이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 Cl이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁵는 H이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 H, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 H, 할로겐, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 H, 할로겐, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 CF₃이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 메틸이다.

[0362]

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 H, -OR¹¹, -NR^{22, 23}, 할로겐, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R⁶은 -OR¹¹ (예를 들어, C₁-C₆ 알콕시)이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 -NR^{22, 23} (예컨대, 아미노, NH(C₁-C₆ 알킬) 및 N(C₁-C₆ 알킬)₂)이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 H 및 할로겐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 H, F, Cl, 또는 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 F이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 Cl이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁶은 H이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 H, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 H, 할로겐, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 H, 할로겐, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 CF₃이다. 일부 실시양태

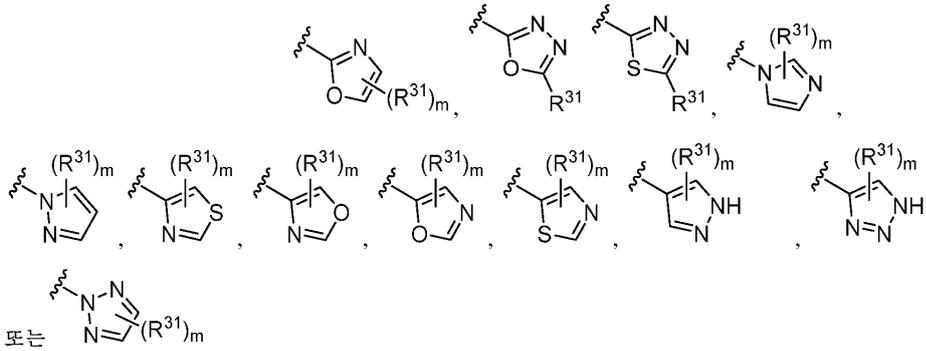
에서, R⁶은 메틸이다.

[0363] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 H, -OR¹¹, -NR²²R²³, 할로겐, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -OR¹¹ (예를 들어, C₁-C₆ 알콕시)이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -NR²²R²³ (예컨대, 아미노, NH(C₁-C₆ 알킬) 및 N(C₁-C₆ 알킬)₂)이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 H 및 할로겐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 H, F, Cl, 또는 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 F이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 Cl이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 Br이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R⁷은 H이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 H, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 H, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 H, 할로겐, -C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 CF₃이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 메틸이다.

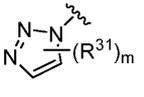
[0364] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹¹, 할로겐, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₈ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴이다.

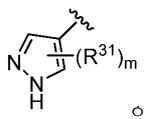
[0365] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 5원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 6원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 5-원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이다.

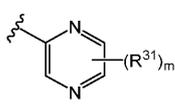
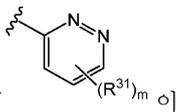
[0366] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은



이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부

실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa),

(IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 일부 실시양태에

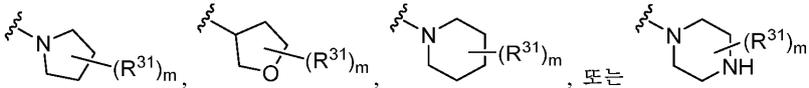
서, R^3 은  또는 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{31} 은 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OCH_3$, $-OCD_3$, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬- C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로아릴, 및 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 아미노, 모노- C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; m 은 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{31} 은 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OCH_3$, $-OCD_3$, CN , NO_2 , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)R^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{22}$, $-OC(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}C(=O)OR^{21}$, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬- C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시-헤테로아릴, 및 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 아미노, 모노- C_{1-6} 알킬아미노 및 디- C_{1-6} 알킬아미노로 치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고; m 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0367] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은 1, 2, 3 또는 4개의 R^{31} 로 치환된 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 R^{31} 은 독립적으로 시아노, 할로젠, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OCH_3$, $-OCD_3$, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬- C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬-

(IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 8 내지 10개의 고리 원자, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 고리 헤테로원자를 갖는 융합된 비시클릭 헤테로아릴이다.

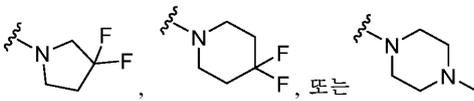
[0371] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 C₂-C₇ 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 5 또는 6원 헤테로시클로알킬이다.

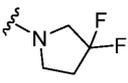
[0372] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는

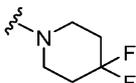
(IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은  이

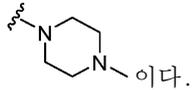
고, 여기서 각각의 R³¹은 독립적으로 시아노, 할로젠, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, -OCH₃, -OCD₃, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로아릴, 및 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노 및 디-C₁₋₆ 알킬아미노로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고; m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0373] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는

(IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서,

R³은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa)

(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa),

(Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은  이다.

[0374] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는

(IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로프로필이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로부틸이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로부틸이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로부틸이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로부틸이다.

태에서, R³은 시클로펜틸이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 시클로헥실이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 이다.

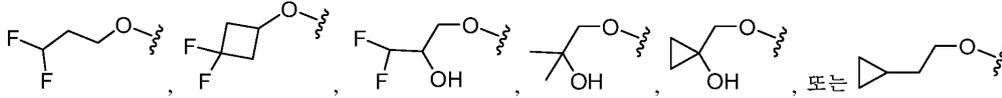
[0375] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 페닐이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 나프틸이다.

[0376] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 1개 이상의 R³¹로 치환되고, 각각의 R³¹은 독립적으로 시아노, 옥심, 옥소, 할로젠, 히드록시, NO₂, 아미노, -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로아릴로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 1개 이상의 R³¹로 치환되고, 각각의 R³¹은 독립적으로 시아노, 옥소, 할로젠, 히드록시, -SH, NO₂, 아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 아미노알킬 및 C₁₋₆ 헤테로알킬로부터 선택된다.

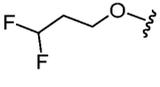
[0377] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C_{1-C₈} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-C₈} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-C₈} 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-C₈} 헤테로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹¹, -SR¹¹, 치환 또는 비치환된 C_{1-C₈} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{2-C₈} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_{2-C₈} 알키닐, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-C₈} 헤테로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹¹, -SR¹¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, -S(=O)₂NR²²R²³, -C(=O)R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)OR²², -OC(=O)OR²², -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NO₂, -NHS(=O)₂R²¹, -NR²²C(=O)NR²²R²³, -NR²²C(=O)R²¹, -NR²²C(=O)OR²¹이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹¹이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R³은 -SR¹¹을

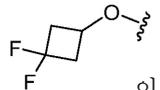
나타낸다.

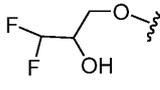
[0378] 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{22}R^{23}$, 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^3 은

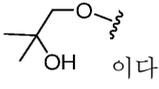


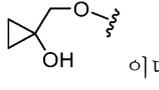
이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부

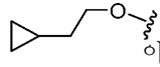
실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의

일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의

일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의

일부 실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부

실시양태에서, R^3 은 이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의

일부 실시양태에서, R^3 은 이다.

[0379] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0380] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다.

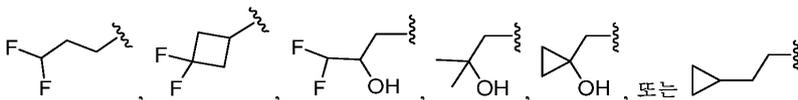
[0381] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환된 C_1-C_4 알킬이다.

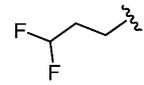
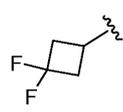
[0382] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R^{11} 은 시아노, 옥심, 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1-C_4$ 알킬),

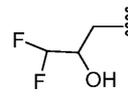
-S(=O)₂N(C₁-C₄ 알킬)₂, -SC₁-C₄ 알킬, -S(=O)C₁-C₄ 알킬, -S(=O)₂(C₁-C₄ 알킬), 모노-C₁₋₆ 알킬아미노, 디-C₁₋₆ 알킬아미노, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₃₋₇ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시-헤테로아릴로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은 할로젠, -OH, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 헤테로알킬, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 플루오로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은 할로젠, -OH 및 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된다.

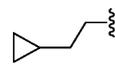
[0383] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은 1개 이상의 F로 치환된다.

[0384] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는

(IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는

(IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa)

(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab),

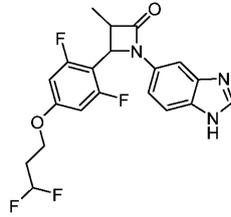
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R¹¹은  이다.

[0385] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R²¹, R²², 및 R²³은 각각 독립적으로 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²¹은

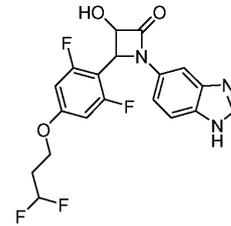
수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²¹은 수소이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²²는 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²²는 수소이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²³은 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, R²³은 수소이다.

[0386] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 하기 실시예에서 제조된 화합물은 라세미 출발 물질 (및/또는 중간체)로부터 제조되고, 최종 생성물 또는 중간체로서 키랄 크로마토그래피에 의해 개별 거울상이성질체로 분리된다. 달리 언급되지 않는 한, 도시된 바와 같은 분리된 중간체 및 최종 화합물의 절대 배위는 임의적으로 할당되고, 결정되지 않은 것으로 이해된다.

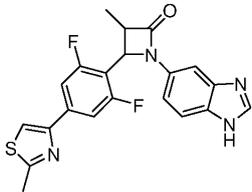
[0387] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는



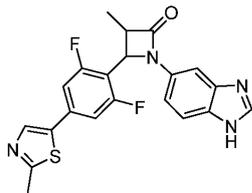
(IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



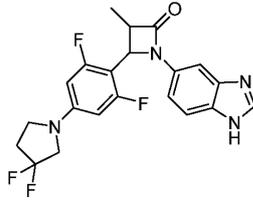
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



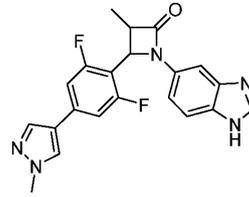
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물

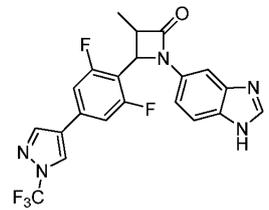
이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되

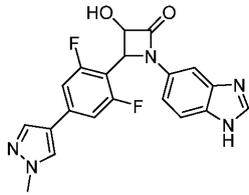
는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

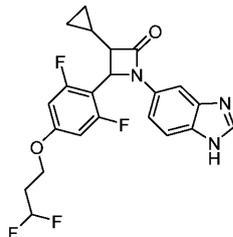
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb),

(II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa),

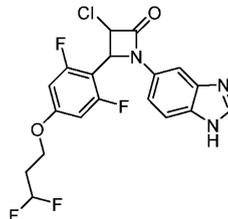
(Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I),

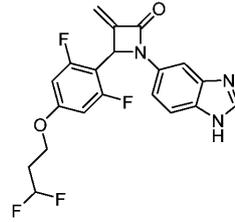
(Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



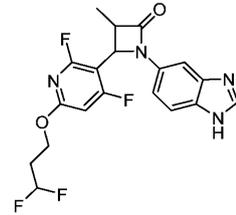
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는

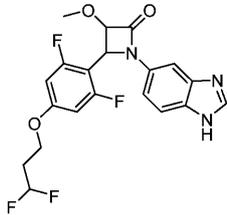
용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),



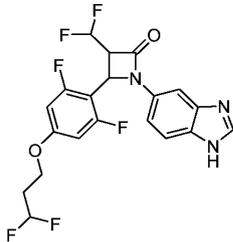
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



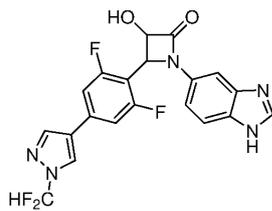
(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



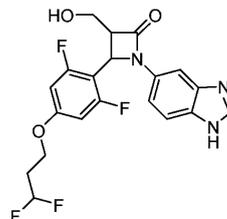
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



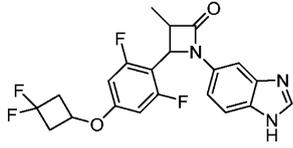
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



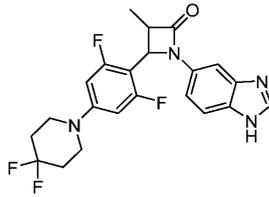
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



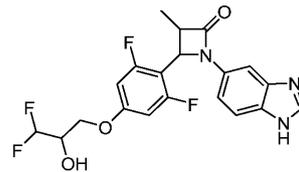
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



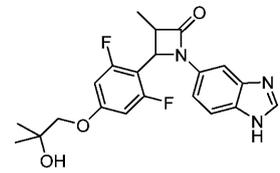
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



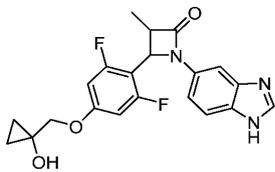
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



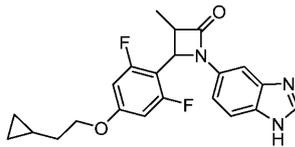
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



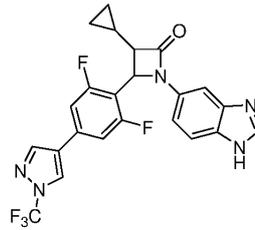
(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



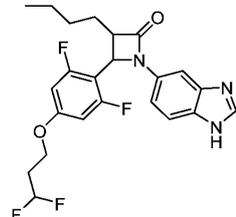
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



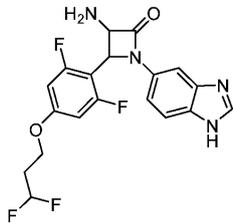
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),



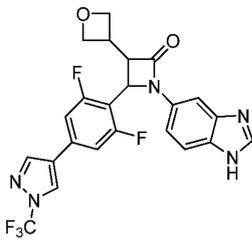
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



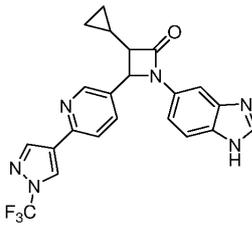
(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



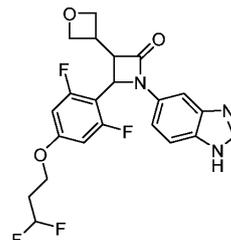
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



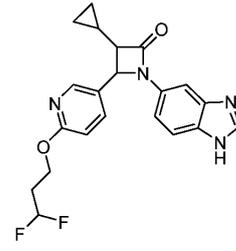
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



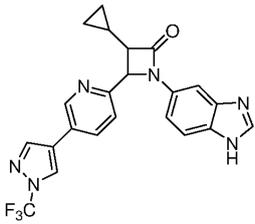
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



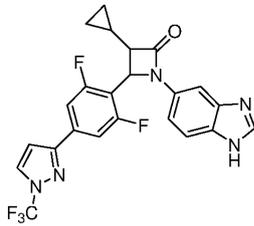
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



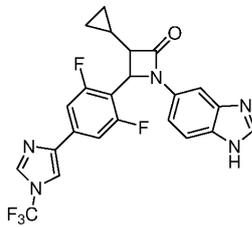
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



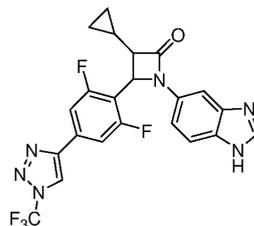
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에



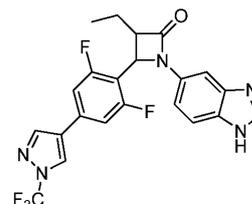
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



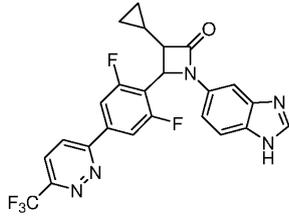
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



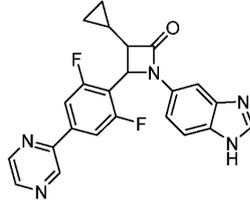
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



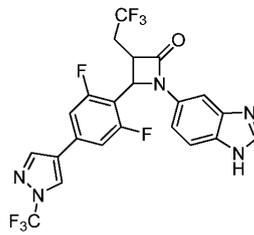
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



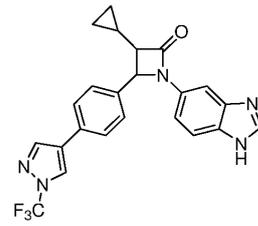
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



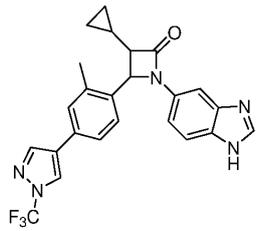
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



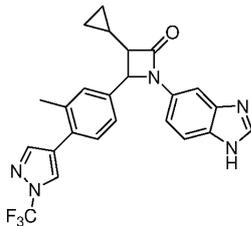
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



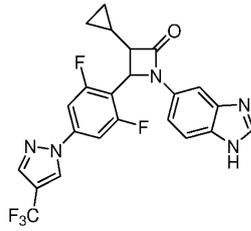
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



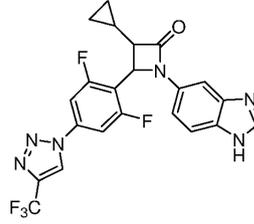
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



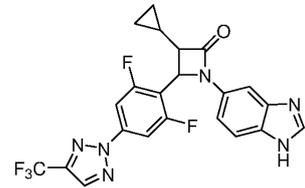
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



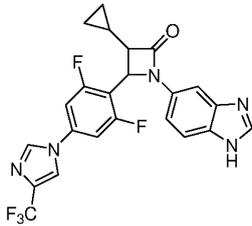
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



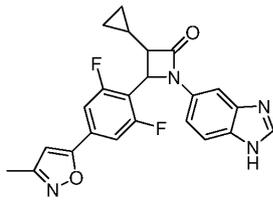
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



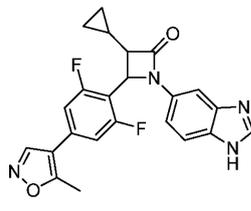
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



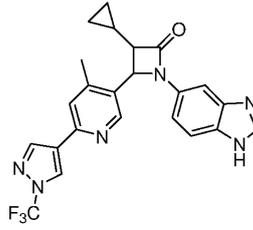
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



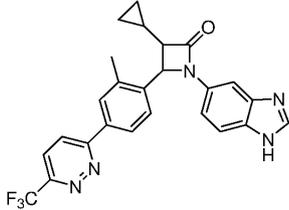
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



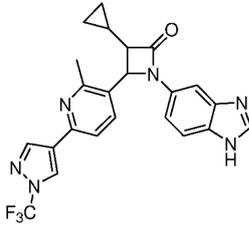
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



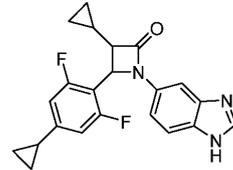
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



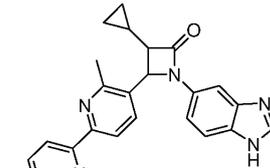
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



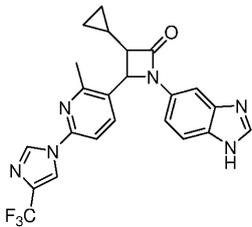
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



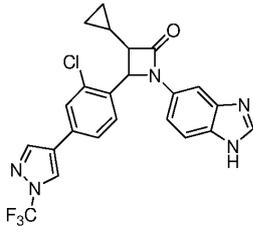
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



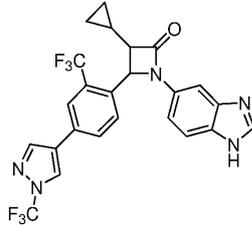
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원

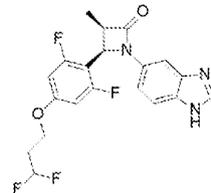


에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부

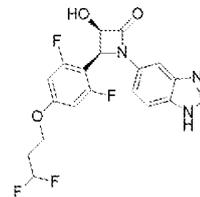


실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

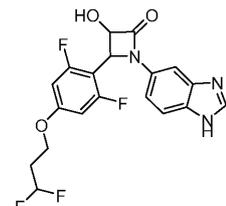
[0388] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는



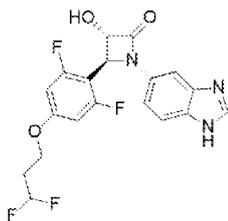
(IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),



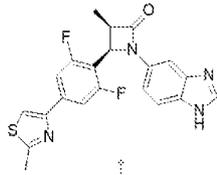
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



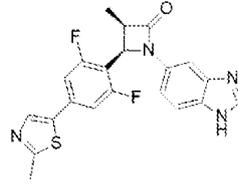
(IIaa) (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 , 그의 입체이성질체, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재



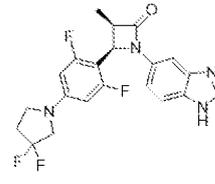
된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시



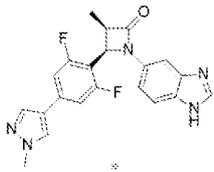
양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는



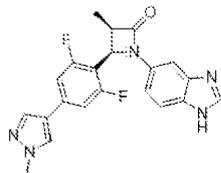
(IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



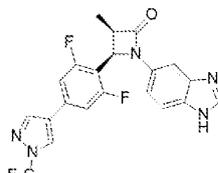
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



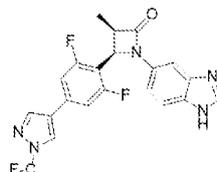
 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



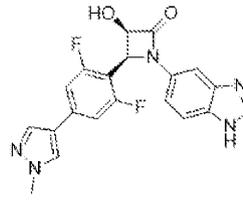
에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



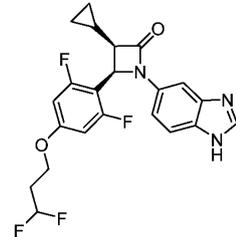
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는



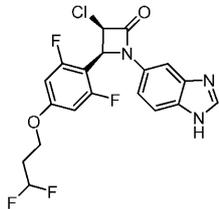
(IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),



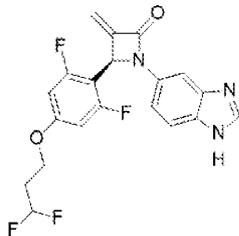
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



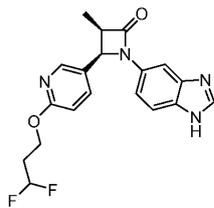
(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



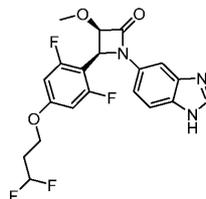
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에



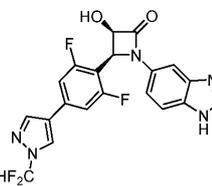
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는

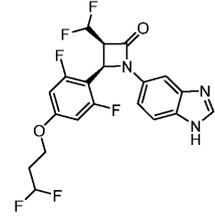


(IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),

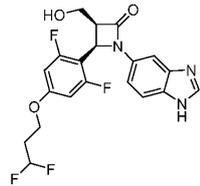


(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허

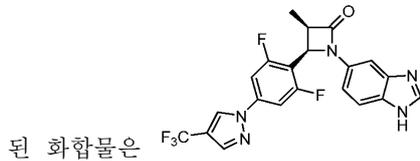
용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



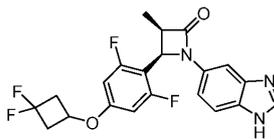
(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



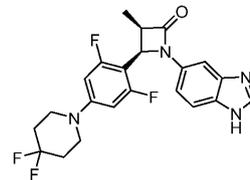
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재



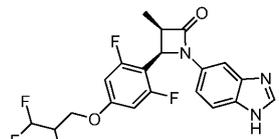
된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시



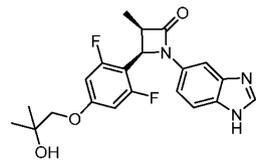
양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),



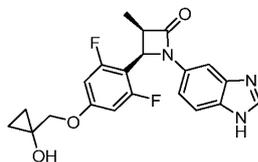
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

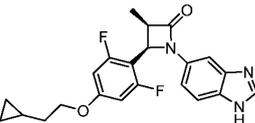


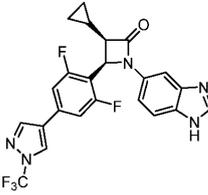
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원

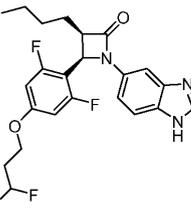


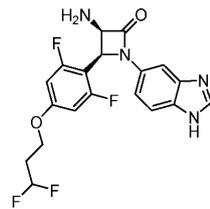
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I),

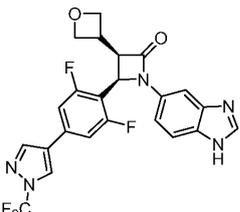
(Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부

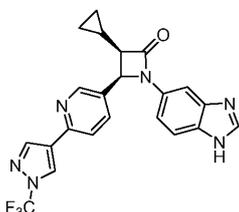
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),

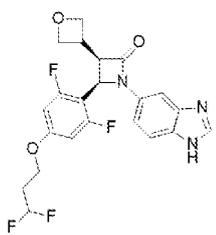
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),

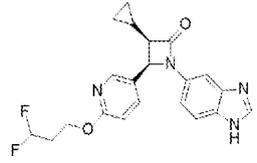
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원

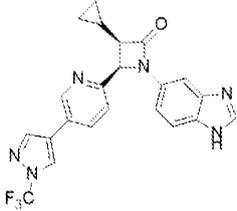
에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부

실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab),

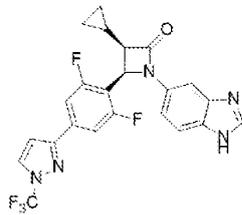
(IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은  또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



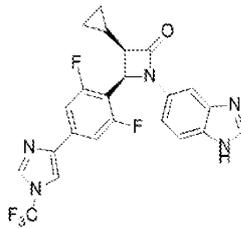
(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



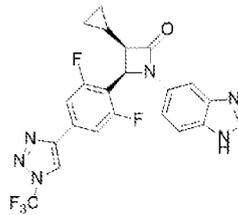
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에



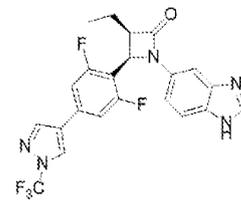
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



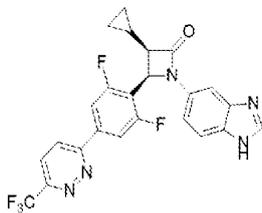
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),

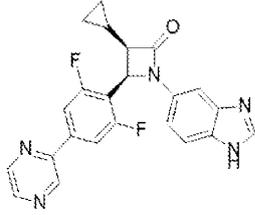


(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

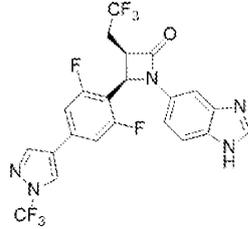


또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa),

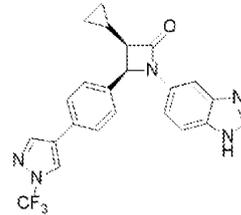
(Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



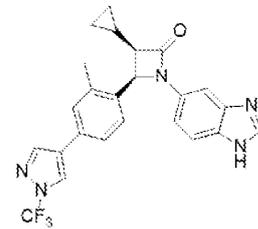
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



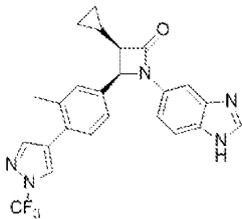
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



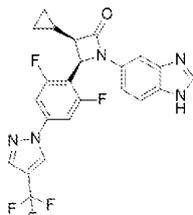
또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



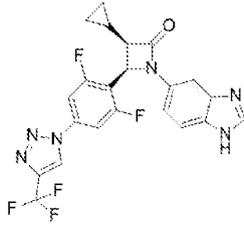
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



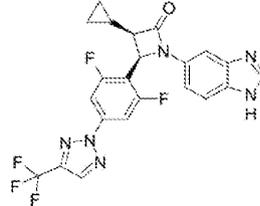
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



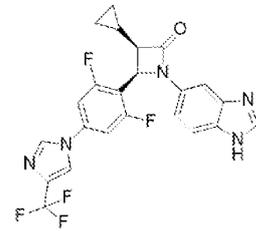
에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시



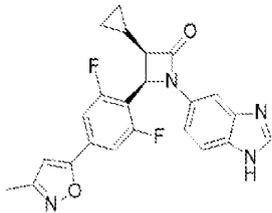
양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는



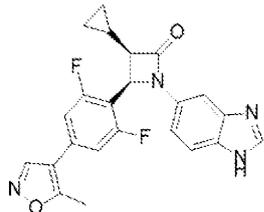
(IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



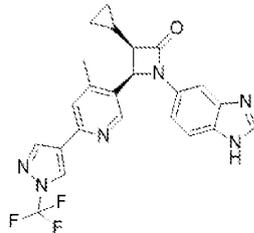
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



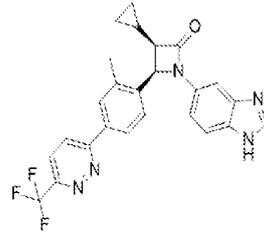
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



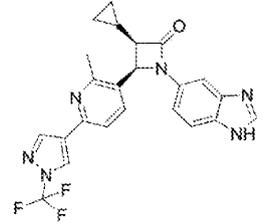
실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되

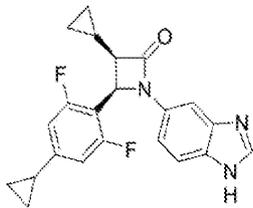
는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb),



(IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

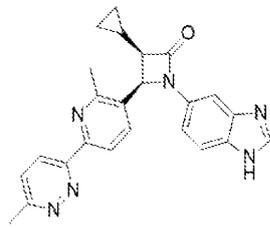
또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb),

(II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은



또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa),

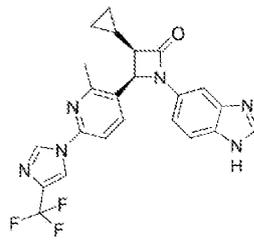
(Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원



에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 화학식 (I),

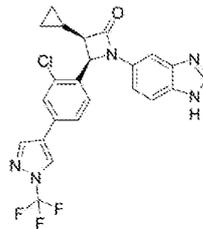
(Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부



실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이

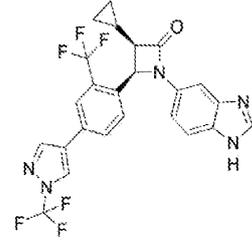
다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba),



또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은

또는 그의 제약상 허용되는 염

또는 용매화물이다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa),



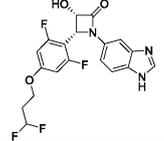
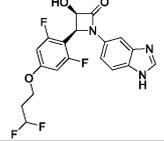
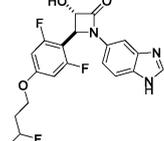
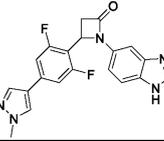
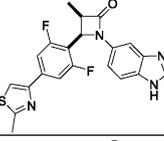
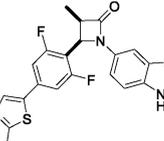
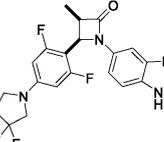
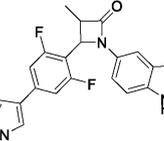
(IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0389] 본원에 기재된 화합물의 비제한적 예는 표 1에 제시된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0390] 표 1.

화합물 ID	구조	코멘트
2		라세미
3		라세미
4		라세미
7		라세미
7A		키랄
7B		키랄
8		라세미

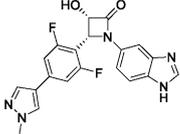
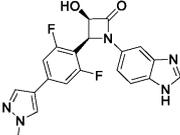
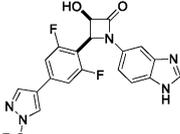
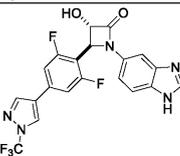
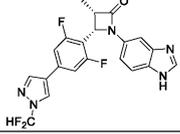
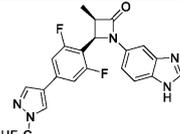
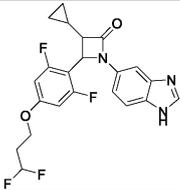
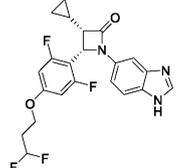
[0391]

8A		키랄
8B		키랄
8TR		트랜스 및 라세미
9		라세미
10CR		시스 및 라세미
11CR		시스 및 라세미
12CR		시스 및 라세미
13		라세미

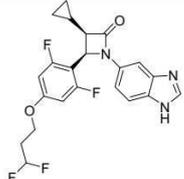
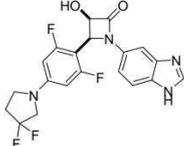
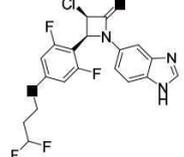
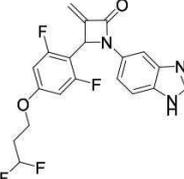
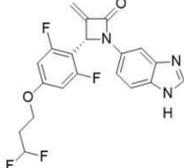
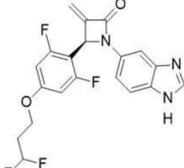
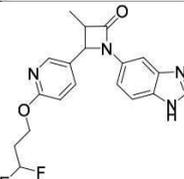
[0392]

13A		키랄
13B		키랄
14		라세미
14A		키랄
14B		키랄
15		라세미
15TR		트랜스 및 라세미

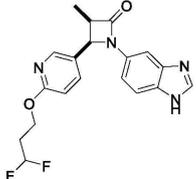
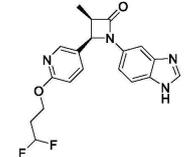
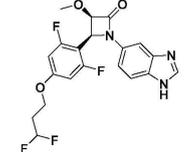
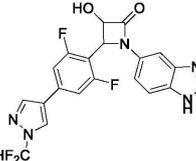
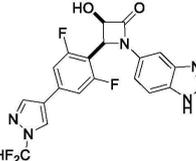
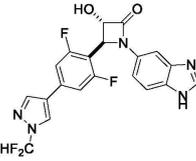
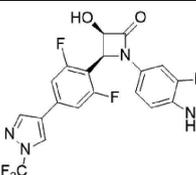
[0393]

15A		키랄
15B		키랄
16CR		시스 및 라세미
16TR		트랜스 및 라세미
17A		키랄
17B		키랄
18		라세미
18A		키랄

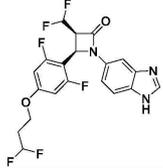
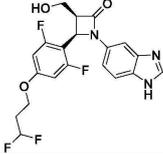
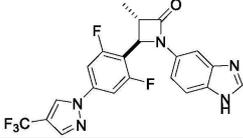
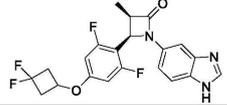
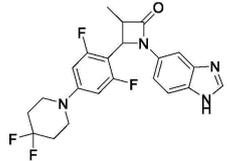
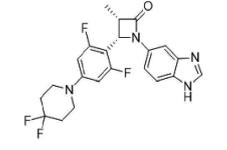
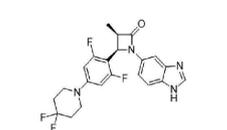
[0394]

<p>18B</p>		<p>키랄</p>
<p>20CR</p>		<p>시스 및 라세미</p>
<p>21B</p>		<p>키랄</p>
<p>22</p>		<p>라세미</p>
<p>22A</p>		<p>키랄</p>
<p>22B</p>		<p>키랄</p>
<p>23</p>		<p>라세미</p>

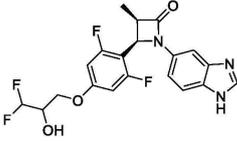
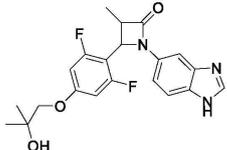
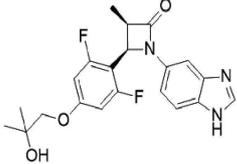
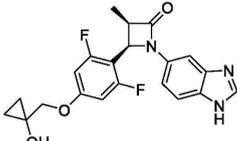
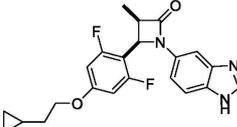
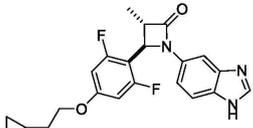
[0395]

<p>23CR</p>		<p>시스 및 라세미</p>
<p>23B</p>		<p>키랄</p>
<p>24B</p>		<p>키랄</p>
<p>25</p>		<p>라세미</p>
<p>25CR</p>		<p>시스 및 라세미</p>
<p>25TR</p>		<p>트랜스 및 라세미</p>
<p>25B</p>		<p>키랄</p>

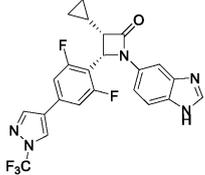
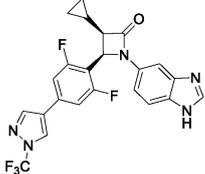
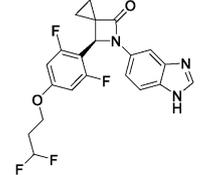
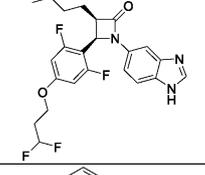
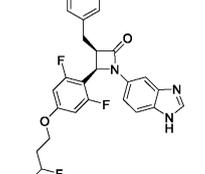
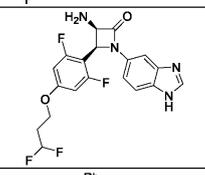
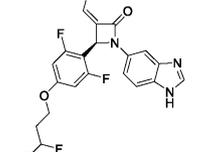
[0396]

26B		키랄
27B		키랄
28CR		시스 및 라세미
28TR		트랜스 및 라세미
29B		키랄
30		라세미
30A		키랄
30B		키랄

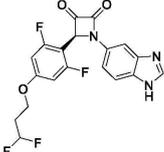
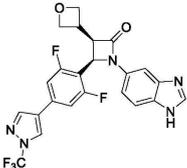
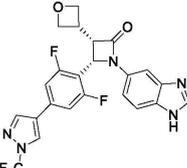
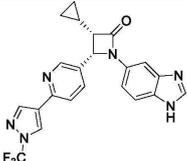
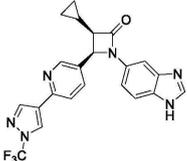
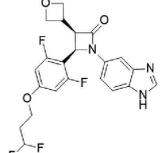
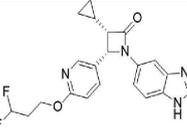
[0397]

31B		키랄
32		라세미
32A		키랄
32B		키랄
33B		키랄
34CR		시스 및 라세미
34TR		트랜스 및 라세미

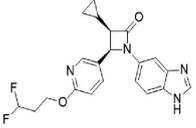
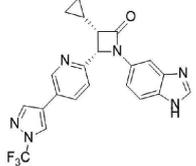
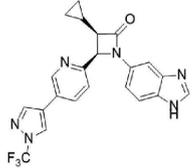
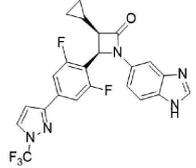
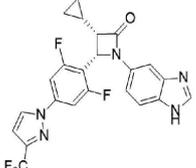
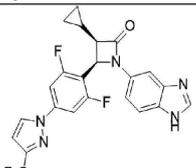
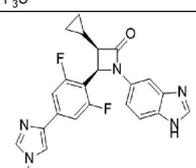
[0398]

35A		키랄
35B		키랄
36B		키랄
37B		키랄
38B		키랄
39B		키랄
40B		키랄

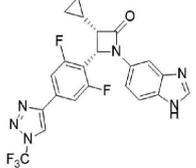
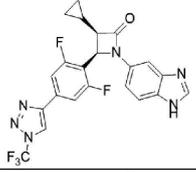
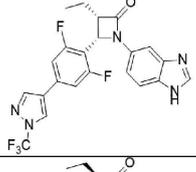
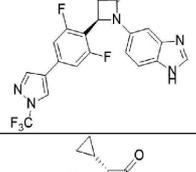
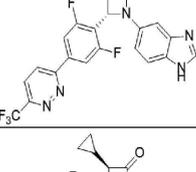
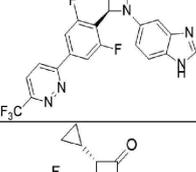
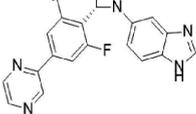
[0399]

41B		키랄
42B		키랄
42A		키랄
43A		키랄
43B		키랄
44B		키랄
45A		키랄

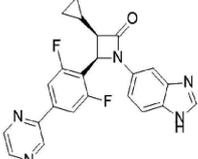
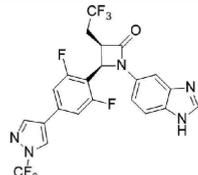
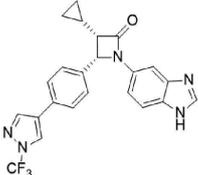
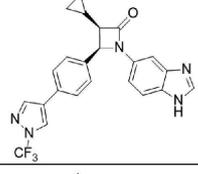
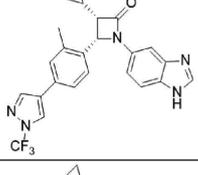
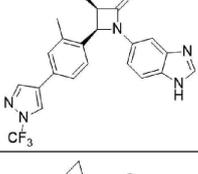
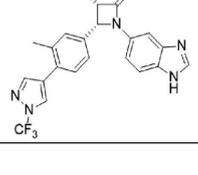
[0400]

45B		키랄
46A		키랄
46B		키랄
47B		키랄
48A		키랄
48B		키랄
49B		키랄

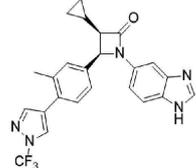
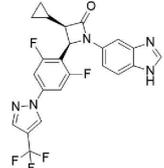
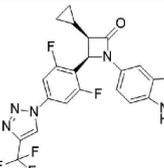
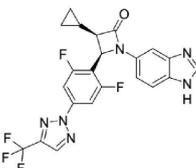
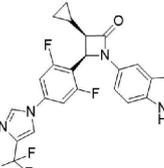
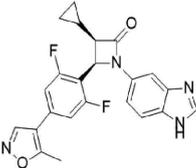
[0401]

50A		키랄
50B		키랄
51A		키랄
51B		키랄
52A		키랄
52B		키랄
53A		키랄

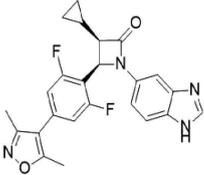
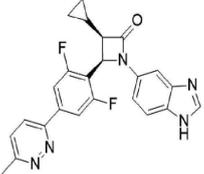
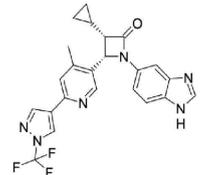
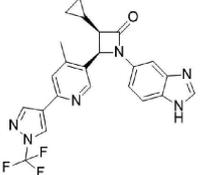
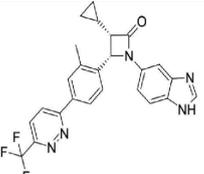
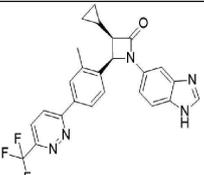
[0402]

53B		키랄
54B		키랄
55A		키랄
55B		키랄
56A		키랄
56B		키랄
57A		키랄

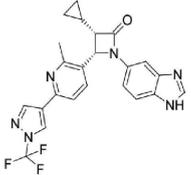
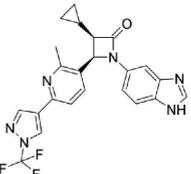
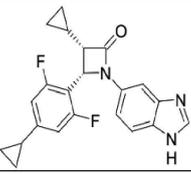
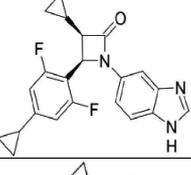
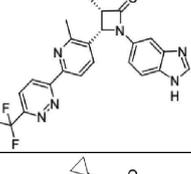
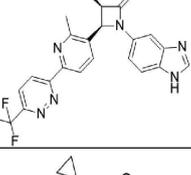
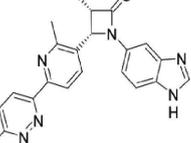
[0403]

57B		키랄
58B		키랄
59B		키랄
60B		키랄
61B		키랄
62B		키랄
63B		키랄

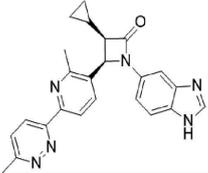
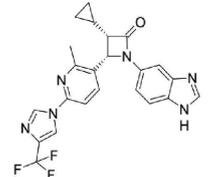
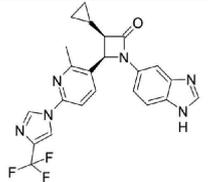
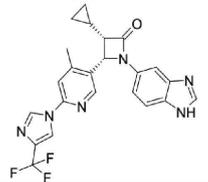
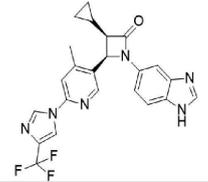
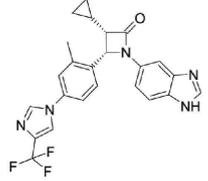
[0404]

<p>64B</p>		<p>키랄</p>
<p>65B</p>		<p>키랄</p>
<p>66A</p>		<p>키랄</p>
<p>66B</p>		<p>키랄</p>
<p>67A</p>		<p>키랄</p>
<p>67B</p>		<p>키랄</p>

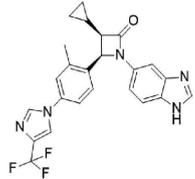
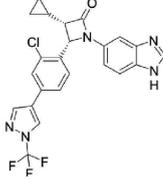
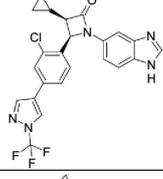
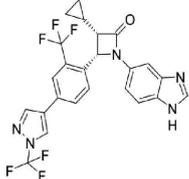
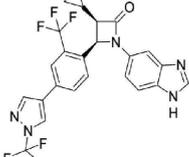
[0405]

68A		키랄
68B		키랄
69A		키랄
69B		키랄
70A		키랄
70B		키랄
71A		키랄

[0406]

71B		키랄
72A		키랄
72B		키랄
73A		키랄
73B		키랄
74A		키랄

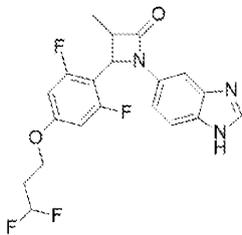
[0407]

74B		키랄
75A		키랄
75B		키랄
76A		키랄
76B		키랄

[0408]

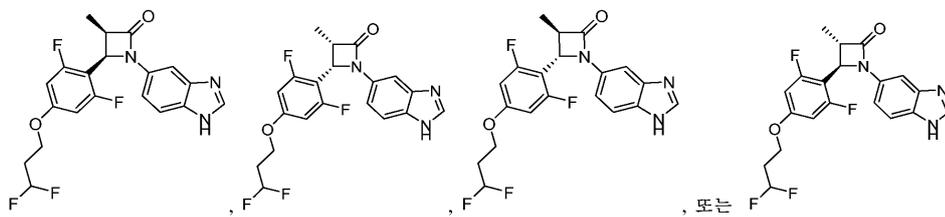
[0409]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 라세미 형태이다. 예를 들어, 라세미 형태의 화합물, 예컨대

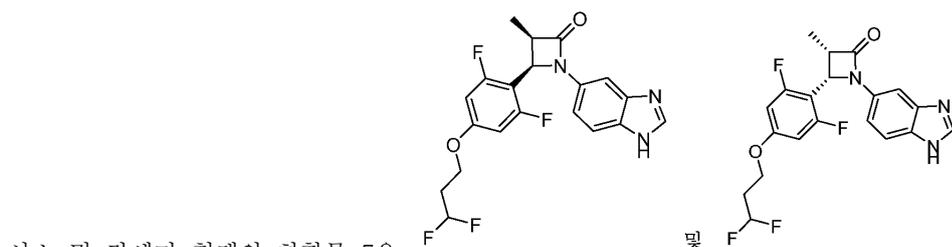


(화합물

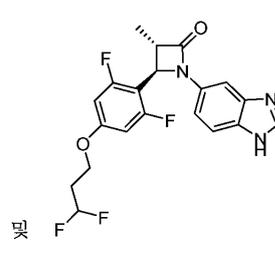
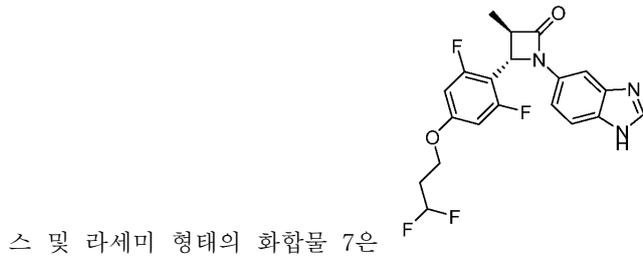
7)은



을 비롯한 4종의 입체 이성질체를 포괄할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스 및 라세미 형태의 화합물이 본원에 제공된다. 예를 들어,



시스 및 라세미 형태의 화합물 7은 을 비롯한 2종의 입체 이성질체를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 트랜스 및 라세미 형태의 화합물이 본원에 제공된다. 예를 들어, 트랜스

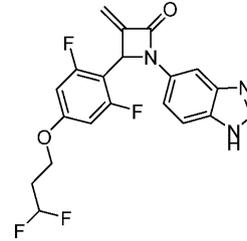


스 및 라세미 형태의 화합물 7은

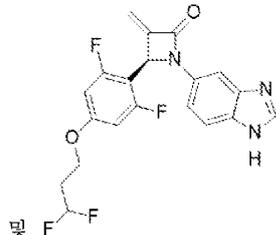
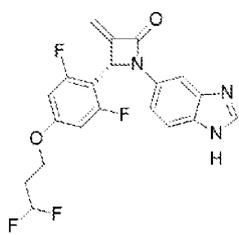
및

을 비롯한 2종의 입체이성질

체를 포괄한다. 또 다른 예로는, 라세미 형태의 화합물, 예컨대



(화합물 22)은



을 비롯한 2종의 입체이성질체를 포함할 수 있다.

[0410] 일부 실시양태에서, 표 1로부터 선택된 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재되며, 그의 라세미 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 표 1로부터 선택된 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재되며, 그의 시스 및 라세미 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 표 1로부터 선택된 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재되며, 그의 트랜스 및 라세미 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 표 1로부터 선택된 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재되며, 이는 입체화학적으로 순수하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 표 1에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 및 라세미 형태가 본 개시내용에 의해 포괄된다는 것을 알 것이다.

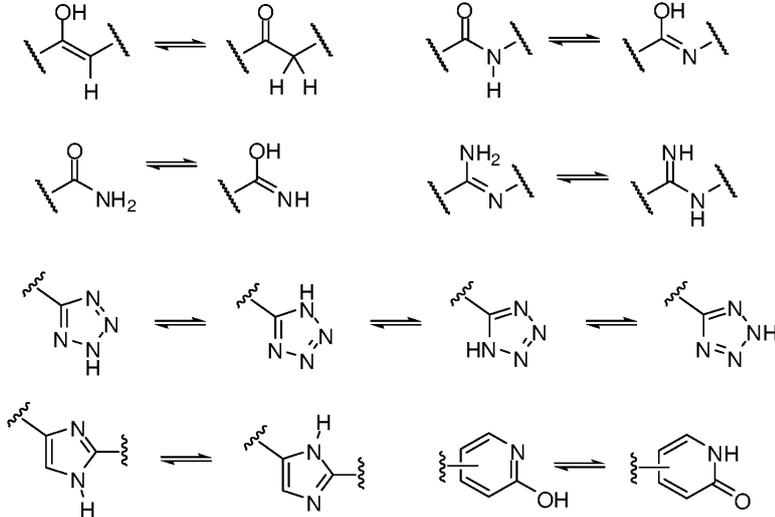
[0411] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), 또는 (IIb)의 화합물은 라세미체가 아니다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 다른 이성질체가 실질적으로 없는 단일 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 25% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 20% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 15% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 10% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 5% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 적어도 75%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 85%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 90%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 95%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 96%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 97%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 98%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 99%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 입체화학적으로 순수하다.

[0412] 본원에 기재된 화합물의 염, 특히 제약상 허용되는 염이 본 개시내용에 포함된다. 충분히 산성인, 충분히 염기성인, 또는 둘 다의 관능기를 보유하는 본 발명의 화합물은 임의의 다수의 무기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 염을 형성할 수 있다. 대안적으로, 본래 하전된 화합물, 예컨대 4급 질소를 갖는 화합물은 적절한 반대이온, 예를 들어 할라이드, 예컨대 브로마이드, 클로라이드 또는 플루오라이드, 특히 브로마이드와 염을 형성할 수 있다.

[0413] 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 갖는 화학 물질은 Z- 또는 E- 형태 (또는 시스- 또는 트랜스-형태)로 존재할 수 있다. 게다가, 일부 화학 물질은 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 달리 명시

되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 또한 모든 Z-, E- 및 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0414] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자를 지칭한다. 본원에 제시된 화합물은, 특정 실시양태에서, 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 상황에서, 호변이성질체의 화학 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체 평형의 일부 예는 하기를 포함한다:



[0415]

[0416] 본원에 개시된 화합물은, 일부 실시양태에서, 다양한 농축 동위원소 형태, 예를 들어 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C 및/또는 ¹⁴C의 함량이 농축된 형태로 사용된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화 형태는 미국 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선시켜 약물의 작용 지속기간을 증가시킬 수 있다.

[0417] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ¹³C- 또는 ¹⁴C- 농축 탄소에 의한 대체를 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다.

[0418] 본 개시내용의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 임의로 함유한다. 예를 들어, 화합물은 동위원소, 예컨대 예를 들어 중수소 (²H), 삼중수소 (³H), 아이오딘-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)로 표시될 수 있다. ²H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵C, ¹²N, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁴F, ¹⁵F, ¹⁶F, ¹⁷F, ¹⁸F, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, 및 ¹²⁵I로의 동위원소 치환이 모두 고려된다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0419] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{10a}, R^{10b}, R^{12a}, R^{12b}, R²¹, R²², R²³, 및 R³¹ 기 중 하나 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다.

[0420] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 1개 이상의 수소는 다음 기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{10a}, R^{10b}, R^{12a}, R^{12b}, R²¹, R²², R²³, 및 R³¹ 중 하나 이상에서 1개 이상의 중수소로 대체된다.

[0421] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{10a}, R^{10b}, R^{12a}, R^{12b}, R²¹, R²², R²³, 및 R³¹에서의 중수소의 존재비는 독립적으로 수소 및 중수소의 총수의 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%이다.

[0422] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 Q의 1개 이상의 수소는 1개 이상의 중수소로 대체된다.

[0423] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 ¹H 원자의 일부 또는 전부가 ²H 원자로 대체된다. 중수소-함유 화

합물의 합성 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 단지 비제한적 예로서 하기 합성 방법을 포함한다.

- [0424] 중수소 치환된 화합물은, 예컨대 문헌 [Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 바와 같이 다양한 방법을 사용하여 합성된다.
- [0425] 중수소화 출발 물질은 용이하게 입수가 가능하고, 본원에 기재된 합성 방법에 적용되어 중수소-함유 화합물의 합성을 제공한다. 다수의 중수소-함유 시약 및 빌딩 블록은 화학물질 판매업체, 예컨대 알드리치 케미칼 컴퍼니로부터 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0426] 본 발명의 화합물은 또한 이들 화합물, 제약상 허용되는 염, 및 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물의 결정질 및 무정형 형태, 예를 들어 화합물의 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체 (무수물 포함), 형태 다형체, 및 무정형 형태, 및 또한 그의 혼합물을 포함한다.
- [0427] 본원에 기재된 화합물은 일부 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 절대 입체화학이 명시되지 않은 경우, 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해, 또는 부분입체이성질체를 형성하고 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 분리함으로써, 또는 그의 임의의 조합에 의해 수행될 수 있다 (문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981], 본 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 획득될 수 있다.
- [0428] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 무정형 형태 뿐만 아니라 결정질 형태 (또한 다형체로 공지됨)의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있다. 또한, 일부 실시양태에서, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물이 본 개시내용의 범주에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다.
- [0429] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 화합물의 염은 전구약물일 수 있고, 예를 들어 여기서 모 화합물 내의 히드록실은 에스테르 또는 카르보네이트로서 존재하거나, 또는 모 화합물 내에 존재하는 카르복실산은 에스테르로서 존재한다. 용어 "전구약물"은 생리학적 조건 하에 본 개시내용의 제약 작용제로 전환되는 화합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 한 가지 전구약물의 제조 방법은 생리적 조건 하에 가수분해되어 원하는 분자를 드러내는 하나 이상의 선택된 잔기를 포함하는 것이다. 다른 실시양태에서, 전구약물은 숙주 동물의 효소적 활성, 예컨대 숙주 동물 내의 특이적 표적 세포에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스테르 또는 카르보네이트 (예를 들어, 알콜 또는 카르복실산의 에스테르 또는 카르보네이트 및 포스포산의 에스테르)가 본 개시내용의 바람직한 전구약물이다.
- [0430] 전구약물이 생체내에서 대사되어 본원에 제시된 바와 같은 화합물을 생성하는 본원에 기재된 화합물의 전구약물 형태가 청구범위의 범주 내에 포함된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 전구약물일 수 있다.
- [0431] 전구약물은 일부 상황에서 모 약물보다 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면에, 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 모 약물에 비해 화합물의 세포 투과성을 증진시키는 것을 도울 수 있다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 제약 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물은 부위-특이적 조직으로의 약물 수송을 증진시키거나 또는 세포 내부의 약물 체류를 증가시키기 위한 개질체로서 사용하기 위한 가역적 약물 유도체로서 설계될 수 있다.
- [0432] 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 제약 작용제의 친지성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 유효 수용해도를 증가시킨다. 예를 들어, 문헌 [Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B.

Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (모두 이러한 개시내용에 대해 본원에 포함됨)을 참조한다. 또 다른 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 상기 정의된 화합물의 제조 방법을 제공한다. 화합물은 통상의 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 유리하게는, 이들 화합물은 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 편리하게 합성된다.

[0433] 본원에 기재된 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변환 및 방법론은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995)]에 기재된 것들을 포함한다.

[0434] C. 제약 조성물

[0435] 특정 실시양태에서, 치료 유효량의 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 및 (IIbb) 중 어느 하나의 임의의 화합물 또는 염 (본원에서 "제약 작용제"로도 지칭됨)을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0436] 제약 조성물은 제약상 사용되는 제제로의 제약 작용제의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함한 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체를 사용하여 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 제약 조성물의 요약은, 예를 들어 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa., Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)]에서 발견된다.

[0437] 본 개시내용의 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 개체를 치료하는 데 이용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개체는 포유동물, 예컨대 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 동물, 예컨대 인간에게 투여되는 경우, 조성물 또는 제약 작용제는 바람직하게는, 예를 들어 제약 작용제 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물로서 투여된다. 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 수용액, 예컨대 물 또는 생리학상 완충 염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대 올리브 오일, 또는 주사가 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 이러한 제약 조성물이 인간 투여, 특히 침습적 투여 경로, 예를 들어 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피하는 경로, 예컨대 주사 또는 이식을 위한 것인 경우, 수용액은 발열원-무함유이거나 또는 실질적으로 발열원-무함유이다. 부형제는, 예를 들어 작용제의 지연 방출이 일어나도록 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 제약 조성물은 투여 단위 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 재구성용 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌제, 주사 등일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예컨대 점안제에 존재할 수 있다.

[0438] 제약상 허용되는 부형제는, 예를 들어 화합물, 예컨대 제약 작용제를 안정화시키거나, 용해도를 증가시키거나, 또는 그의 흡수를 증가시키는 작용을 하는 생리학상 허용되는 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학상 허용되는 작용제는, 예를 들어 탄수화물, 예컨대 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트화제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학상 허용되는 작용제를 비롯한 제약상 허용되는 부형제의 선택은, 예를 들어 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 제제 또는 제약 조성물은 자기-유화 약물 전달 시스템 또는 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 제약 조성물 (제제)은 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있으며, 이는 예를 들어 본 발명의 화합물이 그 안에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여가 비교적 간단한 비독성의 생리학상 허용되며 대사가 가능한 담체이다.

[0439] 제약 조성물 (제제)은 대상체에게, 예를 들어 경구로, 예를 들어 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액 중의 드렌치, 정제, 캡슐, 예컨대 스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; 구강 점막을 통한 흡수, 예를 들어 설하로; 향문으로, 직장으로 또는 질로, 예를 들어 폐사리, 크림 또는 폼으로서; 비경구로, 예컨대 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 척수강내로; 비강으로; 복강내로; 피하로; 경피로, 예를 들어 피부에 적용되는 패치로서; 및 국소로, 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안제로서를 비롯한 다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위해 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 멸균수 중에 간단히 용

해 또는 현탁될 수 있다.

- [0440] 제약 조성물은 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 마이크로에멀전일 수 있다. 본원에 기재된 부형제는 예이고, 결코 제한적이지 않다. 유효량 또는 치료 유효량은 목적하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 단일 용량으로서 또는 일련의 용량의 일부로서 대상체에게 투여되는 1종 이상의 제약 작용제의 양을 지칭한다.
- [0441] 대상체는 일반적으로 치료될 상태에 적합한 검정 및 방법을 사용하여 치료 유효성에 대해 모니터링될 수 있으며, 검정은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙할 것이고, 본원에 기재된다. 대상체에게 투여되는 제약 작용제 또는 그의 1종 이상의 대사물의 약동학은 생물학적 유체, 예를 들어 혈액, 혈액 분획, 예를 들어 혈청, 및/또는 소변, 및/또는 대상체로부터의 다른 생물학적 샘플 또는 생물학적 조직에서의 제약 작용제 또는 대사물의 수준을 결정함으로써 모니터링될 수 있다. 작용제를 검출하기 위해 관련 기술분야에서 실시되고 본원에 기재된 임의의 방법은 치료 과정 동안 제약 작용제 또는 대사물의 수준을 측정하는 데 사용될 수 있다.
- [0442] 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 기재된 제약 작용제의 용량은 대상체의 상태, 즉 질환의 병기, 질환에 의해 유발된 증상의 중증도, 전반적 건강 상태, 뿐만 아니라 연령, 성별 및 체중, 및 의학 기술분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 다른 인자에 따라 달라질 수 있다. 제약 조성물은 의학 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같이 치료될 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 작용제의 사용과 관련하여 본원 및 상기 기재된 인자에 추가로, 제약 작용제의 적합한 투여 지속기간 및 빈도는 또한 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태, 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정 또는 조정될 수 있다. 작용제의 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정될 수 있다. 최적 용량은 대상체의 체질량, 체중 또는 혈액량에 따라 달라질 수 있다. 효과적인 요법을 제공하기에 충분한 최소 용량의 사용이 통상적으로 바람직하다. 본원에 기재된 예방적 이익을 위해 투여되는 경우를 포함한, 제약 작용제에 대한 전-임상 및 임상 연구의 설계 및 실행은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 기술 내에 있다. 질환 또는 장애를 치료하기 위해 2종 이상의 제약 작용제가 투여되는 경우, 각각의 제약 작용제의 최적 용량은 상이할 수 있으며, 예컨대 어느 하나의 작용제가 단일 작용제 요법으로서 단독으로 투여되는 경우보다 적을 수 있다. 특정의 특정한 실시양태에서, 2종의 제약 작용제는 조합하여 상승작용적으로 또는 상가적으로 작용할 수 있고, 어느 하나의 작용제는 단독으로 투여되는 경우보다 더 적은 양으로 사용될 수 있다. 1일에 투여될 수 있는 제약 작용제의 양은, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예를 들어 약 0.1 내지 1 mg/kg, 약 1 내지 10 mg/kg, 약 10-50 mg/kg, 약 50-100 mg/kg 체중일 수 있다. 다른 실시양태에서, 1일에 투여될 수 있는 제약 작용제의 양은 약 0.01 mg/kg 내지 1000 mg/kg, 약 100-500 mg/kg, 또는 약 500-1000 mg/kg 체중이다. 1일당 또는 치료 과정당 최적 용량은 치료될 질환 또는 장애에 대해 상이할 수 있고, 또한 투여 경로 및 치료 요법에 따라 달라질 수 있다.
- [0443] 제약 작용제를 포함하는 제약 조성물은 관련 기술분야에서 상용적으로 실시되는 기술을 사용함으로써 전달 방법에 적절한 방식으로 제제화될 수 있다. 조성물은 고체, 예를 들어 정제, 캡슐, 반고체, 예를 들어 겔, 액체, 또는 기체, 예를 들어 에어로졸의 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 볼루스 주입으로서 투여된다.
- [0444] 제약상 허용되는 부형제는 제약 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5th Ed., 2006, and in Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재되어 있다. 예시적인 제약상 허용되는 부형제는 생리학적 pH에서 멸균 염수 및 포스페이트 완충 염수를 포함한다. 보존제, 안정화제, 염료, 완충제 등이 제약 조성물에 제공될 수 있다. 추가로, 항산화제 및 현탁화제가 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 부형제의 유형은 투여 방식, 뿐만 아니라 활성 성분(들)의 화학적 조성에 기초하여 선택된다. 대안적으로, 본원에 기재된 조성물은 동결건조물로서 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 투여 시 조성물의 제약 작용제(들)를 가용화 및/또는 희석하기 위한 1종 이상의 적절한 부형제 용액을 사용하여 동결건조되거나 또는 달리 동결건조된 생성물로서 제제화될 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약 작용제는 관련 기술분야에 공지되고 실시되는 기술을 사용하여 리포솜 내에 캡슐화될 수 있다. 구체적인 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 완전히는 아니지만 고도로 폐색된 동맥을 치료하기 위해 사용되는 스텐트에 적용하기 위해 리포솜 내에 제제화되지 않는다. 제약 조성물은 본원 및 관련 기술분야에 기재된 임의의 적절한 투여 방식을 위해 제제화될 수 있다.
- [0445] 예를 들어, 경구 투여 또는 주사, 주입, 피하 전달, 근육내 전달, 복강내 전달 또는 다른 방법을 위한 제약 조

성물은 액체 형태일 수 있다. 액체 제약 조성물은, 예를 들어 다음 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 물, 염수 용액, 바람직하게는 생리 염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로서 작용할 수 있는 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항박테리아제; 항산화제; 킬레이트화제; 완충제 및 장성 조정제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 조성물은 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 봉입될 수 있다. 생리 염수의 사용이 바람직하고, 주사가능한 제약 조성물은 바람직하게는 멸균된다. 또 다른 실시양태에서, 안과 상태 또는 질환의 치료를 위해, 액체 제약 조성물은 점안제의 형태로 눈에 적용될 수 있다. 액체 제약 조성물은 경구로 전달될 수 있다.

[0446] 경구 제제의 경우, 본원에 기재된 제약 작용제 중 적어도 1종은 단독으로, 또는 정제, 분말, 과립 또는 캡슐을 제조하기 위한 적절한 첨가제와 조합하여, 및 원하는 경우에 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 착색제 및 향미제와 조합하여 사용될 수 있다. 제약 작용제는 완충제와 함께 제제화되어 위 환경의 낮은 pH로부터의 화합물의 보호 및/또는 장용 코팅을 제공할 수 있다. 제약 조성물에 포함된 제약 작용제는 향미제, 예를 들어 액체, 고체 또는 반고체 제제 및/또는 장용 코팅과 함께 경구 전달을 위해 제제화될 수 있다.

[0447] 본원에 기재된 제약 작용제 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물은 지속 또는 느린 방출을 위해 제제화될 수 있으며, 이는 또한 시한 방출 또는 제어 방출로 불린다. 이러한 조성물은 일반적으로 널리 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들어 경구, 직장, 피내 또는 피하 이식에 의해, 또는 목적하는 표적 부위에서의 이식에 의해 투여될 수 있다. 지속-방출 제제는 담체 매트릭스 중에 분산되고/거나 속도 제어 막에 의해 둘러싸인 저장소 내에 함유된 화합물을 함유할 수 있다. 이러한 제제 내에 사용하기 위한 부형제는 생체적합성이고, 또한 생분해성일 수 있고; 바람직하게는 제제는 비교적 일정한 수준의 활성 성분 방출을 제공한다. 지속 방출 제제 내에 함유된 제약 작용제의 양은 이식 부위, 방출 속도 및 예상 방출 지속기간, 및 치료 또는 예방될 상태, 질환 또는 장애의 성질에 좌우된다.

[0448] 특정 실시양태에서, 제약 작용제를 포함하는 제약 조성물은 경피, 피내 또는 국소 투여를 위해 제제화된다. 조성물은 분말/활석 또는 다른 고체, 액체, 스프레이, 에어로졸, 연고, 폼, 크림, 젤, 페이스트로서 시린지, 붕대, 경피 패치, 삽입물 또는 시린지-유사 어플리케이터를 사용하여 투여될 수 있다. 이는 바람직하게는 국소적으로 투여되거나 또는 치료될 부위에 인접하거나 그 내에 있는 피부로 직접, 예를 들어 피내 또는 피하 주사되는 제어 방출 제제 또는 지속 방출 제제의 형태이다. 활성 조성물은 또한 이온영동을 통해 전달될 수 있다. 보존제는 진균 및 다른 미생물의 성장을 방지하는 데 사용될 수 있다. 적합한 보존제는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸 파라벤, 메틸 파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세티피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 티메로살, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0449] 제약 작용제를 포함하는 제약 조성물은 국소 적용을 위한 에멀전으로서 제제화될 수 있다. 에멀전은 제2 액체의 바디에 분포된 하나의 액체를 함유한다. 에멀전은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전일 수 있다. 오일 상 및 수성 상 중 하나 또는 둘 다는 1종 이상의 계면활성제, 유화제, 에멀전 안정화제, 완충제 및 다른 부형제를 함유할 수 있다. 오일 상은 다른 유성 제약상 승인된 부형제를 함유할 수 있다. 적합한 계면활성제는 음이온성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 양쪽성 계면활성제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 국소 적용을 위한 조성물은 또한 적어도 1종의 적합한 현탁화제, 항산화제, 킬레이트화제, 연화제 또는 함습제를 포함할 수 있다.

[0450] 연고 및 크림은, 예를 들어 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 수성 또는 유성 베이스와 함께 제제화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 또한 1종 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다. 액체 스프레이는 가압 팩으로부터, 예를 들어 특수 형상의 마개를 통해 전달될 수 있다. 수중유 에멀전은 또한 조성물, 패치, 붕대 및 물품에 사용될 수 있다. 이들 시스템은 반고체 에멀전, 마이크로-에멀전 또는 폼 에멀전 시스템이다.

[0451] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 작용제는 흡입제로서 제제화될 수 있다. 흡입 방법은 의약을 기도에 직접 전달할 수 있다. 제약 작용제는 에어로졸, 마이크로구체, 리포솜 또는 나노입자로서 제제화될 수 있다. 제약 작용제는 용매, 기체, 니트레이트, 또는 그의 임의의 조합과 함께 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 임의로 액체 에어로졸 또는 흡입가능한 건조 분말로서의 전달을 위해 제제화된다. 액체 에어로졸 제제는 주로 말단 및 호흡 세기관지로 전달될 수 있는 입자 크기로 임의로 네블라이징된다. 액체 에어로졸 및 흡입가능한 건조 분말 제제는 바람직하게는 기관지내 분지 전반에 걸쳐 말단 세기관지 및 결국 실질 조직으로 전달된

다.

- [0452] 본원에 기재된 에어로졸화된 제제는 바람직하게는 질량 중간 평균 직경이 주로 1 내지 5 μ 인 에어로졸 입자의 형성을 가능하게 하도록 선택된 에어로졸 형성 장치, 예컨대 제트, 진동 다공성 플레이트 또는 초음파 네블라이저를 사용하여 임의로 전달된다. 추가로, 제제는 바람직하게는 균형잡힌 오스몰농도 이온 강도 및 클로라이드 농도, 및 유효 용량의 제약 작용제를 전달할 수 있는 최소 에어로졸화가능한 부피를 갖는다. 추가적으로, 에어로졸화 제제는 바람직하게는 기도의 기능을 부정적으로 손상시키지 않고, 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않는다.
- [0453] 본원에 기재된 에어로졸 제제의 투여에 적합한 에어로졸화 장치는, 예를 들어 제제를 주로 1-5 μ 의 크기 범위의 에어로졸 입자 크기로 네블라이징할 수 있는 제트, 진동 다공성 플레이트, 초음파 네블라이저 및 에너지화 건조 분말 흡입기를 포함한다. 본 출원에서 주로 모든 생성된 에어로졸 입자의 적어도 70%, 그러나 바람직하게는 90% 초과가 1-5 μ 범위 내에 있음을 의미한다. 제트 네블라이저는 액체 용액을 에어로졸 액적으로 파괴하는 공기압에 의해 작동한다. 진동 다공성 플레이트 네블라이저는 다공성 플레이트를 통해 용매 액적을 압출하기 위해 급속 진동 다공성 플레이트에 의해 생성된 음과 진공을 사용함으로써 작동한다. 초음파 네블라이저는 액체를 작은 에어로졸 액적으로 전단하는 압전 결정에 의해 작동한다. 예를 들어, 에어로넵(AeroNeb)TM 및 에어로도즈(AeroDose)TM 진동 다공성 플레이트 네블라이저 (에어로겐, 인크., 캘리포니아주 서니베일), 사이드스트림(Sidestream)[®] 네블라이저 (메디-에이드 리미티드, 영국 웨스트 서섹스), 파리(Pari) LC[®] 및 파리 LC 스타[®] 제트 네블라이저 (파리 레스피러토리 이큅먼트, 인크., 버지니아주 리치먼드), 및 에어로소닉(Aerosonic)TM (테빌비스 메디지니셰 프로덕테 (도이칠란트) 게엠베하, 독일 하이덴) 및 울트라에어(UltraAire)[®] (옴론 헬스케어, 인크., 일리노이주 버논 힐스) 초음파 네블라이저를 비롯한 다양한 적합한 장치가 이용가능하다.
- [0454] 일부 실시양태에서, 제약 작용제(들)는 유성 베이스 또는 연고와 함께 제제화되어 목적하는 형상을 갖는 반고체 조성물을 형성할 수 있다. 제약 작용제 이외에도, 이들 반고체 조성물은 용해 및/또는 현탁된 살박테리아제, 보존제 및/또는 완충제 시스템을 함유할 수 있다. 포함될 수 있는 페트롤라툼 성분은 이소부틸렌, 콜로이드성 실리카 또는 스테아레이트 염을 파라핀 왁스에 혼입시킨 미네랄 오일로부터의 점도 범위의 임의의 파라핀일 수 있다. 흡수 베이스는 유성 시스템과 함께 사용될 수 있다. 첨가제는 콜레스테롤, 라놀린 (라놀린 유도체, 밀랍, 지방 알콜, 울 왁스 알콜, 저 HLB (소수성지질호르몬 균형) 유화제, 및 다양한 이온성 및 비이온성 계면활성제를 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다.
- [0455] 제어 또는 지속 방출 경피 또는 국소 제제는 관련 기술분야에서 이용가능한 시한-방출 첨가제, 예컨대 중합체 구조, 매트릭스의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 고온-용융 압출 물품, 예컨대 생체접착성 고온-용융 압출 필름의 사용을 통해 투여될 수 있다. 제제는 가교된 폴리카르복실산 중합체 제제를 포함할 수 있다. 가교제는 시스템이 표적 상피 또는 내피 세포 표면에 목적하는 화합물의 방출을 허용하기에 충분한 시간 동안 부착된 채로 남아있게 하는 적절한 부착을 제공하는 양으로 존재할 수 있다.
- [0456] 삽입물, 경피 패치, 봉대 또는 물품은 장기간에 걸쳐 일정한 속도로 제약 작용제의 방출을 제공하는 중합체의 혼합물 또는 코팅을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 물품, 경피 패치 또는 삽입물은 삽입물의 내구성을 증가시키고 활성 성분의 방출을 연장시키기 위해 수불용성 중합체와 혼합될 수 있는 수용성 세공 형성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.
- [0457] 경피 장치 (삽입물, 패치, 봉대)는 또한 수불용성 중합체를 포함할 수 있다. 속도 제어 중합체는 방출을 실시하기 위해 pH 변화가 사용될 수 있는 부위에 대한 투여에 유용할 수 있다. 이러한 속도 제어 중합체는 분무 및 건조 공정 동안 활성 화합물을 갖는 연속 코팅 필름을 사용하여 적용될 수 있다. 한 실시양태에서, 코팅 제제는 압축되어 고체, 생분해성 삽입물을 형성하는 활성 성분을 포함하는 펠릿을 코팅하는 데 사용된다.
- [0458] 중합체 제제는 또한 제어 또는 지속 방출을 제공하는 데 이용될 수 있다. 관련 기술분야에 기재된 생체접착성 중합체가 사용될 수 있다. 예로서, 지속-방출 겔 및 화합물은 중합체 매트릭스, 예컨대 소수성 중합체 매트릭스에 혼입될 수 있다. 중합체성 매트릭스의 예는 마이크로입자를 포함한다. 마이크로입자는 마이크로구체일 수 있고, 코어는 중합체성 셸과 상이한 물질일 수 있다. 대안적으로, 중합체는 얇은 슬래브 또는 필름, 분쇄 또는 다른 표준 기술에 의해 생성된 분말, 또는 겔, 예컨대 히드로겔로서 캐스팅될 수 있다. 중합체는 또한 봉대, 스텐트, 카테터, 혈관 이식편, 또는 제약 작용제의 전달을 용이하게 하는 다른 장치의 코팅 또는 부분의 형태일 수 있다. 매트릭스는 용매 증발, 분무 건조, 용매 추출 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법에 의해 형성될 수 있다.

- [0459] 본원에 기재된 작용제의 하나 이상의 단위 용량을 갖는 키트가 통상적으로 경구 또는 주사가능한 용량으로 제공된다. 이러한 키트는 단위 용량을 함유하는 용기, 질환을 치료하는 데 있어서 약물의 사용 및 수반되는 이익을 기재한 정보 패키지 삽입물, 및 임의로 조성물의 전달을 위한 기기 또는 장치를 포함할 수 있다.
- [0460] D. 치료 방법
- [0461] 본원에 기재된 화합물은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 임의의 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법은 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 전구약물 또는 제약상 허용되는 용매화물을 치료 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0462] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여될 수 있다. 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다.
- [0463] 예방 용도에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 또는 달리 그의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 예방 유효 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다.
- [0464] 환자의 상태가 개선되지 않는 경우, 의사의 판단에 따라 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어하거나 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자의 삶의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여될 수 있다.
- [0465] 환자의 상태의 개선이 일어나면, 필요한 경우에 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 임의의 재발 시 장기간에 걸쳐 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0466] 이러한 양에 상응할 주어진 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 또는 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 정체성 (예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 구체적 작용제, 투여 경로, 치료될 상태, 및 치료될 대상체 또는 숙주를 비롯하여 사례를 둘러싼 특정한 상황에 따라 관련 기술분야에서 인정되는 방식으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일에 약 0.02 - 약 5000 mg, 일부 실시양태에서, 1일에 약 1 - 약 1500 mg의 범위일 것이다. 목적하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로 또는 동시에 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일에 2, 3, 4회 또는 그 초과의 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로 제공될 수 있다.
- [0467] 본원에 기재된 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제제는 적절한 양의 1종 이상의 화합물을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투여량은 별개의 양의 제제를 함유하는 패키지 형태일 수 있다. 비제한적 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 재밀폐가능하지 않은 단일-용량 용기에 포장될 수 있다. 대안적으로, 다중-용량 재폐쇄가능한 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우에 조성물 중에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다. 단지 예로서 언급하자면, 비경구 주사용 제제는 앰플을 포함하나 이에 제한되지는 않는 단위 투여 형태로, 또는 보존제가 첨가된 다중-용량 용기로 제공될 수 있다.
- [0468] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD₅₀ (집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량)의 결정을 포함하나 이에 제한되지는 않는 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이고, 이는 LD₅₀ 및 ED₅₀ 사이의 비로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 제제화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성을 갖는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이 용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0469] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 최대 약 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 5 또는 10의 $\mu\text{g}/\text{mL}$ AUC를 갖는다. 본원에 기재

된 화합물에 대한 뇌 투과의 값 및 특성은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 생체내 검정 또는 시험관내 검정, 예를 들어 Caco-2 투과성 검정 및 MDR1-MDCK 검정에 의해 결정될 수 있다.

- [0470] 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL)은 골지체로 칭해지는 세포 소기관 상에 위치하고, CD47/SIRP α 축의 결정적인 조절제로서 확인되었다. CD47 발현은 혈액 악성종양 및 고형 종양 둘 다, 예컨대 NHL, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 뿐만 아니라 교모세포종, 위암, 유방암, 결장암, 간세포성 암종 및 전립선암에서의 암 세포 상에서 빈번하게 관찰된다. 암 세포는 면역계에 의한 검출 및 대식세포에 의한 후속 파괴를 피하기 위해 SIRP α에 의해 매개되는 CD47을 사용한다. CD47 단백질의 N 말단은 고친화도 SIRP α 결합 부위를 생성하는 데 필수적인 피로글루타메이트 잔기를 함유하고, 단백질 합성 직후에 이러한 변형은 QPCTL 단백질에 의존적인 것으로 나타났다. 약리학적 도구 또는 생물조작 녹아웃 방법을 사용한 QPCTL의 억제 또는 CD47과 SIRP α 사이의 결합의 감소 또는 상실, 뿐만 아니라 증가된 항체-의존성 세포성 식세포작용 및 호중구-유도된 세포독성을 유발하는 것으로 밝혀졌다.
- [0471] CD47/SIRP α 축의 결속에 추가로, QPCTL은 또한 단핵구/대식세포 및 수지상 세포를 포함한 골수 세포 계통의 이동을 지시하는 것을 담당하는 케모카인 수용체 CCR2의 리간드인 C-C motif 케모카인 리간드 단백질, CCL2, CCL7, CCL8 및 CCL13을 피로글루타메이트화한다. QPCTL에 의한 CCL 케모카인 패밀리 구성원의 변형은 분해에 대한 이러한 케모카인 안정성을 증가시키고, CCR2 활성화 및 신호 전달을 증진시킨다. CCL2/CCR2 축은 종양 미세환경으로의 면역 세포의 동원을 통한 암 세포 생존, 이동 및 전이에 연루되어 있다. 따라서, QPCTL을 억제함으로써 CCL2/CCR2 신호전달 전달을 하향조절하여 암 발병기전에서 CCL2/CCR2 신호전달의 생물학적 기능을 약화시킬 수 있다.
- [0472] 한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성을 조정하는 방법을 제공한다.
- [0473] 한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0474] 한 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0475] 한 측면에서, 본 개시내용은 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 이상 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제-유사 단백질 (QPCTL) 활성과 연관된다. 일부 실시양태에서, 이상 QPCTL 활성과 연관된 질환 또는 상태는 암이다.
- [0476] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종 (HL), 다발성 골수종 (MM) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이다.
- [0477] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이다. 일부 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종 (NHL)이다. 일부 실시양태에서, 암은 호지킨 림프종 (HL)이다. 일부 실시양태에서, 암은 다발성 골수종 (MM)이다. 일부 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS)이다.
- [0478] 일부 실시양태에서, 암은 고형 암 또는 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다.
- [0479] 일부 실시양태에서, 암은 피부암, 안구암, 위장암, 갑상선암, 유방암, 난소암, 중추 신경계암, 후두암, 자궁경부암, 림프계암, 비뇨생식관암, 골암, 담도암, 자궁내막암, 간암, 폐암, 전립선암 또는 결장암이다.
- [0480] 특정 실시양태에서, 본 발명은 질환, 상태 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명의 실시양태 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 질환, 상태 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 질환, 상태 또는 병태는 결장직장암, 위암, 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 다발성 골수종, 만성 골수 백혈병, 암 전이, 섬유증 및 정신 장애로 이루어진

군으로부터 선택될 수 있다.

- [0481] 한 측면에서, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되며, 여기서 질환 또는 상태는 선천성 면역계에 관여하는 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 아테롬성동맥경화증, 섬유화 질환, 허혈-재관류 손상, 또는 병원체로 인한 감염성 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 간 섬유증, 폐 섬유증, 신섬유증 및 경피증으로부터 선택된 섬유화 질환이다.
- [0482] 한 측면에서, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되며, 여기서 질환 또는 상태는 만성 신장 질환 (CKD)이다. 일부 실시양태에서, 만성 신장 질환은 당뇨병성 신병증이다. 당뇨병의 합병증 및 CKD의 주요 원인인 당뇨병성 신병증은 전형적으로 신장 사구체에 공급되는 모세혈관에 대한 손상을 특징으로 하며, 이는 투석 또는 신장 이식을 필요로 하는 환자와 함께, 신장에서의 감소하는 여과 효율 및 말기 신질환으로 이어질 수 있는 신장 기능의 진행성 상실로 이어진다. 일부 실시양태에서, 당뇨병성 신병증은 당뇨병 유형 또는 당뇨병 유형 2에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 만성 신장 질환은 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS)이다. FSGS는 사구체의 반흔형성 (경화증)을 특징으로 하는 신장 질환의 만성 진행성 형태이다. 반흔형성은 감염, 약물, 예컨대 동화 스테로이드, 또는 전신 질환, 예컨대 당뇨병, HIV 감염, 겸상 적혈구 질환 또는 루푸스로 인해 발생할 수 있다.
- [0483] 한 측면에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 또는 (IIbb)의 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 그의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 한 측면에서, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되며, 여기서 질환 또는 상태는 케네디병, 헬리코박터 필로리 감염을 동반하거나 동반하지 않은 십이지장염, 결장직장염, 줄리거-엘리슨 증후군, 헬리코박터 필로리 감염을 동반하거나 동반하지 않은 위암, 병원성 정신병적 상태, 조현병, 불임, 신생물, 염증성 숙주 반응, 암, 악성 전이, 흑색종, 건선, 체액성 및 세포-매개 면역 반응 장애, 내피에서의 백혈구 부착 및 이동 과정, 음식물 섭취 장애, 수면-각성 장애, 에너지 대사의 항상성 조절 장애, 자율신경성 기능 장애, 호르몬 균형 장애 또는 체액 조절 장애, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증, 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 다운 증후군에서의 신경변성, 헌팅턴병, 류마티스 관절염, 아테롬성동맥경화증, 췌장염 및 재협착이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 만성 신장 질환 (CKD)이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 면역-종양학 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 종양이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 신장 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 FSGS이다. 일부 실시양태에서, FSGS는 원발성 FSGS이다. 일부 실시양태에서, FSGS는 속발성 FSGS이다. 일부 실시양태에서, FSGS는 유전자 FSGS이다. 일부 실시양태에서, FSGS의 기저 원인은 결정될 수 없다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 당뇨병성 신병증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 1기 당뇨병성 신병증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 2기 당뇨병성 신병증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 4기 당뇨병성 신병증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 4기 당뇨병성 신병증이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 당뇨병을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제I형 당뇨병을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제II형 당뇨병을 갖는다.
- [0484] 일부 실시양태에서, 방법은 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 모노클로날 항체는 항-CD20 항체이다. 일부 실시양태에서, 모노클로날 항체는 에드레콜로맙, 리툽시맙, 겐투주맙 오조가미신, 알렘투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙, 세톡시맙, 베바시주맙 및 트라스투주맙으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 상피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 에드레콜로맙이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 리툽시맙이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 겐투주맙 오조가미신이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 알렘투주맙이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 이브리투모맙 티옥세탄이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 토시투모맙이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 세톡시맙이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 베바시주맙이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 트라스투주맙이다.

[0485] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 또는 세미플리맙이다.

[0486] 실시예

[0487] 하기 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 제공되지만, 제한하지 않는다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

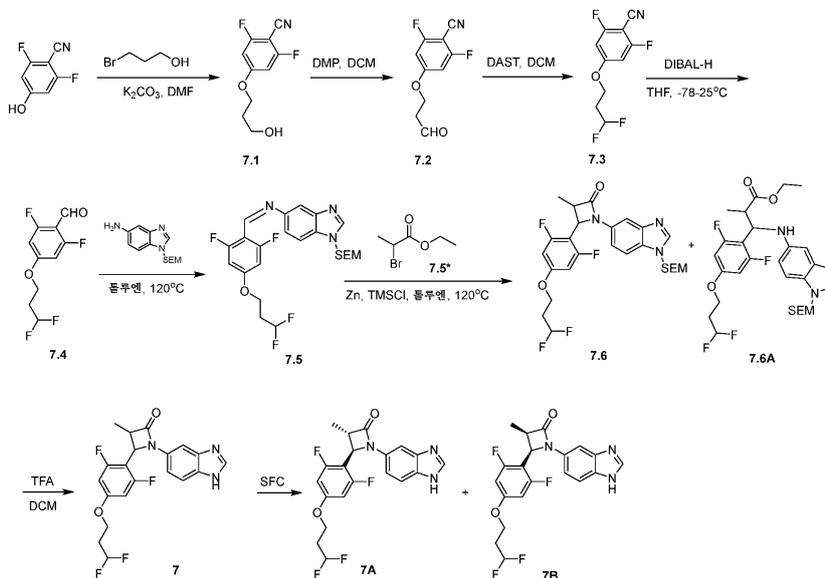
[0488] 하기 합성 반응식은 제한이 아닌 예시적 목적으로 제공된다. 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 화합물을 유사한 방법에 의해 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적절한 출발 물질을 사용하고 필요에 따라 합성 경로를 변형시킴으로써 하기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있을 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 물질 및 시약은 상업적 판매업체로부터 입수하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 공급원에 따라 합성하거나, 또는 본원에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0489] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Iaa), (Iab), (Iba), (Ibb), (II), (IIa), (IIb), (IIaa), (IIab), (IIba), 및 (IIbb)의 화합물 및 얽은 본원의 하나 이상의 예시적 반응식 및/또는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 합성될 수 있다. 본원에 사용된 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 합성 방법에 의해 제조된다. 이들 반응식은 실시예에 열거된 화합물에 또는 예시적 목적을 위해 사용되는 임의의 특정한 치환기에 의해 제한되지 않는다. 다양한 단계가 하기 합성 반응식에 기재되고 도시되지만, 일부 경우에 단계는 하기 제시된 순서와 상이한 순서로 수행될 수 있다. 각각의 반응식에서의 넘버링 또는 R 기는 반드시 본원의 청구범위 또는 다른 반응식 또는 표의 것에 상응하지는 않는다.

[0490] 실시예 및 명세서에서 본원에 사용된 바와 같이, 동일한 구조는 명세서의 상이한 실시예 및/또는 섹션에서 상이한 넘버링으로 주어질 수 있다.

[0491] 실시예 1: 화합물 7A 및 7B의 합성

[0492] 반응식 1.



[0493] 단계 1: 2,6-디플루오로-4-(3-히드록시프로폭시) 벤조 니트릴의 제조에 대한 일반적 절차

[0495] DMF (10 mL) 중 2,6-디플루오로-4-히드록시벤조니트릴 (5.00 g, 32.2 mmol, 1 당량), K₂CO₃ (6.68 g, 48.3 mmol, 1.5 당량)의 용액에 3-브로모프로판-1-올 (6.72 g, 48.4 mmol, 4.36 mL, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 포화 NaCl (50 mL x 4)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코(ISCO)®; 120 g 세파플래쉬(SepaFlash)® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~37% 에

틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 85 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (5.5 g, 23.20 mmol, 71.98% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

- [0496] LCMS: 체류 시간: 0.834분, (M+H)⁺ = 214.1, 10-80AB_2min_애질런트.
- [0497] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H).
- [0498] 단계 2: 2,6-디플루오로-4-(3-옥소프로폭시)벤조니트릴의 제조에 대한 일반적 절차
- [0499] DCM (30 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(3-히드록시프로폭시) 벤조 니트릴 (1.00 g, 4.69 mmol, 1 당량)의 용액에 DMP (2.98 g, 7.04 mmol, 2.18 mL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (30 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (500 mg, 2.11 mmol, 44.92% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0500] LCMS: 체류 시간: 0.791분, (M+H) = 212.1, 10-80AB_2min_애질런트.
- [0501] 단계 3: 4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로 벤조니트릴의 제조에 대한 일반적 절차
- [0502] DCM (10 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(3-옥소프로폭시)벤조니트릴 (310 mg, 1.47 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 DAST (473 mg, 2.94 mmol, 388 μL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (120 mg, 515 μmol, 35.06% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0503] LCMS: 체류 시간: 1.005분, (M+H) = 234.1, 10-80AB_2min_220&254.
- [0504] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.40 - 6.07 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H).
- [0505] 단계 4: 4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로 벤즈알데히드의 제조에 대한 일반적 절차
- [0506] DCM (100 mL) 중 4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로 벤조니트릴 (9.50 g, 40.7 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 -78°C에서 DIBAL-H (1 M, 57.0 mL, 1.4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 칼륨 나트륨 2,3-디히드록시숙시네이트 200 mL의 첨가에 의해 퀀칭하고, DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 110 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~15% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 85 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (5.1 g, 20.82 mmol, 51.11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0507] LCMS: 체류 시간: 1.080분, (M+H) = 237.2, 10-80AB_2min_220&254.
- [0508] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.07 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.43 - 6.06 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H).
- [0509] 단계 5: 1-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄아민의 제조에 대한 일반적 절차
- [0510] 톨루엔 (50 mL) 중 4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (1.17 g, 4.94 mmol, 1 당량)의 용액에 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (1.30 g, 4.94 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔

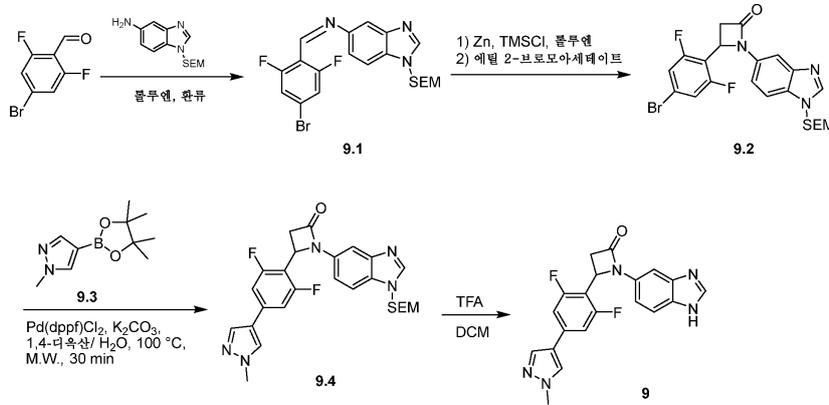
류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 25 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (1.80 g, 3.74 mmol, 75.74% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

- [0511] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.46 - 6.05 (m, 1H), 5.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.09 (d, J = 3.6 Hz, 9H).
- [0512] 단계 6: 4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0513] 톨루엔 (20 mL) 중 Zn (54.3 mg, 831 μmol, 2 당량)의 용액에 Ar 하에 TMS-Cl (31.6 mg, 291 μmol, 36.9 μL, 0.7 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 (120°C) 하에 0.25시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 이어서 화합물 7.5* (128 mg, 706 μmol, 92.0 μL, 1.7 당량) 및 화합물 7.5 (200 mg, 415 μmol, 1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 환류하였다 (120°C). 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~75% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 7.6 및 화합물 7.6A의 혼합물 (180 mg, 334.81 μmol, 80.61% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0514] LCMS: 체류 시간: 1.191분, (M+H) = 538.3, 10-80AB_2min_220&254.
- [0515] 단계 7: 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0516] 화합물 7.6 (180 mg, 335 μmol, 1 당량)의 용액에 TBAF (1 M, 4.50 mL, 13.4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물에 TFA (2.77 g, 24.3 mmol, 1.8 mL, 72.6 당량) 및 DCM (0.2 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메덱스 제미니-NX 80*40 mm*3 μm; 이동상: [물 (0.05%NH₃·H₂O)-ACN]; B%: 33%-63%, 8분)에 의해 정제하였다. 화합물 7 (30.72 mg, 71.55 μmol, 21.37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0517] LCMS: 체류 시간: 0.943분, (M+H) = 408.2, 10-80AB_2min_220&254.
- [0518] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.61 - 12.24 (m, 1H), 8.23 - 8.06 (m, 1H), 7.62 - 7.01 (m, 3H), 6.92 - 6.70 (m, 2H), 6.37 - 6.02 (m, 1H), 5.64 - 5.01 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.46 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 1.43 - 0.96 (m, 3H).
- [0519] 단계 8: (3S,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 7A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 7B)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0520] 화합물 7을 SFC (칼럼: 페노메덱스-셀룰로스-2 (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O EtOH]; B%: 30%-30%, 분)에 의해 분리하였다. 화합물 7A (17.80 mg, 41.24 μmol, 7.00% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 7B (10.63 mg, 24.15 μmol, 4.10% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0521] 화합물 7A: SFC: 체류 시간: 5.117분. LCMS: 체류 시간: 0.805분, (M+H) = 408.1, 5-95AB_220&254_애질런트. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 - 12.29 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.37 - 6.03 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
- [0522] 화합물 7B: SFC: 체류 시간: 6.271분. LCMS: 체류 시간: 0.802분, (M+H) = 408.1, 5-95AB_220&254_애질런트. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.54 - 12.15 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 1H), 7.42 -

7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.59 (m, 2H), 6.39 - 6.03 (m, 1H), 5.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0523] 실시예 2: 화합물 9의 합성

[0524] 반응식 2.



[0525]

[0526] 단계 1: 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄 이민의 제조에 대한 일반적 절차

[0527] 톨루엔 (40 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (2.68 g, 12.15 mmol, 1 당량), 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (3.2 g, 12.15 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기 하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 60 mL/분)에 의해 정제하여 목적 화합물 (4.7 g, 10.08 mmol, 82.95% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0528] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.53 (m, 4H), 7.39 - 7.19 (m, 1H), 5.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.11 - -0.30 (m, 9H).

[0529] 단계 2: 4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0530] 톨루엔 (5 mL) 중 Zn (28.04 mg, 428.82 μmol, 2 당량)의 혼합물에 Ar 하에 25°C에서 TMS-Cl (16.31 mg, 150.09 μmol, 19.05 μL, 0.7 당량)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 15분 동안 교반한 다음, 25°C로 냉각시켰다. 에틸 2-브로모아세테이트 (60.87 mg, 364.50 μmol, 40.31 μL, 1.7 당량) 및 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄이민 (100 mg, 214.41 μmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축 시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 18 mL/분)에 의해 정제하여 목적 화합물 (62 mg, 121.94 μmol, 56.87% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0531] LCMS: 체류 시간: 0.940분, (M+H) = 509.9, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈.

[0532] 단계 3: 4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일) 아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0533] 4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 (30 mg, 59.01 μmol, 1 당량), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (14.73 mg, 70.81 μmol, 1.2 당량) 및 K₂CO₃ (24.47 mg, 177.02 μmol, 3 당량), Pd(dppf)Cl₂ (4.32 mg, 5.90 μmol, 0.1 당량)를 N₂ 하에 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.4 mL) 중에서 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 시켜 목적 화합물 (40 mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서

사용하였다.

[0534] LCMS: 체류 시간: 3.257분, (M+H) = 510.3, 10-80AB_7min_220&254.

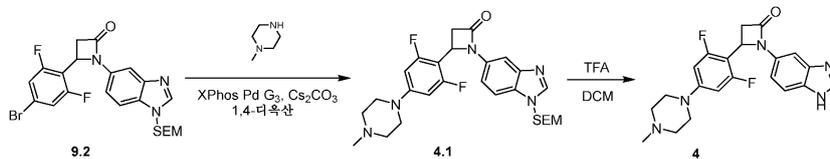
[0535] 단계 4: 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0536] DCM (2 mL) 중 4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일) 아제티딘-2-온 화합물 9.4 (40.00 mg, 78.49 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 10%-30%, 7분)에 의해 정제하여 화합물 9 (1 mg, 2.64 μmol , 3.36% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0537] LCMS: 체류 시간: 0.734분, (M+H) = 380.0, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈.

[0538] 실시예 3: 화합물 4의 합성

[0539] 반응식 3.



[0540]

[0541] 단계 1: 4-(2,6-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일) 아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0542] 4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 화합물 9.2 (250 mg, 491.71 μmol , 1 당량), 1-메틸피페라진 (59.10 mg, 590.05 μmol , 65.45 μL , 1.2 당량), Cs_2CO_3 (320.42 mg, 983.42 μmol , 2 당량) 및 1,4-디옥산 (2 mL)을 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가한 후, N_2 로 5분 동안 폭기한 다음, Xphos-Pd-G3 (41.62 mg, 49.17 μmol , 0.1 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 N_2 로 추가로 5분 동안 폭기한 다음, 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2 , THF: MeOH = 4:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (60 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0543] LCMS: 체류 시간: 2.083분, (M+H)⁺ = 528.2, 10-80CD_3min_220&254.

[0544] 단계 2: 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

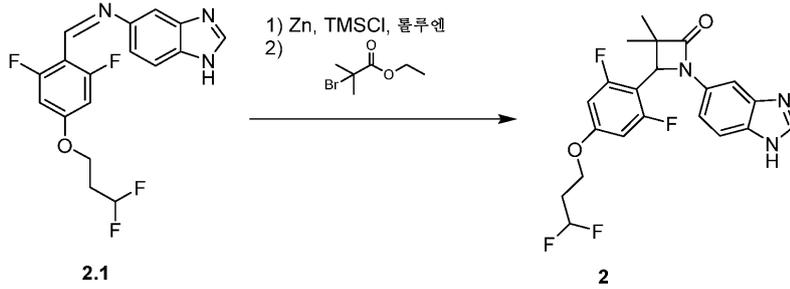
[0545] DCM (1 mL) 중 4-(2,6-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 화합물 4.1 (40 mg, 75.80 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1.00 mL, 178.17 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 반응 혼합물의 또 다른 배치 (0.5 당량)와 합하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 사용하여 pH = 9~10으로 염기성화시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX 80*40 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B%: 34%-64%, 8분)에 의해 정제하였다. 화합물 4 (1.07 mg, 2.06 μmol , 1.81% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0546] LCMS: 체류 시간: 1.464분, (M+H)⁺ = 398.1, 10-80CD_3min_220&254.

[0547] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.48 - 12.31 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 1H), 6.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 4H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).

[0548] 실시예 4: 화합물 2의 합성

[0549] 반응식 4.



[0550]

[0551] 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3,3-디메틸아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

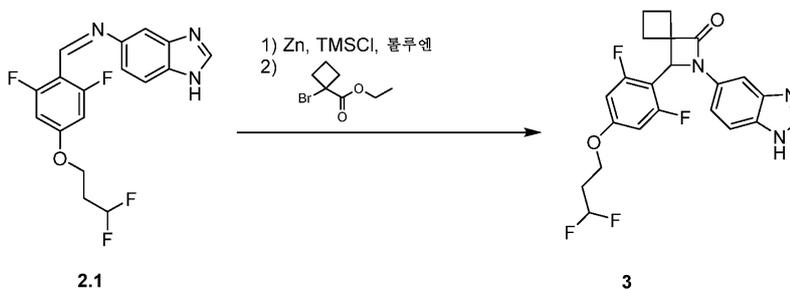
[0552] 톨루엔 (5 mL) 중 Zn (37.23 mg, 569.32 μmol , 2 당량)의 혼합물에 Ar 하에 25°C에서 TMS-Cl (21.65 mg, 199.26 μmol , 25.29 μL , 0.7 당량)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 15분 동안 교반한 다음, 25°C로 냉각시켰다. (Z)-N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)메탄이민 (100 mg, 284.66 μmol , 1 당량) 및 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (94.39 mg, 483.92 μmol , 70.97 μL , 1.7 당량)를 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 23%-43%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 2 (25.26 mg, 59.94 μmol , 21.06% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0553] LCMS: 체류 시간: 2.750분, $(\text{M}+\text{H})^+ = 422.2$, 10-80AB_7min_220&254.

[0554] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.81 - 11.97$ (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.57 (m, 2H), 6.39 - 6.02 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

[0555] 실시예 5: 화합물 3의 합성

[0556] 반응식 5.



[0557]

[0558] 2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-1-온의 제조에 대한 일반적 절차

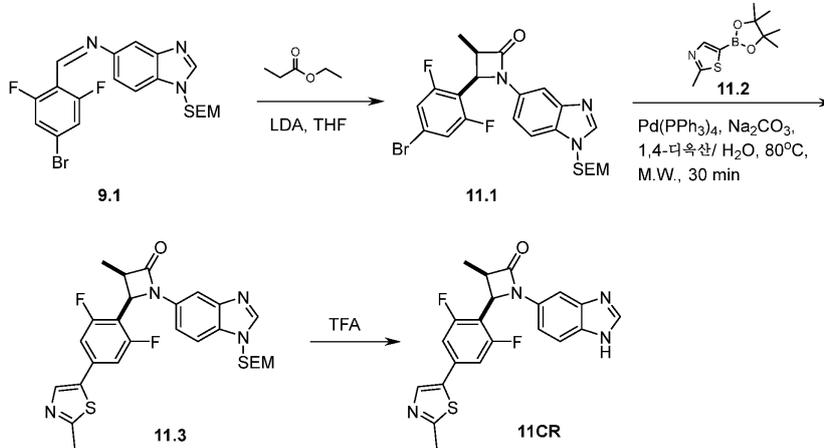
[0559] 톨루엔 (5 mL) 중 Zn (37.23 mg, 569.32 μmol , 2 당량)의 혼합물에 Ar 하에 25°C에서 TMS-Cl (21.65 mg, 199.26 μmol , 25.29 μL , 0.7 당량)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 15분 동안 교반한 다음, 25°C로 냉각시켰다. (Z)-N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)메탄이민 화합물 2.1 (100 mg, 284.66 μmol , 1 당량) 및 에틸 1-브로모시클로부탄-1-카르복실레이트 (100.20 mg, 483.92 μmol , 78.28 μL , 1.7 당량)를 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 20%-50%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 3 (24.35 mg, 56.18 μmol , 19.74% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0560] LCMS: 체류 시간: 2.886분, $(\text{M}+\text{H})^+ = 434.2$, 10-80AB_7min_220&254.

[0561] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.62 - 12.14 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.57 (m, 2H), 6.40 - 6.02 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.02 - 1.70 (m, 3H).

[0562] 실시예 6: 화합물 11CR의 합성

[0563] 반응식 6.



[0564]

[0565] 단계 1: (시스 및 라세미)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0566] THF (4 mL) 중 N-이소프로필프로판-2-아민 (282.05 mg, 2.79 mmol, 393.92 μL , 1.3 당량)의 용액에 N_2 하에 -70°C 에서 n-BuLi (2.5 M, 1.03 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 (Z)-1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄이민 (218.98 mg, 2.14 mmol, 246.05 μL , 1 당량)의 혼합물을 N_2 하에 -70°C 에서 첨가하고, 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 에틸 프로피오네이트 (1 g, 2.14 mmol, 1 당량)의 혼합물을 N_2 하에 -70°C 에서 첨가하고, 혼합물을 20°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (10 mL, 1 M)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 40 mL/분)에 의해 정제하여 목적 화합물 (900 mg, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0567] LCMS: 체류 시간: 0.952분, (M+H) = 523.7, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈.

[0568] 단계 2: (시스 및 라세미)-4-(2,6-디플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0569] (3R,4R)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트딘-2-온 (100 mg, 191.40 μmol , 1 당량), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸 (64.63 mg, 287.11 μmol , 1.5 당량), Na_2CO_3 (60.86 mg, 574.21 μmol , 3 당량) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22.12 mg, 19.14 μmol , 0.1 당량)를 N_2 하에 디옥산 (3 mL) 및 H_2O (0.6 mL) 중에서 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 80°C 에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 18 mL/분)에 의해 정제하여 목적 화합물 (90 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0570] LCMS: 체류 시간: 1.119분, (M+H) = 541.3, 10-80AB_2min_220&254.

[0571] 단계 3: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)-3-메틸아세트딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

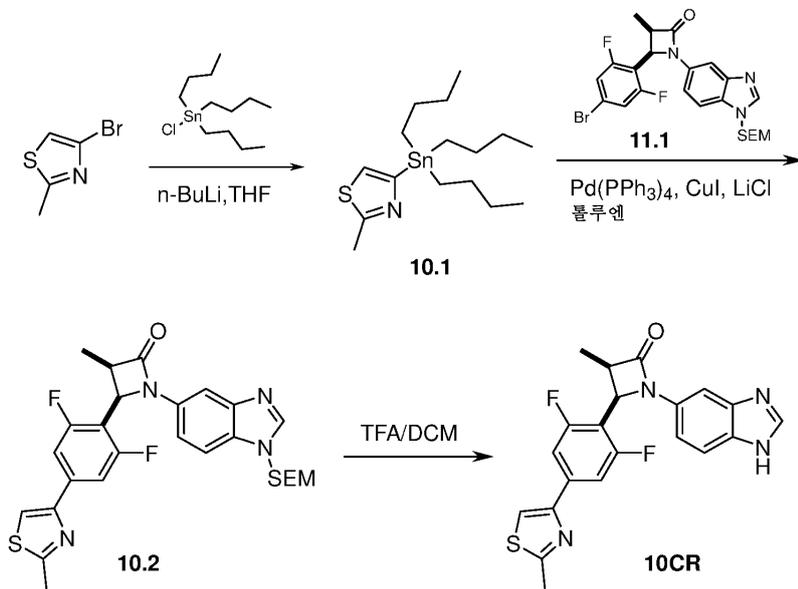
[0572] DCM (2 mL) 중 시스 및 라세미 4-(2,6-디플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 (90 mg, 166.45 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 포화 NaHCO_3 을 사용하여 pH 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX 80*40 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B%: 27%-57%, 8분)에 의해 정제하여 화합물 11CR (10 mg, 24.36 μmol , 14.64% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

[0573] LCMS: 체류 시간: 0.656분, (M+H) = 411.2, 5-95AB_220&254_애질런트.

[0574] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 - 7.33 (m, 4H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0575] 실시예 7: 화합물 10CR의 합성

[0576] 반응식 7.



[0577] 단계 1: 2-메틸-4-(트리부틸스탄닐)티아졸의 제조에 대한 일반적 절차

[0579] THF (40 mL) 중 4-브로모-2-메틸티아졸 (2.00 g, 11.2 mmol, 1 당량)에 N_2 하에 -78°C에서 n-BuLi (1 M, 13.5 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 트리부틸클로로스 탄난 (6.25 g, 19.2 mmol, 5.17 mL, 1.71 당량)의 혼합물을 -78°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl (20 mL)의 첨가에 의해 쉼팅하고, H_2O (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세 과플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (1.00 g, 2.29 mmol, 20.41% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0580] LCMS: 체류 시간: 1.140분, (M+H) = 389.4, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈.

[0581] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.59 - 7.54 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.61 - 1.43 (m, 6H), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 1.17 - 1.01 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 9H).

[0582] 단계 2: (시스 및 라세미)-4-(2,6-디플루오로-4-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0583] 툴루엔 (3 mL) 중 2-메틸-4-(트리부틸스탄닐)티아졸 (156 mg, 402 μmol , 1.5 당량), (3R,4R)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 화합물 11.1 (140 mg, 268 μmol , 1 당량), Pd(PPh₃)₄ (31.0 mg, 26.8 μmol , 0.1 당량), CuI (51.0 mg, 268 μmol , 1 당량) 및 LiCl (17.0 mg, 402 μmol , 8.23 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~70% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (110 mg, 116.71 μmol , 43.55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0584] LCMS: 체류 시간: 0.907분, (M+H) = 541.2, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈.

[0585] 단계 3: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

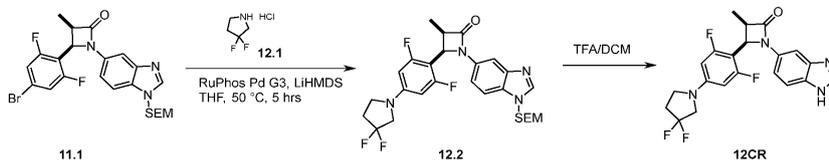
[0586] DCM (0.4 mL) 중 화합물 10.2 (110 mg, 203 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA (3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 133 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메क्स 제미니-NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 10CR (15.97 mg, 37.50 μmol , 18.43% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

[0587] LCMS: 체류 시간: 0.774분, (M+H) = 411.0, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈.

[0588] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.37 - 11.82 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 5.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.06 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0589] 실시예 8: 화합물 12CR의 합성

[0590] 반응식 8.



[0591]

[0592] 단계 1: (시스 및 라세미)-4-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0593] THF (8 mL) 중 화합물 11.1 (130 mg, 248.82 μmol , 1 당량), 화합물 12.1 (71.44 mg, 497.65 μmol , 2 당량), HCl 및 RuPhos Pd G3 (83.24 mg, 99.53 μmol , 0.4 당량), LiHMDS (1 M, 1.24 mL, 5 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 30 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 12.2 (100 mg, 182.27 μmol , 73.25% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0594] LCMS: 체류 시간: 1.005분, (M+H)⁺ = 549.0, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈.

[0595] 단계 2: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0596] DCM (2 mL) 중 화합물 12.2 (100 mg, 182.27 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 포화 NaHCO₃을 사용하여 pH 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페

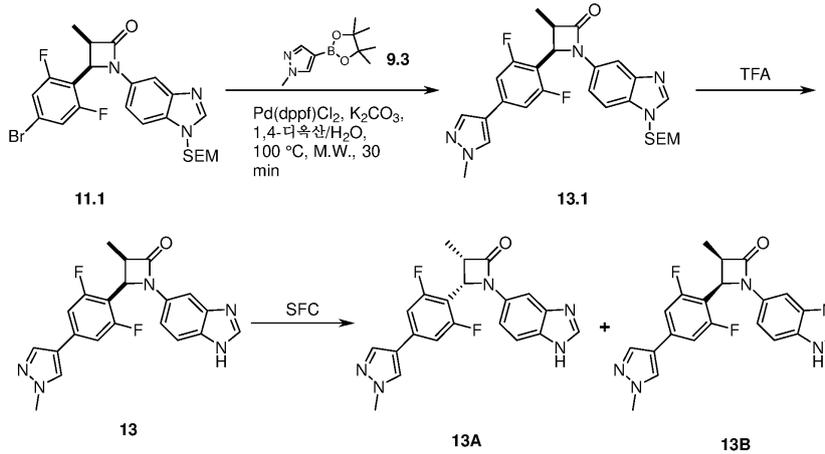
노메넥스 제미니-NX 80*40 mm*3 um; 이동상: [물 (0.05%NH₃·H₂O)-ACN]; B%: 34%-64%, 8분)에 의해 정제하여 화합물 12CR (5 mg, 11.95 μmol, 6.56% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

[0597] LCMS: 체류 시간: 0.952분, (M+H)⁺ = 419.2, 10-80AB_2min_220&254.

[0598] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 - 12.18 (m, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.02 (m, 1H), 6.55 - 6.12 (m, 2H), 5.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 1.01 (br d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0599] 실시예 9: 화합물 13A 및 13B의 합성

[0600] 반응식 9.



[0601]

[0602] 단계 1: (시스 및 라세미)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0603] 화합물 9.3 (43.01 mg, 206.72 μmol, 1.2 당량), 화합물 11.1 (90 mg, 172.26 μmol, 1 당량) 및 K₂CO₃ (71.43 mg, 516.79 μmol, 3 당량), Pd(dppf)Cl₂ (12.60 mg, 17.23 μmol, 0.1 당량)를 N₂ 하에 디옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.4 mL) 중에서 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100 °C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 화합물 13.1 (90 mg, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하고, 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0604] LCMS: 체류 시간: 3.358분, (M+H) = 524.3, 10-80AB_7min_220&254.

[0605] 단계 2: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0606] DCM (2 mL) 중 화합물 13.1 (90 mg, 171.87 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX C18 75*30 mm*3 um; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 13 (18 mg, 45.76 μmol, 26.62% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

[0607] LCMS: 체류 시간: 0.846분, (M+H) = 394.2, 10-80AB_2min_220&254.

[0608] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.51 - 10.97 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 - 7.02 (m, 5H), 5.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

[0609] 단계 3: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 13A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 13B)의 제조에 대한 일반적 절차

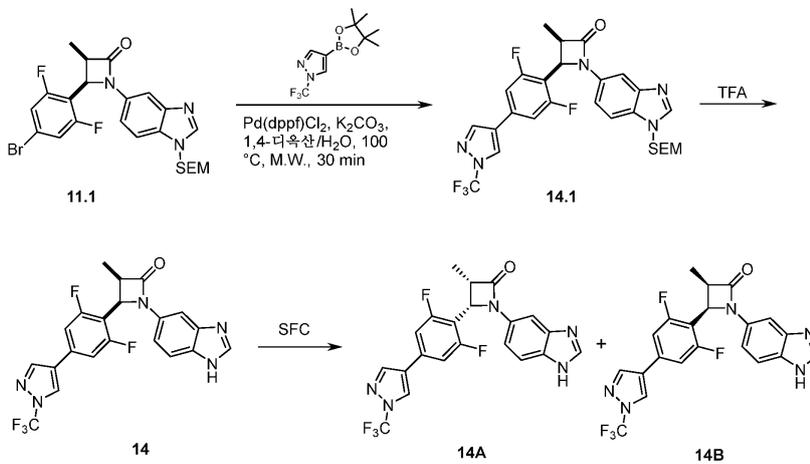
[0610] 화합물 13 (15 mg, 38.13 μmol)을 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B%: 35%-35%, 분)에 의해 정제하여 화합물 13A (4.84 mg, 12.30 μmol , 32.27% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 13B (5.28 mg, 13.42 μmol , 35.20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0611] 화합물 13A: SFC: 체류 시간: 1.743분. LCMS: 체류 시간: 0.745분, (M+H) = 394.1, 5-95AB_1.5min_220&254 시마즈. ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.60 - 12.10 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 - 7.00 (m, 5H), 5.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0612] 화합물 13B: SFC: 체류 시간: 1.935분. LCMS: 체류 시간: 0.752 ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.43 - 11.65 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.03 (m, 3H), 5.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0613] 실시예 10: 화합물 14A 및 14B의 합성

[0614] 반응식 10.



[0615]

[0616] 단계 1: (시스 및 라세미)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0617] 화합물 11.1 (100 mg, 191.40 μmol , 1 당량), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (75.23 mg, 287.11 μmol , 1.5 당량), K_2CO_3 (79.36 mg, 574.21 μmol , 3 당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14.01 mg, 19.14 μmol , 0.1 당량)를 N_2 하에 디옥산 (3 mL) 및 H_2O (0.6 mL) 중에서 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 14.1 (100 mg, 173.12 μmol , 90.45% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0618] LCMS: 체류 시간: 1.158분, (M+H) = 578.3, 10-80AB_7min_220&254.

[0619] 단계 2: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸 아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0620] DCM (2 mL) 중 화합물 14.1 (100 mg, 173.12 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 포화 NaHCO_3 을 사용하여 pH 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 체미니-NX 80*40 mm*3 μm ; 이동상: [물 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B%: 34%-64%, 8분)에 의해 정제하였다. 화합물 14 (11.49 mg, 25.68 μmol , 14.84% 수율)를 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

[0621] LCMS: 체류 시간: 0.707분, (M+H) = 448.1, 5-95AB_220&254_애질런트.

[0622] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.57 - 12.15 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.78 - 7.04 (m, 5H), 5.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0623] 단계 3: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 14A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 14B)의 제조에 대한 일반적 절차

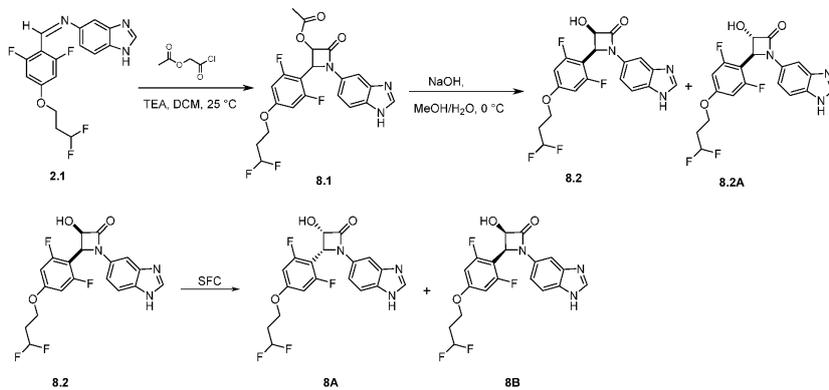
[0624] 화합물 14 (40 mg, 89.41 μmol, 1 당량)를 SFC (칼럼: 페노메넥스-셀룰로스-2 (250 mm*30 mm, 5 μm); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 25%-25%, 분)에 의해 정제하여 화합물 14A (11.71 mg, 26.18 μmol, 29.28% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 14B (12.01 mg, 26.85 μmol, 30.03% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0625] 화합물 14A: SFC: 체류 시간: 3.351분. LCMS: 체류 시간: 0.814분, (M+H) = 448.3, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.52 - 12.15 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.69 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0626] 화합물 14B: SFC: 체류 시간: 3.897분. LCMS: 체류 시간: 0.809분, (M+H) = 448.0, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.67 - 12.11 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 - 7.01 (m, 5H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.80 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0627] 실시예 11: 화합물 8A 및 8B의 합성

[0628] 반응식 11.



[0629]

[0630] 단계 1: 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-4-옥소아제티딘-3-일 아세테이트의 제조에 대한 일반적 절차

[0631] 2-클로로-2-옥소에틸 아세테이트 (150.80 mg, 1.10 mmol, 118.74 μL, 3.88 당량)를 DCM (1 mL) 중 (Z)-N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)메탄이민 (100 mg, 284.66 μmol, 1 당량) 및 TEA (86.41 mg, 853.98 μmol, 118.86 μL, 3 당량)의 용액에 25°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (5 mL x 2), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리력 @ 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 화합물 (40 mg, 244.59 μmol, 28.64% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

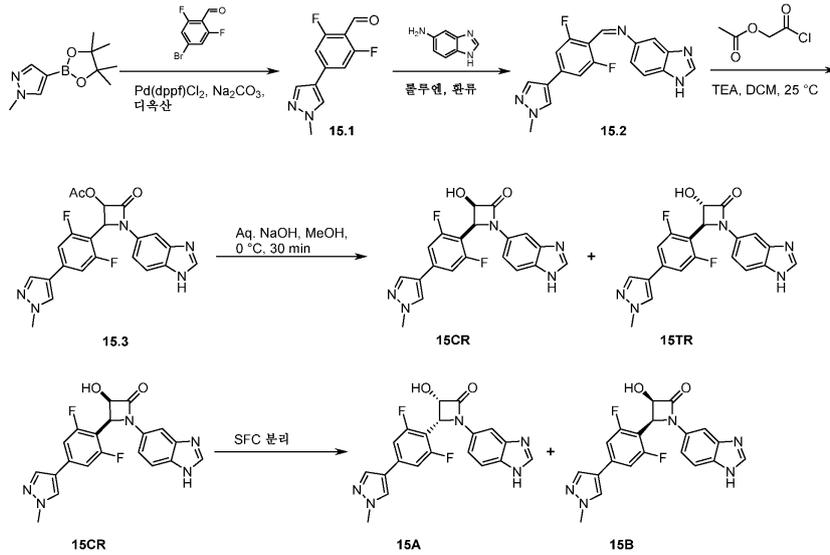
[0632] LCMS: 체류 시간: 0.884-0.901분, (M+H)⁺ = 452.2, 10-80AB_2min_220&254.

[0633] 단계 2: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 및 (트랜스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-

2,6-디플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

- [0634] MeOH (0.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 화합물 8.1 (15 mg, 33.23 μmol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 NaOH (13.29 mg, 33.23 μmol, 85.97 μL, 10% 순도, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. FA (0.25 mL)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 보스톤 그린 ODS 150*30 mm*5 μm; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 7분)에 의해 정제하여 화합물 8.2 (0.57 mg, 1.39 μmol, 4.19% 수율)를 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서, 및 화합물 8.2A (1.93 mg, 4.71 μmol, 14.19% 수율)를 백색 고체 (트랜스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.
- [0635] 화합물 8.2: LCMS: 체류 시간: 0.780분, (M+H)⁺ = 410.2, 10-80AB_2MIN_220&254. ¹HNMR: (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.12 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.71 - 6.54 (m, 2H), 6.27 - 5.90 (m, 1H), 5.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.16 (m, 2H).
- [0636] 화합물 8.2A: LCMS: 체류 시간: 0.823분, (M+H)⁺ = 410.2, 10-80AB_2MIN_220&254. ¹HNMR: (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.24 - 5.90 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 2H).
- [0637] 단계 3: (3S,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 (화합물 8A) 및 (3R,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 (화합물 8B)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0638] 화합물 8.2 (35 mg, 85.50 μmol, 1 당량)를 정제용-SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, 분)에 의해 정제하여 화합물 8A (11.51 mg, 26.90 μmol, 31.46% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 8B (12.57 mg, 30.14 μmol, 35.25% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0639] 화합물 8A: SFC: 체류 시간: 1.355분. LCMS: 체류 시간: 0.805분, (M+H)⁺ = 409.9, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.58 - 12.19 (m, 1H), 8.27 - 8.07 (m, 1H), 7.63 - 7.06 (m, 3H), 6.93 - 6.54 (m, 2H), 6.43 - 6.02 (m, 2H), 5.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 2H).
- [0640] 화합물 8B: SFC: 체류 시간: 2.668분. LCMS: 체류 시간: 0.803분, (M+H)⁺ = 409.9, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.61 - 12.16 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.64 - 7.06 (m, 3H), 6.75 (br s, 2H), 6.43 - 6.01 (m, 2H), 5.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H).
- [0641] 실시예 12: 화합물 15A 및 15B의 합성

[0642] 반응식 12.



[0643]

[0644] 단계 1: 2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드의 제조에 대한 일반적 절차

[0645] 교반 막대, 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 ml) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (1 g, 4.52 mmol, 1 당량) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.13 g, 5.43 mmol, 1.2 당량)에 Na₂CO₃ (1.44 g, 13.57 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 3회 탈기하였다. Pd(dppf)Cl₂ (331.09 mg, 452.49 μmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 ml)로 희석하고, EtOAc (8 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구매의 용리액 @ 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (622 mg, 2.80 mmol, 61.87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0646] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 10.30 (s, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0647] 단계 2: N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄아민에 대한 일반적 절차

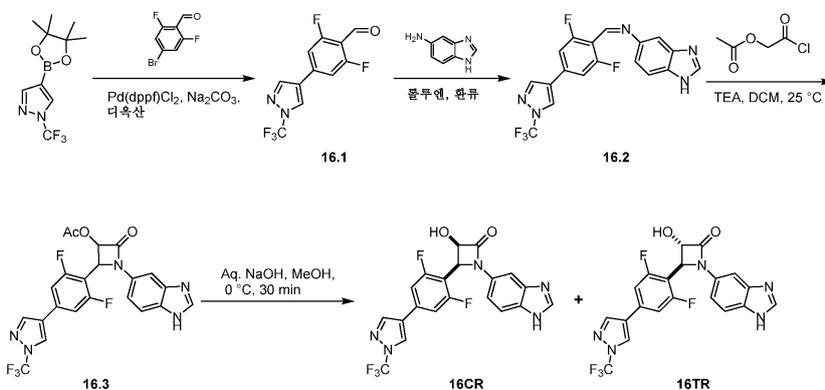
[0648] 톨루엔 (10 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드 (622 mg, 2.80 mmol, 1 당량)의 용액에 1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (372.74 mg, 2.80 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 120°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 조 생성물을 25°C에서 EtOAc (12 mL)로부터의 재결정화에 의해 정제하고, 여과하였다. 필터 케이크를 수집하여 표제 화합물 (920 mg, 2.73 mmol, 97.43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0649] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 10.5 Hz, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0650] 단계 3: 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-4-옥소아세트산-3-일아세트산의 제조에 대한 일반적 절차

[0651] 2-클로로-2-옥소에틸 아세테이트 (157.04 mg, 1.15 mmol, 123.66 μL, 3.88 당량)를 DCM (1.5 mL) 중 (Z)-N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄아민 (100 mg, 296.45 μmol, 1 당량) 및 TEA (89.99 mg, 889.35 μmol, 123.79 μL, 3 당량)의 용액에 25°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 5 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구매의 용리액 @ 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (120 mg, 403.27 μmol, 54.41% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

- [0652] LCMS: 체류 시간: 0.758분, $(M+H)^+ = 438.1$, 5-95AB_1.5min_220&254.
- [0653] 단계 4: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 (화합물 1029) 및 (트랜스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0654] MeOH (1 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 화합물 15.3 (250 mg, 571.56 μ mol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 NaOH (228.62 mg, 571.56 μ mol, 228.62 μ L, 10% 순도, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 잔류물을 FA를 사용하여 pH = 5~6으로 산성화시키고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 0%-30%, 7분)에 의해 정제하여 화합물 15CR (8.15 mg, 19.08 μ mol, 3.34% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서, 및 화합물 15TR (4.00 mg, 9.23 μ mol, 1.61% 수율)을 백색 고체 (트랜스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.
- [0655] 화합물 15CR: LCMS: 체류 시간: 0.877분, $(M+H)^+ = 396.2$, 0-60AB_2min_220&254. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.31 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 - 7.07 (m, 5H), 6.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).
- [0656] 화합물 15TR: LCMS: 체류 시간: 0.925분, $(M+H)^+ = 396.2$, 0-60AB_2min_220&254. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.68 - 12.23 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 - 7.03 (m, 5H), 6.86 - 6.72 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).
- [0657] 단계 5: (3S,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 (화합물 15A) 및 (3R,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 (화합물 15B)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0658] 화합물 15CR (7 mg, 17.71 μ mol, 1 당량)을 정제용-SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 IG (250 mm*30 mm, 10 μ m); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: %-60%, 분)하여 화합물 15A (2.56 mg, 6.48 μ mol, 36.57% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 15B (2.89 mg, 7.04 μ mol, 39.74% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0659] 화합물 15A: SFC: 체류 시간: 1.831분. LCMS: 체류 시간: 0.871분, $(M+H)^+ = 396.2$, 0-60AB_2min_220&254.
- [0660] 화합물 15B: SFC: 체류 시간: 4.851분. LCMS: 체류 시간: 0.870분, $(M+H)^+ = 396.2$, 0-60AB_2min_220&254.
- [0661] 실시예 13: 화합물 16CR 및 16TR의 합성
- [0662] 반응식 13.



- [0663]
- [0664] 단계 1: 2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드의 제조에 대한 일반적 절차
- [0665] 디옥산 (0.5 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (30 mg, 135.75 μ mol, 1 당량), -(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (35.57 mg, 135.75 μ mol, 1 당량), K₂CO₃ (56.28 mg, 407.25 μ mol, 3 당량)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 Pd(dppf)Cl₂ (9.93 mg, 13.58 μ

mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 MW 하에 0.5시간 동안 100 °C에서 N₂ 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드 (10 mg, 36.21 μmol, 26.67% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0666] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.19 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 2H).

[0667] 단계 2: N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄이민의 제조에 대한 일반적 절차

[0668] 톨루엔 (10 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈알데히드 (200 mg, 724.21 μmol, 1 당량), 1H-벤조[d]이미다졸-5-아민 (96.43 mg, 724.21 μmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 PE: EA=1:1 (30 mL) 중에 슬러리화하고, 여과하였다. 고체를 수집하였다. N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄이민 (250 mg, 638.90 μmol, 88.22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0669] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.52 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.71 - 7.12 (m, 3H).

[0670] 단계 3: 1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-2-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-4-옥소아제티딘-3-일 아세테이트의 제조에 대한 일반적 절차

[0671] 2-클로로-2-옥소에틸 아세테이트 (41.87 mg, 306.67 μmol, 32.97 μL, 2 당량)를 DCM (1.5 mL) 중 (Z)-N-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)메탄이민 (60 mg, 153.34 μmol, 1 당량) 및 TEA (46.55 mg, 460.01 μmol, 64.03 μL, 3 당량)의 용액에 25 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 반응 혼합물의 또 다른 배치 (2 당량)와 합하였다. 합한 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파 플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 55 mL/분)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (35 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0672] LCMS: 체류 시간: 1.785분, (M+H)⁺ = 492.2, 10-80CD_3min_220&254.

[0673] 단계 4: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온 및 (트랜스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-히드록시아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0674] MeOH (1 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 화합물 16.3 (10 mg, 20.35 μmol, 1 당량)의 용액에 0 °C에서 NaOH (16.28 mg, 40.70 μmol, 16.28 μL, 10% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, H₂O (5 mL x 2), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX 80*40 mm*3 μm; 이동상: [물 (0.05% NH₃·H₂O)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)에 의해 정제하여 화합물 16CR (0.51 mg, 1.14 μmol, 5.58% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서, 및 화합물 16TR (0.40 mg, 0.861 μmol, 4.23% 수율)을 백색 고체 (트랜스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

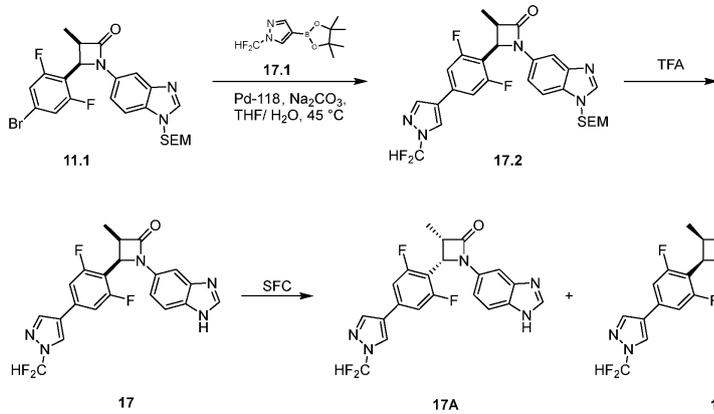
[0675] 화합물 16CR: LCMS: 체류 시간: 1.564분, (M+H)⁺ = 450.1, 10-80CD_3min_220&254. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.61 - 12.24 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.68 - 7.10 (m, 5H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 5.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H).

[0676] 화합물 16TR: LCMS: 체류 시간: 1.595분, (M+H)⁺ = 450.0, 10-80CD_3min_220&254. ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.57 - 12.19 (m, 1H), 9.28 - 9.01 (m, 1H), 8.69 - 8.45 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.70 - 7.03

(m, 5H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H).

[0677] 실시예 14: 화합물 17A 및 17B의 합성

[0678] 반응식 14.



[0679]

[0680] 단계 1: (시스 및 라세미)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0681] 교반 막대, H₂O (3 mL) 및 THF (18 mL) 중 (3R,4R)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 (2 g, 3.83 mmol, 1 당량), 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.40 g, 5.74 mmol, 1.5 당량), Na₂CO₃ (405.73 mg, 3.83 mmol, 1 당량)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가한 후, N₂로 5분 동안 폭기한 다음, 디클로로 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II) (374.24 mg, 574.21 μmol, 0.15 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 N₂로 추가로 5분 동안 폭기한 다음, 45°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 80 mL/분)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (1.2 g, 1.76 mmol, 46.02% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0682] LCMS: 체류 시간: 1.121분, (M+H) = 560.3, 10-80AB_2min_애질런트.

[0683] 단계 2: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸 아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0684] DCM (10 mL) 중 (시스 및 라세미)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 (1.2 g, 2.14 mmol, 1 당량)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 수성 NaHCO₃ (1N)을 사용하여 pH = 8~9로 염기성화시키고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제니미 NX 80*40 mm*3 μm; 이동상: [물 (0.05% NH₃ · H₂O)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (60 mg, 139.74 μmol, 6.52% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0685] LCMS: 체류 시간: 0.893분, (M+H) = 430.2, 10-80AB_2min_애질런트.

[0686] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.68 - 12.10 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.02 - 7.67 (m, 1H), 7.56 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 5.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

[0687] 단계 3: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메

티아제티딘-2-온 (화합물 17A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 17B)의 제조에 대한 일반적 절차

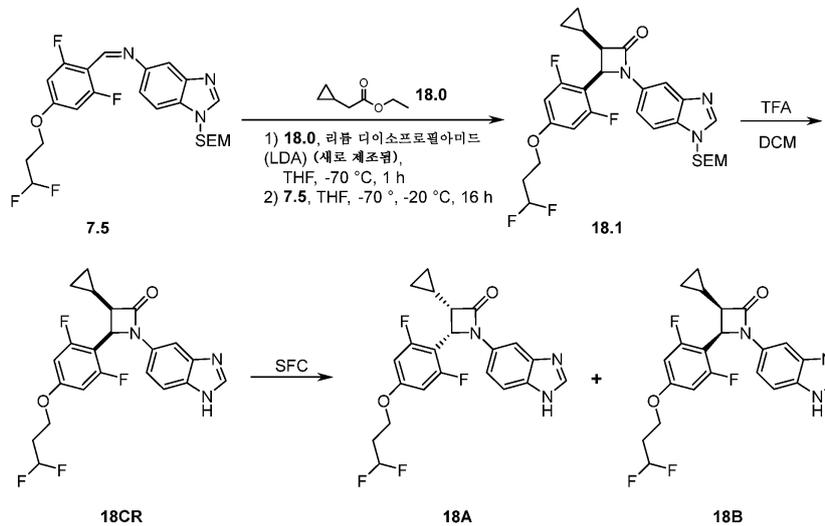
[0688] 화합물 17 (40 mg)을 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 25%-25%, 분)에 의해 정제하여 화합물 17A (12.83 mg, 29.53 μmol, 41.31% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 17B (15.12 mg, 34.38 μmol, 48.10% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0689] 화합물 17A: SFC: 체류 시간: 1.437분. LCMS: 체류 시간: 0.709분, (M+H) = 430.1, 5-95AB_220&254_에질린 트. M¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.54 - 12.21 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.02 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.06 (m, 5H), 5.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0690] 화합물 17B: SFC: 체류 시간: 1.552분. LCMS: 체류 시간: 0.792분, (M+H) = 430.1, 5-95AB_220&254_에질린 트. M¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 - 12.19 (m, 1H), 8.89 - 8.84 (m, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.02 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.02 (m, 5H), 5.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0691] 실시예 15: 화합물 18A 및 18B의 합성

[0692] 반응식 15.



[0693]

[0694] 단계 1: (시스 및 라세미)-3-시클로프로필-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0695] THF (1.5 mL) 중 N-이소프로필프로판-2-아민 (81.95 mg, 809.87 μmol, 114.46 μL, 1.3 당량)의 용액에 Ar 하에 -70°C에서 BuLi (2.5 M, 299.03 μL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (0.1 mL) 중 에틸 2-시클로프로필아세테이트 (79.85 mg, 622.98 μmol, 1 당량)의 혼합물을 Ar 하에 -70°C에서 첨가하고, 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (0.5 mL) 중 (Z)-1-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄 이민 (300 mg, 622.98 μmol, 1 당량)의 혼합물을 Ar 하에 -70°C에서 첨가하고, 혼합물을 -20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl (1N)을 사용하여 pH = 7-8로 조정하고, 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 (200 mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0696] LCMS: 체류 시간: 3.912분, (M+H) = 564.0, 10-80AB_7min_220&254_ 시마즈.

[0697] 단계 2: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디

플루오로페닐)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0698] TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 38.06 당량)를 화합물 18.1 (200 mg, 354.83 μmol , 1 당량) 및 DCM (2 mL)의 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시키고, MeOH (5 mL)로 희석하였다. NH_3/MeOH (7 M, 1 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축 건조시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 웰치 엑스티메이트 C18 150*30 mm*5 μm ; 이동상: [물 ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 40%-70%, 9분)에 의해 정제하였다. 화합물 18CR (15.52 mg, 34.75 μmol , 9.79% 수율)을 백색 고체 (시스 및 라세미 형태)로서 수득하였다.

[0699] LCMS: 체류 시간: 0.846분, (M+H) = 434.2, 5-95AB_220&254.

[0700] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.05 (m, 3H), 7.00 - 6.59 (m, 2H), 6.39 - 6.02 (m, 1H), 5.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 0.75 - 0.63 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.44 - 0.36 (m, 1H), 0.25 - 0.14 (m, 1H), 0.08 - -0.01 (m, 1H).

[0701] 단계 3: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)아제티딘-2-온 (화합물 18A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)아제티딘-2-온 (화합물 18B)의 제조에 대한 일반적 절차

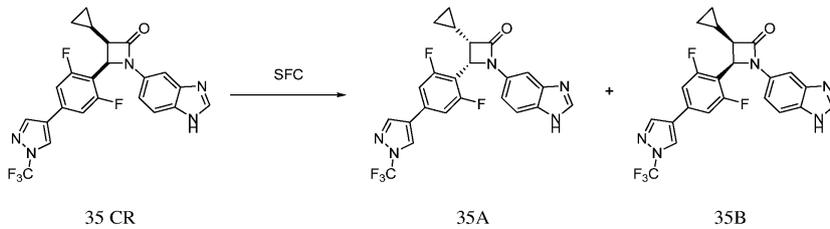
[0702] 화합물 18CR (14.52 mg, 33.50 μmol , 1 당량)을 SFC (칼럼: 페노메닉스-셀룰로스-2 (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B%: 40%-40%, 분)에 의해 정제하여 화합물 18A (4.46 mg, 10.14 μmol , 30.28% 수율)를 백색 고체로서, 및 화합물 18B (5.76 mg, 12.94 μmol , 38.62% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0703] 화합물 18A: SFC: 체류 시간: 0.918분. LCMS: 체류 시간: 0.757분, (M+H)+ = 434.2, 5-95AB_220&254_애질런트.

[0704] 화합물 18B: SFC: 체류 시간: 1.864분. LCMS: 체류 시간: 0.756분, (M+H)+ = 434.2, 5-95AB_220&254_애질런트.

[0705] 실시예 16: 화합물 35A 및 35B의 합성 (화합물 11과 유사한 절차를 사용함, 실시예 6 참조)

[0706] 반응식 16.



[0707]

[0708] (3S,4S)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-[1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]페닐)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 (화합물 35A) 및 (3R,4R)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-[1-(트리플루오로메틸)피라졸-4-일]페닐)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온 (화합물 35B)

[0709] 화합물 35A: SFC: 체류 시간: 1.429분. LCMS: 체류 시간: 0.850분, (M+H) = 474.1, 5-95AB_220&254_애질런트.

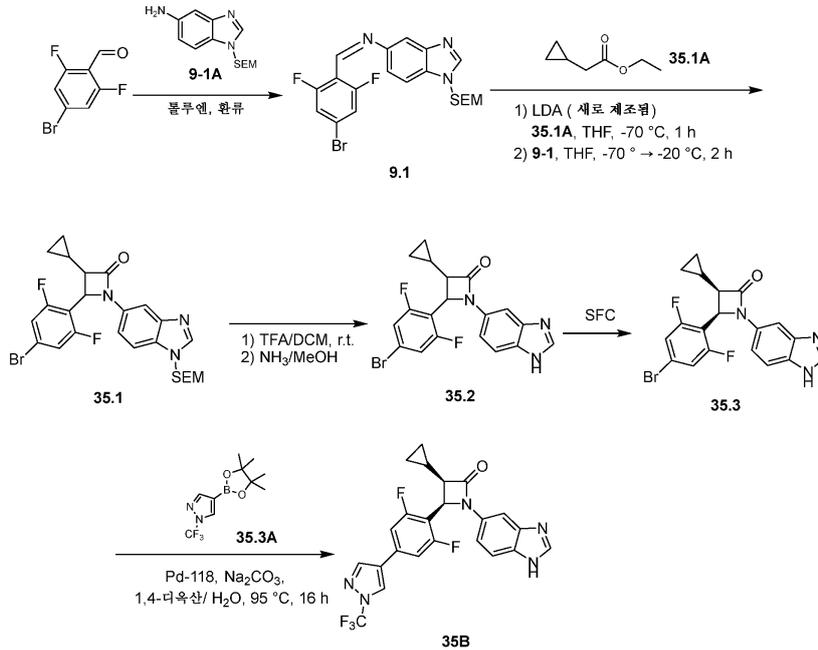
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.39 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 - 7.19 (m, 5H), 5.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.23 - 0.15 (m, 1H), 0.11 - 0.02 (m, 1H).

[0710] 화합물 35B: SFC: 체류 시간: 2.431분. LCMS: 체류 시간: 0.852분, (M+H) = 474.1, 5-95AB_220&254_애질런트.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.49 - 12.24 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.08 (m, 5H), 5.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.42 (m, 1H), 0.75 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.24 - 0.14 (m, 1H), 0.11 - 0.01 (m, 1H).

[0711] 실시예 16B: 화합물 35B의 합성

[0712] 반응식 16B.



[0713]

[0714] 단계 1: 1-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄 이민의 제조에 대한 일반적 절차

[0715] 톨루엔 (40 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (2.68 g, 12.15 mmol, 1 당량), 화합물 9.1A (3.2 g, 12.15 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 60 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 9.1 (4.7 g, 10.08 mmol, 82.95% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0716] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.53 (m, 4H), 7.39 - 7.19 (m, 1H), 5.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.11 - -0.30 (m, 9H).

[0717] 단계 2: (라세미)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-시클로프로필-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0718] THF (20 mL) 중 N-이소프로필프로판-2-아민 (1.25 g, 12.33 mmol, 1.74 mL, 1.15 당량)의 용액에 Ar 하에 -70°C에서 n-BuLi (2.5 M, 4.50 mL, 1.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (2 mL) 중 화합물 9.1 (1.37 g, 10.72 mmol, 1 당량)을 Ar 하에 -70°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 화합물 35.1A (5 g, 10.72 mmol, 1 당량)를 Ar 하에 -70°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -70 내지 -20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl을 사용하여 pH = 7-8로 조정하였다. H₂O (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 50 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 35.1 (3.7 g, 6.57 mmol, 61.28% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0719] LCMS: 체류 시간: 0.98분, (M+H) = 548.1&550.1, 5-95AB_220&254_애질런트

[0720] 단계 3: (라세미체)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-시클로프로필아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0721] TFA (10 mL)를 DCM (20 mL) 중 화합물 35.1 (3.7 g, 6.75 mmol, 1 당량)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C

에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에 농축 건조시켰다. 조 물질을 메탄올 (10 mL)로 희석한 다음, 메탄올 중 암모니아 7 M (2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시키고, NaHCO₃ (50 mL)을 첨가하여 쉐킷하고, 에틸 아세테이트 (30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 35.2 (2.3 g, 4.82 mmol, 71.46% 수율)를 수득하였다.

[0722] LCMS: 체류 시간: 0.73분, (M+H) = 418.1&420.1, 5-95AB_220&254_애질런트

[0723] 단계 4: (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-시클로프로필아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0724] 화합물 35.2 (40 g, 95.64 mmol)를 SFC (칼럼: 페노메넥스-셀룰로스-2 (250 mm*50 mm, 10 um); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 55%-55%, 분)에 의해 정제하였다. 화합물 35.3 (11.5 g, 27.50 mmol, 28.75% 수율)을 수득하였다.

[0725] LCMS: 체류 시간: 0.81분, (M+H) = 418.0&420.0, 5-95AB_220&254_애질런트

[0726] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.35 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 - 7.10 (m, 5H), 5.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 0.70 - 0.59 (m, 1H), 0.54 - 0.45 (m, 1H), 0.39 (qd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 0.24 - 0.15 (m, 1H), 0.06 (qd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H)

[0727] 단계 5: (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 35B)의 제조에 대한 일반적 절차

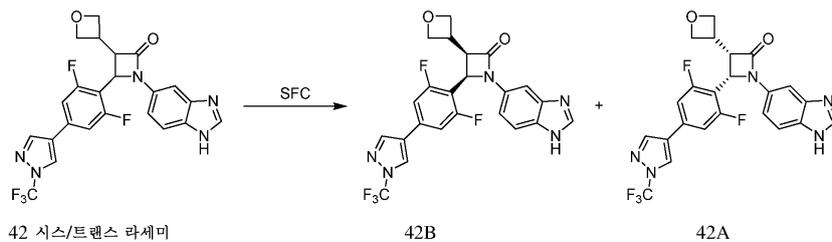
[0728] 화합물 35.3 (3.50 g, 8.37 mmol, 1 당량), 화합물 35.3A (2.30 g, 8.79 mmol, 1.05 당량), Pd-118 (1.09 g, 1.67 mmol, 0.2 당량), Na₂CO₃ (2.22 g, 20.92 mmol, 2.5 당량) 및 1,4-디옥산 (30 mL), H₂O (6 mL)를 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 95°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)의 첨가에 의해 쉐킷하고, EA (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 30 mL/분)에 의해 정제하고, 또 다른 배치 (0.57 당량)와 합하였다. 합한 생성물을 역상 HPLC (H₂O/MeCN 조건)에 의해 추가로 정제하였다. 화합물 35B (3.3 g, 6.82 mmol)를 수득하였다.

[0729] LCMS: 체류 시간: 0.758분, (M+H) = 474.1, 5-95AB_220&254_애질런트

[0730] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 - 12.25 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.83 - 7.07 (m, 5H), 5.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.24 - 0.14 (m, 1H), 0.11 - 0.02 (m, 1H).

[0731] 실시예 17: 화합물 42A 및 42B의 합성 (화합물 11과 유사한 절차를 사용함, 실시예 6 참조)

[0732] 반응식 17.



[0733] 42 시스/트랜스 라세미

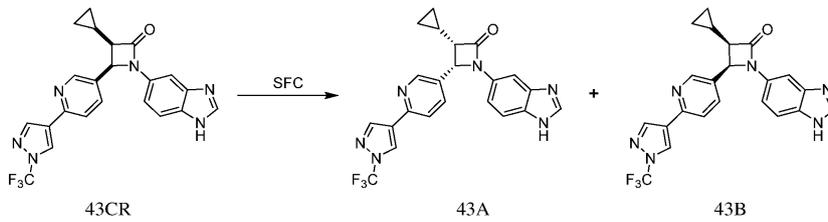
[0734] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-(옥세탄-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 42B) 및 (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-(옥세탄-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 42A)

[0735] 화합물 42B: SFC: 체류 시간: 2.033분. LCMS: 체류 시간: 0.656분, (M+H) = 490.1, 5-95AB_220&254_애질런트. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.32 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 - 7.04 (m, 5H), 5.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 1H).

[0736] 화합물 42A: SFC: 체류 시간: 2.865분. LCMS: 체류 시간: 0.661분, (M+H) = 490.1, 5-95AB_220&254_애질런트. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.86 - 11.76 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 - 7.47 (m, 3H), 7.41 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 1H).

[0737] 실시예 18: 화합물 43A 및 43B의 합성 (화합물 11과 유사한 절차를 사용함, 실시예 6 참조)

[0738] 반응식 18.



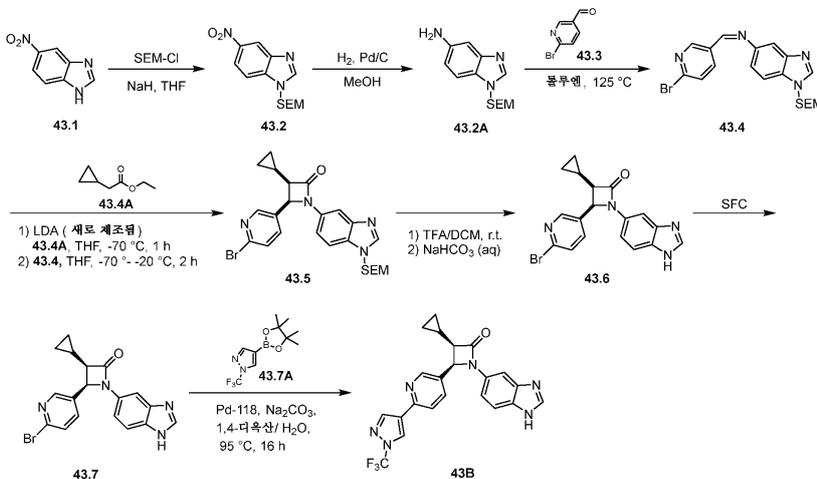
[0739] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아세트딘-2-온 (화합물 43A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아세트딘-2-온 (화합물 43B)

[0741] 화합물 43A: SFC: 체류 시간: 3.090분. LCMS: 체류 시간: 0.790분, (M+H) = 439.1, 5-95AB_220&254_애질런트. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.54 - 12.27 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.63 - 7.11 (m, 3H), 5.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 0.54 - 0.33 (m, 3H), 0.20 - 0.05 (m, 2H).

[0742] 화합물 43B: SFC: 체류 시간: 3.298분. LCMS: 체류 시간: 0.790분, (M+H) = 439.1, 5-95AB_220&254_애질런트. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 - 12.25 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.63 - 7.12 (m, 3H), 5.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 0.55 - 0.33 (m, 3H), 0.22 - 0.04 (m, 2H).

[0743] 실시예 18B: 화합물 43B의 합성

[0744] 반응식 18B.



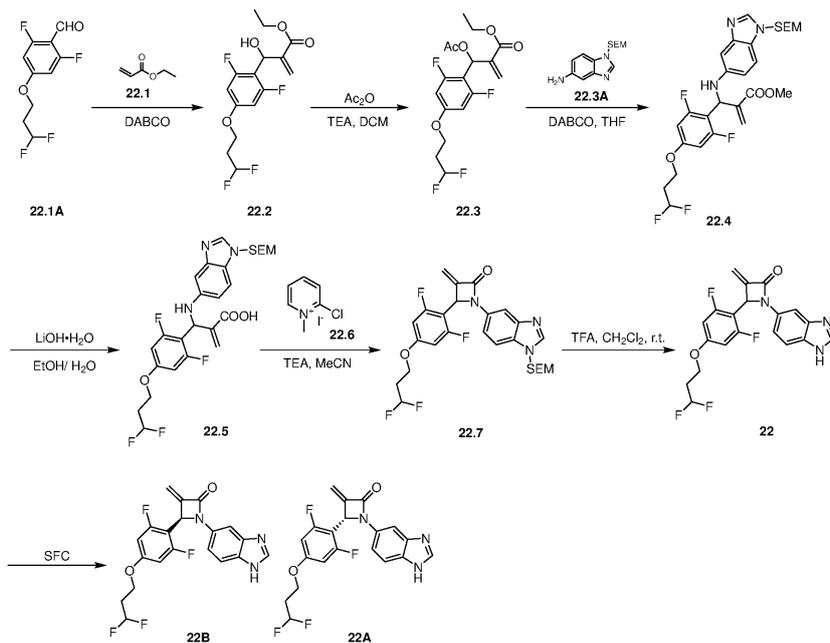
[0745] 단계 1: 5-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (화합물 43.2)의 제조에 대한 일반적

절차

- [0747] THF (500 mL) 중 화합물 43.1 (50 g, 306.50 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 SEM-Cl (62.34 g, 373.93 mmol, 66.18 mL, 1.22 당량)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. NaH (14.71 g, 367.80 mmol, 60% 순도, 1.2 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 혼합물의 다른 배치 (2 당량)와 합하였다. 합한 반응 혼합물을 0°C에서 물 (1.5 L)의 첨가에 의해 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (1 L)로 희석하고, 에틸 아세테이트 3 L (1 L * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (400 mL * 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 화합물 43.2 (235 g, 789.12 mmol, 85.82% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.
- [0748] LCMS: 체류 시간: 0.860분, (M+H) = 294.2, 5-95AB_220&254_에질런트.M
- [0749] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.76 - 8.68 (m, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 3.2, 8.9 Hz, 1H), 5.92 - 5.61 (m, 2H), 3.64 - 3.42 (m, 2H), 0.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.11 (d, J = 3.0 Hz, 9H).
- [0750] 단계 2: 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민의 제조에 대한 일반적 절차
- [0751] MeOH (500 mL) 중 화합물 43.2 (60 g, 204.50 mmol, 1 당량)의 용액에 Ar 분위기 하에 Pd/C (21.76 g, 20.45 mmol, 10% 순도, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고, H₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 25°C에서 H₂ (30 Psi) 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 혼합물의 다른 배치 (3 당량)와 합하였다. 합한 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 43.2A (200 g, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.
- [0752] H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.15 - 7.91 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 11.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.66 (m, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 5.46 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 0.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), -0.08 (d, J = 8.8 Hz, 9H)
- [0753] 단계 3: 1-(6-브로모피리딘-3-일)-N-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄이민의 제조에 대한 일반적 절차
- [0754] 톨루엔 (500 mL) 중 화합물 43.2A (50 g, 189.82 mmol, 1 당량)의 용액에 화합물 43.3 (35.35 g, 190.05 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 125°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1에서 1/1)에 의해 정제하여 화합물 43.4 (55 g, 127.49 mmol, 67.17% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.
- [0755] H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.87 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 4.5, 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 5.65 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.51 (dt, J = 3.1, 8.0 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.03 - -0.14 (m, 9H)
- [0756] 단계 4: (시스 및 라세미)-4-(6-브로모피리딘-3-일)-3-시클로프로필-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0757] THF (20 mL) 중 N-이소프로필프로판-2-아민 (1.35 g, 13.33 mmol, 1.88 mL, 1.15 당량)의 용액에 Ar 하에 -70°C에서 n-BuLi (2.5 M, 4.87 mL, 1.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (2 mL) 중 화합물 43.4A (1.49 g, 11.59 mmol, 1 당량)를 Ar 하에 -70°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 화합물 43.4 (5 g, 11.59 mmol, 1 당량)를 Ar 하에 -70°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 혼합물의 또 다른 배치 (1 당량)와 합하였다. 혼합물을 HCl (2N)을 사용하여 pH = 7-8로 조정하였다. H₂O (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0-80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 80 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 43.5 (10.5 g, 20.45 mmol, 88.21% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

- [0758] LCMS: 체류 시간: 0.921분, (M+H) = 514.9, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈
- [0759] 단계 5: (시스 및 라세미) -1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(6-브로모피리딘-3-일)-3-시클로프로필아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0760] DCM (30 mL) 중 화합물 43.5 (5 g, 9.74 mmol, 1 당량)의 용액에 TFA (14.09 g, 123.53 mmol, 9.15 mL, 12.69 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 혼합물의 또 다른 배치 (1 당량)와 합하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 수성 NaHCO₃ (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (50 mL)으로 희석하고, DCM (100 L*2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 80 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 43.6 (5.08 g, 13.26 mmol, 68.07% 수율)을 수득하였다.
- [0761] LCMS: 체류 시간: 2.907분, (M+H) = 385.0, 10-80CD_7min_220&254_애질런트
- [0762] 단계 6: (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(6-브로모피리딘-3-일)-3-시클로프로필아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0763] 화합물 43.6 (25 g, 65.23 mmol, 1 당량)을 SFC (칼럼: 페노메넥스-셀룰로스-2 (250 mm*50 mm, 10 um); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 55%-55%, 분)에 의해 정제하여 화합물 43.7 (6 g, 15.66 mmol, 24.00% 수율)을 수득하였다.
- [0764] LCMS: 체류 시간: 0.629분, (M+H) =385.0, 5-95AB_220&254_애질런트
- [0765] 단계 7: (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0766] H₂O (3 mL) 및 디옥산 (30 mL) 중 화합물 43.7 (3 g, 7.83 mmol, 1 당량), 화합물 43.7A (3.08 g, 11.74 mmol, 1.5 당량), Na₂CO₃ (1.66 g, 15.66 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 이어서, Pd-118 (765.28 mg, 1.17 mmol, 0.15 당량)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 95°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 혼합물의 또 다른 배치 (1 당량)와 합하였다. 반응 혼합물을 EA (60 mL)로 희석하고, EA (100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 60 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 43B (5.7 g, 13.00 mmol, 83.05% 수율)를 수득하였다.
- [0767] LCMS: 체류 시간: 0.810분, (M+H) = 439.8, 5-95AB_220&254_애질런트
- [0768] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온의 정제를 위한 일반적 절차
- [0769] 화합물 43B (3 g, 6.84 mmol)를 역상 HPLC 칼럼: 페노메넥스 C18 80*40 mm*3 um; (이동상: A: 물 (NH₃·H₂O) B: ACN; 구배 조건: 34% B에서 64% B; 유량: 80 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 43B (2.97 g, 6.77 mmol, 99.00% 수율)를 수득하였다.
- [0770] LCMS: 체류 시간: 0.742분, (M+H) = 439.0, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈
- [0771] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 - 12.23 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 1H), 0.53 - 0.45 (m, 1H), 0.44 - 0.35 (m, 2H), 0.19 - 0.05 (m, 2H).
- [0772] 실시예 19: 화합물 22A 및 22B의 합성

[0773] 반응식 19.



[0774]

[0775] 단계 1: (라세미)-에틸 2-((4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)(히드록시)메틸)아크릴레이트의 제조에 대한 일반적 절차

[0776] 화합물 22.1 (4.07 g, 40.65 mmol, 4.42 mL, 6 당량) 중 화합물 22.1A (1.6 g, 6.77 mmol, 1 당량)의 용액에 DABCO (379.98 mg, 3.39 mmol, 372.52 μ L, 0.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 120시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/DCM =0/1에서 1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 22.2 (1.5 g, 3.72 mmol, 54.84% 수율)를 녹색 오일로서 수득하였다.

[0777] LCMS: 체류 시간: 0.861분, (M+H-18) = 318.9, 5-95AB_1.5min_220&254

[0778] 단계 2: (라세미)-에틸 2-(아세톡시(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)메틸)아크릴레이트의 제조에 대한 일반적 절차

[0779] 화합물 22.2 (850 mg, 2.53 mmol, 1 당량)를 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. TEA (255.77 mg, 2.53 mmol, 351.82 μ L, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드 (595.25 mg, 7.58 mmol, 541.13 μ L, 3 당량)를 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/DCM =0/1에서 2/1)에 의해 정제하였다. 화합물 22.3 (650 mg, 1.62 mmol, 64.10% 수율)을 형광 녹색 오일로서 수득하였다.

[0780] LCMS: 체류 시간: 1.19분, (M+H-OAc) = 319.2, 10-80AB_2min_220&25

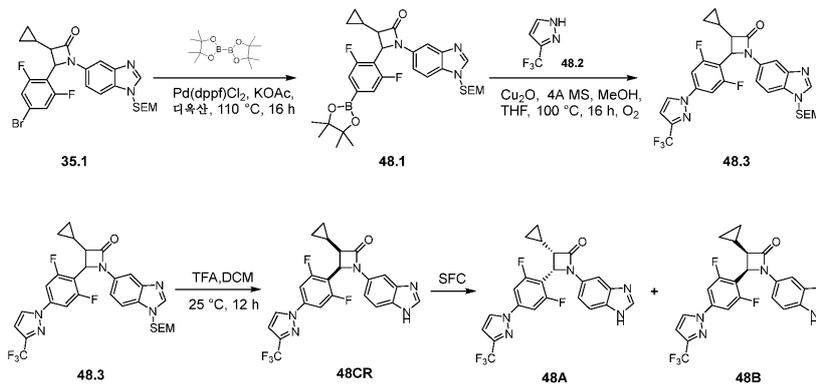
[0781] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.80 - 6.74 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.38 - 6.05 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 3H).

[0782] 단계 3: (라세미)-메틸 2-((4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)메틸)아크릴레이트의 제조에 대한 일반적 절차

[0783] THF (10 mL) 중 화합물 22.3 (650 mg, 1.72 mmol, 1 당량)의 용액에 DABCO (192.72 mg, 1.72 mmol, 188.95 μ L, 1 당량)를 첨가하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 22.3A (452.58 mg, 1.72 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1에서 1/2)에 의해 정제하였다. 화합물 22.4 (350 mg, 573.25 μ mol, 33.36% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

- [0784] LCMS: 체류 시간: 0.871분, (M+H) = 582.3, 5-95AB_220&254_애질런트.
- [0785] 단계 4: (라세미)-2-((4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)메틸)아크릴산의 제조에 대한 일반적 절차
- [0786] EtOH (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 화합물 22.4 (300 mg, 515.75 μmol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O (216.41 mg, 5.16 mmol, 10 당량)의 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 22.5 (520 mg, 조 물질, Li 염)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.
- [0787] 단계 5: (라세미)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸렌-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트산-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0788] 화합물 22.5 (300 mg, 519.42 μmol, 1 당량, Li 염), 화합물 22.6 (265.41 mg, 1.04 mmol, 2 당량), TEA (210.24 mg, 2.08 mmol, 289.19 μL, 4 당량) 및 CH₃CN (20 mL)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (30 mL)로 희석하고, EA (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물 22.7 (160 mg, 조 물질)을 수득하였다.
- [0789] LCMS: 체류 시간: 0.962분, (M+H) = 536.2, 5-95AB_220&254_애질런트
- [0790] 단계 6: (라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸렌아세트산-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0791] TFA (4.62 g, 40.52 mmol, 3 mL, 135.64 당량)를 화합물 22.7 (160 mg, 298.73 μmol, 1 당량) 및 DCM (6 mL)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에 농축 건조시켰다. 조 생성물을 메탄올 (5 mL)로 희석한 다음, 메탄올 (1 mL) 중 암모니아 (7 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축 건조시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 보스톤 프라임 C18 150*30 mm*5 μm; 이동상: [물 (NH₃·H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40%-70%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 22 (17.08 mg, 41.29 μmol, 13.82% 수율)를 수득하였다.
- [0792] LCMS: 체류 시간: 0.803분, (M+H)+ = 406.2, 5-95AB_220&254_애질런트.
- [0793] HPLC: 체류 시간: 3.59분, 10-80AB_8min.met
- [0794] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.54 - 12.35 (m, 1H), 8.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.36-6.03 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 2H)
- [0795] 단계 7: (R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸렌아세트산-2-온 (화합물 22B) 및 (S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸렌아세트산-2-온 (화합물 22A)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0796] 화합물 22 (16.10 mg)를 SFC (칼럼: 다이셀 키랄셀 OJ (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 15%-15%, 분)에 의해 정제하여 화합물 22A (6.8 mg, 16.51 μmol, 41.56% 수율) 및 화합물 22B (6.14 mg, 15.15 μmol, 38.13% 수율)를 수득하였다.
- [0797] 화합물 22A:
- [0798] SFC: 체류 시간: 2.781분.
- [0799] LCMS: 체류 시간: 0.802분, (M+H)+ = 406.1, 5-95AB_220&254_애질런트.
- [0800] HPLC: 체류 시간: 3.59분, 10 80AB_8min.met
- [0801] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.56 - 12.34 (m, 1H), 8.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.07 (m, 2H), 6.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.37 - 6.02 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 2H)

- [0802] 화합물 22B:
- [0803] SFC: 체류 시간: 3.072분.
- [0804] LCMS: 체류 시간: 0.802분, (M+H)⁺ = 406.1, 5-95AB_220&254_애질런트.
- [0805] HPLC: 체류 시간: 3.59분, 10-80AB_8min.met
- [0806] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.60 - 12.31 (m, 1H), 8.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.06 (m, 2H), 6.83 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 6.37 - 6.02 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 2H).
- [0807] 실시예 20. 화합물 48A 및 48B의 합성
- [0808] 반응식 20.

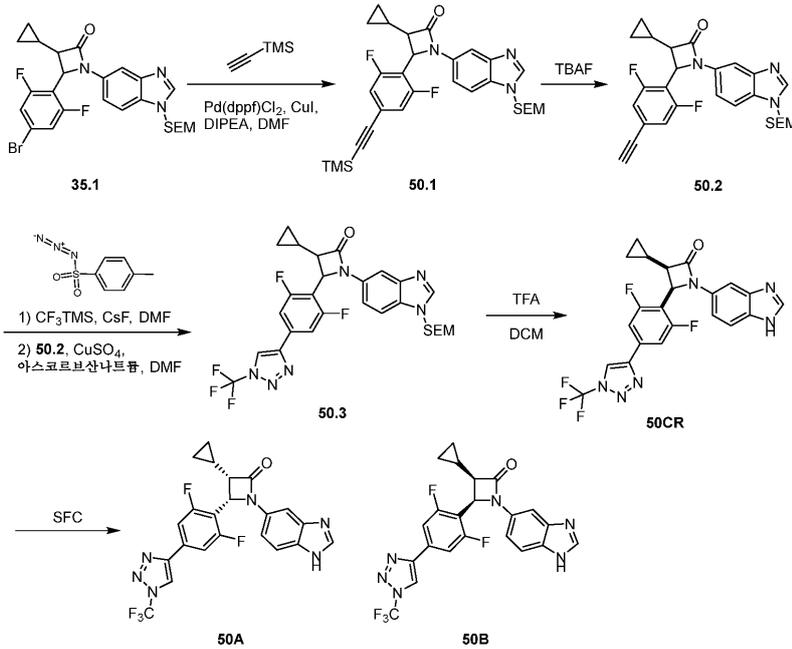


- [0809]
- [0810] 단계 1: (라세미)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0811] 디옥산 (10 mL) 중 화합물 35.1 (1 g, 1.82 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (925.95 mg, 3.65 mmol, 2 당량) 및 KOAc (536.79 mg, 5.47 mmol, 3 당량)의 용액에 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl₂ (133.40 mg, 182.32 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 48.1 (820 mg, 1.38 mmol, 75.52% 수율)을 수득하였다.
- [0812] LCMS: 체류 시간: 1.232분, (M+H) = 596.4, 10-80AB_2min_220&25
- [0813] 단계 2: (라세미)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0814] MeOH (2 mL) 및 THF (1 mL) 중 화합물 48.1 (100 mg, 167.91 μmol, 1 당량) 및 화합물 48.2 (34.27 mg, 251.86 μmol, 1.5 당량)의 용액에 O₂ 조건 (15 psi) 하에 Cu₂O (24.03 mg, 167.91 μmol, 17.16 μL, 1 당량) 및 4AMS (200 mg, 1.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 48.3 (80 mg, 조 물질)을 수득하였다.
- [0815] 단계 3: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0816] DCM (2 mL) 중 화합물 48.3 (80 mg, 132.53 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 NaHCO₃ (수성) 20 mL의 첨가에 의해 쉐킷하고, DCM (30 mL)으로 희석하고, DCM 90 mL (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC (칼럼: 페노메닉스 C18 80*40 mm*3 μm; 이동상: [물

(NH₃ · H₂O)-ACN]; B%: 46%-76%, 8분)에 의해 정제하였다. 화합물 48CR (20 mg, 42.25 μmol, 31.88% 수율)을 수득하였다.

- [0817] LCMS: 체류 시간: 1.005분, (M+H) = 474.2, 10-80AB_2min_220&25
- [0818] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.06 - 11.62 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 6.93 (m, 3H), 5.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 5.6, 9.4 Hz, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.56 - 0.37 (m, 2H), 0.28 - 0.03 (m, 2H)
- [0819] 단계 4: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 48A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 48B)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0820] 화합물 48CR (15 mg)을 SFC (칼럼: 페노메넥스-셀룰로스-2 (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃ · H₂O MEOH]; B%: 50%-50%, 분)에 의해 정제하였다. 화합물 48A (2 mg, 4.22 μmol, 13.33% 수율) 및 화합물 48B (1.91 mg, 4.03 μmol, 12.73% 수율)를 수득하였다.
- [0821] 화합물 48A:
- [0822] SFC: 체류 시간: 0.932분.
- [0823] LCMS: 체류 시간: 0.773분, (M+H) = 474.1, 5-95AB_220&254_애질런트.M
- [0824] HPLC: 체류 시간: 3.645분, 10-80AB_8min.met
- [0825] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.91 - 11.80 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.06 (m, 2H), 5.67 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 0.76 - 0.61 (m, 1H), 0.55 - 0.35 (m, 2H), 0.25 - 0.03 (m, 2H)
- [0826] 화합물 48B:
- [0827] SFC: 체류 시간: 3.031분.
- [0828] LCMS: 체류 시간: 0.774분, (M+H) = 474.0, 5-95AB_220&254_애질런트.M
- [0829] HPLC: 체류 시간: 3.644분, 10-80AB_8min.met
- [0830] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.73 - 11.92 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.05 (m, 2H), 5.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 0.73 - 0.61 (m, 1H), 0.55 - 0.35 (m, 2H), 0.28 - -0.06 (m, 2H).
- [0831] 실시예 21. 화합물 50A 및 50B의 합성

[0832] 반응식 21.



[0833]

[0834] 단계 1: (라세미체)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-((트리메틸실릴)에틸닐)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트미던-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0835] 화합물 35.1 (2 g, 3.65 mmol, 1 당량), 에틸닐(트리메틸)실란 (447.67 mg, 4.56 mmol, 631.41 μ L, 1.25 당량), DIPEA (706.90 mg, 5.47 mmol, 952.69 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 DMF (3 mL) 중에서 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. CuI (6.94 mg, 36.46 μ mol, 0.01 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (102.37 mg, 145.85 μ mol, 0.04 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 H₂O (40 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (40 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL*3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 25 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 50.1 (1.3 g, 1.83 mmol, 50.10% 수율)을 수득하였다.

[0836] LCMS: 체류 시간: 0.966분, (M+H) = 566.2, 5-95AB_1.5min_220&254 시마즈

[0837] 단계 2: (라세미)-3-시클로프로필-4-(4-에틸닐-2,6-디플루오로페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트미던-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0838] TBAF (1 M, 4.37 mL, 0.95 당량)를 화합물 50.1 (2.6 g, 4.60 mmol, 1 당량) 및 THF (30 mL)의 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaCl (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 45 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 50.2 (900 mg, 837.17 μ mol, 18.22% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0839] LCMS: 체류 시간: 2.462분, (M+H) = 494.1, 10-80CD_3min_220&254 시마즈

[0840] 1.3 (라세미체)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트미던-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0841] DMF (2 mL) 중 TMSCF₃ (230.45 mg, 1.62 mmol, 1.6 당량) 및 N-디아조-4-메틸-벤젠술폰아미드 (372.89 mg, 1.42 mmol, 1.4 당량)의 혼합물에 -60°C에서 DMF (15 mL) 중 CsF (246.19 mg, 1.62 mmol, 59.75 μ L, 1.6

당량)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 -60 - -30℃에서 4시간 동안 교반하였다. DMF (2 mL) 중 화합물 50.2 (500 mg, 1.01 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 이어서, H₂O (1 mL) 중 CuSO₄·5H₂O (75.87 mg, 303.88 μmol, 0.3 당량) 및 아스코르브산나트륨 (60.20 mg, 303.88 μmol, 0.3 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaCl (60 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EA (50 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 45 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 50.3 (300 mg, 264.48 μmol, 26.11% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0842] 단계 4: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0843] TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 27.22 당량)를 DCM (2 mL) 중 화합물 50.3 (300 mg, 496.16 μmol, 1 당량)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 NaHCO₃ (30 mL)으로 희석하고, EA (30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 20 mL/분) 및 정제용 HPLC (칼럼: 페노메닉스 C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: [물 (NH₃·H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40%-70%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 50CR (12 mg, 23.64 μmol, 4.76% 수율)을 수득하였다.

[0844] LCMS: 체류 시간: 0.857분, (M+H) = 475.1, 5-95AB_220&254_애질런트

[0845] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.34 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (br s, 1H), 5.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 5.8, 9.4 Hz, 1H), 0.78 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.24 - 0.15 (m, 1H), 0.13 - -0.03 (m, 1H)

[0846] 단계 5: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 50A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 50B)의 제조에 대한 일반적 절차

[0847] 화합물 50CR (12 mg, 25.30 μmol, 1 당량)을 SFC (칼럼: 페노메닉스-셀룰로스-2 (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH₃·H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, 분)에 의해 정제하였다. 화합물 50A (3.62 mg, 7.56 μmol, 29.90% 수율) 및 화합물 50B (3.12 mg, 6.33 μmol, 25.02% 수율)를 수득하였다.

[0848] 화합물 50A:

[0849] SFC: 체류 시간: 1.19분.

[0850] LCMS: 체류 시간: 0.854분, (M+H) = 475.1, 5-95AB_220&254_애질런트

[0851] HPLC: 체류 시간: 3.959분, 10-80AB_8min.lcm

[0852] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.49 - 12.26 (m, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.10 (m, 5H), 5.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.46 - 0.37 (m, 1H), 0.23 - 0.14 (m, 1H), 0.13 - 0.04 (m, 1H).

[0853] 화합물 50B:

[0854] SFC: 체류 시간: 2.343분.

[0855] LCMS: 체류 시간: 0.852분, (M+H) = 475.1, 5-95AB_220&254_애질런트

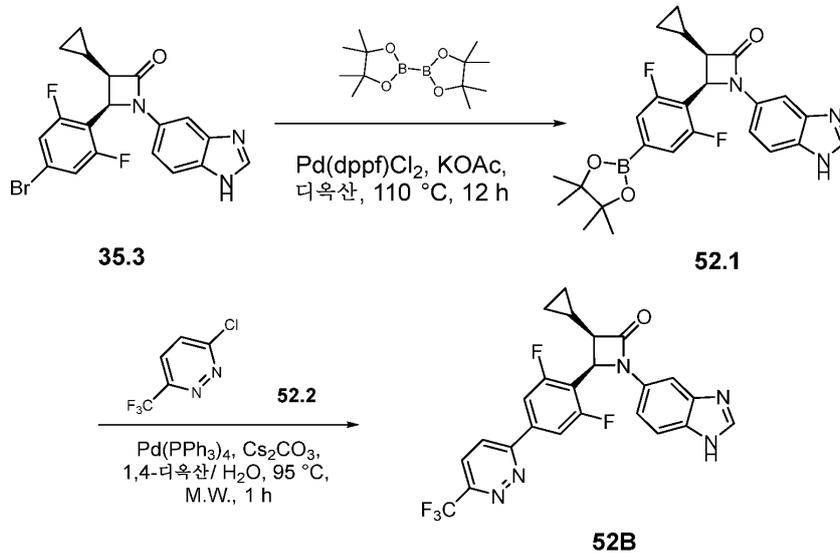
[0856] HPLC: 체류 시간: 3.946분, 10-80AB_8min.lcm

[0857] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 - 12.23 (m, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.10

(m, 5H), 5.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 0.77 - 0.64 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 1H), 0.23 - 0.15 (m, 1H), 0.13 - 0.04 (m, 1H).

[0858] 실시예 22. 화합물 52B의 합성

[0859] 반응식 22.



[0860]

[0861] 단계 1: (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0862] 디옥산 (40 mL) 중 화합물 35.3 (1.00 g, 2.39 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (3.04 g, 11.96 mmol, 5 당량) 및 KOAc (703.98 mg, 7.17 mmol, 3 당량)의 용액을 탈기하고, Ar로 3회 퍼징하고, Pd(dppf)Cl₂ (174.95 mg, 239.10 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 Ar 분위기 하에 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액, @ 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 화합물 52.1 (890 mg, 1.74 mmol, 72.63% 수율)을 수득하였다.

[0863] LCMS: 체류 시간: 0.759분, (M+H-82) = 384.1, 10-80AB_2min_220&25

[0864] 단계 2: (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 52B)의 제조에 대한 일반적 절차

[0865] 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.25 mL) 중 화합물 52.1 (70 mg, 0.150 mmol), 화합물 52.2 (27.46 mg, 0.150 mmol), Cs₂CO₃ (147.05 mg, 0.451 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (8.32 mg, 0.023 mmol)를 탈기시킨 다음, 95°C에서 마이크로웨이브 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0~100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액 @ 25 mL/분) 및 정제용 HPLC (칼럼: 보스톤 그린 ODS 150*30 mm*5 μm; 이동상: [물 (FA)-ACN]; B%: 28%-58%, 7분)에 의해 정제하였다. 화합물 52B (15.01 mg, 0.030 mmol)를 수득하였다.

[0866] SFC: 체류 시간: 2.215분.

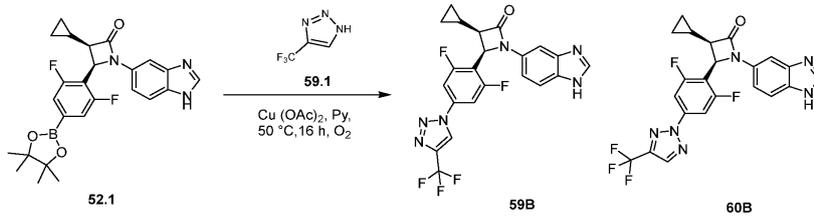
[0867] LCMS: 체류 시간: 0.984분, (M+H) = 486.1, 10-80AB_2min_220&25

[0868] HPLC: 체류 시간: 3.714분, 10-80AB_8min.met

[0869] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 -12.20 (m, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.10 (m, 2H), 8.10 - 7.90 (m, 1H), 7.70 - 7.10 (m, 3H), 5.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 1H), 0.60 - 0.40 (m, 2H), 0.30 - -0.05 (m, 2H).

[0870] 실시예 23. 화합물 59B 및 60B의 합성

[0871] 반응식 23.



[0872]

[0873] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 59B) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 60B)의 제조에 대한 일반적 절차

[0874] 피리딘 (2 mL) 중 화합물 52.1 (150 mg, 322.37 μmol, 1 당량) 및 화합물 59.1 (106.05 mg, 773.70 μmol, 2.4 당량)의 용액을 탈기하고, O₂로 3회 퍼징하고, Cu(OAc)₂ (58.55 mg, 322.37 μmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고, EA (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC (칼럼: 엑스티메이트 C18 150*40 mm*5 μm; 이동상: [물 (FA)-ACN]; B%: 15%-55%, 8분) 및 SFC에 의해 정제하였다. 화합물 59B (12.72 mg, 26.25 μmol, 24.91% 수율) 및 화합물 60B (25.76 mg, 49.39 μmol, 46.86% 수율)를 수득하였다.

[0875] 화합물 59B:

[0876] LCMS: 체류 시간: 0.945분, (M+H) = 475.1, 10-80AB_2min_220&25

[0877] HPLC: 체류 시간: 3.932분, 10-80AB_8min.met

[0878] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.95 - 12.25 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.77 - 6.85 (m, 6H), 5.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 0.76 - 0.62 (m, 1H), 0.58 - 0.37 (m, 2H), 0.29 - 0.03 (m, 2H).

[0879] 화합물 60B:

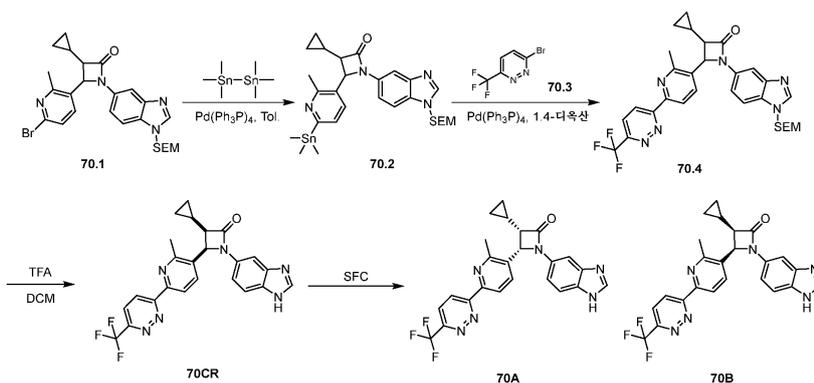
[0880] LCMS: 체류 시간: 1.001분, (M+H) = 475.1, 10-80AB_2min_220&25

[0881] HPLC: 체류 시간: 3.641분, 10-80AB_8min.met

[0882] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.04 - 12.10 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.61 - 6.90 (m, 6H), 5.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 0.76 - 0.63 (m, 1H), 0.56 - 0.37 (m, 2H), 0.29 - 0.02 (m, 2H).

[0883] 실시예 24. 화합물 70A 및 70B의 합성

[0884] 반응식 24.



[0885]

- [0886] 단계 1: (라세미체)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(트리메틸스탄닐)피리딘-3-일)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0887] 트리메틸 (트리메틸스탄닐)스탄난 (530 mg, 1.62 mmol, 335.44 μ L, 2.84 당량)을 톨루엔 (15 mL) 중 화합물 70.1 (300 mg, 568.69 μ mol, 1 당량), Pd(PPh₃)₄ (131.43 mg, 113.74 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100 ml 둥근 바닥 플라스크에서 N₂ 분위기 하에 115°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 수성 KF (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl 30 mL로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물 70.2 (450 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.
- [0888] 단계 2: (라세미체)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)피리딘-3-일)-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0889] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 화합물 70.3 (167.05 mg, 0.736 mmol) 및 화합물 70.2 (300 mg, 0.491 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (113.40 mg, 0.098 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NaCl (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 NaCl (10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 (0 - 80%)로 용리시키면서 정제하였다. 화합물 70.4 (150 mg, 0.162 mmol, 32.94%)를 수득하였다.
- [0890] LCMS: 체류 시간: 2.437분, (M+H) = 595.3, 10-80CD_3min_220&254
- [0891] 단계 3: (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차
- [0892] DCM (4 mL) 중 화합물 70.4 (150 mg, 0.252 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 수성 NaHCO₃ (20 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 보스톤 프라임 C18 150 x 30 mm x 5 μ m 칼럼 (용리액: 45%에서 75% (v/v) CH₃CN 및 H₂O, NH₃·H₂O/NH₄HCO₃ 함유)을 사용하여 정제하였다. 화합물 70CR (50 mg, 0.107 mmol, 42.46% 수율)을 수득하였다.
- [0893] LCMS: 체류 시간: 2.331분, (M+H) = 464.9, 10-80AB_7min_220&254
- [0894] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.53 - 12.28 (m, 1H), 8.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 2H), 8.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.14 (m, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 0.43 - 0.31 (m, 3H), 0.29 - 0.11 (m, 2H)
- [0895] 단계 4: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 70A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 70B)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0896] 화합물 70CR (50 mg, 0.108 mmol)을 SFC (다이셀 키랄팩 IC 250 mm x 30 mm, 10 μ m; 등용매 용리: EtOH (0.1%의 25% 수성 NH₃ 함유): 초임계 CO₂, 45%: 55%에서 55%: 45% (v/v))에 의해 정제하였다. 화합물 70A (15.02 mg, 0.032 mmol, 29.51%) 및 화합물 70B (13.23 mg, 0.028 mmol, 26.39%)를 수득하였다.
- [0897] 화합물 70A:
- [0898] SFC: 체류 시간: 1.543분.
- [0899] LCMS: 체류 시간: 0.785분, (M+H) = 465.3, 5-95AB_220&254_애질런트.M
- [0900] HPLC: 체류 시간: 3.565분, 10-80AB_8min.met
- [0901] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.40 - 11.98 (m, 1H), 8.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.45 -

7.11 (m, 1H), 5.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.48 - 0.32 (m, 3H), 0.31 - 0.15 (m, 2H).

[0902] 화합물 70B:

[0903] SFC: 체류 시간: 2.141분.

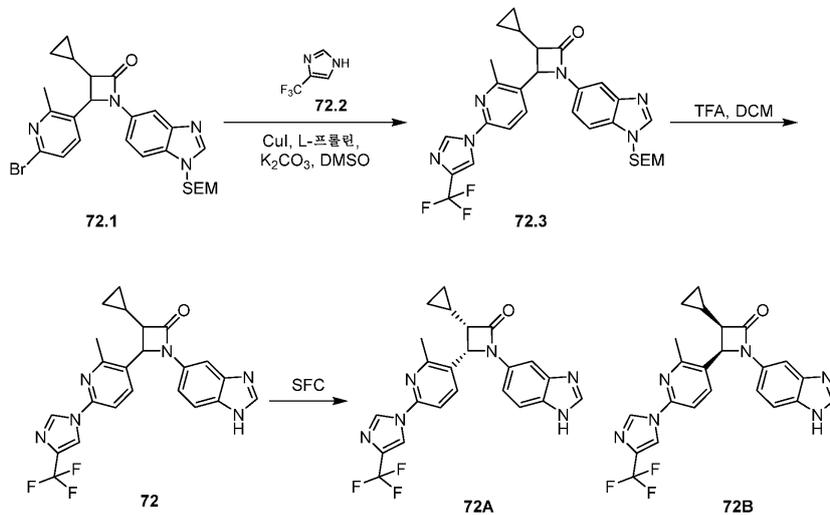
[0904] LCMS: 체류 시간: 0.785분, (M+H) = 465.3, 5-95AB_220&254_애질런트.M

[0905] HPLC: 체류 시간: 3.550분, 10-80AB_8min.met

[0906] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.39 - 12.02 (m, 1H), 8.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.13 (m, 1H), 5.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.48 - 0.32 (m, 3H), 0.31 - 0.14 (m, 2H).

[0907] 실시예 25. 화합물 72A 및 72B의 합성

[0908] 반응식 25.



[0909]

[0910] 단계 1: (라세미체)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0911] DMSO (10 mL) 중 화합물 72.1 (250 mg, 0.474 mmol), 화합물 72.2 (386.93 mg, 2.843 mmol), K₂CO₃ (117.89 mg, 0.853 mmol) 및 L-프롤린 (10.82 mg, 0.095 mmol)을 탈기하고, N₂로 3회 퍼징한 다음, CuI (108.30 mg, 0.569 mmol)를 혼합물에 넣었다. 밀봉된 튜브를 100°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브 하에 N₂ 조건으로 가열 하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 염수 (15 mL*3)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물 72.3 (350 mg)을 수득하였다.

[0912] 단계 2: (라세미체)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온의 제조에 대한 일반적 절차

[0913] DCM (10 mL) 중 화합물 72.3 (350 mg, 0.601 mmol)의 용액에 TFA (5 mL, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 수성 NaHCO₃ (20 mL)의 첨가에 의해 쉐킷하고, DCM (30 mL)으로 희석하고, DCM (20 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0914] 잔류물을 정제용 -HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 72 (40 mg, 0.088 mmol, 14.57%)를 수득하였다.

[0915] LCMS: 체류 시간: 0.813분, (M+H) = 453.1, 5-95AB_220&254 애질런트

[0916] 단계 3: (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다

졸-1-일)피리딘-3-일)아세트딘-2-온 (화합물 72A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)아세트딘-2-온 (화합물 72B)의 제조에 대한 일반적 절차

[0917] 화합물 72 (30 mg, 0.066 mmol)를 SFC에 의해 정제하였다. 화합물 72A (15.27 mg, 0.034 mmol, 50.68% 수율) 및 화합물 72B (13.7 mg, 0.030 mmol, 45.67% 수율)를 수득하였다.

[0918] 화합물 72A:

[0919] SFC: 체류 시간: 1.256분.

[0920] LCMS: 체류 시간: 0.770분, (M+H) = 453.3, 5-95AB_220&254_애질런트

[0921] HPLC: 체류 시간: 3.431분, 10-80AB_8min.met

[0922] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.49 - 12.30 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 3H), 0.27 - 0.12 (m, 2H).

[0923] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6)(t=75) δ = 12.30 - 12.10 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 1H), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 3H), 0.30 - 0.17 (m, 2H).

[0924] 화합물 72B:

[0925] SFC: 체류 시간: 2.405분.

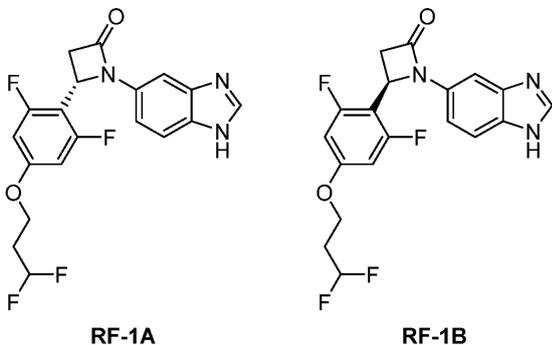
[0926] LCMS: 체류 시간: 0.771분, (M+H) = 453.3, 5-95AB_220&254_애질런트

[0927] HPLC: 체류 시간: 3.435분, 10-80AB_8min.met

[0928] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.48 - 12.27 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 - 7.20 (m, 5H), 5.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 0.39 - 0.31 (m, 3H), 0.26 - 0.14 (m, 2H).

[0929] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6)(t=75) δ = 12.35 - 11.98 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 1H), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 0.44 - 0.33 (m, 3H), 0.30 - 0.17 (m, 2H).

[0930] 실시예 26. 화합물 RF-1A 및 RF-1B의 합성



[0931] (S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)아세트딘-2-온 (화합물 RF-1A) 및 (R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)아세트딘-2-온 (화합물 RF-1B)을 화합물 2에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 HNMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[0933] 화합물 RF-1A:

[0934] LCMS: 체류 시간: 0.789분, (M+H) = 394.1, 5-95AB_1.5min_220&254 시마즈

[0935] HPLC: 체류 시간: 3.26분, 10-80AB_8min.met

[0936] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.41 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.37 - 6.01 (m, 1H), 5.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 5.8, 14.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 2.0, 14.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H).

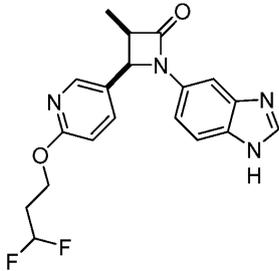
[0937] 화합물 RF-1B:

[0938] LCMS: 체류 시간: 0.792분, (M+H) = 394.0, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈

[0939] HPLC: 체류 시간: 3.24분, 10-80AB_8min.met

[0940] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.52 - 12.27 (m, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.38 - 6.01 (m, 1H), 5.45 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 5.4, 14.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 1.8, 14.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 2H).

[0941] 실시예 27. 화합물 23CR의 합성



[0942]

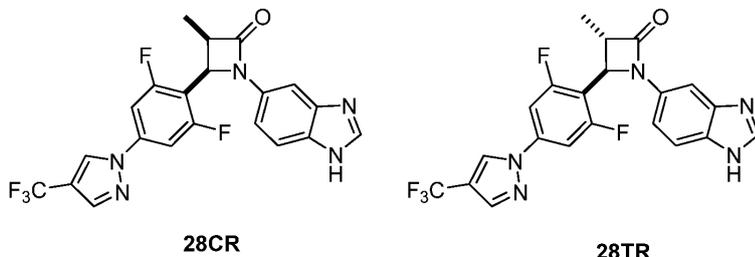
[0943] (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(6-(3,3-디플루오로프로폭시)피리딘-3-일)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 23CR)을 화합물 18에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[0944] LCMS: 체류 시간: 0.753분, (M+H) = 373.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[0945] HPLC: 체류 시간: 3.07분, 10-80AB_8min.met

[0946] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 - 12.26 (m, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.63-7.06 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 - 6.03 (m, 1H), 5.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 0.81 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

[0947] 실시예 28. 화합물 28CR 및 28TR의 합성



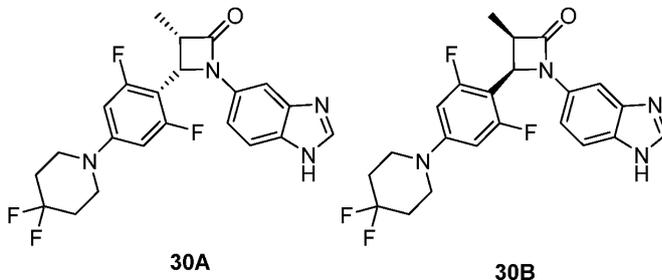
[0948]

[0949] (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 28CR) 및 (트랜스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 28TR)을 화합물 48에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 HNMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

- [0950] 화합물 28CR:
- [0951] LCMS: 체류 시간: 4.057분, (M+H) = 448.1, 10-80CD_7 min_220&254_시마즈
- [0952] HPLC: 체류 시간: 3.949분, 10-80AB_8min.lcm
- [0953] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.54 - 12.24 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 - 8.06 (m, 1H), 7.98 - 6.98 (m, 5H), 5.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.8 Hz, 3H).

- [0954] 화합물 28TR:
- [0955] LCMS: 체류 시간: 0.797분, (M+H) = 448.0, 5-95AB_1.5min_220&254
- [0956] HPLC: 체류 시간: 4.04분, 10-80AB_8min.lcm
- [0957] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.50 - 12.31 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.61 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.00 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

- [0958] 실시예 29. 화합물 30A 및 30B의 합성

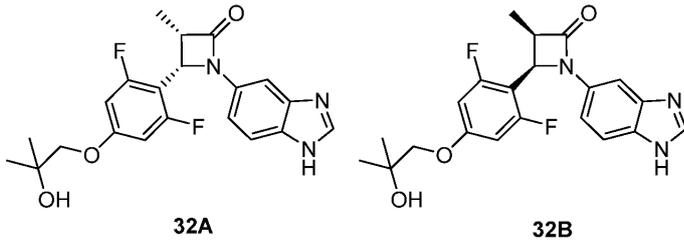


- [0959]
- [0960] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 30A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아제티딘-2-온 (화합물 30B)을 화합물 48에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 HNMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

- [0961] 화합물 30A:
- [0962] SFC: 체류 시간: 1.736분.
- [0963] LCMS: 체류 시간: 0.935분, (M+H) = 433.2, 10-80AB_2min_애질런트
- [0964] HPLC: 체류 시간: 3.709분, 10-80AB_8min.lcm
- [0965] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.50 - 12.25 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.59 - 7.04 (m, 5H), 5.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 2.55 - 2.54 (m, 3H), 2.10 - 1.88 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

- [0966] 화합물 30B:
- [0967] SFC: 체류 시간: 3.764분.
- [0968] LCMS: 체류 시간: 0.935분, (M+H) = 433.2, 10-80AB_2min_애질런트
- [0969] HPLC: 체류 시간: 3.713분, 10-80AB_8min.lcm
- [0970] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.51 - 12.24 (m, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 6.94 (m, 5H), 5.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0971] 실시예 30. 화합물 32A 및 32B의 합성



[0972]

[0973] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-메틸아세트아미도-2-온 (화합물 32A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)-3-메틸아세트아미도-2-온 (화합물 32B)을 화합물 18에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[0974]

화합물 32A:

[0975]

SFC: 체류 시간: 3.716분.

[0976]

LCMS: 체류 시간: 0.770분, (M+H) = 402.1, 5-95AB_1.5min_220&254

[0977]

HPLC: 체류 시간: 2.955분, 10-80AB_8min.1cm

[0978]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.50 - 12.25 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.60 (m, 2H), 5.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.00 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[0979]

화합물 32B:

[0980]

SFC: 체류 시간: 4.269분.

[0981]

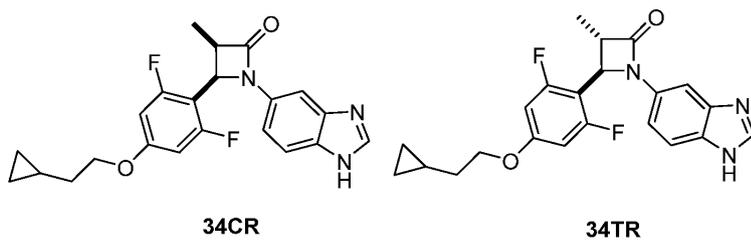
LCMS: 체류 시간: 0.763분, (M+H) = 402.1, 5-95AB_1.5min_220&254_ 시마즈

[0982]

HPLC: 체류 시간: 2.952분, 10-80AB_8min.1cm

[0983]

실시예 31. 화합물 34CR 및 34TR의 합성



[0984]

[0985] (시스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(2-시클로프로필에톡시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아세트아미도-2-온 (화합물 34CR) 및 (트랜스 및 라세미)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(2-시클로프로필에톡시)-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸아세트아미도-2-온 (화합물 34TR)을 화합물 18에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[0986]

화합물 34CR:

[0987]

LCMS: 체류 시간: 0.753분, (M+H) = 398.0, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈

[0988]

HPLC: 체류 시간: 4.19분, 10-80AB_8min.met

[0989]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 - 12.24 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.03 (m, 2H), 6.95 - 6.58 (m, 2H), 5.58 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 1H),

1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87 - 0.68 (m, 1H), 0.47 - 0.35 (m, 2H), 0.16 - 0.02 (m, 2H).

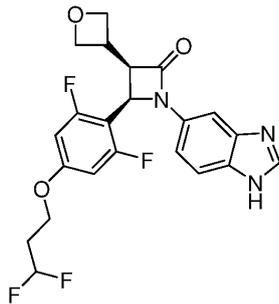
[0990] 화합물 34TR:

[0991] LCMS: 체류 시간: 0.761분, (M+H) = 398.1, 5-95AB_1.5min_220&254_시마즈

[0992] HPLC: 체류 시간: 4.22분, 10-80AB_8min.met

[0993] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.61 - 12.19 (m, 1H), 8.24 - 8.05 (m, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.01 (m, 2H), 6.85 - 6.68 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 0.85 - 0.70 (m, 1H), 0.47 - 0.29 (m, 2H), 0.15 - -0.05 (m, 2H).

[0994] 실시예 32. 화합물 44B의 합성



44B

[0995]

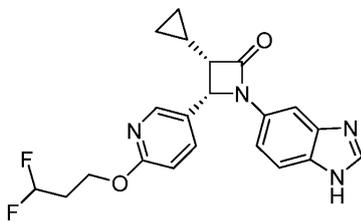
[0996] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-3-(옥세탄-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 44B)을 화합물 18에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[0997] LCMS: 체류 시간: 0.838분, (M+H) = 450.2, 10-80AB_2min_애질런트

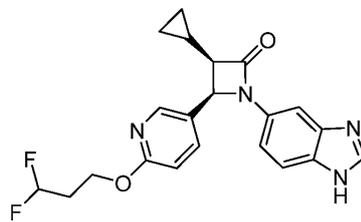
[0998] HPLC: 체류 시간: 6.92분, 0-30AB_8min.met

[0999] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.48 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.80 (br s, 2H), 6.40 - 6.03 (m, 1H), 5.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).

[1000] 실시예 33. 화합물 45A 및 45B의 합성



45A



45B

[1001]

[1002] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(6-(3,3-디플루오로프로폭시)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 45A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(6-(3,3-디플루오로프로폭시)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 45B)을 화합물 18에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1003] 화합물 45A:

[1004] LCMS: 체류 시간: 0.790분, (M+H) = 399.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[1005] HPLC: 체류 시간: 3.41분, 10-80AB_8min.met

[1006] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.51 - 12.28 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.06 (m, 1H), 5.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 0.52 - 0.32 (m, 3H), 0.16 - 0.07 (m, 2H).

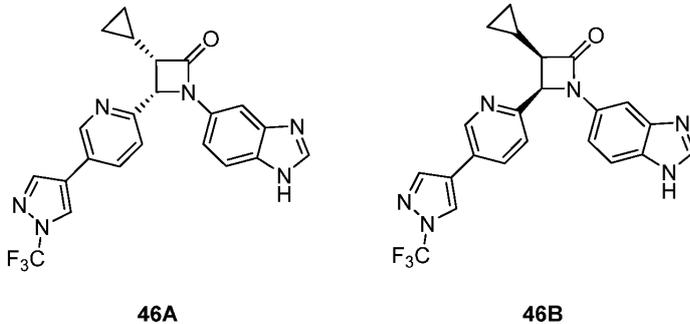
[1007] 화합물 45B:

[1008] LCMS: 체류 시간: 0.792분, (M+H) = 399.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[1009] HPLC: 체류 시간: 3.41분, 10-80AB_8min.met

[1010] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.54 - 12.25 (m, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.39 - 6.05 (m, 1H), 5.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 0.51 - 0.33 (m, 3H), 0.17 - 0.08 (m, 2H).

[1011] 실시예 34. 화합물 46A 및 46B의 합성



[1012]

[1013] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(5-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)아세트딘-2-온 (화합물 46A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(5-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)아세트딘-2-온 (화합물 46B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ^1H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1014] 화합물 46A:

[1015] LCMS: 체류 시간: 0.791분, (M+H) = 439.2, 5-95AB_1.5min_220&254

[1016] HPLC: 체류 시간: 2.736분, 10-80AB_4min.lcm

[1017] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.62 - 11.56 (m, 1H), 9.00 - 8.94 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.18 - 0.04 (m, 2H).

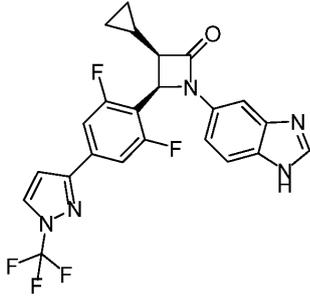
[1018] 화합물 46B:

[1019] LCMS: 체류 시간: 0.792분, (M+H) = 439.1, 5-95AB_1.5min_220&254

[1020] HPLC: 체류 시간: 2.728분, 10-80AB_4min.lcm

[1021] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.42 - 11.71 (m, 1H), 8.99 - 8.94 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 0.63 - 0.53 (m, 1H), 0.40 - 0.33 (m, 2H), 0.17 - 0.04 (m, 2H).

[1022] 실시예 35. 화합물 47B의 합성



[1023]

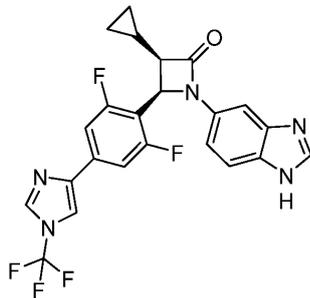
[1024] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아세트미딘-2-온 (화합물 47B)을 화합물 35B에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1025] LCMS: 체류 시간: 0.817분, (M+H) = 474.2, 5-95AB_1.5min_220&254

[1026] HPLC: 체류 시간: 4.120분, 10-80AB_4min.lcm

[1027] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.73 - 12.33 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 0.74 - 0.61 (m, 1H), 0.54 - 0.36 (m, 2H), 0.25 - -0.01 (m, 2H).

[1028] 실시예 36. 화합물 49B의 합성



[1029]

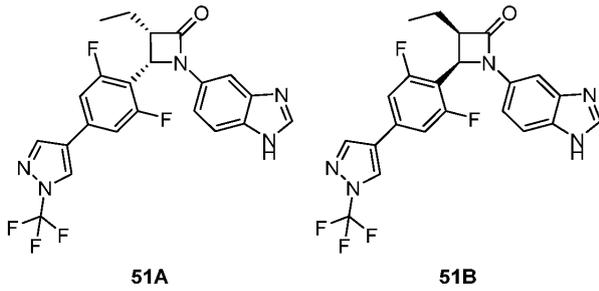
[1030] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)아세트미딘-2-온 (화합물 49B)을 화합물 35B에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1031] LCMS: 체류 시간: 0.749분, (M+H) = 474.1, 5-95AB_1.5min_220&254

[1032] HPLC: 체류 시간: 3.363분, 10-80AB_8min.lcm

[1033] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.22 - 12.44 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 5.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 0.74 - 0.60 (m, 1H), 0.56 - 0.36 (m, 2H), 0.24 - 0.01 (m, 2H).

[1034] 실시예 37. 화합물 51A 및 51B의 합성



[1035]

[1036] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-에틸아세트아미드-2-온 (화합물 51A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-에틸아세트아미드-2-온 화합물 51B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1037] 화합물 51A:

[1038] SFC: 체류 시간: 4.532분.

[1039] LCMS: 체류 시간: 1.967분, (M+H) = 462.1, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1040] HPLC: 체류 시간: 3.967분, 10-80AB_8min.met

[1041] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.86 - 11.91 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1042] 화합물 51B:

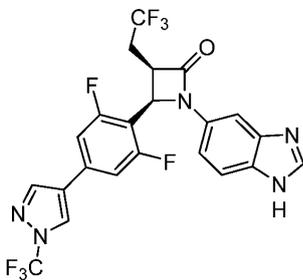
[1043] SFC: 체류 시간: 5.448분.

[1044] LCMS: 체류 시간: 1.967분, (M+H) = 462.1, 10-80CD_3min_220&254 애질런트

[1045] HPLC: 체류 시간: 3.970분, 10-80AB_8min.met

[1046] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.78 - 11.97 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.00 (m, 1H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.65 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.41 - 1.27 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

[1047] 실시예 38. 화합물 54B의 합성



[1048]

[1049] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2,6-디플루오로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드-2-온 (화합물 54B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

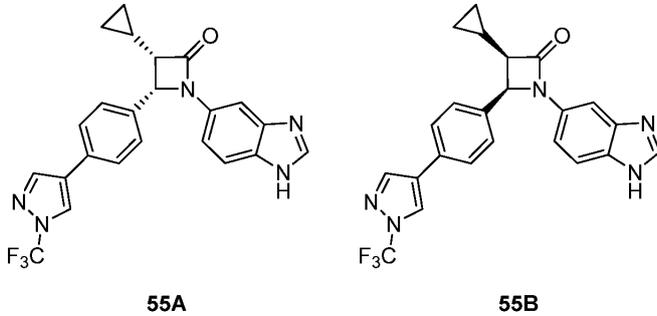
[1050] SFC: 체류 시간: 2.987분.

[1051] LCMS: 체류 시간: 0.963분, (M+H) = 516.0, 10-80AB_2min_애질런트.M

[1052] HPLC: 체류 시간: 4.014분, 10-80AB_8min.met

[1053] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.58 - 12.26 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.06 (m, 1H), 5.90 - 5.79 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H).

[1054] 실시예 39. 화합물 55A 및 55B의 합성



[1055]

[1056] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트티딘-2-온 (화합물 55A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트티딘-2-온 (화합물 55B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ^1H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1057] 화합물 55A:

[1058] SFC: 체류 시간: 3.890분.

[1059] LCMS: 체류 시간: 1.936분, (M+H) = 438.1, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1060] HPLC: 체류 시간: 3.809분, 10-80AB_8min.met

[1061] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) (t=75) δ = 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 5.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 1H), 0.52 - 0.44 (m, 1H), 0.43 - 0.36 (m, 2H), 0.20 - 0.08 (m, 2H).

[1062] 화합물 55B:

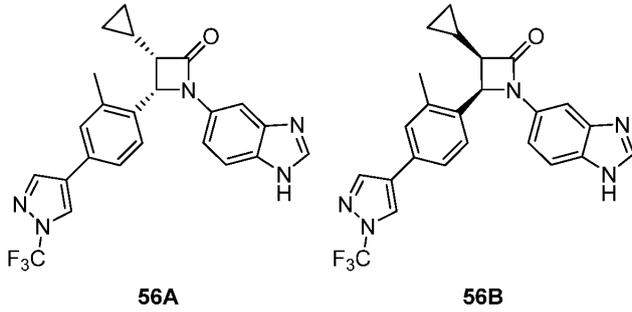
[1063] SFC: 체류 시간: 4.394분.

[1064] LCMS: 체류 시간: 1.939분, (M+H) = 438.2, 10-80CD_3min_220&254 애질런트

[1065] HPLC: 체류 시간: 3.805분, 10-80AB_8min.met

[1066] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) (t=75) δ = 12.41 - 11.92 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 5.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 0.53 - 0.44 (m, 1H), 0.44 - 0.35 (m, 2H), 0.21 - 0.07 (m, 2H).

[1067] 실시예 40. 화합물 56A 및 56B의 합성



[1068]

[1069] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 56A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 56B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1070]

화합물 56A:

[1071]

SFC: 체류 시간: 4.639분.

[1072]

LCMS: 체류 시간: 1.990분, (M+H) = 452.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1073]

HPLC: 체류 시간: 3.981분, 10-80AB_8min.met

[1074]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.83 - 11.89 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 3H), 0.22 - 0.07 (m, 2H).

[1075]

화합물 56B:

[1076]

SFC: 체류 시간: 4.902분.

[1077]

LCMS: 체류 시간: 1.989분, (M+H) = 452.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1078]

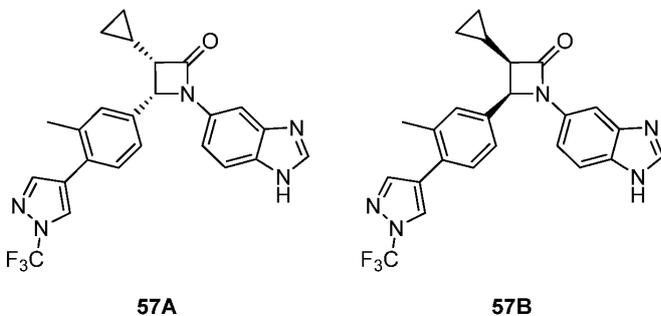
HPLC: 체류 시간: 4.004분, 10-80AB_8min.met

[1079]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.57 - 12.22 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.39 - 0.29 (m, 3H), 0.22 - 0.07 (m, 2H).

[1080]

실시예 41. 화합물 57A 및 57B의 합성



[1081]

[1082] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(3-메틸-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 57A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(3-메틸-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 57B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로

하에 합성하였으며, 이를 ^1H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

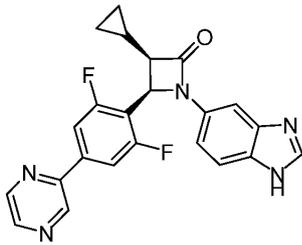
- [1083] 화합물 57A:
 [1084] SFC: 체류 시간: 3.607분.
 [1085] LCMS: 체류 시간: 0.840분, (M+H) = 452.2, 5-95AB_220&254_애질런트
 [1086] HPLC: 체류 시간: 3.932분, 10-80AB_8min.met

[1087] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.49 - 12.26 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.61 - 7.12 (m, 6H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.52 - 0.34 (m, 3H), 0.16 - 0.05 (m, 2H).

- [1088] 화합물 57B:
 [1089] SFC: 체류 시간: 4.126분.
 [1090] LCMS: 체류 시간: 0.839분, (M+H) = 452.2, 5-95AB_220&254_애질런트
 [1091] HPLC: 체류 시간: 3.935분, 10-80AB_8min.met

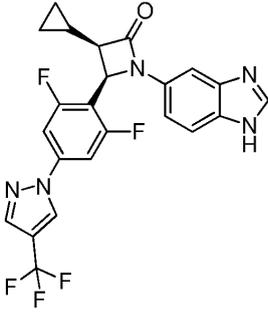
[1092] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.50 - 12.25 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.61 - 7.11 (m, 6H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.52 - 0.33 (m, 3H), 0.17 - 0.06 (m, 2H).

- [1093] 실시예 42. 화합물 53B의 합성



- [1094]
 [1095] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(피라진-2-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 53B)을 화합물 52B에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ^1H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.
 [1096] SFC: 체류 시간: 5.510분.
 [1097] LCMS: 체류 시간: 0.661분, (M+H) = 418.2, 5-95AB_220&254_애질
 [1098] HPLC: 체류 시간: 3.220분, 10-80AB_8min.lcm
 [1099] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.86 - 11.83 (m, 1H), 9.36 - 9.35 (m, 1H), 8.75 - 8.73 (m, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 - 7.77 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 5.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 0.71 (s, 1H), 0.54 - 0.36 (m, 2H), 0.24 - 0.03 (m, 2H).

[1100] 실시예 43. 화합물 58B의 합성



[1101]

[1102] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 58B)을 화합물 59에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

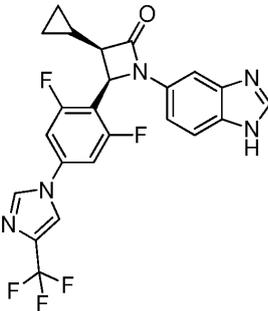
[1103] SFC: 체류 시간: 1.263분.

[1104] LCMS: 체류 시간: 2.019분, (M+H) = 474.1, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1105] HPLC: 체류 시간: 4.145분, 10-80AB_8min.lcm

[1106] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.77 - 12.08 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 - 8.04 (m, 1H), 7.96 - 7.38 (m, 4H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 5.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 1H), 0.57 - 0.37 (m, 2H), 0.26 - 0.03 (m, 2H).

[1107] 실시예 44. 화합물 61B의 합성



[1108]

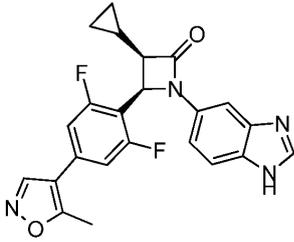
[1109] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 61B)을 화합물 59에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1110] LCMS: 체류 시간: 0.700분, (M+H) = 474.0, 5-95AB_1.5min_220&254 시마즈

[1111] HPLC: 체류 시간: 2.961분, 10-80AB_8min.lcm

[1112] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.60 - 12.19 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 - 7.01 (m, 5H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 0.76 - 0.62 (m, 1H), 0.57 - 0.38 (m, 2H), 0.27 - -0.04 (m, 2H).

[1113] 실시예 45. 화합물 63B의 합성



[1114]

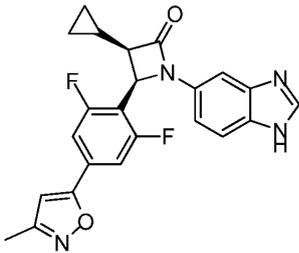
[1115] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(5-메틸이속사졸-4-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 63B)을 화합물 52B에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ^1H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1116] LCMS: 체류 시간: 0.796분, (M+H) = 421.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[1117] HPLC: 체류 시간: 3.413분, 10-80AB_8min.1cm.

[1118] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.48 - 12.11 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.61 - 6.96 (m, 6H), 5.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 0.66 - 0.56 (m, 1H), 0.48 - 0.28 (m, 2H), 0.16 - -0.05 (m, 2H).

[1119] 실시예 46. 화합물 62B의 합성



[1120]

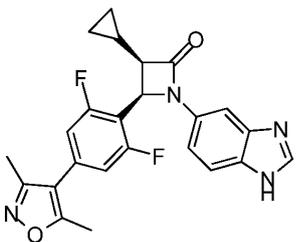
[1121] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(3-메틸이속사졸-5-일)페닐)아세트딘-2-온 (화합물 62B)을 화합물 52B에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ^1H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1122] LCMS: 체류 시간: 0.800분, (M+H) = 421.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[1123] HPLC: 체류 시간: 3.495분, 10-80AB_8min.1cm

[1124] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.55 - 12.10 (m, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.87 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.74 - 0.60 (m, 1H), 0.56 - 0.34 (m, 2H), 0.23 - 0.00 (m, 2H).

[1125] 실시예 47. 화합물 64B의 합성



[1126]

[1127] (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2,6-디플루오로페

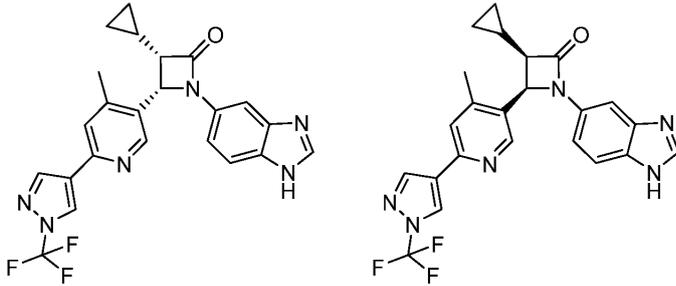
닐)아제티딘-2-온 (화합물 64B)을 화합물 52B에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1128] LCMS: 체류 시간: 0.894분, (M+H) = 435.1, 10-80AB_2min_220&25

[1129] HPLC: 체류 시간: 3.478분, 10-80AB_8min.lcm

[1130] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.64 - 12.14 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.06 (m, 3H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.75 - 0.63 (m, 1H), 0.56 - 0.37 (m, 2H), 0.26 - 0.02 (m, 2H).

[1131] 실시예 48. 화합물 66A 및 66B의 합성



66A

66B

[1132]

[1133] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-메틸-6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 66A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-메틸-6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 66B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1134] 화합물 66A:

[1135] SFC: 체류 시간: 3.979분.

[1136] LCMS: 체류 시간: 0.921분, (M+H) = 453.1, 10-80AB_2min_220&25

[1137] HPLC: 체류 시간: 3.008분, 10-80AB_8min.lcm

[1138] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.36 - 12.03 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.10 (m, 3H), 5.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 0.52 - 0.31 (m, 3H), 0.29 - 0.14 (m, 2H).

[1139] 화합물 66B:

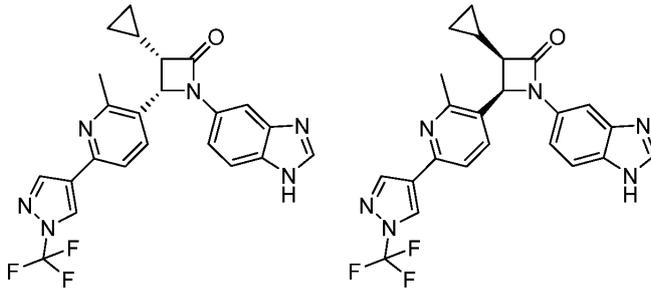
[1140] SFC: 체류 시간: 4.688분.

[1141] LCMS: 체류 시간: 0.923분, (M+H) = 453.1, 10-80AB_2min_220&25

[1142] HPLC: 체류 시간: 3.017분, 10-80AB_8min.lcm

[1143] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.58 - 12.28 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.66 - 7.11 (m, 3H), 5.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 0.46 - 0.28 (m, 3H), 0.27 - 0.11 (m, 2H).

[1144] 실시예 49. 화합물 68A 및 68B의 합성



68A

68B

[1145]

[1146] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아세트미딘-2-온 (화합물 68A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)아세트미딘-2-온 (화합물 68B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1147] 화합물 68A:

[1148] SFC: 체류 시간: 1.930분.

[1149] LCMS: 체류 시간: 1.816분, (M+H) = 453.1, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1150] HPLC: 체류 시간: 3.124분, 10-80AB_8min.lcm

[1151] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.50 - 12.28 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 5H), 5.63 - 5.59 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.66 - 2.65 (m, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 3H), 0.24 - 0.10 (m, 2H).

[1152] 화합물 68B:

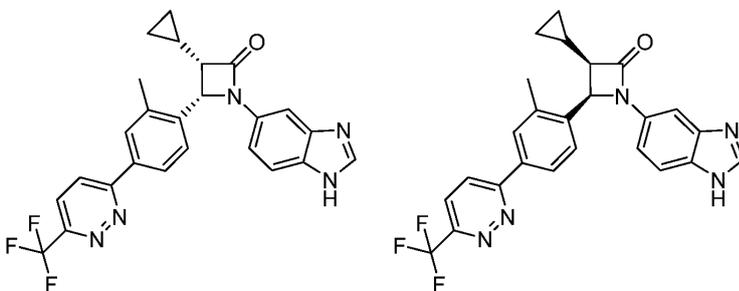
[1153] SFC: 체류 시간: 2.381분.

[1154] LCMS: 체류 시간: 1.813분, (M+H) = 453.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1155] HPLC: 체류 시간: 3.108분, 10-80AB_8min.lcm

[1156] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.57 - 12.22 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.63 - 7.35 (m, 5H), 5.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 3H), 0.25 - 0.10 (m, 2H).

[1157] 실시예 50. 화합물 67A 및 67B의 합성



67A

67B

[1158]

[1159] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-4-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)페닐)아세트미딘-2-온 (화합물 67A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-4-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)페닐)아세트미딘-2-온 (화합물 67B)을 화합물 52에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에

합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1160]

화합물 67A:

[1161]

SFC: 체류 시간: 4.785분.

[1162]

LCMS: 체류 시간: 1.004분, (M+H) = 464.1, 10-80AB_2min_220&25

[1163]

HPLC: 체류 시간: 3.761분, 10-80AB_8min.1cm

[1164]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.50 - 12.29 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 3H), 0.25 - 0.09 (m, 2H).

[1165]

화합물 67B:

[1166]

SFC: 체류 시간: 6.358분.

[1167]

LCMS: 체류 시간: 1.004분, (M+H) = 464.1, 10-80AB_2min_220&25

[1168]

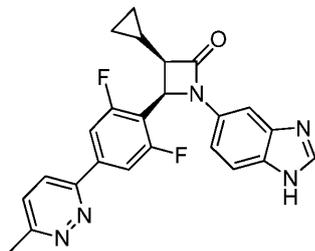
HPLC: 체류 시간: 3.748분, 10-80AB_8min.1cm

[1169]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 - 12.29 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.60 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 3H), 0.25 - 0.11 (m, 2H).

[1170]

실시예 51. 화합물 65B의 합성



[1171]

[1172]

(3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2,6-디플루오로-4-(6-메틸피리다진-3-일)페닐)아제티딘-2-온 (화합물 65B)을 화합물 52에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1173]

LCMS: 체류 시간: 0.816분, (M+H) = 432.1, 10-80AB_2min_220&25

[1174]

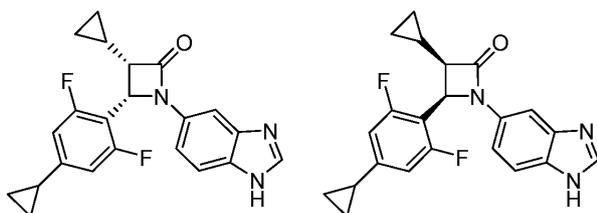
HPLC: 체류 시간: 2.822분, 0-80AB_8min.1cm

[1175]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.56 - 12.17 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.11 (m, 3H), 5.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 0.78 - 0.67 (m, 1H), 0.56 - 0.38 (m, 2H), 0.25 - 0.05 (m, 2H).

[1176]

실시예 52. 화합물 69A 및 69B의 합성



69A

69B

[1177]

[1178] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-시클로프로필-2,6-디플루오로페닐)아제티딘-2-온 (화합물 69A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-시클로프로필-2,6-디플루오로페닐)아제티딘-2-온 (화합물 69B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1179] 화합물 69A:

[1180] SFC: 체류 시간: 1.606분.

[1181] LCMS: 체류 시간: 0.825분, (M+H) = 380.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[1182] HPLC: 체류 시간: 3.660분, 10-80AB_8min.lcm

[1183] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.67 - 12.07 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 6.45 (m, 3H), 5.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.05 - 0.88 (m, 2H), 0.81 - 0.71 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 1H), 0.23 - 0.11 (m, 1H), 0.08 - -0.05 (m, 1H).

[1184] 화합물 69B:

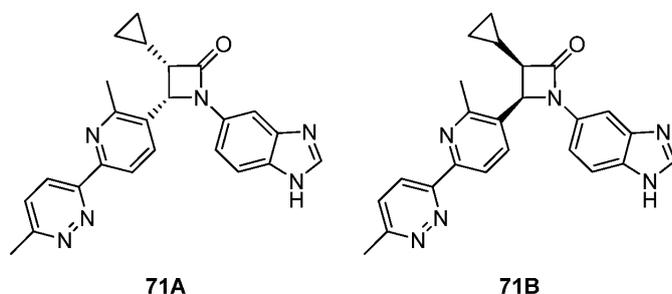
[1185] SFC: 체류 시간: 2.739분.

[1186] LCMS: 체류 시간: 0.825분, (M+H) = 380.2, 5-95AB_220&254_애질런트

[1187] HPLC: 체류 시간: 3.664분, 10-80AB_8min.lcm

[1188] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.32 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 - 6.62 (m, 3H), 5.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.76 - 0.59 (m, 3H), 0.51 - 0.42 (m, 1H), 0.45 - 0.30 (m, 1H), 0.17 - 0.09 (m, 1H), 0.08 - -0.05 (m, 1H).

[1189] 실시예 53. 화합물 71A 및 71B의 합성



[1190]

[1191] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(6-메틸피리다진-3-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 71A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-6-(6-메틸피리다진-3-일)피리딘-3-일)아제티딘-2-온 (화합물 71B)을 화합물 70에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1192] 화합물 71A:

[1193] SFC: 체류 시간: 1.028분.

[1194] LCMS: 체류 시간: 0.724분, (M+H) = 411.1, 5-95AB_220&254_애질런트

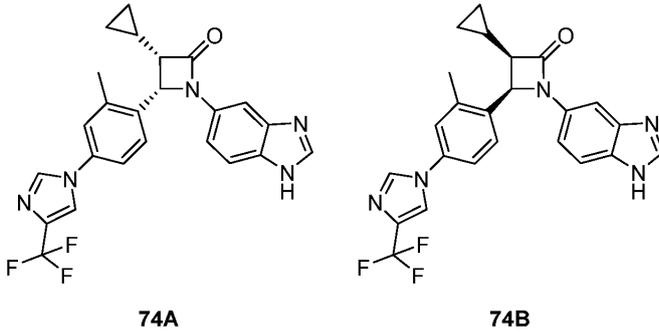
[1195] HPLC: 체류 시간: 2.379분, 10-80AB_8min.lcm

[1196] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.54 - 12.25 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.14 (m, 4H), 5.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 0.43 - 0.31 (m, 3H), 0.27 - 0.13 (m, 2H).

- [1197] 화합물 71B:
 [1198] SFC: 체류 시간: 1.503분.
 [1199] LCMS: 체류 시간: 0.724분, (M+H) = 411.1, 5-95AB_220&254_애질런트
 [1200] HPLC: 체류 시간: 2.378분, 10-80AB_8min.lcm

[1201] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.54 - 12.28 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.14 (m, 4H), 5.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 0.43 - 0.30 (m, 3H), 0.28 - 0.11 (m, 2H).

[1202] 실시예 54. 화합물 74A 및 74B의 합성



[1203]
 [1204] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 74A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-메틸-4-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 74B)을 화합물 59에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

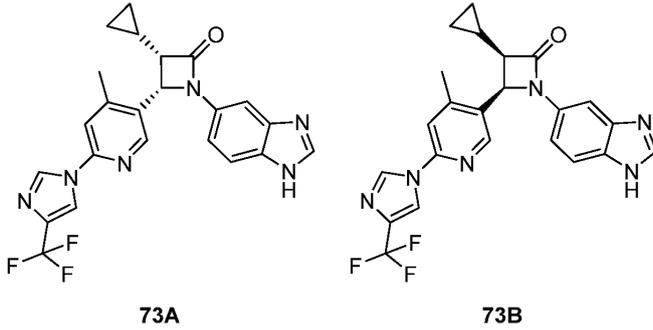
- [1205] 화합물 74A:
 [1206] SFC: 체류 시간: 4.361분.
 [1207] LCMS: 체류 시간: 1.81분, (M+H) = 452.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트
 [1208] HPLC: 체류 시간: 3.769분, 10-80CD_8min.lcm

[1209] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.67 - 11.99 (m, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 0.37 - 0.29 (m, 3H), 0.24 - 0.09 (m, 2H).

- [1210] 화합물 74B:
 [1211] SFC: 체류 시간: 4.970분.
 [1212] LCMS: 체류 시간: 1.81분, (M+H) = 452.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트
 [1213] HPLC: 체류 시간: 3.773분, 10-80CD_8min.lcm

[1214] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.49 - 12.27 (m, 1H), 8.46 (br s, 2H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.38 (m, 3H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.54 - 2.53 (m, 3H), 0.38 - 0.29 (m, 3H), 0.25 - 0.08 (m, 2H).

[1215] 실시예 55. 화합물 73A 및 73B의 합성



[1216]

[1217] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-메틸-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)아세트아미드-2-온 (화합물 73A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(4-메틸-6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)아세트아미드-2-온 (화합물 73B)을 화합물 72에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1218] 화합물 73A:

[1219] SFC: 체류 시간: 1.757분.

[1220] LCMS: 체류 시간: 1.774분, (M+H) = 453.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1221] HPLC: 체류 시간: 3.538분, 10-80CD_8min.lcm

[1222] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.55 - 12.30 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.13 (m, 3H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.44 - 0.31 (m, 3H), 0.28 - 0.14 (m, 2H).

[1223] 화합물 73B:

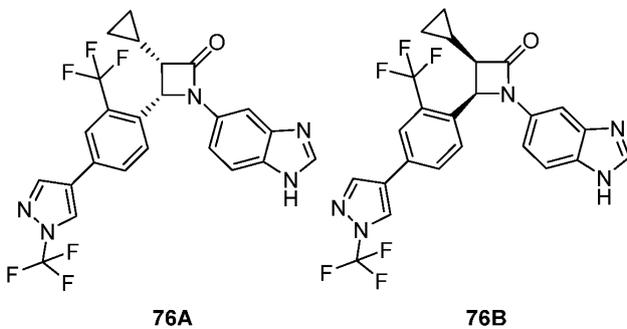
[1224] SFC: 체류 시간: 2.567분.

[1225] LCMS: 체류 시간: 1.775분, (M+H) = 453.2, 10-80CD_3min_220&254_애질런트

[1226] HPLC: 체류 시간: 3.55분, 10-80CD_8min.lcm

[1227] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.56 - 12.29 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 - 7.13 (m, 3H), 5.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.42 - 0.32 (m, 3H), 0.28 - 0.16 (m, 2H).

[1228] 실시예 56. 화합물 76A 및 76B의 합성



[1229]

[1230] (3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-(트리플루오로메틸)-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 76A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-시클로프로필-4-(2-(트리플루오로메틸)-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아세트아미드-2-온 (화합물 76B)을 화합물 17에

대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1231]

화합물 76A:

[1232]

SFC: 체류 시간: 2.841분.

[1233]

LCMS: 체류 시간: 3.183분, (M+H) = 506.2, 10-80AB_7min_220&25

[1234]

HPLC: 체류 시간: 3.783분, 10-80AB_8min.1cm

[1235]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.38 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 6.90 (m, 2H), 5.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.42 (m, 1H), 0.55 - 0.28 (m, 3H), 0.2 - 0.05 (m, 2H).

[1236]

화합물 76B:

[1237]

SFC: 체류 시간: 3.384분.

[1238]

LCMS: 체류 시간: 3.215분, (M+H) = 506.2, 10-80AB_7min_220&25

[1239]

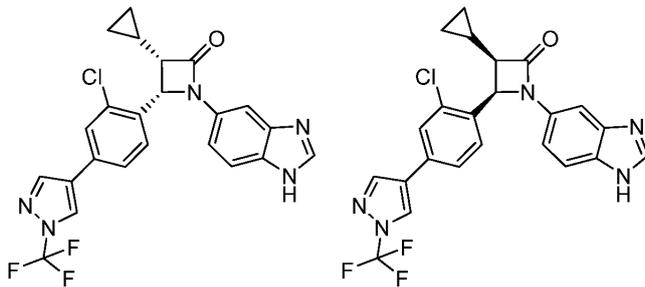
HPLC: 체류 시간: 3.802분, 10-80AB_8min.1cm

[1240]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.59 - 12.20 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.01 (m, 2H), 5.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 0.56 - 0.27 (m, 3H), 0.19 - 0.01 (m, 2H).

[1241]

실시예 57. 화합물 75A 및 75B의 합성



75A

75B

[1242]

[1243]

(3S,4S)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2-클로로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-시클로프로필아제티딘-2-온 (화합물 75A) 및 (3R,4R)-1-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(2-클로로-4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)-3-시클로프로필아제티딘-2-온 (화합물 75B)을 화합물 17에 대한 것과 동일한 합성 경로 하에 합성하였으며, 이를 ¹H NMR, LCMS 및 HPLC에 의해 결정하였다.

[1244]

화합물 75A:

[1245]

SFC: 체류 시간: 5.509분.

[1246]

LCMS: 체류 시간: 2.048분, (M+H) = 472.1, 10-80CD_3min_220&254애질런트

[1247]

HPLC: 체류 시간: 4.429분, 10-80CD_8min.1cm

[1248]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.69 - 12.11 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 - 7.07 (m, 5H), 5.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 0.52 - 0.05 (m, 5H).

[1249]

화합물 75B:

[1250]

SFC: 체류 시간: 6.130분.

[1251]

LCMS: 체류 시간: 2.043분, (M+H) = 472.1, 10-80CD_3min_220&254애질런트

[1252] HPLC: 체류 시간: 4.433분, 10-80CD_8min.1cm

[1253] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.07 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 5.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 0.48 - 0.08 (m, 5H).

[1254] 생물학적 실시예

[1255] 실시예 B-1: 시험관내 검정

[1256] 화합물 IC₅₀을 센소라이트 그린 글루타미닐 시클라제 활성 검정 K를 사용하여 QPCTL에 대해 결정하였다. 물질을 표 2에 열거한다.

[1257] 표 2. 검정 물질

시약:	판매업체
QPCTL	오리진 테크놀로지스
트리스	시그마
BSA	시그마
96-웰, 흑색, 비-결합 표면을 갖는 편평 바닥 96-웰 플레이트	그라이너
피펫 팁	라이닌
센소라이트 그린 글루타미닐 시클라제 활성 검정 키트	아나스펙
장비:	판매업체
멀티드롭 콤비	썬모
카세트	썬모
원심분리	에펜도르프 센트리퓨즈
브라보	에질런트
프리시전	바이오택
스펙트라맥스 패러다임 멀티-모드 검출 플랫폼	몰레큘라 디바이시스

[1258]

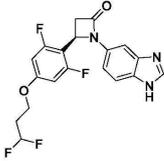
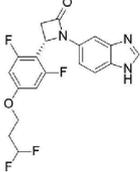
[1259] 작업 용액의 제조: 2x 글루타미닐 시클라제 기질을 검정 완충제 중에 5 μM로 희석하였다. 2x 효소 용액 및 QPCTL을 검정 완충제 중에 0.8 nM로 희석하였다. 글루타미닐 시클라제 현상제를 검정 완충제 중에 1x (10 mM 1-벤질-이미다졸 함유)로 희석하였다. 시험 화합물의 연속 희석을 DMSO 중에서 수행하였다. 100 μl 반응물 중 최종 DMSO 농도는 1%였다. 검정 완충제는 50 mM 트리스, pH 8.0, 0.01%BSA였다.

[1260] 절차: 2x 글루타미닐 시클라제 기질 용액 50 μL를 검정 플레이트에 첨가하고, 이어서 2x 효소 용액 50 μL를 첨가하였다. 플레이트를 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 이어서, 플레이트를 37°C에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 제조된 글루타미닐 시클라제 현상제 50 μL를 첨가하고, 37°C에서 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 결과를 Ex/Em=490nm/520 nm에서의 방출로 검출하는 스펙트라맥스 패러다임(SpectraMax Paradigm) 상에서 판독하였다.

[1261] 각각의 검정 플레이트에 대해 Z' 값을 계산하였다. Z' 값은 >0.5이어야 하거나, 또는 플레이트를 실격시켰다. 대조군 화합물에 대한 IC₅₀ 값이 평균으로부터 >3배 편차가 나면, 플레이트를 실격시켰다. 화합물 억제 백분율을 다음 식에 의해 계산하였다: 화합물 억제율 = (ZPE-화합물 판독치) / (ZPE-HPE) *100%. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7 소프트웨어를 사용하여 결과를 계산하여 IC₅₀ 결정에 사용하였다.

[1262] 대표적인 생화학적 데이터는 표 3에 제시된다.

[1263] 표 3. 시험관내 데이터.

화합물 ID	QPCTL IC ₅₀ (nM)
 화합물 RF-1B	B
 화합물 RF-1A	C
2	D
3	C
4	B
7 (시스/트랜스=1:1.78, rac.)	B
7A	C
7B	A
8	B
8A	D
8B	A
8TR	C
9	C
10CR	B
11CR	B
12CR	B
13A	D
13B	B
14 (시스/트랜스=15.9/1, rac.)	B
14A	C
14B	A
15A	D
15B	A
16CR	A
16TR	C
17A	C
17B	A
18A	D

[1264]

18B	A
22	A
22A	C
22B	A
23CR	B
25CR	A
25TR	B
28CR	B
28TR	B
30A	D
30B	B
32A	C
32B	A
34CR	A
34TR	C
35A	C
35B	A
42B	A
42A	C
43A	C
43B	A
44B	A
45A	C
45B	A
46A	C
46B	A
47B	A
48A	B
48B	A
49B	B
50A	C
50B	A
51A	C
51B	A
52A	C
52B	A
53A	D
53B	A
54B	A
55A	C
55B	A
56A	C
56B	A
57A	C
57B	A
58B	A
59B	A
60B	A

[1265]

61B	A
62B	A
63B	A
64B	B
65B	A
66A	C
66B	A
67A	C
67B	A
68A	C
68B	A
69A	C
69B	A
70A	C
70B	A
71A	C
71B	A
72A	D
72B	A
73A	C
73B	A
74A	C
74B	A
75A	C
75B	A
76A	A
76B	D

[1266]

[1267] A: $0 < IC_{50} \leq 2.0$ (nM)

[1268] B: $2.0 < IC_{50} \leq 25$ (nM)

[1269] C: $25 < IC_{50} \leq 1000$ (nM)

[1270] D: $1000 < IC_{50}$ (nM)

[1271] 실시예 B-2: MV4-11 및 DLD-1에 대한 SIRP α 결합.

[1272] 프로토콜: MV4-11 또는 DLD-1 세포를 DMSO 또는 화합물을 함유하는 적절한 배지에 0.5×10^6 /mL의 밀도로 이중으로 플레이팅하였다. 48-시간 인큐베이션 후, 세포를 수집하고, 라이브/데드(LIVE/DEAD) 고정가능한 생존율 염료, 항-인간 CD47-B6H12 및 인간 SIRP α -Fc로 30분 동안 순차적으로 염색한 다음, 유동 세포측정법 분석을 수행하였다. 평균 형광 강도를 사용하여 의도된 세포에 대한 항체 또는 융합된 단백질의 표면 결합을 결정하였다.

[1273] 실시예 B-3: Raji 세포 및 DLD-1 세포에서의 대식세포에 의한 식세포작용에 대한 시험관내 분석.

[1274] 프로토콜: 인간 단핵구-유래 대식세포를 이펙터 세포로서 제공하고, Raji B 세포 림프종을 표적 세포로서 사용하였다. 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 건강한 개체의 말초 혈액으로부터 단리하였다. 단핵구 단리를 퍼콜(Percol) 상에서 구배 원심분리에 의해 수행한 후, 자기-활성화 세포 분리에 의해 단핵구를 음성 선택하였다. 새로 단리된 단핵구를 10% FBS 및 20 ng/ml 인간 대식세포 콜로니-자극 인자 (M-CSF)로 보충된 RPMI1640 배지에서 37°C 및 5% CO₂에서 7일 동안 배양하여 대식세포로의 분화를 허용하였다. Raji 세포를 DMSO 및 화합물로 48 시간 동안 전처리하고, 2회 세척하였다. 모든 처리에 대해 세포 계수를 수행한 다음, Raji 세포를 CFSE로 8분 동안 염색하고, 이어서 각각 배지 (혈청 무함유 배지 + DMSO 또는 혈청 무함유 배지 + 화합물)를 사용하여 특정 세포 밀도의 세포 현탁액으로 희석하였다. 이어서, 세포 현탁액을 초-저부착 96-웰 U 바닥 플레이트의 각 웰에 넣었다. DMSO 또는 화합물의 존재 하에서의 사전 배양에 의한 표적 세포 상의 CD47에 대한 SIRP α 결합의 억제 를 각각의 표적 세포 배양의 종료 시 FACS에 의한 SIRP α 결합의 검출에 의해 모니터링하였다. Raji 세포를 흡 소닌화 항-CD20 리톡시맵 (1 μ g/mL) 또는 항-CD47 항체 (양성 대조군으로서 10 μ g/mL)의 존재 또는 부재 하에 분화된 대식세포와 함께 (Raji 대 대식세포 1:2) 37°C 5% CO₂에서 4시간 동안 인큐베이션한 다음, 세포를 수집 하고, 항-CD11b로 (4°C에서 60분 동안) 염색하고, FACS에 의해 CD11b⁺ + CFSE⁺ 집단을 검출하였다. DLD-1 결합

직장암 세포에 대한 대식세포 식세포작용 검정은 Raji 세포에 대한 것과 유사하였다. 예외적으로, 화합물로 처리한 후의 DLD-1 세포를 항-EGFR 세특시말의 존재 또는 부재 하에 대식세포와 함께 (DLD-1 대 대식세포 2:1) 2 시간 동안 인큐베이션하였다.

- [1275] 실시예 B-4: 생체내 MV4-11 이종이식 종양 모델.
- [1276] 프로토콜: 6 내지 8주령 암컷 BALB/c 누드 마우스에 종양 발생을 위해 0.2 mL PBS 중 MV4-11 세포 (매트리젤 중에 현탁된 10×10^6)를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 평균 종양 부피가 평균 $100-120 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 동물을 무작위화하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 3회 측정하고, 부피를 다음 식을 사용하여 mm^3 로 표현하였다: $V = 0.5 a \times b^2$ (여기서, a 및 b는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경임). 종양 부피 및 체중 변화의 모니터링을 치료 시작 후 제21일에 종료하였다.
- [1277] 실시예 B-5: 생체내 Raji 이종이식 마우스 모델.
- [1278] 프로토콜: 6 내지 8주령 암컷 CB17 SCID 마우스에 종양 발생을 위해 0.2 mL PBS 중 Raji 종양 세포 (매트리젤 중에 현탁된 5×10^6 세포)를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 평균 종양 부피가 평균 $150-200 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 동물을 무작위화하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 3회 측정하고, 부피를 다음 식을 사용하여 mm^3 로 표현하였다: $V = 0.5 a \times b^2$ (여기서, a 및 b는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경임).
- [1279] 실시예 B-6: 마우스 급성 복막염 모델에서의 대식세포 침윤.
- [1280] 프로토콜: 복막염 모델 군의 8주령 암컷 C57BL/6 마우스에게 1.5 mL의 멸균 3% 티오글리콜레이트를 복강내 주사한 반면에, 나이브 대조군의 마우스에게는 DPBS (1.5 mL)를 복강내 주사하였다. 또한, 티오글리콜레이트를 복강내로 주사하기 1시간 전에 화합물 또는 비히클을 비-공복 수컷 마우스에 경구 투여에 의해 적용하였다. 그 후 마우스에게 경구로 1일 2회 투여하였다. 티오글리콜레이트에 의한 자극 3일 후, 마우스를 이소플루란에 의해 마취시키고, 복막 세척액을 8 ml 미리-가온된 PBS를 사용하여 수집하였다. 세포를 1 ml의 세척액으로부터 수거하고, FACS 분석에 의한 염증 집단 플롯팅에 사용하였다. FC 수용체를 항-마우스 CD16/CD32와의 인큐베이션에 의해 차단하였다. 후속적으로, 세포를 항-마우스 F4/80 클론 (BM8), 항-마우스 CD11b & 항-Ly6G와 함께 인큐베이션하였다. 참조 표준물로서 BD 트루카운트 튜브에서 샘플당 5000개 비드에 기초한 FACS를 사용하여 유동 세포측정 분석을 수행하였다. 복막액 중 단핵구 및 호중구를 $\text{CD11b}^+ \text{F4/80}^+$ 에 기초하여 확인된 대식세포 및 $\text{CD11b}^+ \text{Ly6G}^+$ 에 기초하여 확인된 호중구의 패널에 따라 분석하였다.
- [1281] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변경이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며, 본 출원의 취지 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.