


| | | |
|---|------------------------------------|--|
|  | (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2014-0037292 (43) 공개일자 2014년03월26일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 213/70 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01) | | (71) 출원인 아디아 바이오사이언스즈 인크. 미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 디렉터즈 플 레이스 4939 |
| (21) 출원번호 10-2014-7006531(분할) | | (72) 발명자 오욱 사메디 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 다브니 드라 이브 10790 아파트먼트 2 |
| (22) 출원일자(국제) 2011년06월15일 심사청구일자 없음 | | 구닉 에스미르 미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 캅카노 로드 8952 |
| (62) 원출원 특허 10-2013-7000923 원출원일자(국제) 2011년06월15일 심사청구일자 2013년01월15일 | | 베르니어 장-미셸 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 시 미스트 5150 |
| (85) 번역문제출일자 2014년03월11일 | | |
| (86) 국제출원번호 PCT/US2011/040585 | | |
| (87) 국제공개번호 WO 2011/159839 국제공개일자 2011년12월22일 | | |
| (30) 우선권주장 61/355,491 2010년06월16일 미국(US) | | (74) 대리인 김진희, 김성기 |

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 티오아세테이트 화합물, 조성물 및 사용 방법

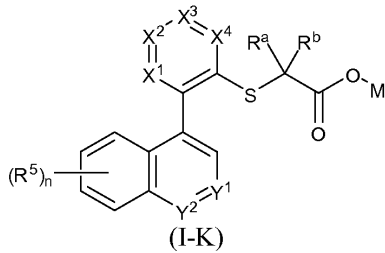
(57) 요약

본원은 혈액 요산 농도 조절에 유용한 화합물, 이를 포함하는 제제 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 일부 구
체예에서, 본원에 기술된 화합물은 비정상적인 요산 농도와 관련된 질환의 치료 또는 예방에 사용된다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I-K의 화합물:



상기 식에서,

X^1 은 CH이고;

X^2 는 N이고;

X^3 은 CH이고;

X^4 는 CH이고;

R^a 및 R^b 는 모두 CH_3 이고;

M은 C_{1-3} 알킬이고;

Y^1 은 CR^1 이고;

Y^2 는 CR^2 이고;

R^1 은 H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F 또는 Cl이고;

R^2 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ 또는 SO_2NH_2 이고; 여기서 $R^{2'}$ 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

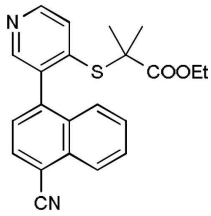
R^5 는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ 또는 SO_2NH_2 에서 선택되며, 여기서 $R^{5'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 는 CN인 화합물.

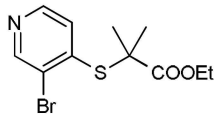
청구항 3

제1항에 있어서, 에틸 2-((3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-4-일)티오)-2-메틸프로파노에이트인 화합물:



청구항 4

에틸 2-((3-브로모피리딘-4-일)티오)-2-메틸프로파노에이트 화합물:



명세서

기술분야

-상호 참조-

본 출원은 2010년 6월 16일 출원된 미국 가출원 제61/355,491호의 우선권을 주장하며, 이를 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.

본 발명은 혈액 요산 농도 조절에 유용한 화합물, 이를 포함하는 제제 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 비정상적인 요산 농도와 관련된 질환의 치료 또는 예방에 사용된다.

배경기술

요산은 잔틴(xanthine)의 산화에 의한 결과물이다. 요산 물질대사 질환은 적혈구증가증, 골수화생, 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 관동맥성 심장 질환, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전증, 관절 염증, 관절염, 요로결석증, 연독증, 부갑상선기능항진증, 건선 또는 유육종증을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

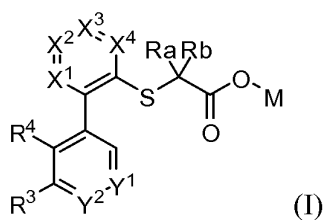
발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명은 혈액 요산 농도 조절에 유용한 화합물, 이를 포함하는 제제 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 비정상적인 요산 농도와 관련된 질환의 치료 또는 예방에 사용된다.

과제의 해결 수단

일정 구체예에서, 본원은 예를 들면, 혈청 요산 농도(sUA)의 조정 또는 통풍 또는 고요산혈증의 치료를 필요로 하는 개체에서 혈청 요산 농도의 조정 또는 통풍 또는 고요산혈증의 치료를 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 이러한 조성물은 유효량의 하기 화학식 I의 화합물을 포함하고 이러한 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다:



상기 식에서, R^a 및 R^b 는 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬에서 선택되거나, 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 탄소 원자와

함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0009] M은 H, C₁₋₃ 알킬 또는 약학적으로 허용되는 양이온이고;

[0010] X¹은 N, CH, C(할로젠) 또는 C(C₁₋₄ 알킬)이고;

[0011] X²는 N 또는 CH이며;

[0012] X³은 N, CH, C(할로젠) 또는 C(C₁₋₄ 알킬)이고;

[0013] X⁴는 N 또는 CH이며; 여기서 X¹, X², X³ 또는 X⁴ 중 하나 이상은 N이고;

[0014] Y¹은 N 또는 CR¹이고;

[0015] Y²는 N 또는 CR²이고;

[0016] R¹은 H, CF₃, CH₃, OCH₃, F 또는 Cl이고;

[0017] R²는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF₃, OH, OCH₃, 에톡시, SH, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, Cl, F, CN, COOH, COOR^{2'}, CONH₂, CONHR^{2'} 또는 SO₂NH₂이고; 여기서 R^{2'}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이며;

[0018] R³은 H, 할로젠, -CN, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시이고;

[0019] R⁴는 H, 할로젠, -CN, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시이거나, 또는

[0020] R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있으며;

[0021] 특정 예에서,

[0022] (i) X² 및 X⁴는 둘 모두가 N이면, X¹은 C(할로젠)일 수 없거나; 또는

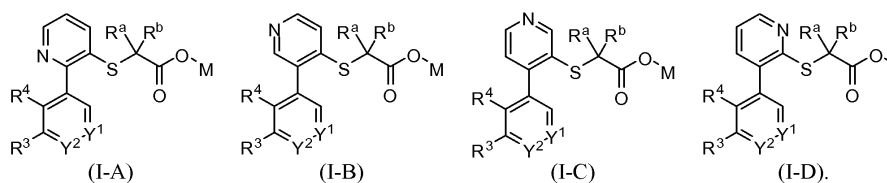
[0023] X² 및 X⁴는 둘 모두가 N이면, R⁴는 Cl일 수 없거나; 또는

[0024] X² 및 X⁴는 둘 모두가 N이면, Y²는 C-Cl일 수 없고;

[0025] (ii) X¹ 및 X²는 둘 모두가 N이면, X³은 C-Cl일 수 없고;

[0026] (iii) 화학식 I의 화합물은 1-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)시클로프로판카르복실산이 아니다.

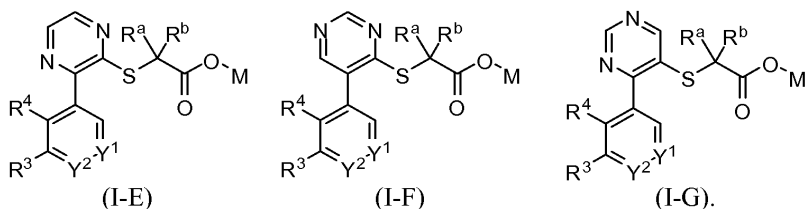
[0027] 일정 구체예에서, X¹, X², X³ 또는 X⁴ 중 하나가 N인, 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본원에서 제공되는 일정한 특정 구체예에서는 하기 화학식 I-A, I-B, I-C 또는 I-D의 화합물을 제공한다:



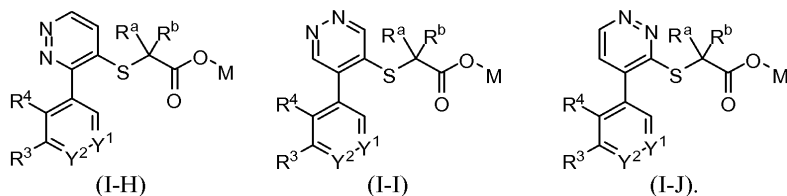
[0028]

[0029] 본원에서 제공되는 일부 구체예에서, X¹, X², X³ 또는 X⁴ 중 둘이 N인 화학식 I의 화합물이 제공된다. 본원에서

제공되는 일정한 특정 구체예는 하기 화학식 I-E, I-F 또는 I-G의 화합물을 기술한다:



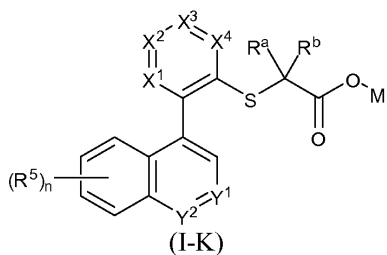
본원에서 제공되는 다른 특정 구체예는 하기 화학식 I-H, I-I 또는 I-J의 화합물을 기술한다:



본원에서 제공되는 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 R^3 이 H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F 또는 Cl이고, R^4 가 H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F 또는 Cl이다. 일정한 특정 구체예에서, R^3 및 R^4 는 둘 모두가 H이다.

본원에서 제공되는 일부 구체예는 R^3 및 R^4 이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이중원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리가 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는, 화학식 I의 화합물을 기술한다.

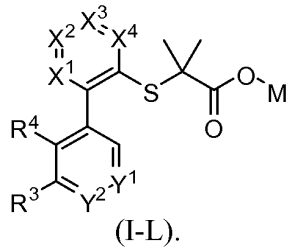
본원에서 제공하는 일정 구체예는, R^3 및 R^4 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 임의 치환된 6원 방향족 고리를 형성하는, 화학식 I의 화합물을 기술한다. 본원에서 제공하는 일정한 특정 구체예는 하기 화학식 I-K의 화합물을 기술한다:



상기 식에서, n은 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ 또는 SO_2NH_2 에서 선택되며, 여기서 $R^{5'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

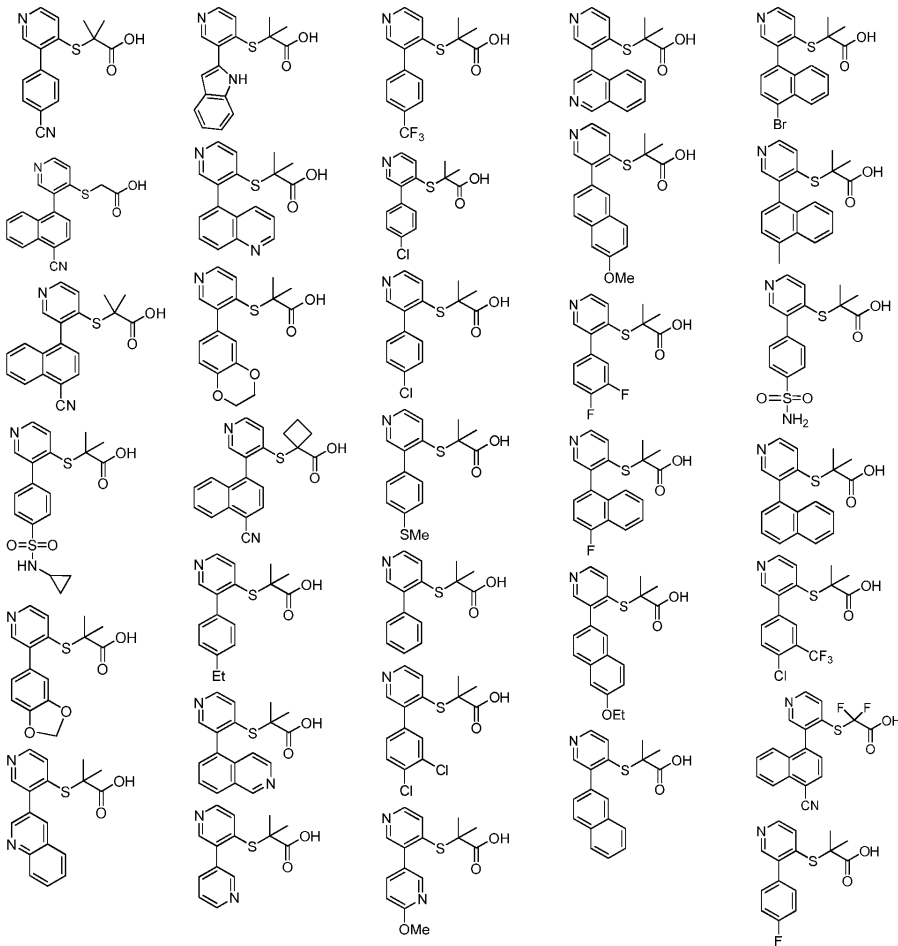
일정 구체예에서는, R^a 가 H 또는 CH_3 이고 R^b 가 H 또는 CH_3 인, 화학식 I의 화합물이 제공된다. 특정 구체예에서, R^a 및 R^b 는 둘 모두가 CH_3 이다. 본원에서 제공되는 특정 구체예는 하기 화학식 I-L의 화합물을 기술한다:



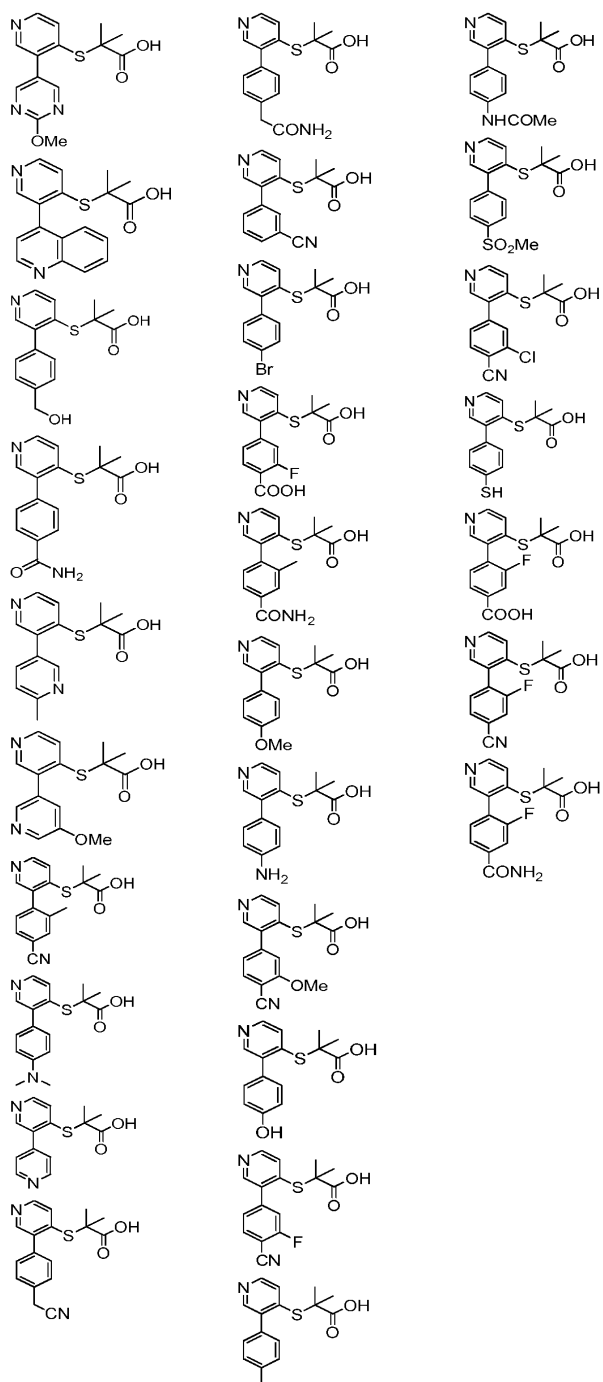
[0040]

[0041] 추가 또는 부가의 구체예에서, X^1 은 CH이고; X^2 는 N이며; X^3 은 CH이고; X^4 는 CH이다. 또 다른 추가 또는 부가의 구체예에서, Y^1 은 CR^1 이고 Y^2 는 CR^2 이다.

[0042] 본원에서 제공된 특정 구체예는 하기 화학식의 화합물에서 선택되는 화학식I-B의 화합물을 기술한다:

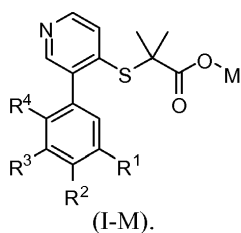


[0043]



[0044]

[0045] 본원에서 제공되는 다른 특정 구체예는 하기 화학식 I-M의 화합물을 기술한다:



[0046]

[0047] 특정 구체예에서, R^1 , R^3 및 R^4 는 모두 H이다.

[0048] 일부 구체예에서는, R^a 및 R^b 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는, 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일정 구

체에서, R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3원, 4원 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 특정 구체예에서, R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3원 고리를 형성한다.

[0049] 일정 구체예에서는 M이 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에는 M이 C_1-C_3 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본원에서 제공하는 다른 구체예에서는 M이 약학적으로 허용되는 양이온인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 특정 구체예에서, 약학적으로 허용되는 양이온은 Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아미노, 디메틸아미노, 트리메틸아미노 또는 트리에틸아미노이다.

[0050] 본원은 또한 일부 구체예에서, 유효량의 화학식 I의 화합물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 혈청 요산 농도를 감소시키는 방법을 제공한다. 본원에서 제공되는 다른 구체예는 유효량의 화학식 I의 화합물을 인간에 투여하는 단계를 포함하는, 통풍이 있는 인간에서 고요산혈증을 치료하는 방법을 기술한다. 본원에서 제공하는 일부 구체예는 인간에서 고요산혈증을 치료하는 방법을 기술하고, 이 방법은 상기 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 제공하는 일정 구체예는 인간에서 통풍을 치료하는 방법을 기술하며, 이 방법은 상기 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0051] 본원은 또한 일정 구체예에서, 개체에서 비정상적인 조직 또는 장기의 요산 농도를 특징으로 하는 병태를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 개체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 병태는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 관동맥성 심장 질환, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전증, 관절 염증, 관절염, 요로결석증, 연독증, 부갑상선기능항진증, 건선, 유훈증, 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(HPRT) 결핍증 또는 이의 조합이다. 일정한 특정 구체예에서, 병태는 통풍이다.

[0052] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 방법들은 또한 통풍의 치료에 유효한 제2 약제(agent)를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일정 구체예에서, 제2 약제는 URAT 1 억제제, 잔틴 옥시다아제 억제제, 잔틴 디히드로게나아제, 잔틴 옥시도리덕타아제 억제제, 또는 이의 조합이다. 일정한 특정 구체예에서, 제2 약제는 알로푸리놀(allopurinol), 페복소스타트(febuxostat), FYX-051, 또는 이의 조합이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구항에 구체적으로 기재한다. 본 발명의 특징 및 장점의 보다 나은 이해를 위해 본 발명의 원리를 활용하는, 예시적인 구체예를 기재한 이하의 구체적인 내용을 참조하여 설명한다.

[0054] 본 발명의 바람직한 구체예를 이하에 기술하고 설명하였지만, 이러한 구체예는 단지 예시를 위해 제공되었음을 당분야의 숙련가는 이해할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않고 당분야의 숙련가는 다양한 변화, 변형 및 치환을 수행할 수 있다. 본원에 기술된 본 발명의 구체예에 대한 다양한 대안을 본 발명을 실시하는데 적용할 수 있음을 이해할 것이다. 이하 청구항은 본 발명의 범주를 한정하며 그에 의해 이들 청구항 및 그들의 균등물의 범주 내에 속하는 방법 및 구조들을 포함시키고자 한다.

[0055] 본원에 기술된 섹션 제목은 오직 체계적인 기술을 목적으로 하며 기술된 대상을 한정하려는 것이 아니다.

특정 화학 용어

[0057] 달리 정의하지 않으면, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구한 대상이 속하는 분야의 숙련가가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어에 대해 다수의 정의가 존재하는 경우 이 섹션의 정의가 우선된다.

[0058] 앞서 설명한 일반적인 설명과 이하 구체적인 설명은 단지 설명과 예시를 위한 것이며 청구된 임의의 대상을 제한하려는 것이 아님을 이해한다. 본원에서, 단수의 사용은 달리 특별히 언급하지 않는 한 복수의 의미를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 달리 명확하게 지칭하지 않는 한 복수의 의미를 포함하는 것임을 주의해야 한다. 또한, 달리 언급하지 않는 한 "또는"은 "및/또는"을 의미하는 것임을 이해한다. 또한, 예컨대 "포함하다", "포함된" 등의 형태뿐만 아니라 "포함하는"이라는 용어의 사용은 제한적이지 않다.

[0059] 표준 화학 용어의 정의는 [Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York]를 포함한 참고 문헌에서 확인할 수 있다. 달리 표시하지 않으면, 당분야의

숙련가가 속하는, 질량 분광, NMR, HPLC, IR 및 UV/Vis 분광학 및 약리학의 통상의 방법을 적용한다. 특정 정의가 제공되지 않으면, 본원에서 적용된 명명법은 표준 정의이다. 표준 기술이 화학 합성, 화학 분석, 약학 조제물, 제제, 및 전달, 및 개체 치료에 사용될 수 있다. 반응 및 정제 기술은 예를 들면, 제조사 사양의 키트를 사용하거나 또는 당분야에서 통상적으로 수행하는 바와 같이 또는 본원에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 앞선 기술 및 절차는 대체로 당분야에 공지된 통상의 방법에 따라 수행할 수 있고 본 명세서 전반에 인용되고 설명된 다양한 일반적이고 보다 특정한 참조문헌에 기술된바 대로 수행할 수 있다. 본 명세서 전반에서, 작용기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하고자 당분야의 숙련가가 선택할 수 있다.

[0060] 치환기가 좌측에서 우측으로 기재된, 그들의 통상적인 화학식으로 특정되는 경우, 그들은 구조를 우측에서 좌측으로 기재하여 표시되는 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함한다. 비제한적인 예로서, $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 같다.

[0061] 달리 언급하지 않으면, 일반적인 화학 용어, 예컨대 제한없이, "알킬", "아민", "아릴"은 그들의 임의 치환된 형태와 균등하다. 예를 들어, 본원에서 사용되는, "알킬"은 임의 치환된 알킬을 포함한다.

[0062] 일부 구체예에서, 본원에서 제시하는 화합물은 1 이상의 입체중심을 보유한다. 일부 구체예에서, 입체중심은 R 입체배치, S 입체배치, 또는 이의 조합에 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제시하는 화합물은 1 이상의 이중 결합을 보유한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제시하는 화합물은 1 이상의 이중 결합을 보유하며 여기서 각 이중 결합은 E(*trans*) 또는 Z(*cis*) 입체배치, 또는 이의 조합으로 존재한다. 하나의 특정한 입체이성질체, 구조 이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 에피머의 존재는 모든 가능한 입체이성질체, 구조이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 에피머 및 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 본원에서 제시하는 화합물은 모든 개별적인 입체배치의 입체이성질 형태, 구조이성질 형태, 부분입체이성질 형태, 거울상이성질 형태, 및 에피머 형태를 비롯하여 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 미변화된 특정 입체중심을 반전시키거나 또는 이탈하는 기술, 및 입체이성질체의 혼합물을 분리하는 기술들은 예를 들면, [Furniss *et al.*(eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128]에서 확인할 수 있다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "모이어티", "화학적 모이어티", "기" 및 "화학기"는 분자의 특정 절편 또는 작용기를 의미한다. 화학적 모이어티는 흔히 분자에 박혀있거나 또는 첨부된 화학적 부분으로 인식된다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "반응물"은 공유 결합을 생성시키기 위해 사용되는 친핵체 또는 친전자체를 의미한다.

[0065] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 그 결합에 의해 연결된 원자들이 보다 큰 하위구조의 일부로 간주될 때 2개 원자간, 또는 2개 모이어티간 화학 결합을 의미한다.

[0066] 용어 "임의의" 또는 "임의로(경우에 따라)"는 이후에 기술되는 사건 또는 상황이 일어나거나 또는 일어나지 않을 수 있음을 의미하고, 그 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어난 예 및 일어나지 않은 예 포함함을 의미한다. 예를 들면, "임의 치환된 알킬"은 이하에 정의된 바와 같이 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 또한, 임의 치환된 기는 미치환(예를 들면, $-CH_2CH_3$)되거나, 완전하게 치환(예를 들면, $-CF_2CF_3$)되거나, 단일치환(예를 들면, $-CH_2CH_2F$)되거나 또는 완전한 치환과 단일치환 중간 정도의 수준으로 치환(예를 들면, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CFHCHF_2$ 등)될 수 있다. 1 이상의 치환체를 포함하는 임의의 기에 대해서 당분야의 숙련가는 이러한 기가 입체적으로 비현실적이고/이거나 합성적으로 비실현적인 임의의 치환 또는 치환 패턴(예를 들면, 치환된 알킬은 임의 치환된 시클로알킬 기를 포함하고, 이어 이 임의 치환된 시클로알킬 기는 잠재적으로 무한정하게, 임의 치환된 알킬 기를 포함하는 것으로 정의됨)을 도입시키고자하는 의도가 아님을 이해한다. 따라서, 기술된 임의의 치환체는 대체로 최대 분자량이 약 1,000 달톤, 보다 전형적으로는 최대 약 500 달톤인 것으로 이해한다(거대분자 치환체, 예를 들면 폴리펩티드, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, DNA, RNA 등을 분명하게 의도하는 경우는 제외함).

[0067] 비제한적인 예에서, "임의 치환된"은 그 기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 퍼할로알킬, 할로, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로지환족, 아릴, 헤테로아릴, 탄소환, 복소환, 히드록시, 알콕시, 시아노, 시아노알킬, 카르복실, 설프히드릴, 아미노, 아미노산, 축합된 시클로알킬, 스피로 시클로알킬, 축합된 헤테로아릴, 축합된 아릴, 설폰, 설피닐, 설포아미딜, 설파미딜, 포스포네이트 에스테르, 아미도, 에테르, 알킬에스테르, 또는 이의 조합으로 임의 치환됨을 의미한다. 특정 예에서, "임의 치환된"이라고 표시된 기는 그 기가 수소, 히드록시, 니트로, 시아노, 메틸티올, 티올, 아지도, 메

틸, 에틸, 프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *iso*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, *n*-펜틸, *iso*-펜틸, *neo*-펜틸, *tert*-아밀, 헥실, 헵틸, 옥틸, 에테닐($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-프로페닐($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로페닐($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 부테닐, 1,3-부타디에닐, 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타다이닐, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 브로모메틸, 디브로모메틸, 트리브로모메틸, 1-클로로-1-플루오로-1-요오도에틸, 플루로에틸, 브로모에틸, 클로로에틸, 요오도에틸, 플루로프로필, 브로모프로필, 클로로프로필, 요오도프로필, 플루오로에테닐, 클로로에테닐, 브로모에테닐, 요오도에테닐, 플루오로에티닐, 클로로에티닐, 브로모에티닐, 요오도에티닐, 트리플루오로에테닐, 트리클로로에테닐, 트리브로모에테닐, 트리플루오로프로피닐, 트리클로로프로피닐, 트리브로모프로피닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 스피로시클로프로필, 스피로시클로부틸, 스피로시클로펜틸, 피리디닐, 피라닐, 테트라히드로푸라닐, 티오프라닐, 아지리디닐, 옥시라닐, 옥사지리디닐, 디옥시라닐, 아제티디닐, 옥사질, 옥세타닐, 테이타닐, 피롤리디닐, 옥솔라닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 데칼리닐, 비시클로 [2.2.1] 헵틸, 아다만틸, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 퀴놀리지닐, 시클로헥세닐, 시클로펜타디에닐, 비시클로[2.2.1]헵트-2-엔, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시, *n*-부톡시, 이소-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, 푸라닐, 티에닐, 아크리디닐, 페닐, 벤질, 펜아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티오페닐, 벤조옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소옥사졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 이소티아졸릴, 이소인돌릴옥사디아졸릴, 인다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라지닐, 피롤릴, 피라지닐, 피라졸릴, 푸리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 티아디아졸릴, 피리딜-N-옥시드, 메틸 설포닐, 에틸 설포닐, 아미노설포닐, 트리플루오로메틸 설포닐, 포스핀산, 카르복실산, 아미도, 아미노, 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 아미노에틸디메틸아민, 아미노에틸디에틸아민, 메틸에스테르, 에틸에스테르, 프로필에스테르, 이소프로필에스테르, 부틸에스테르, 또는 이의 조합으로 임의 치환됨을 의미한다.

[0068] 본원에서 사용되는, $\text{C}_1\text{-C}_x$ 는 $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$. . . $\text{C}_1\text{-C}_x$ 를 포함한다. 단지 예시적으로, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ "는 모이어티 내에 1 내지 4개 탄소 원자가 존재하는 것, 즉 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 또는 4개 탄소 원자를 포함하는 기가 존재하고, 또한 범위가 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 인 것을 의미한다. 따라서, 단지 예로서, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬"은 알킬 기에 1 내지 4개 탄소 원자가 존재하는 것을 의미하며, 다시 말해, 상기 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *iso*-부틸, *sec*-부틸, 및 *t*-부틸 중에서 선택된다. 본원에서 사용되는 경우, 숫자 범위 예컨대 "1 내지 10"은 주어진 범위 내의 각 정수를 의미하는 것이며, 예를 들어 "1 내지 10개 탄소 원자"는 그 기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 4개 탄소 원자, 5개 탄소 원자 6개 탄소 원자, 7개 탄소 원자, 8개 탄소 원자, 9개 탄소 원자 또는 10개 탄소 원자를 가질 수 있음을 의미한다.

[0069] 예컨대 알킬, 알케닐 또는 알킬닐과 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "저급(lower)"(즉, "저급 알킬", "저급 알케닐" 또는 "저급 알킬닐")은 1 내지 약 6개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는 임의 치환된 직쇄, 또는 임의 치환된 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *tert*-아밀 및 헥실이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0070] 단독으로 또는 조합되어, 본원에서 사용되는 용어 "탄화수소"는 오직 탄소 및 수소 원자를 포함하는 화합물 또는 화합기를 의미한다.

[0071] 단독으로 또는 조합되어, 본원에서 사용되는 용어 "이종원자" 또는 "헤테로"는 탄소 또는 수소 이외의 원자를 의미한다. 이종원자는 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석 중에서 독립적으로 선택할 수 있지만 이들 원

자에 한정되는 것은 아니다. 2 이상의 이중원자가 존재하는 구체예에서, 2 이상의 이중원자는 서로 동일하거나, 또는 2 이상의 이중원자 중 일부 또는 전부는 각각 서로 다를 수 있다.

[0072] 단독으로 또는 조합되어, 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 약 10개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 임의 치환된 직쇄, 또는 임의 치환된 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 이의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, tert-아밀 및 헥실, 및 보다 긴 알킬 기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 사용시, 숫자 범위 예컨대 "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"은 이 알킬 기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 4개 탄소 원자, 5개 탄소 원자 또는 6개 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 어떠한 수치 범위도 지정되지 않은 "알킬" 용어의 존재도 포괄한다.

[0073] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "알킬렌"은 상기에 정의된 모노라디칼 알킬로부터 유도된 디라디칼을 의미한다. 이의 예에는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 이소프로필렌(-CH(CH₃)CH₂-) 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0074] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "알케닐"은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 2 내지 약 10개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개 탄소 원자를 갖는 임의 치환된 직쇄, 또는 임의 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 이 기는 이중 결합(들)에 대해 *cis* 또는 *trans* 입체배치로 존재할 수 있고, 2종의 이성질체 모두를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 이의 예에는 에테닐(-CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐 [-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것이 아니다. 본원에서 사용시, 수치 범위 예컨대 "C₂-C₆ 알케닐" 또는 "C₂₋₆ 알케닐"은 그 알케닐 기가 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 4개 탄소 원자, 5개 탄소 원자 또는 6개 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 어떠한 수치 범위도 지정되지 않은 "알케닐" 용어의 존재도 포괄한다.

[0075] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "알케닐렌"은 상기 정의된 모노라디칼 알케닐에서 유도된 디라디칼을 의미한다. 이의 예로는 에테닐렌(-CH=CH-), 프로페닐렌 이성질체(예를 들면, -CH₂CH=CH- 및 -C(CH₃)=CH-) 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0076] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "알키닐"은 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며, 2 내지 약 10개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개 탄소 원자를 갖는 임의 치환된 직쇄 또는 임의 치환된 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 이의 예로는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디에닐 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용시, 수치 범위 예컨대 "C₂-C₆ 알키닐" 또는 "C₂₋₆ 알키닐"은 이 알키닐 기가 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 4개 탄소 원자, 5개 탄소 원자 또는 6개 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 어떠한 수치 범위도 지정되지 않은 "알키닐" 용어의 존재도 포괄한다.

[0077] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "알키닐렌"은 상기 정의된 모노라디칼 알키닐로부터 유도된 디라디칼을 의미한다. 이의 예로는 에티닐렌(-C≡C-), 프로파르길렌(-CH₂-C≡C-) 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0078] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "지방족"은 임의 치환된, 직쇄 또는 분지쇄, 비환형, 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화된 비방향족 탄화수소를 의미한다. 따라서, 이 용어는 종합적으로, 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다.

[0079] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "헤테로알킬", "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 상기 기술된 바와 같이, 각각 임의 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 구조를 의미하는데, 여기서 골격 사슬 탄소 원자 중 1 이상(및 적절하다면 임의의 관련 수소 원자)은 각각 독립적으로 이중원자(즉, 탄소 이외의 원자, 예컨대 산소, 질소, 황, 규소, 인, 주석 또는 이의 조합 등을 의미하나, 이에 한정되지 않음), 또는 이중원자 기 예컨대 제한 없이 -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, -N-N-, -N-N-, -N-N-NH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-, -P(O)₂-O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- 등으로 치환될 수 있다.

[0080] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알키닐"은 1 이상의 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 또는 이의 조합으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 임의 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 의미한다. 일부 구체예에서, 2 이상의 수소 원자는 서로 동일한 할로겐 원자로 치환될 수 있다(예를 들면, 디플루오로메틸); 다른 구체예에서, 2 이상의 수소 원자는 서로 모두 동일하지 않은 할로겐 원자로 치환될 수 있다(예를 들면, 1-클로로-1-플루오로-1-요오도메틸). 할로알킬 기의 비제한적인 예로는 플루오로메틸 및 브로모메틸이 있다. 할로알케닐 기의 비제한적인 예로는 브로모에테닐이 있다. 할로알키닐 기의 비제한적인 예로는 클로로에티닐이 있다.

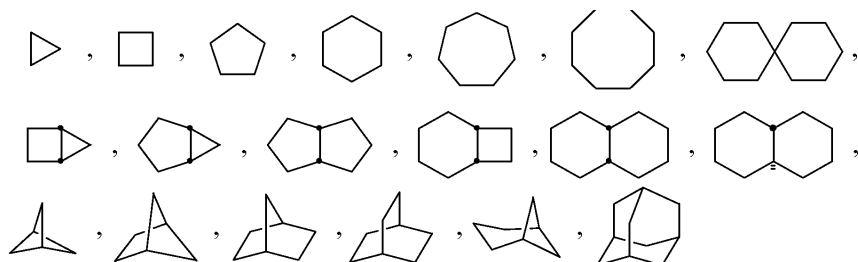
[0081] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "퍼할로"는 모든 수소 원자가 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 이의 조합으로 치환된 기를 의미한다. 따라서, 비제한적인 예로서, 용어 "퍼할로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같이, H 원자가 모두 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 이의 조합으로 치환된 알킬 기를 의미한다. 퍼할로알킬 기의 비제한적인 예로는 브로모, 클로로, 플루오로메틸이 있다. 퍼할로알케닐 기의 비제한적인 예로는 트리클로로에테닐이 있다. 퍼할로알키닐 기의 비제한적인 예로는 트리브로모프로피닐이 있다.

[0082] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "탄소쇄(또는 사슬)"는 선형이거나, 환형이거나, 또는 이의 임의의 조합인, 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 또는 헤테로알키닐 기를 의미한다. 이러한 탄소쇄가 링커의 일부분이고 그 링커가 코어 골격의 일부분으로서 1 이상의 고리를 포함한다면, 사슬 길이의 계산을 위해, "사슬"은 오직 소정 고리의 하단 또는 상단 및 둘 모두가 아닌 부분을 구성하는 탄소 원자를 포함하고, 고리(들)의 상단 및 하단이 길이가 동일하지 않은 경우, 사슬 길이를 결정하는데 보다 짧은 거리를 사용해야 한다. 사슬이 골격의 일부로서 이중원자를 포함하는 경우, 이들 원자들은 탄소쇄 길이의 일부로서 계산하지 않는다.

[0083] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "환형(cycle)", "환식(cyclic)", "고리(ring)" 및 "원 고리(membered ring)"은 본원에서 기술한 바와 같은 지환식, 복소환식, 방향족, 헤테로방향족 및 다환식 축합 또는 비축합 고리계를 포함하여, 임의의 공유적으로 폐쇄된 구조를 의미한다. 고리는 임의 치환될 수 있다. 고리는 축합 고리계의 일부분을 형성할 수 있다. 용어 "원(membered)"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 나타내는 것이다. 따라서, 단지 예로서, 시클로헥산, 피리딘, 피란 및 피리미딘은 6원 고리이고 시클로펜탄, 피롤, 테트라히드로퓨란 및 티오펜은 5원 고리이다.

[0084] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "축합된(fused)"은 2 이상의 고리가 1 이상의 결합을 공유하는 환식 구조를 의미한다.

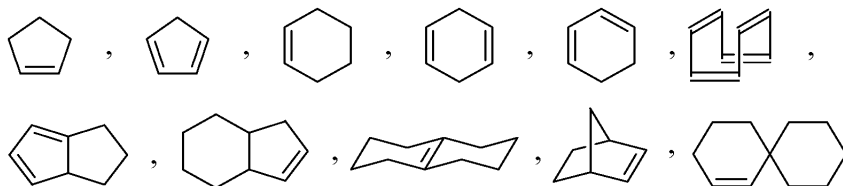
[0085] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "시클로알킬"은 3 내지 약 15개 고리 탄소 원자 또는 3 내지 약 10개 고리 탄소 원자를 포함하는, 임의 치환된, 포화, 탄화수소 모노라디칼 고리를 의미하지만, 치환체로서 추가의, 비고리 탄소 원자를 포함할 수도 있다(예를 들면, 메틸시클로프로필). 본원에서 사용시, 수치 범위 예컨대 "C₃-C₆ 시클로알킬" 또는 "C₃₋₆ 시클로알킬"은 이 시클로알킬 기가 3개 탄소 원자, 4개 탄소 원자, 5개 탄소 원자 또는 6개 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하며, 다시 말해 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥틸이지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 "시클로알킬" 용어도 포함한다. 이 용어는 축합, 비축합, 가교 및 스피로 라디칼을 포함한다. 축합된 시클로알킬은 부착된 고리가 시클로알킬 고리이고, 나머지 개별 고리는 지환식, 복소환식, 방향족, 헤테로방향족 또는 이의 임의 조합일 수 있는 2 내지 4개의 축합 고리를 포함한다. 이의 예로는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 데칼리닐, 및 비시클로 [2.2.1] 헵틸 및 아다만틸 고리계를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 예에는 다음의 모이어티 들이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다:



[0086]

[0087] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "시클로알케닐"은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합과 3 내지 약 20개 고리 탄소 원자, 3 내지 약 12개 고리 탄소 원자, 또는 3 내지 약 10개 고리 탄소 원자를 갖는, 임의 치환된

탄화수소 비방향족, 모노라디칼 고리를 의미한다. 이 용어는 축합, 비축합, 가교 및 스피로 라디칼을 포함한다. 축합된 시클로알케닐은 부착 고리가 시클로알케닐 고리이고, 나머지 개별 고리가 지환식, 복소환식, 방향족, 헤테로방향족 또는 이의 임의 조합인 2 내지 4개 축합 고리를 포함할 수 있다. 축합된 고리계는 탄소-탄소 단일 결합 또는 탄소-탄소 이중 결합인 결합에 걸쳐 축합될 수 있다. 시클로알케닐의 예에는 시클로헥세닐, 시클로펜타디에닐 및 비시클로[2.2.1]헵트-2-엔 고리계가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 예로는 다음의 모이어티들이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다:



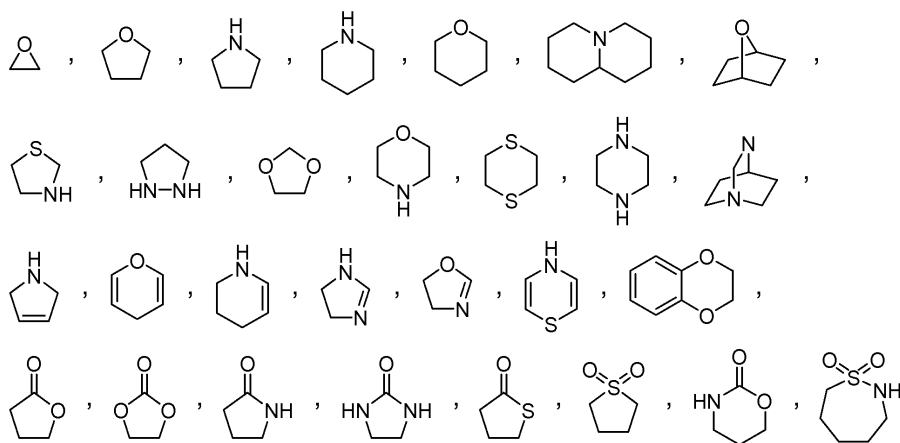
[0088]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "지환족(alicyclic)" 또는 "지환식(alicyclic)"은 3 내지 약 20개 고리 탄소 원자, 3 내지 약 12개 고리 탄소 원자, 또는 3 내지 약 10개 고리 탄소 원자를 포함하는, 임의 치환된, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 비방향족 탄화수소 고리계를 의미한다. 따라서, 이 용어는 종합적으로 시클로알킬 및 시클로알케닐 기를 포함한다.

[0089]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "비방향족 복소환(non-aromatic heterocycl)" 및 "헤테로지환족(heteroalicyclic)"은 3 내지 약 20개 고리 원자를 포함하고, 이때 고리 원자 중 1 이상이, 제한없이 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석 중에서 독립적으로 선택되는, 탄소 이외의 원자로 임의 치환된, 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화된 비방향족 고리 모노라디칼을 의미한다. 2 이상의 이종원자가 고리에 존재하는 구체예에서, 2 이상의 이종원자는 서로 동일하거나, 또는 2 이상의 이종원자 중 일부 또는 전부가 서로 각각 다를 수 있다. 이 용어는 축합, 비축합, 가교 및 스피로 라디칼을 포함한다. 축합된 비방향족 복소환식 라디칼은 부착되는 고리가 비방향족 복소환이고, 다른 개별 고리는 지환식, 복소환식, 방향족, 헤테로방향족 또는 이의 임의 조합인 2 내지 4개 축합된 고리를 포함할 수 있다. 축합된 고리계는 단일 결합 또는 이중 결합에 걸쳐서, 또는 탄소-탄소, 탄소-이종원자 또는 이종원자-이종원자의 결합에 걸쳐 축합될 수 있다. 이 용어는 또한 3 내지 약 12개 골격 고리 원자를 갖는 라디칼과, 3 내지 약 10개 골격 고리 원자를 갖는 라디칼을 포함한다. 그 모분자에 비방향족 복소환식 서브유닛의 결합은 이종원자 또는 탄소 원자를 통할 수 있다. 유사하게, 추가의 치환은 이종원자 또는 탄소 원자를 통할 수 있다. 비제한적인 예로서, 이미다졸리딘 비방향족 복소환은 이의 N 원자(이미다졸리딘-1-일 또는 이미다졸리딘-3-일) 또는 임의의 이의 탄소 원자(이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일 또는 이미다졸리딘-5-일)를 통해 모분자에 결합될 수 있다. 일정 구체예에서, 비방향족 복소환은 1 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 기, 예컨대 예를 들면, 옥소- 및 티오-포함 기를 포함한다. 이의 예에는 제한없이 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이 포함된다. 비방향족 복소환이라고도 하는, 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예에는 다음의 것들이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0090]



[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

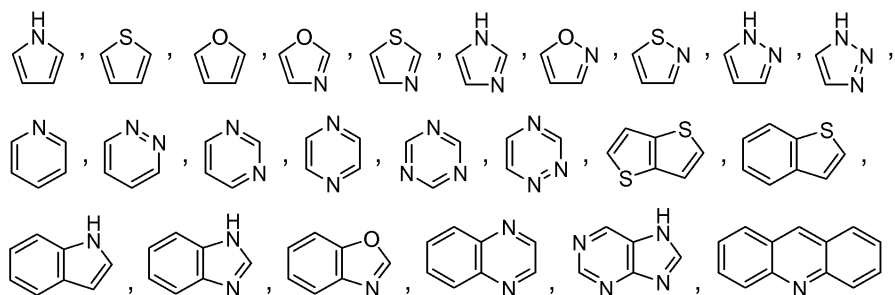
이 용어는 또한 제한없이 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하여, 탄수화물의 모든 고리 형태도 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자(n 는 정수임)를 포함하는 비편재 π -전자계를 갖는 평면, 환식 또는 다환식, 고리 모이어티를 의미한다. 방향족 고리는 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 9개가 넘는 원자에 의해 형성될 수 있다. 방향족은 임의 치환될 수 있고 단환식 또는 축합고리 다환식일 수 있다. 용어 방향족은 모두 탄소 포함 고리(예를 들면, 페닐) 및 1 이상의 이종원자 포함 고리(예를 들면, 피리딘) 둘 모두를 포함한다.

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "아릴"은 6 내지 약 20개 고리 탄소 원자의 임의 치환된 방향족 탄화수소라디칼을 의미하고, 축합 및 비축합 아릴 고리를 포함한다. 축합 아릴 고리 라디칼은 2 내지 4개의 축합 고리를 포함하는데 이때 부착되는 고리는 아릴 고리이고, 나머지 개별 고리들은 지환식, 복소환식, 방향족, 헤테로방향족 또는 이의 임의 조합일 수 있다. 또한, 용어 아릴은 6 내지 약 12개 고리 탄소 원자를 포함하는 축합 및 비축합 고리와, 6 내지 약 10개 고리 탄소 원자를 갖는 것들을 포함한다. 단일 고리 아릴 기의 비제한적인 예에는 페닐이 포함되고, 축합 고리 아릴 기는 나프틸, 펜안트레닐, 안트라세닐, 아줄레닐을 포함하고, 비축합 비아릴 기는 비페닐을 포함한다.

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "아릴렌"은 상기 정의된 모노라디칼, 아릴로부터 유도된 디라디칼을 의미한다. 이의 예에는 제한없이 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌, 1,2-나프틸렌 등이 포함된다.

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "헤테로아릴"은 약 5개 내지 약 29개 골격 고리 원자를 포함하는 임의 치환된 방향족 모노라디칼을 의미하며, 여기서 고리 원자 중 1 이상은 제한없이 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석 중에서 독립적으로 선택된 이종원자이며, 단 상기 기의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. 2 이상의 이종원자가 고리에 존재하는 구체예에서, 2 이상의 이종원자는 서로 같을 수 있거나, 또는 2 이상의 이종 원자 중 일부 또는 전부는 서로 각각 다를 수 있다. 용어 헤테로아릴은 1 이상의 이종원자를 갖는 임의 치환된 축합 및 비축합 헤테로아릴 라디칼을 포함한다. 용어 헤테로아릴은 또한 5 내지 약 12개 골격 고리 원자를 갖는 축합 및 비축합 헤테로아릴과, 또한 5 내지 약 10개 골격 고리 원자를 갖는 축합 및 비축합 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로아릴 기와의 결합은 탄소 원자 또는 이종원자를 통할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, 이미디아졸 기는 임의의 그의 탄소 원자(이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일)를 통해서, 또는 그의 질소 원자(이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일)를 통해서 모분자에 결합될 수 있다. 유사하게, 헤테로아릴 기는 임의의 또는 모든 그의 탄소 원자, 및/또는 모든 그의 이종원자를 통해 더욱 치환될 수 있다. 축합된 헤테로아릴 라디칼은 2 내지 4개의 축합 고리를 포함할 수 있고 이때 부착되는 고리는 헤테로방향족 고리이고 나머지 개별 고리들은 지환식, 복소환식, 방향족, 헤테로방향족 또는 이의 임의 조합일 수 있다. 단일 고리 헤테로아릴 기의 비제한적인 예에는 피리딜이 포함된다, 축합 고리 헤테로아릴 기는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 아크리디닐을 포함하며, 비축합 비헤테로아릴 기는 비피리디닐을 포함한다. 헤테로아릴의 추가 예에는, 제한없이 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 아크리디닐, 펜아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티오펜, 벤조옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소옥사졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 이소티아졸릴, 이소인돌릴옥사디아졸릴, 인다졸릴, 피리디, 피리다질, 피리미딜, 피라지닐, 피롤릴, 피라지닐, 피라졸릴, 푸리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 티아디아졸릴 등, 및 그들의 옥시드, 예컨대 예를 들면 피리디-N-옥시드가 포함된다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예에는 다음의 모이어티들이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다:



[0097]

[0098]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "헤테로아릴렌"은 상기 정의된 모노라디칼 헤테로아릴로부터 유도된 디라디칼을 의미한다. 이의 예에는 피리디닐 및 피리미디닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0099]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "복소환"은 종합적으로 헤테로지환족 및 헤테로아릴 기를 의미한다. 여기서, 복소환 내 탄소 원자의 수가 표시될 때(예를 들면, C₁-C₆ 복소환)마다, 1 이상의 탄소 이외의 원자(이종원자)가 고리에 존재해야 한다. 예컨대 "C₁-C₆ 복소환"이라는 표시는 오직 고리 내 탄소 원자의 수만을 의미하며 고리 내 총 원자수를 의미하지 않는다. 예컨대 "4-6원 복소환"이라는 표시는 고리 내 포함된 전체 원자수를 의미한다(즉, 4, 5, 또는 6원 고리에서, 적어도 하나의 원자는 탄소 원자이고, 적어도 하나의 원자는 이종원자이며, 나머지 2 내지 4개 원자는 탄소 원자 또는 이종원자임). 2 이상의 이종원자를 갖는 복소환의 경우, 2 이상의 이종원자는 서로 동일하거나 또는 서로 상이할 수 있다. 복소환은 임의 치환될 수 있다. 비방향족 복소환식 기는 고리에 오직 3개 원자만을 갖는 기를 포함하는 반면, 방향족 복소환식 기는 고리에 5개 이상의 원자를 가져야한다. 복소환에의 결합(즉, 모분자에 결합 또는 추가 치환)은 이종원자 또는 탄소 원자를 통할 수 있다.

[0100]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "탄소환(carbocyclyl)"은 종합적으로 지환족 및 아릴 기를 의미하는데, 즉 포화, 부분 불포화, 완전 불포화 또는 방향족일 수 있는, 모든 탄소가 공유적으로 폐쇄된 구조를 의미한다. 탄소환 고리는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 9개가 넘는 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 탄소환은 임의 치환될 수 있다. 이 용어는 고리 골격이 탄소와는 상이한 적어도 하나의 원자를 포함하는 복소환 고리로부터 탄소환 고리를 구별한다.

[0101]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용되는 용어 "할로젠", "할로" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0102]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "히드록시"는 모노라디칼 -OH을 의미한다.

[0103]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "시아노"는 모노라디칼 -CN을 의미한다.

[0104]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "시아노메틸"은 모노라디칼 -CH₂CN을 의미한다.

[0105]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "니트로"는 모노라디칼 -NO₂을 의미한다.

[0106]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "옥시"는 디라디칼 -O-을 의미한다.

[0107]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "옥시"는 디라디칼 =O을 의미한다.

[0108]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "카르보닐"은 디라디칼 -C(=O)-을 의미하며, 또한 -C(O)-로도 표시할 수 있다.

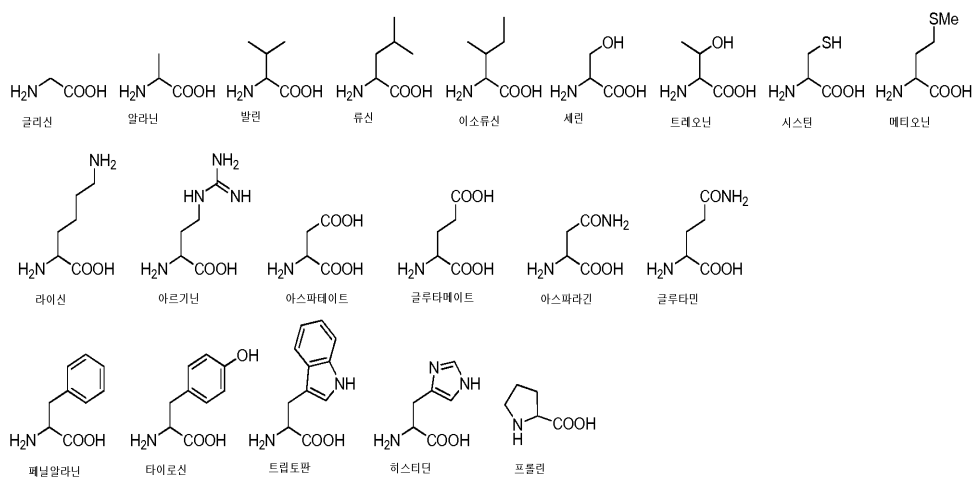
[0109]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 모이어티 -C(O)OH를 의미하고, 또한 -COOH로도 표시한다.

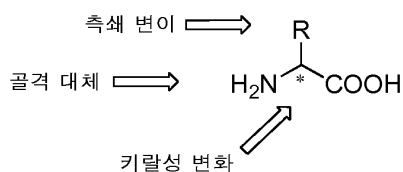
[0110]

단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "알콕시"는 -O-지방족 및 -O-탄소환을 포함하는, 알킬 에테르 라디칼, -O-알킬을 의미하며, 여기서 알킬, 지방족 및 탄소환 기는 임의 치환될 수 있고, 이때 용어 알킬, 지방족 및 탄소환은 본원에 정의된 바와 같다. 알콕시 라디칼의 비제한적인 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, iso-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등이 포함된다.

- [0111] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "설퍼닐"은 디라디칼 $-S(=O)-$ 을 의미한다.
- [0112] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "설포닐"은 디라디칼 $-S(=O)_2-$ 을 의미한다.
- [0113] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "설포아미드", "설포아미도" 및 "설포아미딜"은 디라디칼 기 $-S(=O)_2-NH-$ 및 $-NH-S(=O)_2-$ 를 의미한다.
- [0114] 단독으로 또는 조합하여 본원에서 사용하는 용어 "설파미드", "설파미도" 및 "설파미딜"은 디라디칼 기 $-NH-S(=O)_2-NH-$ 를 의미한다.
- [0115] 구조체에 결합된 치환기를 정의하기 위해 2 이상의 라디칼이 연속으로 사용된 경우, 처음 명명된 라디칼은 말단으로 간주하며 마지막으로 명명된 라디칼은 대상 구조체에 결합된 것으로 간주한다는 것을 이해한다. 따라서, 예를 들면, 라디칼 아릴알킬은 알킬 기에 의해 대상 구조체에 결합된다.
- [0116] 본원에서 사용하는 용어 "아미노산"은 아미노 기, 카르복실 기, H 원자 및 구별되는 R 기(또는 측쇄)로 이루어진 기 또는 화합물을 의미한다. "아미노산"은 α -아미노산, β -아미노산, δ -아미노산, 및 γ -아미노산을 포함한다. α -아미노산은 아미노 기, 카르복실 기, H 원자, 및 α -탄소 원자에 결합된 구별되는 R 기로 이루어진다. "아미노산"은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 아미노산 모방체 등을 포함한다.
- [0117] 일 측면에서, 용어 "아미노산"은 이하에 도시한 바와 같은, 천연 발생의 20개 아미노산(즉, α -아미노산) 중 하나를 의미한다. 아미노산은 아미노 기, 카르복실 기, H 원자 및 구별되는 R 기(또는 측쇄)로 이루어지며, 이들은 모두 α -탄소 원자에 결합된다. α -탄소 원자 상에 상이한 3개 기를 포함하므로, 아미노산은 키랄 중심을 가지며, 따라서 2종의 광학 활성 거울상이성질체, *D*- 및 the *L*-로서 존재할 수 있다. 천연 발생 산은 그들의 *L*-유도체로서 존재한다.

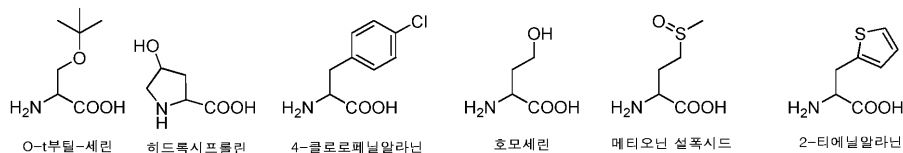


- [0118]
- [0119] 다른 측면에서, 아미노산은 "비천연(unnatural, nonnatural) 아미노산", "아미노산 유사체", "아미노산 모방체"이다. 본원에서 사용되는 "비천연", "아미노산 유사체", "아미노산 모방체" 등은 20개 천연 아미노산 중 하나가 아닌 아미노산을 의미한다. 이들 용어는 기본적인 아미노산 분자가 일정 방식으로 변형된 경우의 아미노산을 의미한다. 그러한 변형은 제한없이 측쇄 변이, 아미노-CH-카르복실 골격에 대한 대체 또는 그에서의 치환, *D*-거울상이성질체, 이의 조합 등을 포함한다.



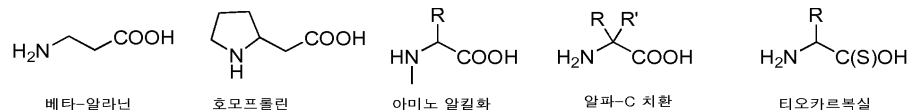
- [0120]
- [0121] 이들 용어는 또한, 제한없이 천연적으로 발생하였지만 천연적이지 않게 성장 폴리펩티드 사슬에 도입된 아미노산, 예컨대 제한없이 N-아세틸글루코사미닐-L-세린, N-아세틸글루코사미닐-L-트레오닌, O-포스포타이로신 등을 포함한다. 또한, 이들 용어는 제한없이, 천연적으로 발생하지 않고 합성으로 얻을 수 있거나, 또는 천연, 천연 발생 또는 비천연 아미노산의 변형을 통해 얻을 수 있는 아미노산을 포함한다.
- [0122] 측쇄 변이의 예시적인 예에는 제한없이 O-*t*-부틸-세린, 히드록시프롤린, 4-클로로페닐알라닌, 호모세린, 메티오

닌 설펍시드, 티에닐알라닌 등을 포함한다.



[0123]

골격 대체의 예시적인 예에는 제한없이 β-아미노산 예컨대 β-알라닌, 호모프롤린, 아미노 기의 알킬화, α-탄소 원자의 치환, 티오카르복실 등이 포함된다.

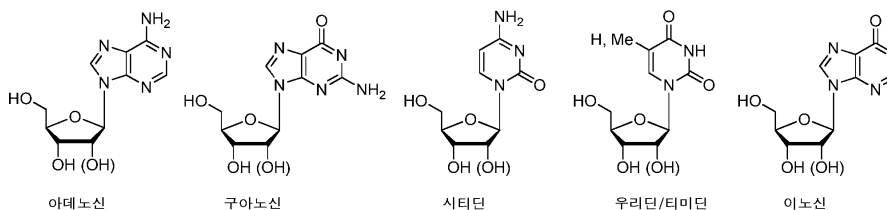


[0125]

펩티드는 천연이거나 비천연일 수 있으며, 함께 연결된 아미노산으로 이루어진다. 본원에서 사용되는 용어 "천연 펩티드", "천연 폴리펩티드", "천연 단백질" 등은 공유 펩티드 결합으로 연결된 천연 아미노산 잔기의 중합체를 의미하고, 전체 길이 단백질을 포함하여, 임의 길이의 아미노산 사슬을 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "비천연 펩티드", "펩티드 모방체", "펩티드 유사체", "비천연 폴리펩티드", "비천연 단백질" 등은 전체 길이 단백질을 포함하여, 임의 길이의 아미노산 잔기의 중합체를 의미하는데, 여기서 아미노산 중 1 이상은 비천연 아미노산이고/이거나, 아미노산 중 1 이상은 천연 펩티드 결합 이외의 화학적 수단에 의해 연결된다. 천연 펩티드 결합에 대체물로서 사용될 수 있는 연결기의 예시적인 예에는 제한없이 에틸렌(-CH₂-CH₂-), 에틸렌(-CH=CH-), 케토메틸렌(-C(=O)CH₂- 또는 -CH₂C(=O)-), 아미노메틸렌(-CH₂-NH- 또는 -NH-CH₂-), 메틸렌 에테르(-CH₂-O- 또는 -O-CH₂-), 티오에테르(-CH₂-S- 또는 -S-CH₂-), 티오아미드(-C(=S)NH- 또는 -NH-C(=S)-), 에스테르(-C(=O)O- 또는 O-C(=O)-), 테트라졸, 티아졸 등이 포함된다.

[0127]

"뉴클레오시드"는 리보스 또는 데옥시리보스 당에 결합된 뉴클레오타임기(대개는 간단히 염기)으로 이루어진 글리코실아민을 의미한다. 뉴클레오시드는 천연 뉴클레오시드 또는 비천연 뉴클레오시드일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "천연 뉴클레오시드"는 리보스 또는 데옥시리보스 당에 결합된 뉴클레오타임을 의미한다. 이들의 예에는 시티딘, 우리딘, 아데노신, 구아노신, 티미딘 및 이노신이 포함된다.



[0128]

본원에서 사용하는 용어 "비천연 뉴클레오시드", "뉴클레오시드 유사체" 등은 6개 뉴클레오시드 중 하나가 아닌 뉴클레오시드를 의미한다. 이들 용어는 기본적인 뉴클레오시드 분자가 어떠한 방식으로 변형된 뉴클레오시드를 의미한다. 이러한 변형은 제한없이 염기 변형, 당 변형, 염기와 당 사이 연결부의 변경, 대체 입체화합물의 사용 등의 조합 등을 포함한다.

[0129]

본원에서 사용되는 용어 "뉴클레오타이드", "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드", "핵산", "핵산 중합체" 등은 데옥시리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오시드, 리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 제한없이 (i) 기준 핵산과 유사한 결합성을 갖고 천연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 유사체; (ii) 제한없이 PNA(펩티도핵산), 안티센스 기법에 사용되는 DNA의 유사체(포스포로티오에이트, 포스포로아미데이트 등)를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 유사체를 포함한, 단일가닥 또는 이중가닥 형태의 이의 중합체를 포함한다.

[0130]

[0131]

본원에서 사용되는 용어 "지질"은 임의의 지용성(친지성), 천연 발생 분자, 예컨대 지방, 기름, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민(예컨대 비타민 A, D, E 및 K), 모노글리세리드, 디글리세리드, 인지질, 지방산, 지방산 에스테르 등을 의미한다. 지질은 천연이거나 또는 비천연일 수 있다. 일 측면에서 지질은 지방산이다. 지방산은 포화되거나 또는 불포화된다. 포화 지방산은 제한없이 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산을 포함한다. 불포화 지방산은 제한없이 팔미톨산, 올레산, 리놀산, 리놀렌산, 아라키돈산을 포함한다.

- [0132] "인지질"은 양쪽성인 지질 유형이다. 인지질은 지질 부류이고 글리세롤 골격을 포함하는데, 여기서 글리세롤 골격의 히드록시 기 중 2개는 지방산(포화, 불포화, 천연, 비천연)으로 에스테르화되고, 제3 히드록시는 인산과 포스페이트 에스테르를 형성하는데 사용된다. 최종 포스파티드산의 포스페이트 모이어티는 에탄올아민, 콜린 또는 세린으로 더 에스테르화된다. 인지질은 천연이거나 또는 비천연일 수 있다. 천연 인지질은 제한없이 플라스 말로젠, 카르디올리핀, 디팔리토일포스파티딜콜린, 글리세롤포스포리피드, 글리세로인산, 레세틴, 리소포사파티 드산, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜이노시톨(3,4)-비포스페이트, 포 스파티딜이노시톨(3,4,5)-트리스포스페이트, 포스파티딜이노시톨(3,5)-비스포스페이트, 포스파티딜이노시톨 (4,5)-비스포스페이트, 포스파티딜이노시톨 3-포스페이트, 포스파티딜이노시톨 4-포스페이트, 포스파티딜이노시 톨 포스페이트, 포스파티딜미오-이노시톨 만노시드, 포스파티딜세린, 혈소판 활성화 인자, 스펅고미엘린, 스펅 고실 포스파티드를 포함한다. "비천연 인지질"은 디글리세리드, 포스페이트 기, 및 단순 유기 분자 예컨대 콜린 을 포함하지만 천연적으로 제조된다.
- [0133] 본원에서 사용되는 용어 "글리코시드"는 임의의 친수성 당(예를 들어, 수크로스, 말토스, 글루코스, 글루쿠론산 등)을 포함하는 기를 의미한다. 글리코시드는 글리코시드 결합을 통해 결합된 임의의 당 기이다. 글리코시드는 천연 글리코시드 및 비천연 글리코시드를 포함한다. 글리코시드는 비대칭 탄소(들)를 포함하고 L-형 또는 D-형 으로 존재한다. 천연 글리코시드는 우선적으로는 D-형으로 존재한다. 글리코시드는 단당류, 이당류, 및 다당류 를 포함한다. 단당류의 예에는 제한없이, 트리오스(예를 들면, 글리세르알데히드, 디히드록시아세톤), 테트로스 (예를 들면, 에리트로스, 트레오스, 에리트룰로스), 펜토스(예를 들면, 아라비노스, 라이소스, 리보스, 데옥시 리보스, 자일로스), 헥소스(알로스, 알트로스, 갈락토스, 글루코스, 굴로스, 아이도스, 만노스, 탈로스, 프룩토 스, 프시코스, 솔보스, 타가토스), 펩토스(만노펩툴로스, 세도헵툴로스), 옥토스(예를 들면, 옥툴로스, 2-케토-3-데옥시-만노-옥타노에이트), 노노스(예를 들면, 시알로스)를 포함한다. 이당류는 제한없이, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 셀로바이오스, 케지바이오스, 니게로스, 이소말토스, β , β -트레할로스, 소포로스, 라미나리보스, 젠티오바이오스, 투라노스, 말툴로스, 팔라티노스, 젠티오비올로스, 만노바이오스, 멜리바이오스, 멜리비올로스, 루티노스, 루티놀로스, 자일로바이오스를 포함한다. 다당류는 제한없이, 글리칸을 포함한다. 아자(Aza)-당은 또한 "글리코시드" 용어에 포함된다.
- [0134] 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 선형 또는 분지형 중합 폴리에테르 폴리올을 의미한다.
- [0135] **특정의 약학 용어**
- [0136] 용어 "환자", "피험체" 또는 "개체"는 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용시, 이들은 질환 등을 앓고있는 개체를 의미하며, 포유동물 및 비포유동물을 포함한다. 어떠한 용어도 그 개체가 치료 중 및/또는 의학 전문가의 관리 중일 것을 요구하지 않는다. 포유동물은 제한없이, 인간, 인간의 영장류 예컨대 침팬지, 및 다른 유인 원 및 원숭이류, 가축 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 토끼, 개 및 고양이 등의 가축; 설치류 예컨대 래트, 마 우스 및 기니 피그 등을 포함하는 실험실 동물을 포함한, 포유동물 부류의 임의 구성원이다. 비포유동물의 예에 는 제한없이, 조류, 어류 등이 포함된다. 본원에서 제공되는 방법 및 조성물의 일부 구체예에서, 개체는 포유동 물이다. 바람직한 구체예에서, 개체는 인간이다.
- [0137] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료" 및 다른 문법적 균등어는 질환 또는 병태 또는 이의 1 이상의 증상의 완화, 약화 또는 감소, 추가 증상의 예방, 증상의 근본 원인 완화 또는 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들면 질환 또는 병태의 진행을 중지, 질환 또는 병태의 경감, 병태 또는 질환 퇴행 야기, 병 태나 질환에 의해 야기된 상태 경감, 또는 질환 또는 병태 증상의 중단을 의미하고, 예방을 포함시키고자 한다. 이 용어는 치료적 혜택 및/또는 예방적 혜택의 획득을 더 포함한다. 치료적 혜택은 치료하려는 근본적 질병의 제거 또는 약화를 의미한다. 또한, 치료적 혜택은 근본적 질환과 관련된 생리적 증상 중 1 이상을 제거 또는 약 화시켜서 개체가 여전히 근본 질환으로 괴롭더라도, 그 개체에서 호전이 관찰되는 것에 의해 얻어진다. 예방적 혜택의 경우, 그 질환의 진단이 이루어지지 않았더라도, 질환의 생리적 증상 중 1 이상이 보고된 개체, 또는 특 정 질환의 발병 위험성이 있는 개체에게 조성물을 투여한다.
- [0138] 본원에서 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 목적하는 생물학적 작용 부위로 화합물 또는 조 성물을 전달할 수 있는데 사용할 수 있는 방법을 의미한다. 이러한 방법들에는 제한없이 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다. 당 분야의 숙련가는 본원에 기술된 화합물 및 방법에 적용할 수 있는 투여 방법에 익숙하다. 바람직한 구체예에서, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 경구적으로 투여된다.
- [0139] 본원에서 사용하는 용어 "유효량", "치료적 유효량" 또는 "약학적 유효량"은 치료하려는 질환 또는 병태의 증상

중 1 이상을 일정 정도로 경감시키는 투여된 1 이상의 약제 또는 화합물의 충분량을 의미한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 임의의 다른 생물계의 원하는 변화일 수 있다. 예를 들면, 치료 용도에서 "유효량"은 임상적으로 유의한 질환 감소를 제공하는데 필요한 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 적절한 "유효"량은 개체마다 다를 수 있다. 임의 개체에서 적절한 "유효"량은 예컨대 용량 단계적 증량법 등의 기술을 이용해 결정할 수 있다.

[0140] 본원에서 제제, 조성물 또는 성분과 관련해 사용하는 용어 "허용되는"은 치료하려는 개체의 전반적인 건강에 지속적으로 유해한 영향이 없음을 의미한다.

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"은 본원에 기술된 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않고, 비교적 무독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 의미하며, 다시 말해, 이러한 물질은 조성물에 함유된 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않거나 또는 원치않는 생물학적 효과를 야기하지 않고 개체에 투여될 수 있다.

[0142] 본원에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 개체에 투여 및 후속 흡수 이후, 일부 프로세스, 예컨대 대사 경로에 의한 전환을 통해 활성, 또는 보다 활성인 종으로 전환되는 약물 전구체를 의미한다. 따라서, 이 용어는 수용자에 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 활성 대사산물 또는 잔기를 제공할 수 있는 화합물의 임의 유도체를 포함한다. 일부 프로드러그는 보다 덜 활성화시키고/시키거나 약물에 수용성 또는 일부 다른 특성을 부여하는 프로드러그 상에 존재하는 화학기를 포함한다. 화학기가 프로드러그로부터 절단 및/또는 변형되면 활성 약물이 생성된다. 프로드러그는 일부 상황에서 모약물 보다 투여가 용이할 수 있어서 대개는 유용하다. 예를 들면, 프로드러그는 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면, 모약물은 그렇지 않을 수 있다. 특히 바람직한 유도체 또는 프로드러그는 그러한 화합물을 개체에 투여시 본 발명의 화합물의 생체이용률을 증가(예를 들어, 경구 투여된 화합물을 혈액에 보다 용이하게 흡수되도록 함)시키거나 또는 생체 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로 모화합물의 전달을 향상시키는 것들이다.

[0143] 본원에서 사용하는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 특정 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 유효성을 유지하고 생물학적이 아닌 염(그렇지 않으면 바람직하지 않음)을 의미한다. 본원에 기술된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유할 수 있고 따라서 다수의 임의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 인 시츄 제조하거나, 또는 적절한 유기 또는 무기 산과의 유리 염기 형태로 정제된 화합물을 개별적으로 반응시키고, 그렇게 형성된 염을 단리하여 제조할 수 있다.

[0144] 본원에서 사용되는 용어 "약학 조성물"은 예컨대 제한없이, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 부형제 등과 같은 1 이상의 약학적으로 허용되는 화학 성분과 경우에 따라 혼합된, 생물학적 활성 화합물을 의미한다.

[0145] 본원에서 사용되는 용어 "담체"는 비교적 무독성의 화학 화합물 또는 세포나 조직으로 화합물의 도입을 촉진하는 약제를 의미한다.

[0146] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 복합치료(pharmaceutical combination)", "추가 치료요법 적용", "추가 치료제 투여" 등은 하나 초과 활성 성분을 혼합하거나 배합하여 얻어진 약학적 요법을 의미하고 활성 성분들의 고정 복합치료 및 비고정복합치료를 포함한다. 용어 "고정복합치료(fixed combination)"는 본원에 기술된 1 이상의 화합물 및 1 이상의 공동약제 둘 모두가 단일 실체(entity) 또는 제형으로 동시에 개체에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정복합치료(non-fixed combination)"는 본원에 기술된 1 이상의 화합물 및 1 이상의 공동 약제가 다양한 간격의 시간 범위로 동시에, 동시발생적으로 또는 순차적으로 별개 실체로서 개체에 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 개체의 체내에서 2 이상의 화합물의 유효 농도를 제공한다. 또한 이는 각테일 치료, 예를 들면 3 이상의 활성 성분의 투여가 적용된다.

[0147] 본원에서 사용하는 용어 "공동투여", "병용 투여" 및 이들의 문법적 균등어는 단일 개체에 선택된 치료제의 투여를 포함하고, 약제들이 동일하거나 또는 상이한 투여 경로로 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 계획을 포함시키고자 한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 다른 약제와 공동투여된다. 이러한 용어들은 2 이상의 약제를 동물에 투여하여 2종의 약제 모두 및/또는 그들의 대사산물이 동시에 동물에 존재하도록 하는 것을 포함한다. 이들은 개별 조성물의 동시 투여, 개별 조성물의 다른 시점 투여, 및/또는 2종의 약제가 모두 존재하는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 다른 약제(들)은 단일 조성물로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 다른 약제(들)은 조성물에 혼합된다.

[0148] 본원에서 사용되는 용어 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성된 화합물의 유도체를 의미한다.

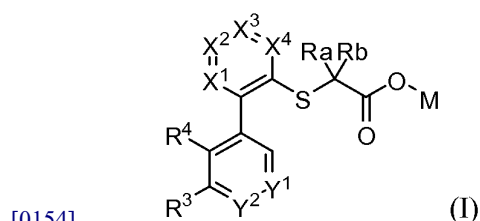
[0149] 본원에서 사용되는 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성된 화합물의 생물학적 활성 유도체를 의미한다.

[0150] 본원에서 사용되는 용어 "대사되는"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 것에 의한 과정들(제한없이, 가수분해 반응 및 효소 촉매 반응 포함)의 합을 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 특정한 구조적 변경을 생성시킨다. 예를 들면, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하는 한편 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라아제는 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복실산, 아민 및 자유 설피드릴 기에 활성화된 글루쿠론산 분자의 전달을 촉매한다. 또한, 물질대사에 대한 정보는 [The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996)]를 참조한다.

[0151] **화합물**

[0152] 본원은 화학식 I의 화합물, 이의 대사산물, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 기술한다.

[0153] 일 구체예는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



[0155] 상기 식에서,

[0156] R^a 및 R^b 는 H, 할로젠, C_1 - C_6 알킬에서 선택되거나; 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0157] M은 H, C_{1-3} 알킬 또는 약학적으로 허용되는 양이온이고;

[0158] X^1 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)이고;

[0159] X^2 는 N 또는 CH이고;

[0160] X^3 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)이고;

[0161] X^4 는 N 또는 CH이며, 여기서 X^1 , X^2 , X^3 또는 X^4 중 하나는 N이고;

[0162] Y^1 는 N 또는 CR^1 이고;

[0163] Y^2 는 N 또는 CR^2 이고;

[0164] R^1 은 H, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , F 또는 Cl이고;

[0165] R^2 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, $COOH$, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ 또는 SO_2NH_2 이며, 여기서 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0166] R^3 은 H, 할로젠, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이고;

[0167] R^4 는 H, 할로젠, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, 또는

- [0168] R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있다.
- [0169] 일정 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이면, X^1 이 C(할로젠)이 아닌 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0170] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 둘 모두가 N이고, X^1 이 N, CH, 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 가 N이고, X^4 가 CH이며, X^1 이 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 가 CH이고, X^4 는 N이며, X^1 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 둘 모두가 CH이고, X^1 이 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0171] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 둘 모두가 N이고, X^1 은 N인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 둘 모두는 N이고, X^1 은 CH이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다. 또 다른 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 CH 또는 N이고 X^1 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다. 또 다른 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^4 가 CH 또는 N이고, X^1 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0172] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다.
- [0173] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다.
- [0174] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다.
- [0175] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 N이고 X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고 X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고 X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고 X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 CH이고 X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고 X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고 X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다.
- [0176] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^4 는 N이고 X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^4 는 N이고 X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^4 는 N이고 X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^4 는 N이고 X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^4 는 CH이고 X^1 은 N이다. 일부 구체예에서, X^4 는 CH이고 X^1 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^4 는 CH이고 X^1 은 C(할로젠)이다. 다른 구체예에서, X^4 는 CH이고 X^1 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬이다.

- [0177] 일정 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 둘 모두가 N이면, R^4 는 Cl이 아닌 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0178] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 H, 할로젠, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 경우에 따라 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 H, 할로젠, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 H, 할로젠, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 H, 할로젠, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나, 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0179] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 H, 플루오로, 요오도, 브로모, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 여기서 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 H, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 여기서 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 H, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 여기서 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 H, 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는, 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0180] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 플루오로이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 요오도이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 브로모이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 -CN이다. 일정 특정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^4 는 C_1-C_6 알콕시이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있다.

- [0181] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 플루오로이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 클로로이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 요오도이다. 일부에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 브로모이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 -CN이다. 일정 특정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^4 는 C_1 - C_6 알콕시이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 여기서 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있다.
- [0182] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 플루오로이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 클로로이다. 다른 구체예에서 X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 요오도이다. 일부에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 브로모이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 -CN이다. 일정 특정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^4 는 C_1 - C_6 알콕시이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 여기서 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있다.
- [0183] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 가 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 플루오로이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 클로로이다. 다른 구체예에서 X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 요오도이다. 일부 예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 브로모이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 -CN이다. 일정 특정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^4 는 C_1 - C_6 알콕시이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N, 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있다.
- [0184] 일정 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이면, Y^2 는 C-Cl이 아닌, 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0185] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 이 둘 모두 N이고, Y^2 는 N 또는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ 또는 SO_2NH_2 이고, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 N 또는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ 또는 SO_2NH_2 이고, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 N이거나 또는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ 또는 SO_2NH_2 이며, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고,

X^4 는 N이며, Y^2 는 N 또는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{2'}$, $CONH_2$, $CONHR^{2'}$ 또는 SO_2NH_2 이며, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0186]

추가 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 N인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 H이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 메틸이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 에틸이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 이소프로필이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 *tert*-부틸이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 시클로프로필이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 시클로부틸이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 CF_3 이다. 특정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 OH이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 OCH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 에톡시이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 SH이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 SCH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 SCH_2CH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 CH_2OH 이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 $C(CH_3)_2OH$ 이다. 추가 또는 부가의 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 F이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 CN이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 COOH이다. 일정 특정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 $COOR^{2'}$ 이고, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 $CONH_2$ 이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 $CONHR^{2'}$ 이고, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 N이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 SO_2NH_2 이다.

[0187]

추가 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 N인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 H이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 메틸이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 에틸이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 이소프로필이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 *tert*-부틸이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 시클로프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 시클로부틸이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 CF_3 이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 OH이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 OCH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가

CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 에톡시이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 SH이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 SCH_3 이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 SCH_2CH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, R^2 는 CH_2OH 이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 $C(CH_3)_2OH$ 이다. 일부 예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 F이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 Cl이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 CN이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 $COOH$ 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 $COOR^{2'}$ 이고, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 일정 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 $CONH_2$ 이다. 일부 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 $CONHR^{2'}$ 이고, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 다른 구체예에서, X^2 및 X^4 는 둘 모두가 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 이때 R^2 는 SO_2NH_2 이다.

[0188]

추가 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 가 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 N인, 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 H이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 메틸이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 에틸이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 이소프로필이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 *tert*-부틸이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 시클로프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 시클로부틸이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 CF_3 이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 OH이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 OCH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 에톡시이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 SH이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, 이때 R^2 는 SCH_3 이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 SCH_2CH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 CH_2OH 이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 $C(CH_3)_2OH$ 이다. 일부 예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 F이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 Cl이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 CN이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 $COOH$ 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 $COOR^{2'}$ 이며, 여기서 $R^{2'}$ 은 H이거나 또는 C_{1-3} 알킬이다. 일정 구체예에서 X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 $CONH_2$ 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 $CONHR^{2'}$ 이며, 이때 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^4 는 N이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 SO_2NH_2 이다.

[0189]

추가 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 가 N이고, X^4 가 CH이며, Y^2 는 N인, 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 H이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는

CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 메틸이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 에틸이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 이소프로필이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 *tert*-부틸이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 시클로프로필이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 시클로부틸이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 CF_3 이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 OH이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 OCH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 에톡시이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 SH이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, 여기서 R^2 는 SCH_3 이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 SCH_2CH_3 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 CH_2OH 이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 $C(CH_3)_2OH$ 이다. 일부 예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 F이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 Cl이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 CN이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 COOH이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이고, Y^2 는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 $COOR^{2'}$ 이며, 이때 $R^{2'}$ 은 H이거나 또는 C_{1-3} 알킬이다. 일정 구체예에서 X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 $CONH_2$ 이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 $CONHR^{2'}$ 이고, 여기서 $R^{2'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^4 는 CH이며, Y^2 는 CR^2 이고, 이때 R^2 는 SO_2NH_2 이다.

[0190] 일정 구체예에서, 본원은 X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이면, X^3 은 C-Cl이 아닌, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0191] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 N, CH, C-F, 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일정 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0192] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 N인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 CH이다. 일부 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 C-F이다. 일부 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 C-Br이다. 일부 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 N이고, X^3 은 $C(C_1-C_4)$ 알킬)이다. 또 다른 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 CH 또는 N이고 X^3 은 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)이다. 또 다른 추가의 또는 대안적인 구체예에서, 본원은 X^2 가 CH 또는 N이고, X^3 이 N, CH, C(할로젠) 또는 $C(C_1-C_4)$ 알킬)인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0193] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘

모두가 CH이고, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 및 X^2 는 둘 모두가 CH이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0194] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 N이며, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0195] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CH이며, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0196] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 은 N이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0197] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 은 CH이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0198] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 은 C(할로젠)이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0199] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^1 은 C(C₁-C₄ 알킬)이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0200] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 CH이다. 일정

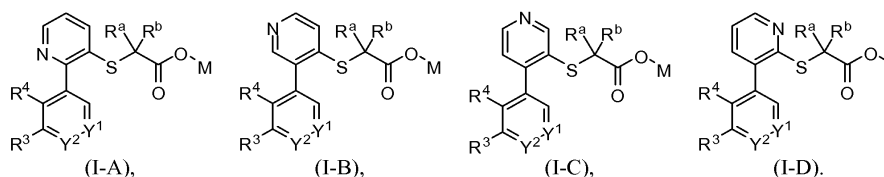
구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^2 는 CH이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0201] 추가의 또는 대안적인 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 N이다. 일부 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 CH이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 C(할로젠)이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 C-F이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 C-Cl이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 C-Br이다. 일정 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 C-I이다. 다른 구체예에서, X^2 는 N이고, X^3 은 C(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0202] 일정 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 1-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)시클로프로판카르복실산이 아니다.

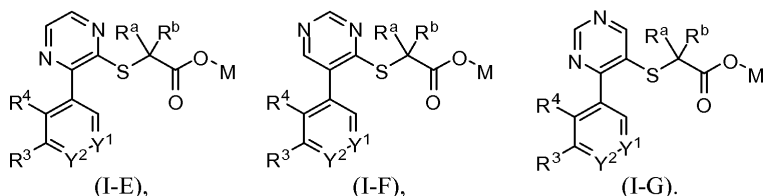
[0203] 다른 구체예는 X^1 , X^2 , X^3 또는 X^4 중 하나가 N인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0204] 다른 구체예는 하기 화학식 I-A, I-B, I-C 또는 I-D을 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다:

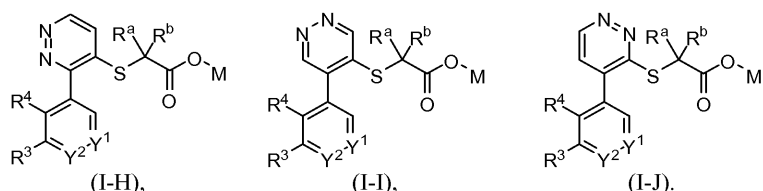


[0206] 다른 구체예는 X^1 , X^2 , X^3 또는 X^4 중 둘이 N인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0207] 다른 구체예는 하기 화학식 I-E, I-F 또는 I-G의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다:



[0209] 다른 구체예는 하기 화학식 I-H, I-I 또는 I-J의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다:



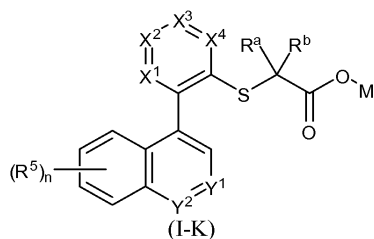
[0211] 다른 구체예는 R^3 이 H, CH₃, OCH₃, CF₃, F 또는 Cl이고, R^4 는 H, CH₃, OCH₃, CF₃, F 또는 Cl인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0212] 다른 구체예는 R^3 및 R^4 둘 모두가 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0213] 다른 구체예는 R^3 및 R^4 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, O, N, 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 경우에 따라 포함하는, 임의 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 고리는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0214] 다른 구체예는 R^3 및 R^4 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 임의 치환된 6원 방향족 고리를 형성하는, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0215] 다른 구체예는 하기 화학식 I-K의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다:



[0216]

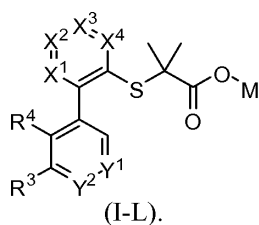
[0217] 상기 식에서, n은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0218] 각각의 R^5 는 독립적으로, H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, CF_3 , OH, OCH_3 , 에톡시, SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, Cl, F, CN, COOH, $COOR^{5'}$, $CONH_2$, $CONHR^{5'}$ 또는 SO_2NH_2 에서 선택되며, 이때 $R^{5'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0219] 다른 구체예는 R^a 는 H 또는 CH_3 이고, R^b 는 H 또는 CH_3 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0220] 다른 구체예는 R^a 및 R^b 둘 모두가 CH_3 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0221] 다른 구체예는 하기 화학식 I-L의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다:

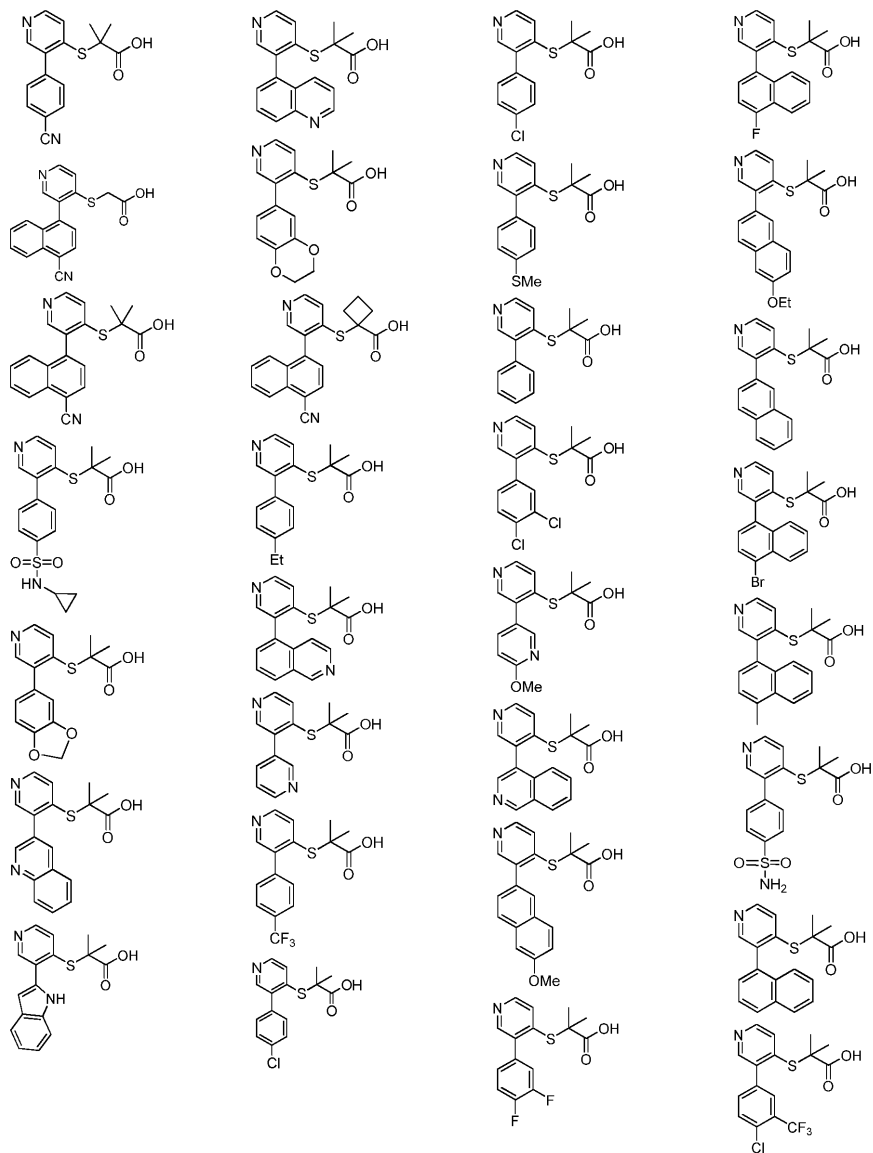


[0222]

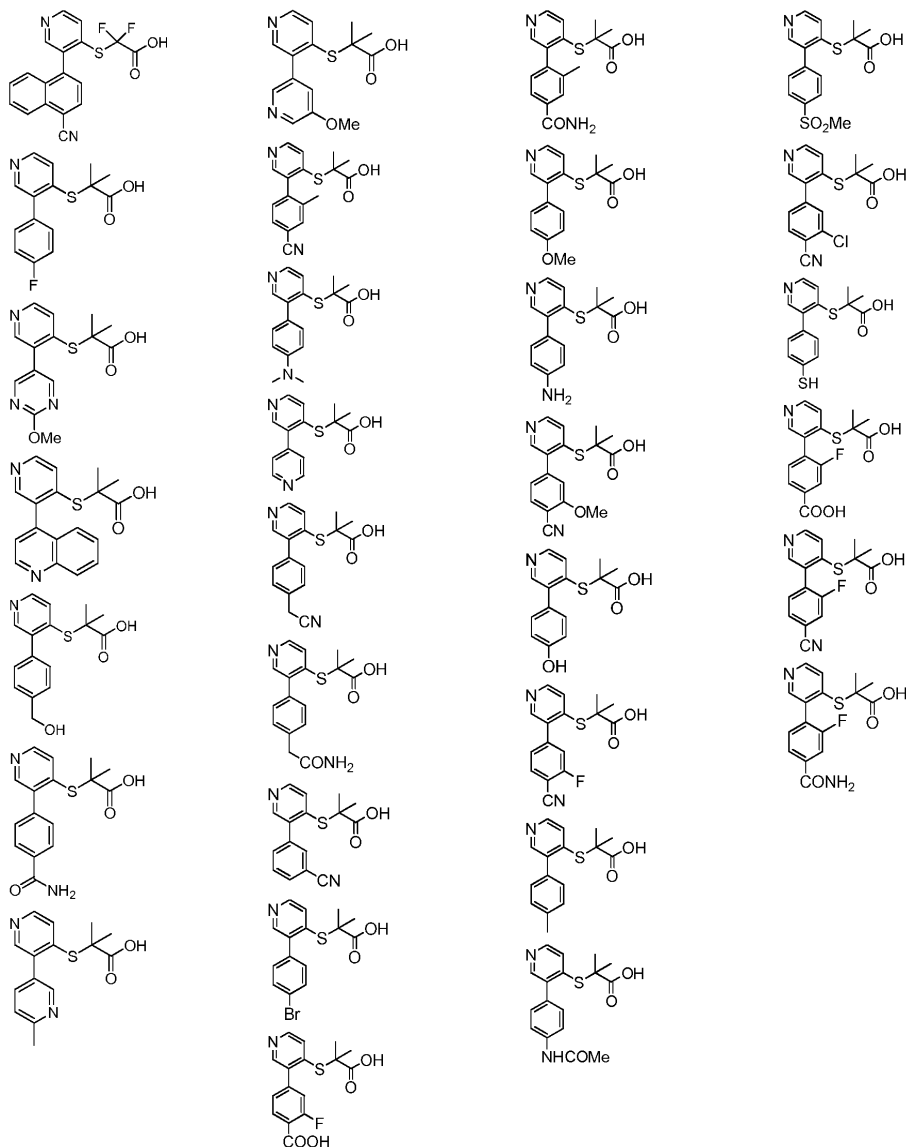
[0223] 다른 구체예는 X^1 가 CH이고; X^2 는 N이며; X^3 은 CH이고; X^4 는 CH인 화학식 I-L의 화합물을 제공한다.

[0224] 다른 구체예는 Y^1 은 CR^1 이고, Y^2 는 CR^2 인 화학식 I-L의 화합물을 제공한다.

[0225] 다른 구체예는 하기 화학식에서 선택된 화학식 I-L의 화합물을 제공한다:



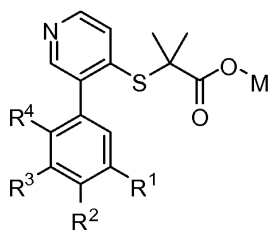
[0226]



[0227]

[0228]

다른 구체에는 하기 화학식 I-M의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다:



[0229]

[0230]

다른 구체에는 R¹, R³ 및 R⁴가 모두 H인 화학식 I-M의 화합물을 제공한다.

[0231]

다른 구체에는 R^a 및 R^b가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 경우에 따라 O, N 및 S에서 선택된 1개 또는 2개의 이종원자를 포함하는, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0232]

다른 구체에는 R^a 및 R^b가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0233]

다른 구체에는 R^a 및 R^b가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3원 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0234] 다른 구체예에는 M이 H인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0235] 다른 구체예에는 M이 C₁-C₃ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0236] 다른 구체예에는 M이 약학적으로 허용되는 양이온인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0237] 다른 구체예에는 약학적으로 허용되는 양이온이 Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, NH₄⁺, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아미노, 디메틸아미노, 트리메틸아미노 또는 트리에틸아미노인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0238] **합성 과정**
- [0239] 다른 측면에서, 본원에 기술된 화합물을 합성하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 이하에 기술한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 이하의 예 및 과정들은 이러한 방법들을 예시하기 위한 것이다. 어떠한 과정이나 예들도 임의의 방식으로 본 발명을 한정하는 것이 아니다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 임의의 적절한 방법에 의해 합성된다.
- [0240] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질은 상업적 공급원, 예컨대 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co.(St. Louis, Mo.)에서 입수한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질은 [in March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed.,(Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B(Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed.,(Wiley 1999)](이들 전체를 참조하여 본원에 포함시킴)에 기술된 기술과 재료를 사용해 합성된다. 일부 구체예에서, 이하의 합성 방법이 이용된다.
- [0241] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 결합 형성
- [0242] 본원에 기술된 화합물은 신규한 작용기 또는 치환체를 형성하도록 다양한 친전자체 또는 친핵체를 사용해 변형될 수 있다. "공유 결합 및 이의 전구체의 예"라는 제목의 하기 표는 이용가능한 다양한 친전자체 및 친핵체로 참고하여 사용할 수 있는 공유 결합 및 전구체 작용기의 선별된 예를 열거한다.

표 1

[0243]

| 공유 결합 및 이의 전구체의 예 | | |
|-------------------|------------|--------|
| 공유결합 | 친전자체 | 친핵체 |
| 카르복사미드 | 활성화 에스테르 | 아민/아닐린 |
| 카르복사미드 | 아실 아지드 | 아민/아닐린 |
| 카르복사미드 | 아실 할라이드 | 아민/아닐린 |
| 에스테르 | 아실 할라이드 | 알콜/페놀 |
| 에스테르 | 아실 니트릴 | 알콜/페놀 |
| 카르복사미드 | 아실 니트릴 | 아민/아닐린 |
| 이민 | 알데히드 | 아민/아닐린 |
| 히드라존 | 알데히드 또는 케톤 | 히드라진 |
| 옥심 | 알데히드 또는 케톤 | 히드록실아민 |
| 알킬 아민 | 알킬 할라이드 | 아민/아닐린 |
| 에스테르 | 알킬 할라이드 | 카르복실산 |
| 티오에테르 | 알킬 할라이드 | 티올 |
| 에테르 | 알킬 할라이드 | 알콜/페놀 |
| 티오에테르 | 알킬 설포네이트 | 티올 |
| 에스테르 | 알킬 설포네이트 | 카르복실산 |
| 에테르 | 알킬 설포네이트 | 알콜/페놀 |
| 에스테르 | 무수물 | 알콜/페놀 |
| 카르복사미드 | 무수물 | 아민/아닐린 |
| 티오페놀 | 아릴 할라이드 | 티올 |
| 아릴 아민 | 아릴 할라이드 | 아민 |
| 티오에테르 | 아지리딘 | 티올 |
| 보로네이트 에스테르 | 보로네이트 | 글리콜 |
| 카르복사미드 | 카르복실산 | 아민/아닐린 |
| 에스테르 | 카르복실산 | 알콜 |
| 히드라진 | 히드라지드 | 카르복실산 |

| | | |
|------------------------|------------|--------|
| <i>N</i> -아실우레아 또는 무수물 | 카르보디이미드 | 카르복실산 |
| 에스테르 | 디아조알칸 | 카르복실산 |
| 티오에테르 | 에폭시드 | 티올 |
| 티오에테르 | 할로아세트아미드 | 티올 |
| 암모트리아진 | 할로트리아진 | 아민/아닐린 |
| 트리아지닐 에테르 | 할로트리아진 | 알콜/페놀 |
| 아미딘 | 이미도 에스테르 | 아민/아닐린 |
| 우레아 | 이소시아네이트 | 아민/아닐린 |
| 우레탄 | 이소시아네이트 | 알콜/페놀 |
| 티오우레아 | 이소티오시아네이트 | 아민/아닐린 |
| 티오에테르 | 말레이미드 | 티올 |
| 포스파이트 에스테르 | 포스포라미다이트 | 알콜 |
| 실릴 에테르 | 실릴 할라이드 | 알콜 |
| 알킬 아민 | 설포네이트 에스테르 | 아민/아닐린 |
| 티오에테르 | 설포네이트 에스테르 | 티올 |
| 에스테르 | 설포네이트 에스테르 | 카르복실산 |
| 에테르 | 설포네이트 에스테르 | 알콜 |
| 설포아미드 | 설포닐 할라이드 | 아민/아닐린 |
| 설포네이트 에스테르 | 설포닐 할라이드 | 페놀/알콜 |

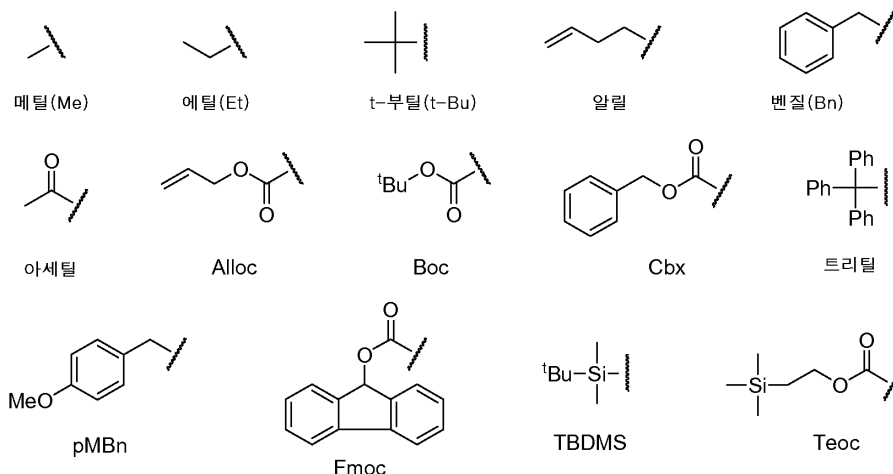
[0244] 보호기의 사용

[0245] 본원에 기술된 반응의 일부 구체예에서, 반응 중 원치않는 침전을 피하기 위해, 최종 산물에서 바람직할 경우에, 반응성 작용기, 예를 들면 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시 기를 보호하는 것이 필요하다. 보호기는 일부 또는 전체 반응성 모이어티를 차단하고 보호기가 제거될 때까지 화학 반응에서 그러한 기가 침전되는 것을 방지하는데 사용된다. 각 보호기는 상이한 방식으로 제거될 수 있는 것이 바람직하다. 완전히 이질적인 반응 조건 하에서 절단되는 보호기는 차별적인 제거 요건을 충족한다. 보호기는 산, 염기, 및 가수분해를 통해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세틸, 및 *t*-부틸디메틸실릴 등의 기는 산 불안정성이고, 일부 구체예에서, 가수분해로 제거할 수 있는, Cbz기, 및 염기 불안정성인 Fmoc 기로 보호된 아미노 기 존재 하에서 카르복시 및 히드록시 반응성 모이어티를 보호하는데 사용된다. 일부 구체예에서, 카르복실산 및 히드록시 반응성 모이어티는 산 불안정성 기 예컨대 *t*-부틸 카바메이트 또는 산 및 염기 안정성이나 가수분해 제거될 수 있는 카바메이트로 차단된 아민 존재 하에서 염기 불안정성 기 예컨대 제한없이 메틸, 에틸, 및 아세틸로 차단된다.

[0246] 일부 구체예에서, 카르복실산 및 히드록시 반응성 모이어티는 또한 가수분해 제거가능한 보호기 예컨대 벤질 기로도 차단되며, 산과 수소 결합될 수 있는 아민 기는 염기 불안정성 기 예컨대 Fmoc로 차단된다. 일부 구체예에서, 카르복실산 반응성 모이어티는 본원에서 예시한 바와 같이 단순 에스테르 화합물로 전환시키는 것에 의해 보호되거나, 또는 산화적으로 제거가능한 보호기 예컨대 2,4-디메톡시벤질로 보호되는 한편, 공존하는 아미노 기는 플루오라이드 불안정성 실릴 카바메이트로 차단된다.

[0247] 알릴 블로킹 기는 산-보호기 및 염기-보호기 존재 하에서 유용한데 전자가 안정하고 이후에 금속 또는 π -산 촉매로 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들면, 알릴-블로킹된 카르복실산은 산 불안정성 *t*-부틸 카바메이트 또는 염기 불안정성 아세테이트 아미노 보호기 존재 하에 Pd-촉매 반응으로 탈보호될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 중간체는 수지에 부착된다. 잔기가 수지에 부착되어 있는 한, 작용기는 블로킹되어 반응할 수 있다. 수지로부터 떨어져나가면, 작용기가 반응할 수 있게 된다.

[0248] 일부 구체예에서, 보호기 또는 블로킹 기는 다음에서 선택된다:



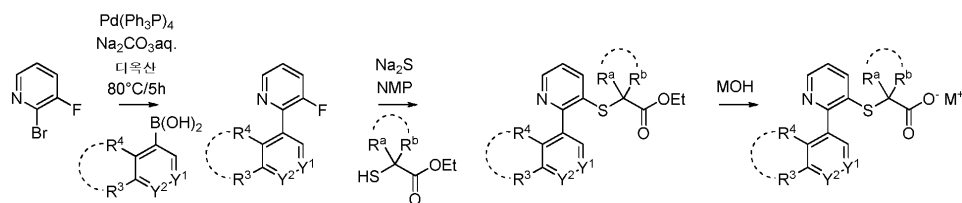
[0249]

[0250] 보호기 생성 및 제거에 적용할 수 있는 기술에 대한 구체적인 설명과 함께, 다른 보호기들은 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 기술되어 있으며, 그 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0251] 화학식 I의 화합물의 제조

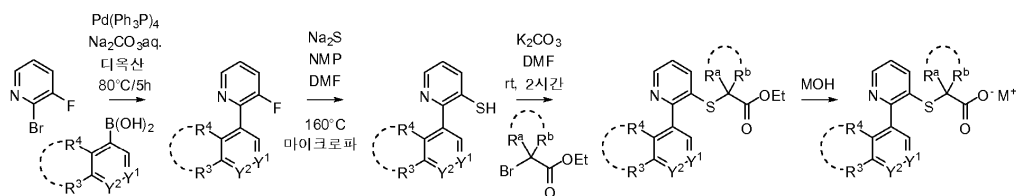
[0252] 본원은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 기술한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물의 합성은 이하에 기술된 과정에 따라 수행된다. 대체로, 티오아세트산 측쇄는 친핵체 치환 반응을 통해 부착되고 비아릴 결합은 아릴 브로마이드에 대한 보론산의 Pd(0) 매개 커플링에 의해 만들어진다. 얻어진 비아릴 화합물은 표준 방법을 통해 원하는 화학식 I의 화합물로 처리된다. 반응식 I-A-a 내지 반응식 I-H-a는 고려할 수 있는 일부 합성 방법을 예시한 것이며 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 합성 방법의 범주를 한정하려는 것은 아니다.

[0253] 반응식 I-A-a:



[0254]

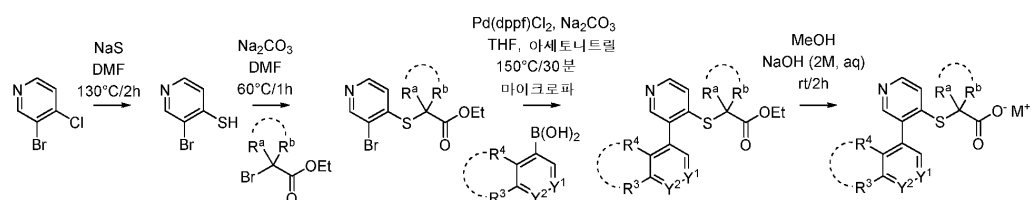
[0255] 반응식 I-A-b:



[0256]

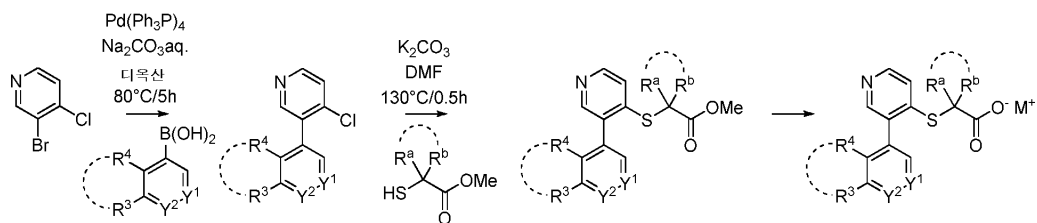
[0257] 유사한 방법이 하기 도시한 피리딘 유도체의 합성을 위해 적용될 수 있다.

[0258] 반응식 I-B-a:



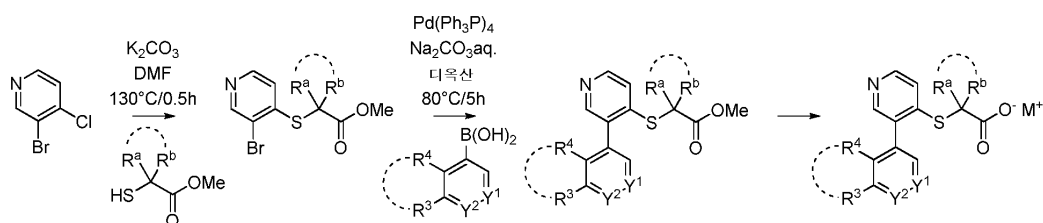
[0259]

[0260] 반응식 I-B-b:



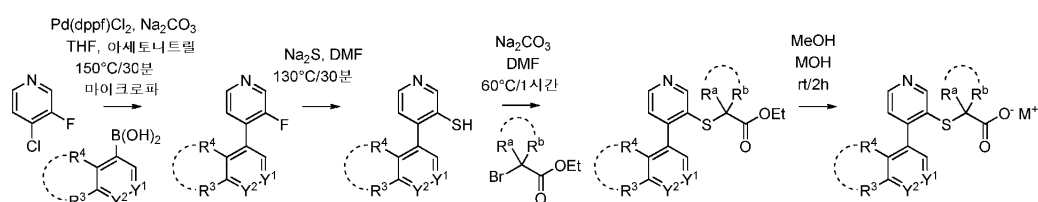
[0261]

[0262] 반응식 I-B-c:



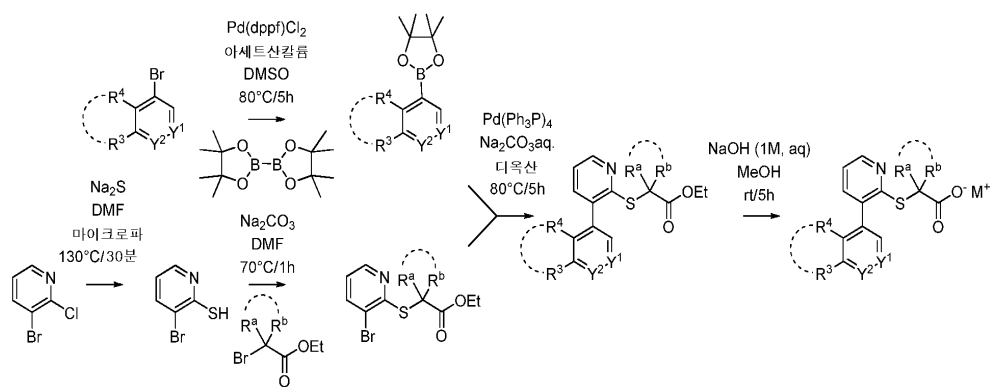
[0263]

[0264] 반응식 I-C:



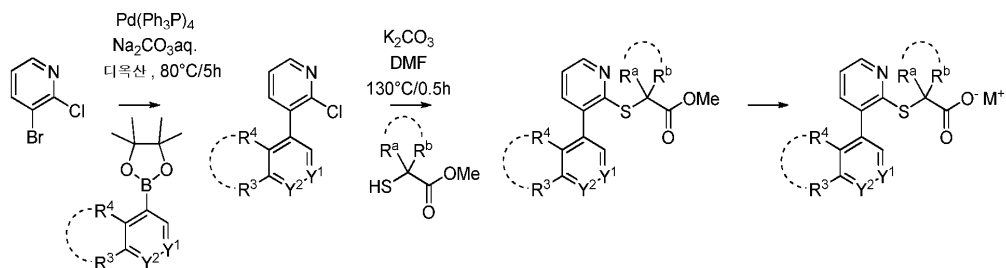
[0265]

[0266] 반응식 I-D-a:



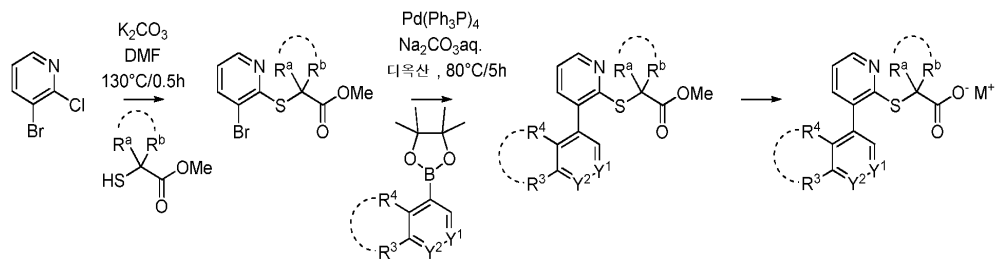
[0267]

[0268] 반응식 I-D-b:



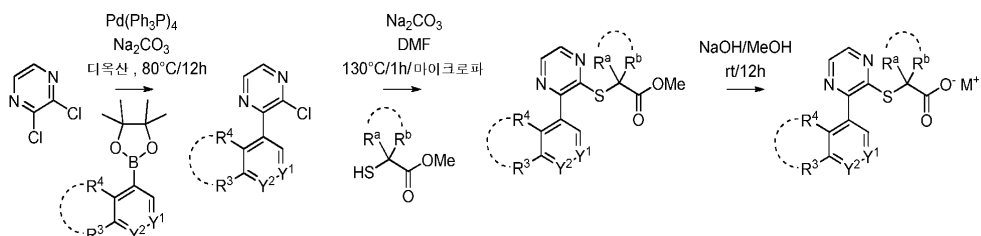
[0269]

[0270] 반응식 I-D-c:



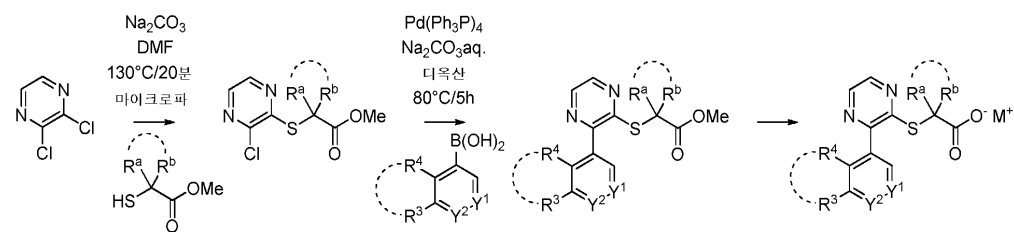
[0271]

[0272] 반응식 I-E-a:



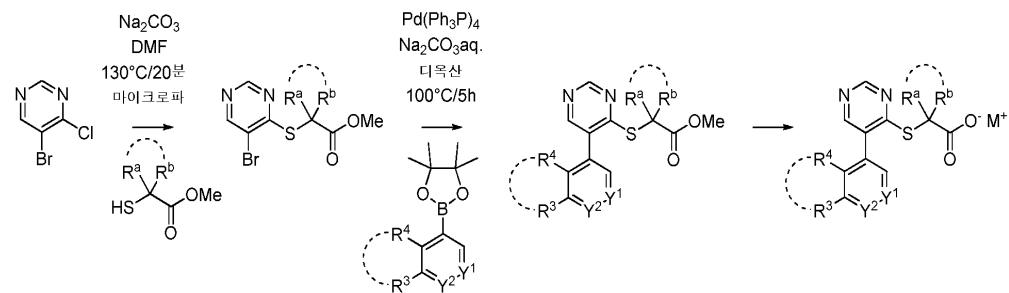
[0273]

[0274] 반응식 I-E-b:



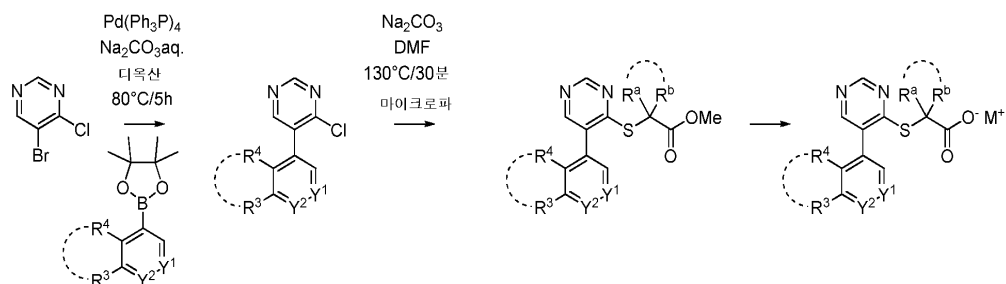
[0275]

[0276] 반응식 I-F-a:



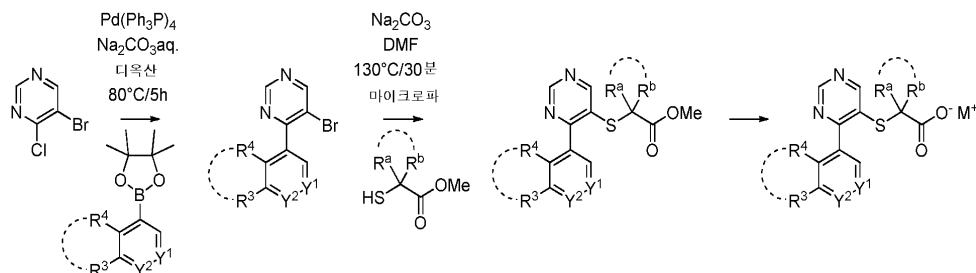
[0277]

[0278] 반응식 I-F-b:



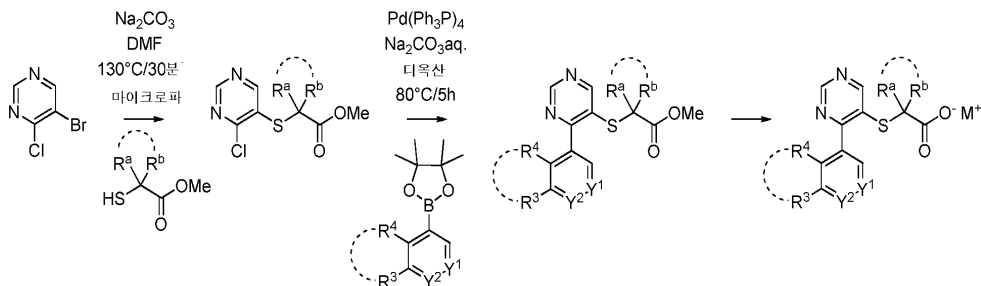
[0279]

[0280] 반응식 I-G-a:



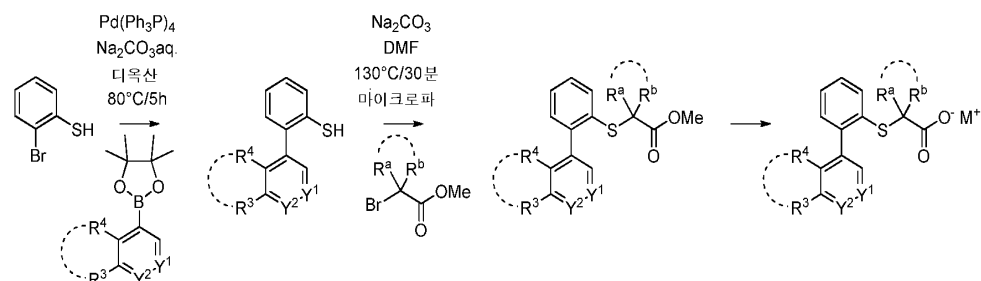
[0281]

[0282] 반응식 I-G-b:



[0283]

[0284] 반응식 I-H-a:



[0285]

[0286] 본원에 개시된 화합물의 추가 화합물 형태

[0287] 이성질체

[0288] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 기하이성질체로서 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 1 이상의 이중 결합을 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 모두 cis, trans, syn, anti, 반대쪽 (entgegen:E), 및 같은쪽(zusammen; Z) 이성질체와 이의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 화학식들 내에서 가능한 모든 호변이성질체를 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기술된 화합물은 1 이상의 키랄 중심을 보유하며 각각의 중심은 R 입체 배치 또는 S 입체배치로 존재한다. 본원에 기술된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머를 비롯하여 이의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 기술된 화합물 및 방법의 추가 구체예에서, 단일 제조 단계, 배합 또는 상호전환으로 얻어진, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에서 기술한 용도에 유용하다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 화합물의 라세믹 혼합물을 광학적으로 활성있는 분할제와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물 쌍을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수하는 것에 의해 그들의 개별적인 입체이성질체로서 제조된다. 일부 구체예에서, 해리가 가능한 착체가 바람직하다(예를 들면, 결정질 부분입체이성질체 염). 일부 구체예에서, 부분입체이성질체는 구별되는 물리적 특성(예를 들면, 용점, 비점, 수용성, 반응성 등)을 가지며, 이러한 차이점을 이용해 분리된다. 일부 구체예에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피를 통해서, 또는 바람직하게, 수용성 차이점을 기초로 분리/분할 방법을 통해 분리된다. 일부 구체예에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 이어 라세미화가 일어나지 않는 임의의 실질적인 수단에 의해, 분할제와 함께, 회수된다.

[0289] 표지된 화합물

- [0290] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 그들의 동위원소 표지된 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 그러한 동위원소 표지된 화합물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약학 조성물로서 그러한 동위원소 표지된 화합물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에서 언급하는 것과 동일하지만, 천연적으로 통상 존재하는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 1 이상의 원자가 치환된 점에서는 다른 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 를 포함한다. 상기 언급한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 포함하는 본원에 기술된 화합물, 및 이의 대사산물, 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범주에 속한다. 예를 들면 ^3H 및 ^{14}C 등과 같은 방사성 동위원소가 도입된 일부 동위원소 표지된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에 유용하다. 삼중수소화, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C , 동위원소가 제조 용이함 및 검출성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중동위원소 예컨대 중수소, 즉 ^2H 로의 치환은 상당한 대사적 안정성에 의한 치료 장점을 제공하는데, 예를 들면 생체내 반감기 증가 또는 용량 요건 감소 등이다. 일부 구체예에서, 동위원소 표지된 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수소화물 또는 유도체는 임의의 적절한 방법으로 제조된다.
- [0291] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 제한없이, 발색단 또는 형광단 모이어티, 생체발광 표지, 또는 화학 발광 표지를 포함한, 다른 수단에 의해 표지된다.
- [0292] 약학적으로 허용되는 염
- [0293] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 그들의 약학적으로 허용되는 염으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 약학 조성물로서 이러한 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0294] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하며 따라서 임의의 수많은 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여, 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 염들은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 인 시츄로 제조되거나, 또는 유리 형태의 정제된 화합물을 적절한 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고, 그렇게 형성된 염을 단리하는 것에 의해 제조된다.
- [0295] 약학적으로 허용되는 염의 예에는 미네랄, 유기산 또는 유기 염기의 반응에 의해 제조된 염들이 포함되며, 그러한 염에는 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설파이트, 비설파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 사이트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디히드겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설파이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설파이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥사인-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄설포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 1-나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설파이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 파이로설파이트, 파이로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판설포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설파이트, 설파이트, 숙시네이트, 수버레이트, 세바케이트, 설포네이트, 타트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데코네이트 및 자일렌설포네이트를 포함한다.
- [0296] 또한, 본원에 기술된 화합물은 무기산 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 및 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, Q-톨루엔설포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설포산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄디설포산, 2-히드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산,

글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 무콘산을 포함하는, 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산과 화합물의 유리 염기 형태를 반응시켜 형성된 약학적으로 허용되는 염으로서 제조할 수 있다. 일부 구체예에서, 다른 산, 예컨대 비록 그 자체가 약학적으로 허용되지는 않지만, 옥살산은 본 발명의 화합물 및 그들의 약학적으로 허용되는 산 부가 염을 얻을 시 중간체로서 유용한 염의 제조에 적용된다.

[0297] 일부 구체예에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기술된 화합물은 적절한 염기, 예컨대 약학적으로 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카보네이트, 바이카보네이트, 설페이트와 반응시키거나, 암모니아와 반응시키거나, 또는 약학적으로 허용되는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킬 수 있다. 대표적인 알킬리 또는 알칼리 토금속은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예에는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화물린, 탄산나트륨, $N^{+}(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 등이 포함된다.

[0298] 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 또한 그들이 함유하는 임의의 염기성 질소 함유 기의 4차반응을 포함함을 이해한다. 일부 구체예에서, 물 또는 지용성 또는 분산 생성물은 이러한 4차화반응으로 얻어진다. 본원에 기술된 화합물은 모화합물에 존재하는 산성 양자가 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리토이온, 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나, 또는 유기 염기와 배위결합되었을 때 형성되는 약학적으로 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 염기 부가 염은 본원에 기술된 화합물의 유리 산 형태를 제한없이 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등, 및 유기 염기 예컨대 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함하는, 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 이용해 제조될 수 있다.

[0299] 용매화물

[0300] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 약학 조성물로서 이러한 용매화물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0301] 용매화물은 용매의 화학양론적 또는 비화학양론적 양을 포함하며, 일부 구체예에서는 약학적으로 허용되는 용매 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 또는 알콜화물은 용매가 알콜일 때 형성된다. 본원에 기술된 화합물의 용매화물은 본원에 기술된 방법 동안 편리하게 제조되거나 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기술된 수화물은 제한없이 디옥산, 테트라히드로퓨란 또는 메탄올을 포함하는 유기 용매를 사용해, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화하여 쉽게 제조할 수 있다. 또한, 본원에서 제공되는 화합물은 비용매화물 및 용매화물 형태로 존재한다. 대체로, 용매화물 형태는 본원에 제공되는 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화물 형태와 균등한 것으로 간주된다.

[0302] 다형체(polymorph)

[0303] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 다형체로 존재한다. 본 발명은 이러한 다형체를 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 약학 조성물로서 이러한 다형체를 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0304] 따라서, 본원에 기술된 화합물은 다형체로 알려진, 모든 그들의 결정질을 포함한다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 팩킹 배열을 포함한다. 일부 예에서, 다형체는 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전자 특성, 안정성, 및 가용성을 갖는다. 일정 예에서, 다양한 인자 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 보관 온도가 단일 결정 형태가 우세하도록 한다.

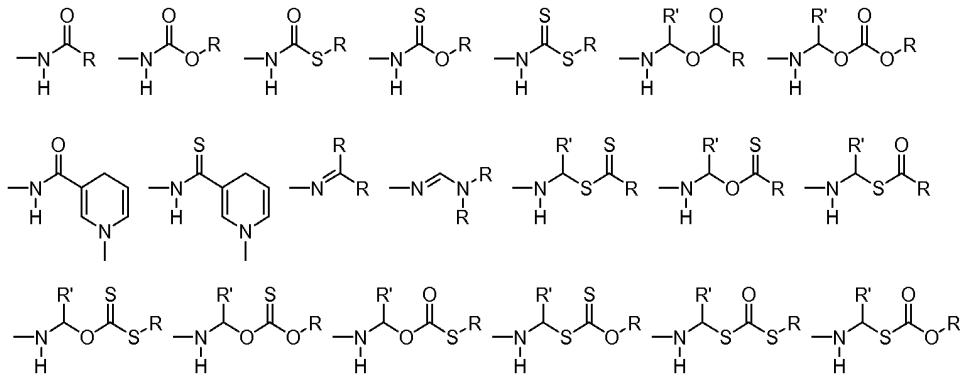
[0305] 프로드러그

[0306] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 프로드러그 형태로 존재한다. 본 발명은 이러한 프로드러그를 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 약학 조성물로서 이러한 프로드러그를 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0307] 프로드러그는 일반적으로 개체에 투여 및 후속 흡수 이후, 일부 과정, 예컨대 대사경로에 의한 전환을 통해 활성, 또는 보다 활성인 종으로 전환되는 약물 전구체이다. 일부 프로드러그는 덜 활성적이고/이거나 약물에 가용

성이나 일부 다른 특성을 부여하는 프로드러그 상에 존재하는 화학기를 갖는다. 화학기가 프로드러그로부터 절단 및/또는 변형되면 활성 약물이 생성된다. 프로드러그는, 일부 상황에서, 모약물보다 투여가 보다 쉽기 때문에 유용하다. 예를 들어, 이들은 모약물은 그렇지 않지만 경구 투여에 의해 생체이용가능한 것일 수 있다. 일부 예에서, 프로드러그는 또한 모약물 보다 약학 조성물에서 그 가용성이 개선된다. 제한없이, 프로드러그의 예에는 수용성이 이동성에 유해한 세포막을 통한 수송을 용이하게하지만, 이후 수용성이 이로인한 세포 내로 들어가면, 활성체인, 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 에스테르("프로드러그")로서 투여되는 본원에 기재된 화합물이다. 프로드러그의 추가예로는 펩티드가 대사되어 활성 모이어티가 드러나는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있다(예를 들면, [Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191]를 참조할 수 있으며, 이를 참조하여 본원에 포함시킨다).

- [0308] 일부 구체예에서, 프로드러그는 부위 특이적 조직으로 약물 수송을 향상시키도록 본형체로서 사용하기 위해, 가역적 약물 유도체로서 디자인된다. 지금까지 프로드러그의 디자인은 물이 주요 용매인 영역으로의 표적화를 위해 치료 화합물의 효과적인 수용성을 증가시키는 것이었다.
- [0309] 부가적으로, 본원에 기술된 화합물의 프로드러그 유도체는 본원에 기술된 방법에 의해 제조되거나 아니면 당 분야에 공지된 방법(추가적으로 [Saulnier *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1994**, *4*, 1985]를 참조)에 의해 제조된다. 단지 예로서, 적절한 프로드러그는 비유도화 화합물을 적절한 카바미드화제, 예컨대 제한없이 1,1-아실옥시알킬카바노클로리데이트, *para*-니트로페닐 카보네이트 등과 반응시켜 제조할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이 프로드러그가 생체내에서 물질대사되어 유도체를 생성하게 되는, 본원에 기술된 화합물의 프로드러그 형태는 청구항의 범주에 포함된다. 본원에 기술된 화합물의 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그이다.
- [0310] 일부 구체예에서, 프로드러그는 아미노산 잔기, 또는 2 이상(예를 들면, 2, 3 또는 4)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 자유 아미노산, 히드록시 또는 카르복실산 기에 공유 결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 제한없이 20개의 천연 발생 아미노산이며, 또한 4-히드록시프롤린, 히드록시라이신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 설툰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설펜을 포함한다. 다른 구체예에서, 프로드러그는 핵산 잔기, 또는 2 이상(예를 들면, 2, 3, 또는 4)의 핵산 잔기의 올리고뉴클레오타이드가 본 발명의 화합물에 공유 결합된 화합물을 포함한다.
- [0311] 본원에 기술된 화합물의 약학적으로 허용되는 프로드러그는 또한, 제한없이 에스테르, 카보네이트, 티오카보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-마니쉬(Mannich) 염기, 쉬프(Schiff) 염기, 아미노산 공액체, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 설포네이트 에스테르를 포함한다. 자유 아미노, 아마이드, 히드록시 또는 카르복실기를 갖는 화합물은 프로드러그로 전환될 수 있다. 예를 들면, 자유 카르복실기는 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 일부 예에서, 이들 프로드러그 모이어티의 전부는 제한없이, 에테르, 아민 및 카르복실산 작용성을 포함하는 기를 도입한다.
- [0312] 히드록시 프로드러그는 [Advanced Drug Delivery Reviews **1996**, *19*, 115]에 요약된 바와 같이, 에스테르, 예컨대 제한없이 아실옥시알킬(예를 들면, 아실옥시메틸, 아실옥시에틸) 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 설포네이트 에스테르, 설페이트 에스테르 및 에스테르 포함 디설파이드; 에테르, 아마이드, 카바메이트, 헤미숙시네이트, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함한다.
- [0313] 아민 유도된 프로드러그는 제한없이, 설펜아미드 및 포스포 아미드뿐만 아니라 이하의 기 및 기들의 조합을 포함한다:



일부 예에서, 임의의 방향족 고리 부분 상의 부위는 다양한 대사 반응에 감수성이므로, 방향족 고리 구조 상에 적절한 치환기의 도입은 이러한 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거시킬 수 있다.

약학 조성물

본원은 약학 조성물을 기술한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 대사산물, 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 유효량을 포함한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 대사산물, 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물, 또는 유도체의 유효량 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 질병의 치료를 위한 것이다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 포유동물의 질병을 치료하기 위한 것이다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 인간의 질병을 치료하기 위한 것이다.

투여 방식

일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 단독으로 또는 약학 조성물 중 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제와 조합되어 투여된다. 본원에 기술된 화합물 및 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위에 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 실시될 수 있다. 이러한 방법들은 제한없이, 장 경로(경구, 위 또는 십이지장 공급관, 직장 좌제 및 직장 관장 포함), 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피부내, 십이지장내, 수질내, 근육내, 골내, 복강내, 척추강내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막하 및 피하 포함, 주사 또는 주입) 투여를 포함하지만, 가장 적절한 경로는 예를 들면 수용자의 상태 및 질환에 따라 좌우될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기술된 화합물은 치료가 필요한 영역에 국소적으로, 예를 들면 수술 동안 국소 주입에 의해, 국소 도포 예컨대 크림 또는 연고에 의해, 주사, 카테터, 또는 임플란트에 의해 투여되고, 상기 임플란트는 예를 들면, 막, 예컨대 시알라스틱(sialastic) 막을 포함한, 다공성, 비다공성, 또는 젤리같은 물질로 제조된다. 또한 질환 조직 또는 장기 부위에 직접 주사에 의해 투여될 수도 있다.

일부 구체예에서, 경구 투여에 적합한 제제는 각각 활성 성분의 사전결정량을 포함하는 캡슐, 샤세 또는 등과 같은 개별 유닛으로 존재하거나, 분말 또는 과립으로 존재하거나, 수성액 또는 비수성액 중 용액 또는 현탁액으로 존재하거나, 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로 존재한다. 일부 구체예에서, 활성 성분은 볼러스, 연약 또는 페이스트로 존재한다.

경구적으로 사용할 수 있는 약학 조제물은 글리세롤 또는 솔비톨 등과 같은 가소제 및 젤라틴으로 제조된 연질, 밀봉 캡슐 및 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐, 정제를 포함한다. 정제는 경우에 따라 1 이상의 보조 성분과 함께, 압착 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압착 정제는 적절한 기계에서, 경우에 따라 바인더, 불활성 희석제, 또는 윤활제, 표면활성제 또는 분산제와 혼합된, 자유 유동형 예컨대 분말 또는 과립으로 압착되어 제조된다. 몰딩된 정제는 적절한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물로 몰딩하여 제조된다. 일부 구체예에서, 정제는 코팅되거나 또는 스코어링되고 체제화되어서 그 안의 활성 성분이 서서히 또는 제어 방출되도록 한다. 경구 투여용 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 충전제 예컨대 락토스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 경우에 따라 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적절한 액체, 예컨대 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 일부 구체예에서, 안정화제가 부가된다. 당의정 코어는 적절한 코팅에 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축 당용액을 사용하는데, 이는 경우에 따라 검 아라빅, 탈르, 폴리비닐 피롤리돈, 카르복폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수다. 염료 또는 안료가 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특징짓

거나 또는 식별하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 부가될 수 있다.

- [0322] 일부 구체예에서, 약학 조제물은 주사, 예를 들면 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 단위 제형, 예를 들면 부가의 보존제와 함께, 앰플 또는 복수 용량 용기로 존재할 수 있다. 조성물은 현탁제, 용액제 또는 유성 또는 수성 비히클 중 에멀션 등의 형태를 취할 수 있고, 제제화제 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 제제는 단위 용량 또는 복수 용량 용기, 예를 들면, 밀봉 앰플 및 바이알로 존재할 수 있고, 사용 직전에, 멸균 액상 담체, 예를 들어, 염수 또는 멸균된 무발열원수의 부가만을 필요로하는 냉동건조(동결건조) 상태이거나 또는 분말 형으로 보관될 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액은 이전에 기술된 종류의 멸균된 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0323] 비경구 투여용 제제는 대상 수용자의 혈액과 제제가 등장성이게하는 항산화제, 완충액, 세균발육 억제제 및 용질을 포함할 수 있는 활성 성분의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방유 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 현탁액은 현탁액의 점성을 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 솔비톨, 또는 텍스트란을 포함할 수 있다. 경우에 따라, 현탁액은 또한 적절한 안정화제 또는 고농축 용액의 제조가 가능하도록 화합물의 가용성을 증가시키는 작용제를 포함할 수도 있다.
- [0324] 약학 조제물은 또한 데포 조제물로 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용성 제제는 이식(예를 들면, 피하 또는 근육으로)에 의해 투여되거나 또는 근육내 주사로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 적절한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용되는 오일 중 에멀션) 또는 이온 교환 수지로, 또는 난용성 유도체, 예를 들면 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.
- [0325] 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 패스틸, 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 예컨대 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 등과 같은 향미 기반으로 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0326] 약학 조제물은 또한 예를 들면 통상의 좌제 베이스 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세리드를 포함하는, 직장 조성물 예컨대 좌제 또는 체류 관장 등으로 제제화될 수 있다.
- [0327] 약학 조제물은 국소적으로, 비전신 투여로 투여될 수 있다. 여기에는 화합물이 혈류로 상당히 유입되지 않도록, 표피 또는 구강에 외적으로 본 발명의 화합물의 도포 및 귀, 눈 및 코로 화합물의 적하를 포함한다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 포함한다.
- [0328] 국소 투여에 적합한 약학 조제물은 피부를 투과하여 염증 부위로 도달하는데 적합한 액상 또는 반액상 조제물, 예컨대 겔, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코 투여에 적합한 점안액을 포함한다. 활성 성분은 국소 도포를 위해, 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 제제 중량 기준으로 1 중량% 내지 2 중량%를 포함한다. 그러나, 10% w/w 정도를 포함할 수 있지만, 바람직하게는 제제의 5% w/w 미만, 보다 바람직하게는 0.1% 내지 1% w/w를 포함한다.
- [0329] 흡입 투여용 약학 조제물은 취입기, 네블라이저 가압 팩 또는 다른 에어로졸 스프레이 전달을 위한 편리한 수단을 통해 용이하게 전달된다. 가압 팩은 적절한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스를 포함한다. 가압 에어로졸의 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브가 제공되어 결정될 수 있다. 다르게, 흡입 또는 취입 투여를 위해, 약학 조제물은 건조 분말 조성물, 예를 들면 락토스 또는 전분 등과 같은 적절한 분말 베이스와 화합물의 분말 믹스를 포함한다. 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들면 분말이 흡입기 또는 취입기 보조로 투여될 수 있는 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 존재할 수 있다.
- [0330] 상기에 구체적으로 언급된 성분들 이외에도, 본원에 기술된 조성물 및 화합물은 대상 제제의 유형에 대해 당분야에서 통상적인 다른 작용제, 예를 들면 경구 투여에 적합한 작용제, 예를 들면 향미제를 포함할 수 있다.
- [0331] **제제**
- [0332] 본원에 기술된 화합물 또는 조성물은 비히클, 예컨대 리포솜으로 전달될 수 있다. 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 또한 제어바아출 시스템으로 전달되거나, 또는 제어 방출 시스템은 치료 표적의 근위에 위치될 수 있다. 일 구체예에서, 펌프를 사용할 수 있다.
- [0333] 본원에 기술된 약학 조성물은 경구용으로 적절한 형태, 예를 들면, 정제, 트로키, 수성 또는 유성 현탁액, 분산

분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서 활성 성분을 포함할 수 있다. 경구용으로 사용하고자 하는 조성물은 경우에 따라 공지의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 맛이 좋은 조제물을 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군에서 선택된 1 이상의 작용제를 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 활성 성분을 포함한다. 이들 부형제는 예를 들면, 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제 예컨대 미세정질 셀룰로스, 나트륨 크로스카멜로스, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크를 포함한다. 정제는 약물의 맛을 마스킹하거나 또는 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시켜 장기간 동안 지속적인 작용을 제공하도록 공지의 기술에 의해 코팅되거나 또는 코팅되지 않을 수 있다. 예를 들면, 수용성 미각 마스킹 물질 예컨대 히드록시프로필메틸-셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스, 또는 시간 지연 물질 예컨대 에틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 적절하게 적용할 수 있다. 경구용 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 수용성 담체 예컨대 폴리에틸렌글리콜 또는 유성 매질, 예를 들면, 피넛유, 액상 파라핀, 올리브유 등과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 존재할 수 있다.

[0334] 수성 현탁액은 수성 현탁액 제조에 적합한 부형제와 혼합물로 활성 물질을 포함한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아 등이고; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 포스파타이드, 예를 들면 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 산물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 옥시드의 축합 산물, 예를 들면 헵타데카에틸렌-옥시세탄올, 또는 지방산과 헥시톨에서 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 산물 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레에이트, 또는 지방산과 헥시톨 무수물에서 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 산물, 예를 들면 폴리에틸렌 솔비탄 모노올레에이트이다. 수성 현탁액은 또한 1 이상의 보존제, 예를 들면 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 1 이상의 착색제, 1 이상의 향미제, 및 1 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 사카린 또는 아스파탐 등을 포함한다.

[0335] 적절한 약학 담체는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 약학 조성물은 바람직하다면, 부가의 성분 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 포함할 수 있다. 따라서, 경구 투여를 위해, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 포함하는 정제가 다양한 봉해제 예컨대 전분, 알긴산 및 일부 착체 실리케이트 및 결합제 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 부가적으로, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘산, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크는 정제와 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고상 조성물이 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐로 사용될 수 있다. 따라서, 바람직한 물질은 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭시르가 경구 투여용으로 바람직한 경우 그 안의 활성 화합물은 희석제 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이의 조합과 함께, 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료 및 바람직하다면 유화제 또는 현탁제와 배합될 수 있다.

[0336] 유성 현탁액은 식물성유, 예를 들면 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유에, 또는 미네랄유 예컨대 액상 파라핀에 활성 성분을 현탁하여 제제화할 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들면 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 포함할 수 있다. 상기 언급한 것과 같은 감미제, 및 향미제를 부가하여 맛이 좋은 경구 조제물을 제공할 수 있다. 이들 조성물은 향산화제 예컨대 부틸화 히드록시아니솔 또는 알파-토코페롤을 부가하여 보존할 수 있다.

[0337] 물을 부가하여 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 1 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 앞서 예시하였다. 부가적인 부형제, 예를 들면, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다. 이들 조성물은 향산화제 예컨대 아스코르브산을 부가하여 보존할 수 있다.

[0338] 약학 조성물은 또한 수증유 에멀션 형태일 수 있다. 유성층은 식물성유, 예를 들면 올리브유 또는 아라키스유, 또는 미네랄유, 예를 들면 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제는 천연 발생 포스파타이드, 예를 들면 대두 레시틴, 및 지방산과 헥시톨 무수물에서 유도된 부분 에스테르 또는 에스테르, 예를 들면 솔비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 산물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀션은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및 향산화제를 포함할 수 있다.

[0339] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 수크로스로 제제화될 수 있다.

이러한 제제는 또한 완화제, 보존제, 향미제 및 착색제 및 항산화제를 포함할 수도 있다.

- [0340] 약학 조성물은 멸균된 주사용 수용액의 형태일 수 있다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 멸균된 주사용 조제물은 또한 활성 성분이 유성층에 용해된 멸균 주사용 수중 유 미세에멀선일 수 있다. 예를 들면, 활성 성분은 먼저 대두유 및 세리틴의 혼합물에 용해될 수 있다. 이어서 유성 용액을 물 및 글리세롤 혼합물에 유입시키고 처리하여 미세에멀선을 형성시킨다. 주사용 용액 또는 미세에멀선은 국소 볼러스 주사에 의해 개체의 혈류로 유입될 수 있다. 다르게, 본 화합물의 일정한 순환 농도를 유지하도록 용액 또는 미세에멀선을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 그러한 일정 농도를 유지하기 위해, 연속 정맥 내 전달 장치가 사용될 수 있다. 이러한 장치의 예로는 Deltec CADD-PLUS™ 모델 5400 정맥내 펌프가 있다. 약학 조성물은 근육내 및 피하 투여를 위한 멸균 주사용 수성 또는 유질 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급한 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용해 당분야에 공지 방법에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사 조제물은 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사 용액 또는 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄 디올 중 용액일 수 있다. 또한, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있는데 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한다. 지방산 에컨대 올레산도 주사제 제조에 사용된다.
- [0341] 약학 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 활성 성분을 통상의 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체인 적절한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있고 따라서 직장에서 녹아 약물을 방출하게 된다. 이러한 물질은 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수수화 식물성유, 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함한다.
- [0342] 국소 용도를 위해, 본 발명의 조성물 또는 화합물을 포함하는 크림, 연고, 젤리, 용액제 또는 현탁제가 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 국소 도포는 가글 및 구강 청결제를 포함할 수 있다.
- [0343] 약학 조성물은 경피 피부 패치를 사용해 경피 경로를 통해서 또는 적절한 비내 비히클 및 전달 장치의 국소 사용을 통해 비내 형으로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템 형태로 투여하기 위해, 용량 투여는 물론 용량 계획 전반에 걸쳐 간헐적이기 보다는 연속적이다.
- [0344] 제제는 단위 용량 형태로 존재할 수 있고 제약 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 모든 방법은 1 이상의 보조 성분을 포함하는 담체와 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그 또는 용매화물("활성 성분")을 회합시키는 단계를 포함한다. 대체로, 제제는 활성 성분과 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 둘 모두와 친밀하고 균질하게 회합되고, 이어서 필요하면 원하는 제제로 그 생성물을 성형시켜 제조된다.
- [0345] **제형(dosage form)**
- [0346] 약학 조성물은 예를 들면, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 서방형 제제, 용액제, 현탁제 등과 같은 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액 또는 현탁액 또는 에멀선 등과 같은 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림 등과 같은 국소 투여에 적합한 형태 또는 좌제와 같은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 약학 조성물은 정밀한 용량의 단독 투여에 적합한 단위 제형일 수 있다. 약학 조성물은 통상의 약학 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있다. 또한, 다른 의학 또는 약학제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.
- [0347] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액 중 활성 화합물의 용액제 또는 현탁제, 예를 들면 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액을 포함한다. 이러한 제형은 필요하다면 적절하게 완충될 수 있다.
- [0348] **용량**
- [0349] 투여되는 약학 조성물의 양은 먼저 치료하려는 포유동물에 따라 좌우된다. 약학 조성물이 인간 개체에 투여되는 경우, 1일 용량은 보통 개체의 연령, 성별, 식이, 체중, 건강상태 및 개체의 반응, 개체 증상의 중증도, 치료하려는 정확한 징후 또는 병태, 투여 시간, 투여 경로, 조성물의 성향, 배출 속도, 약물 조합, 및 처방의의 판단에 따라 다양한 용량으로 처방의가 결정할 수 있다. 또한, 투여 경로는 병태 및 그 중증도에 따라 다양할 수 있다. 바람직하게, 약학 조성물은 단위 제형이다. 이러한 형태에서, 조제물은 활성 성분의 적절한 양, 예를 들면 원하는 목적을 성취하기 위한 유효량을 포함하는 단위 용량으로 나뉘게 된다. 특정 상황에 적합한 용량의 결정은 당분야의 범주에 속한다. 대체로, 치료는 화합물의 최적 용량 보다 적게 보다 소량의 용량으로 개시된다. 이후, 용량은 상황 하에서 최적 효과에 도달할 때까지 소량씩 증가시킨다. 편이를 위해, 전체 1일 용량은 분할될 수 있고 필요하다면 하루 동안 부분적으로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 화합물, 및 적용되는 경우 다른 치료제 및/또는 치료의 투여량 및 투여 빈도는 상기 기술된 인자들을 고려하여 참여 임상(의사)의 판단에 따라 조

절될 수 있다. 따라서, 투여되는 약학 조성물의 양은 광범위하게 다양할 수 있다. 투여는 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg(단일 또는 분할 용량으로 투여됨), 보다 바람직하게는 1일 적어도 약 0.1 mg/kg의 양일 수 있다. 구체적인 치료 용량은 예를 들면 약 0.01 mg 내지 약 7000 mg의 화합물을 포함하고, 바람직하게는 예를 들면 약 0.05 mg 내지 약 2500 mg을 포함한다. 조제물의 단위 용량 중 활성 화합물의 양은 다양하거나 또는 특정 용도에 따라서, 약 0.1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 300 mg, 보다 바람직하게는 10 mg 내지 200 mg으로 조절할 수 있다. 일부 예에서, 상기 언급한 범위의 하한치 이하의 용량 수준은 충분할 수 있으며, 한편 다른 경우에는 대용량을, 예를 들면 하루 동안 투여를 위해 대용량을 몇몇 소량으로 나누어서, 임의의 유해한 부작용없이 적용할 수 있다. 투여되는 양은 사용되는 화합물의 특정 IC₅₀ 값에 따라 달라질 수 있다. 화합물이 단독 치료제가 아닌 병용 용도에서는, 보다 적은 양의 화합물을 투여하여 여전히 치료 또는 예방 효과를 갖는 것이 가능할 수 있다.

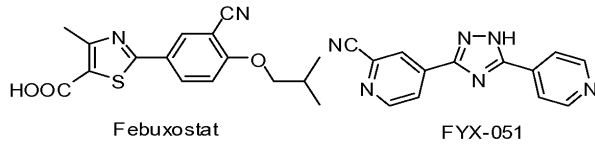
[0350] **병용 요법(Combination Therapies)**

[0351] 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 프로드러그는 단독 치료제로서 투여될 수 있다. 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 프로드러그는 다른 치료제 또는 치료제들과 조합되어 투여될 수 있다.

[0352] 예를 들면, 본원에 기술된 화합물 중 하나의 치료 효능은 보조제의 투여로 향상될 수 있다(즉, 그 자체로 보조제는 오직 최소의 치료 효과를 갖지만, 다른 치료제와 조합하여, 개체에 대한 전체 치료 효과를 향상시킴). 또는, 단지 예로서, 개체가 경험한 효과를 또한 치료 효과를 갖는 다른 치료제(치료 계획을 역시 포함함)와 함께 본원에 기술된 화합물 중 하나를 투여하여 증가시킬 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기술된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 통풍 치료에서, 다른 통풍 치료제와 함께 개체에 제공하여 치료 효과가 증가될 수 있다. 또한, 단지 예로서, 본원에 기술된 화합물 중 하나를 투약시 개체가 겪은 부작용 중 하나가 메스꺼움이라면, 화합물과 조합하여 메스꺼움 억제제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또한, 추가 치료제 또는 치료제들은 제한없이 물리요법, 정신요법, 방사선요법, 질환부위에 습포 적용, 휴식, 식이 변화 등을 포함할 수 있다. 치료하려는 질환, 질병 또는 병태와 무관하게, 개체가 겪는 전체적인 효과는 2 이상의 치료 또는 치료제의 부가적일 수 있거나 또는 개체가 상승적 효과를 경험할 수 있다.

[0353] 본원에 기술된 화합물을 다른 치료제와 조합하여 투여하는 경우, 본원에 기술된 화합물은 다른 치료제와 동일한 약학 조성물로 투여될 필요는 없으며, 상이한 물리적 및 화학적 특성 때문에 다른 경로로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화합물/조성물은 우수한 혈중 농도를 생성하고 유지하도록 경구 투여될 수 있는 한편, 다른 치료제는 정맥내 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 화합물은 동시발생적으로(동시에, 실질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에), 순차적으로 또는 다른 치료제와 개별적인 용량으로 투여될 수 있다. 초기 투여는 당분야에 알려져 있는 확립된 프로토콜에 따라 실시할 수 있고, 이후, 관찰된 효과를 기초로, 용량, 투여 방식 및 투여 시기를 임상가가 변형시킬 수 있다.

[0354] 화합물 및 다른 치료제의 특정 선택은 참여 의사의 진단 및 개체의 병태에 대한 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 좌우된다. 일부 구체예에서, 부가제는 URAT 1 억제제, 잔틴 옥시다아제 억제제, 잔틴 디히드로게나아제, 잔틴 옥시도리덕타아제 억제제, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제(PNP) 억제제, 요산 트랜스포터 억제제, 글루코스 트랜스포터(GLUT) 억제제, GLUT-9 억제제, 용질 캐리어 패밀리 2(축진된 글루코스 트랜스포터), 멤버 9(SLC2A9) 억제제, 유기 음이온 트랜스포터(OAT) 억제제, OAT-4 억제제, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 예에서, URAT 1은 요산염 수송을 매개하는 이온 교환체이다. 일부 예에서, URAT 1은 근위세뇨관에서 요산염 수송을 매개한다. 일부 예에서, URAT 1은 근위 세뇨관에서 락테이트 및 니코티네이트에 대해 요산염을 교환한다. 일부 예에서, 잔틴 옥시다아제는 하이포잔틴을 잔틴으로 산화시키고, 요산으로 더욱 산화시킨다. 일부 예에서, 잔틴 디히드로게나아제는 잔틴, NAD⁺, 및 H₂O를 요산염, NADH, 및 H⁺으로의 전환되도록 촉매한다. 일부 구체예에서, 추가제는 알로푸리놀, 페복소스타트(2-(3-시아노-4-이소부톡시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복실산), FYX-051(4-(5-피리딘-4-일-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)피리딘-2-카보니트릴), 프로베네시드, 설핀피라존, 벤즈프로마론, 아세타미노펜, 스테로이드, 비스테로이드 소염제(NSAID), 부신피질자극 호르몬(ACTH), 콜키신, 글루코코티코이드, 아드로젠, cox-2 억제제, PPAR 효현제, 나프록센, 세벨라머, 시부트마인, 트로글리타존, 프로글리타존, 다른 요산 저하제, 로살탄, 피브르산, 벤지오다론, 살리실레이트, 안로디핀, 비타민 C, 또는 이의 조합을 포함한다.



[0355]

[0356]

질환

[0357]

본원은 상기 질환을 앓고있는 개체에서 질환을 치료하는 방법을 제공하며 이 방법은 상기 개체에게 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0358]

또한 본원은 상기 질환의 발병 위험이 있는 개체에서 질환의 개시를 지연 또는 예방하는 방법을 제공하며 이 방법은 상기 개체에게 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의, 상기 질환의 개시를 지연 또는 예방하기 위한 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0359]

본원은 제한없이 인간 또는 다른 포유동물에서의 고요산혈증, 통풍, 통풍성 관절염, 염증성 관절염, 신장 질환, 신결석증(신장 결석), 관절 염증, 관절에 요산염 결정의 침착, 요로결석증(요로에 결석 형성), 신장 실질조직에 요산염 결정의 침착, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 통풍 발작, 결절 통풍, 신부전증, 또는 이의 조합을 포함하여, 요산의 이상 농도가 역할을 하는 임의의 질환 또는 질병을 예방 또는 치료하는 방법을 기술한다. 본원에 개시된 방법은 이러한 용도 및 이러한 질환이나 질병을 치료하기 위한 약물 제조에서 화합물의 용도로 확대된다. 또한, 본원에 개시된 방법은 임의의 이러한 질환 또는 질병을 치료하기 위한 본원에 개시된 화합물의 유효량을 인간에 투여하는 것으로 확대된다.

[0360]

본원의 방법에 따라, 본원에 기술된 화합물, 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체로 치료할 수 있는 개체는 예를 들면, 통풍, 통풍성 관절염, 염증성 관절염, 신장 질환, 신결석증(신장 결석), 관절 염증, 관절에 요산염 결정의 침착, 요로결석증(요로에 결석 형성), 신장 실질조직에 요산염 결정의 침착, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 통풍 발작, 결절 통풍, 신부전증, 또는 이의 조합을 갖는 것으로 진단받은 개체를 포함한다.

[0361]

일부 구체예에서, 비정상적인 요산 농도를 갖는 개체는 비정상적인 요산 농도를 조정(의학적으로 허용되는 농도로)하기 위해 충분한 본원에 개시된 1 이상의 화합물의 양을 투여받는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 비정상적인 요산 농도를 나타내는데, 혈중 요산 농도가 의학적으로 허용되는 범위를 초과한다(즉, 고요산혈증). 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 비정상적인 요산 농도를 보이는데, 혈중 요산 농도가 여성 개체의 경우 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL)이거나 또는 남성 개체의 경우 400 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL)을 넘는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 비정상적인 요산 농도를 보이는데, 소변내 요산 농도가 의학적으로 허용되는 범위를 넘는다(즉, 고요산뇨증). 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 비정상적인 요산 농도를 보이는데, 소변 중 요산 농도가 800 mg/day(남성 개체의 경우) 넘고 750 mg/day(여성 개체의 경우)을 넘는다.

[0362]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 심혈관 질환을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 동맥류; 협심증; 죽상동맥경화증; 뇌졸중; 뇌혈관질환; 울혈성 심부전; 관상동맥 질환; 및/또는 심근 경색을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) (a) 약 3.0 mg/L를 넘는 c-반응성 단백질(CRP) 농도; (b) 약 15.9 mmol/L를 넘는 호모시스테인 농도; (c) 약 160 mg/dL를 넘는 LDL 농도; (d) 약 40 mg/dL이하의 HDL 농도; 및/또는(e) 약 1.5 mg/dL를 넘는 혈청 크레아틴 농도를 나타낸다.

[0363]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 제I형 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 제II형 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 췌장의 랑게한스 섬의 베타 세포 손실을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 인슐린 내성 및/또는 저하된 인슐린 내성을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를

나타내고 (2) (a) 공복 혈장 글루코스 농도 ≥ 126 mg/dL; (b) 글루코스 내성 검사 이후 2시간 혈장 글루코스 농도 ≥ 200 mg/dL; 및/또는(c) 고혈당증 증상 및 보통의 혈장 글루코스 농도 ≥ 200 mg/dL(11.1 mmol/l)를 나타낸다.

[0364]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 대사 증후군을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2)(a) 진성 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 손상된 공복 글루코스 및/또는 인슐린 내성, (b) (i) 혈압 : $\geq 140/90$ mmHg; (ii) 이상지질혈증: 트리글리세리드(TG): ≥ 1.695 mmol/L 및 고밀도 지단백질 콜레스테롤(HDL-C) ≤ 0.9 mmol/L(남성), ≤ 1.0 mmol/L(여성); (iii) 복부 비만:허리:엉덩이 비율 > 0.90 (남성); > 0.85 (여성), 및/또는 체질량 지수 > 30 kg/m²; 및 (iv) 미세알부민뇨: 소변 알부민 배설 비율 ≥ 20 mg/분 또는 알부민:크레아틴 비율 ≥ 30 mg/g 중 2 이상을 겪는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 인슐린 내성(즉, 비당뇨병 개체 중에서 공복 인슐린 값의 상위 25%) 및 (b) (i) 복부 비만: 허리 둘레 ≥ 94 cm(남성), ≥ 80 cm(여성); (ii) 이상지질혈증: TG ≥ 2.0 mmol/L 및/또는 HDL-C < 1.0 mmol/L 또는 이상지질혈증에 대한 치료; (iii) 고혈압: 혈압 $\geq 140/90$ mmHg 또는 항고혈압 약물; 및 (iv) 공복 혈장 글루코스 ≥ 6.1 mmol/L 중 2 이상을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) (a) 증가된 허리 둘레: 남성 ≥ 40 인치(남성) 및 ≥ 35 인치(여성);(b) 상승된 트리글리세리드: ≥ 150 mg/dL; (c) 저하된 HDL: < 40 mg/dL(남성) 및 < 50 mg/dL(여성); (d) 상승된 혈압: $\geq 130/85$ mm Hg 또는 고혈압 약물 사용; 및 (e) 상승된 공복 글루코스: ≥ 100 mg/dL(5.6 mmol/L) 또는 고혈당증 약물 사용 중 3 이상을 나타낸다.

[0365]

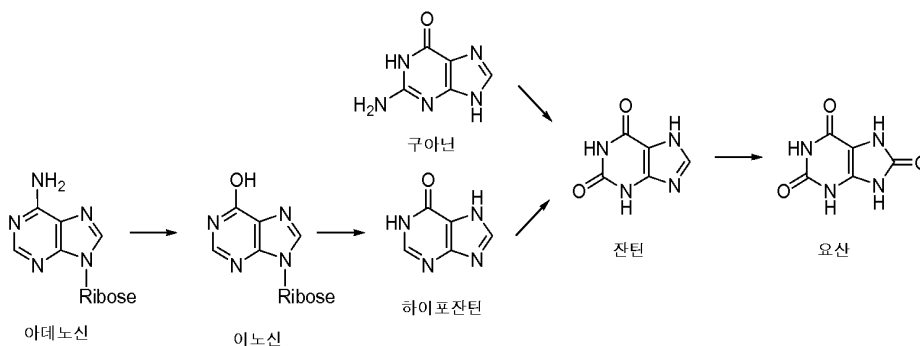
일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 신장 질환 또는 신부전증을 앓는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 소변감소증(소변 생성 감소)을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 농도를 나타내고, (2) 1일 400 mL/일 미만(성인)의 소변을 만들거나, 0.5 mL/kg/h 미만(어린이)의 소변을 만들거나, 또는 1 mL/kg/h 미만(소아)의 소변을 만든다.

[0366]

요산

[0367]

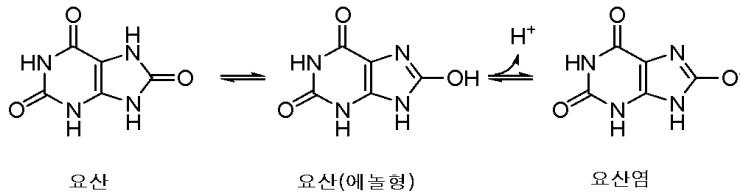
일부 예에서, 음식물 또는 조직 턴오버(세포 뉴클레오티드는 연속적인 턴오버를 겪음)로 유도된, 퓨린(아데닌, 구아닌)은 인간에서 그들의 최종 산화 산물, 요산으로 이화된다. 일부 예에서, 구아닌은 잔틴으로 산화되고, 이어서 잔틴 옥시다아제의 작용에 의해 요산으로 산화되며; 아데노신은 이노신으로 전환되고 이어 하이포잔틴으로 더욱 산화된다. 일부 예에서, 잔틴 옥시다아제는 하이포잔틴을 잔틴으로 산화시키고, 더욱 요산으로 산화된다. 역과정의 일부로서, 효소 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(HGPRT)는 구아닌 및 하이포잔틴을 회복시킨다.



[0368]

[0369]

일부 예에서, 요산의 케토형은 생리적 pH에서 양자를 상실해 요산염을 형성하는 에놀형과 평형 상태이다. 일부 예에서(예를 들면, 혈청 상태(pH 7.40, 37°C)), 약 98%의 요산이 모노나트륨 우레이트 염으로 이온화된다. 일부 예에서, 요산염은 강한 환원제이고 강력한 항산화제이다. 인간에서, 혈청 항산화능의 대략 절반이 요산에 의한 것이다.



[0370]

[0371] 일부 예에서, 대부분의 요산은 혈액에 용해되어 신장으로 이동하고, 여기서 사구체 여과 및 관 분비를 통해 배설된다. 일부 예에서, 실질적인 요산 분획은 신장 세뇨관에 의해 재흡수된다. 요산 수송 시스템의 이상한 특징 중 하나는, 세뇨관 기능의 네트 활성이 요산의 재흡수이지만, 분자가 네프론을 통해 통과하는 동안 분비 및 재흡수 둘 모두가 일어난다는 것이다. 일부 예에서, 재흡수는 근위 세뇨관의 S1 및 S3 절편에서 우세하고 분비는 S2 절편에서 우세하다. 일부 예에서, 양방향 수송은 요산 수송을 억제하는 약물이 증가보다는 감소시켜, 요산 배설이 일어나고, 그 치료 유용성이 상쇄된다. 일부 예에서, 인간 성인의 정상적인 요산 농도(5.1 +/- 0.93 mg/dL)는 요산염 가용성 한계치(37°C에서 ~7 mg/dL)에 근저하며, 정교한 생리적 요산염 균형을 맞춘다. 일부 예에서, 여성에 대한 정상적인 요산 범위는 남성 범위 보다 대략 1 mg/dL 이하이다.

[0372] **고요산혈증**

[0373] 일부 예에서, 고요산혈증은 장기간 동안 지속되는, 정상적인 요산의 혈중 농도 보다 높은 농도를 특징으로 한다. 일부 예에서, 증가된 혈액 요산염 농도는 요산 생산 증가(~10-20%) 및/또는 요산의 신장 배설 감소(~80-90%)에 의한다. 일부 예에서, 고요산혈증의 원인은 이하의 원인들을 포함한다:

[0374] . 비만/체중 증량

[0375] . 과도한 알콜 섭취

[0376] . 과도한 식이 퓨린 섭취(예컨대 조개류, 어란, 가리비, 편두, 콩류 및 붉은 고기, 특히 내장-뇌, 신장, 양, 간 등의 음식)

[0377] . 저용량 아스피린, 이뇨제, 니아신, 시클로스포린, 피라진아미드, 에탐부톨, 일부 고혈압 약물 및 일부 암 화학요법제, 면역억제제 및 세포독성제를 포함한, 일부 약물

[0378] . 특히 높은 세포 턴오버율(예컨대, 악성, 백혈병, 림프종 또는 건선 등),과 관련된 질환, 또한 고혈압, 헤모글로불린 질환, 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 빈혈, 다양한 신병증, 척수증식성 및 림프증식성 질환, 부갑상선기능항진증, 신장 질환, 인슐린 내성과 관련된 병태 및 진성 당뇨병을 포함하는, 특정 질환 상태, 및 이식 수용자, 및 가능하게는 심장 질환 등

[0379] . 유전성 효소 결함

[0380] . 비정상적인 신장 기능(예를 들면, 높은 ATP 턴오버, 감소된 사구체 요산염 여과)

[0381] . 납에 노출(연독증 또는 "납성 통풍")

[0382] 일부 예에서, 고요산혈증은 이하의 상태와 관련있지만, 무증상일 수 있다:

[0383] . 통풍

[0384] . 통풍성 관절염

[0385] . 요로에 요산 결석(요로결석증)

[0386] . 연조직에 요산 침착(통풍결절)

[0387] . 신장에 요산 침착(요산 신장병)

[0388] . 가능하게는 만성 및 급성 신부전을 초래하는 손상된 신장 기능

[0389] **통풍**

[0390] **출현율**

[0391] 통풍의 발생율은 지난 20여년 간 증가되어 왔고, 미국에서, 20세 이상의 인구 중 2.7%가 겪고 있으며, 총 5.1백만 미국 성인이 앓고 있다. 통풍은 흔히 여성보다는 남성에 더 흔하며(3.8% 또는 3.4백만 남성 vs. 1.6% 또는

1.7백만 여성), 전형적으로 40대 및 50대 남성이 앓는다(통풍 발병이 요산 농도 증가가 보이는 사춘기 이후에 일어날 수 있긴함). 1990년 부터 1999년 동안 1000명 당 2.9명에서 5.2명으로 통풍 출현률 증가가 관찰되었으며, 대부분의 증가는 65세 이상에서 발생되었다. 통풍 발병은 갱년기 이후 여성에서 보다 흔하다. 일부 예에서, 통풍은 모든 관절염 사례의 대략 5%를 차지하는 관절염의 가장 흔한 형태 중 하나이다. 일부 예에서, 통풍이 있는 개체의 10-18%에서 신부전증 및 요로결석증이 발생하며, 이 질환의 이병률 및 사망률의 흔한 원인이다.

[0392] 주요 원인

[0393] 대부분의 경우에서, 통풍은 고요산혈증과 관련된다. 일부 예에서, 통풍을 앓는 개체는 임의의 소정 혈장 요산염 농도에 대해 비통풍 개체보다 대략 40% 이하의 요산을 배출한다. 일부 예에서, 요산염 농도는 포화점에 도달할 때까지 증가된다. 일부 예에서, 요산염 결정의 침전은 포화점에 도달했을 때 발생한다. 일부 예에서, 이들은 관절 및 피부에서 침전물(통풍결절) 형태로 경화, 결정화되어 관절 염증(관절염)을 일으킨다. 일부 예에서, 침착물은 관절액(윤활액) 및/또는 관절 내피(활막 내피)에서 만들어진다. 이러한 침착의 흔한 영역은 엄지 발가락, 발, 발목 및 손(덜 흔한 부분으로는 귀와 눈 포함)이다. 일부 예에서, 영향받은 관절 주변 피부는 접촉에 대해 통증이 있고 따가우면서 번들거리고 적색이 된다. 일부 예에서, 통풍 발병 빈도가 증가된다. 일부 예에서, 미치료된 급성 통풍 발병은 영구적인 관절 손상 및 장애를 초래한다. 일부 예에서, 요산염의 조직 침착은 급성 염증성 관절염, 만성 관절염, 신장 실질조직에 요산염 결정의 침착 및 요로결석증을 초래한다. 일부 예에서, 통풍성 관절염의 발병률은 혈청 요산염 농도가 7 내지 8.9 mg/dL인 개체에서는 5배 증가하고 농도가 > 9mg/dL(530 μ mol/L)인 개체에서는 최대 50배 증가된다. 일부 예에서, 통풍이 있는 개체는 신부전 및 말기 신장 질환(즉, "통풍성 신장병")으로 발전된다. 일부 예에서, 통풍성 신장병은 모노나트륨 요산염의 수질 침착에 의해 촉진되는, 만성 간질 신장병을 특징으로 한다.

[0394] 일부 예에서, 통풍은 급성, 단관절, 염증성 관절염, 관절에 요산염 결정의 침착, 신장 실질조직에 요산염 결정의 침착, 요로결석증(요로에 결석 형성), 및 신결석증(신장 결석 형성)의 통증성 발병을 포함한다. 일부 예에서, 속발성 통풍은 암, 특히 백혈병이 있는 개체, 및 다른 혈관 질환(예를 들면, 적혈구증가증, 골수화생 등)이 있는 개체에서 일어난다.

[0395] 증상

[0396] 일부 예에서, 통풍의 발병은 매우 빠르고, 빈번하며, 처음 발병은 밤에 일어난다. 일부 예에서, 증상은 급작스러운, 중증의 관절 통증 및 관절부의 극심한 무름, 관절 팽창 및 관절 부위의 번들거리는 적색 또는 자주색 피부를 포함한다. 일부 예에서, 발병은 사건 간에 증상없이, 드물게 5-10일간 지속된다. 일부 예에서, 발병은 특히 관리되지 않으면, 보다 빈번해지고 보다 장기간 지속된다. 일부 예에서, 사건들은 영향받은 관절(들)을 손상시켜 뻣뻣함, 팽창, 운동 제한 및/또는 지속적인 경증 내지 중간 정도의 통증을 일으킨다.

[0397] 치료

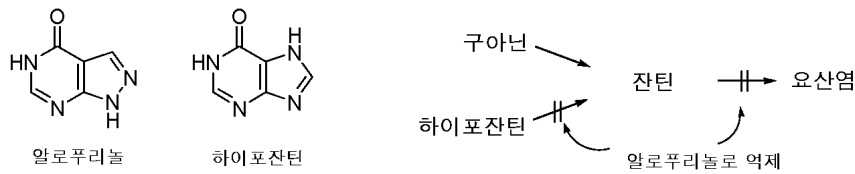
[0398] 일부 예에서, 통풍은 요산 생성을 저하시켜 치료된다. 일부 예에서, 통풍은 요산의 배설을 증가시켜 치료된다. 일부 예에서, 통풍은 URAT 1, 잔틴 옥시다아제, 잔틴 디히드로게나아제, 잔틴 옥시도리덕타아제, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제(PNP) 억제제, 요산 트랜스포터(URAT) 억제제, 글루코스 트랜스포터(GLUT) 억제제, GLUT-9 억제제, 용질 캐리어 패밀리 2(촉진형 글루코스 트랜스포터), 멤버 9(SLC2A9) 억제제, 유기 음이온 트랜스포터(OAT) 억제제, OAT-4 억제제, 또는 이의 조합 등에 의해 치료된다. 대체로, 통풍 치료의 목적은 i) 통증, 팽창 및 급성 발병 지속기간 감소, 및 ii) 후속 발병 및 관절 손상 예방이다. 일부 예에서, 통풍 발병은 치료제 복합물을 사용해 성공적으로 치료된다. 일부 예에서, 통풍은 관절염의 가장 치료가능한 형태 중 하나이다.

[0399] i) 통풍 발병 치료. 일부 예에서, 통풍의 급성 발병과 관련된 통증 및 팽창 예컨대 아세트아미노펜, 스테로이드, 비스테로이드 소염제(NSAIDs), 부신피질자극 호르몬(ACTH) 또는 콜키신 등의 약물로 해결하랴 수 있다. 일부 예에서, 적절한 약물은 12 내지 24시간 내에 통증을 제어한다. 치료는 수일 이후에 중지한다. 일부 예에서, 약물은 휴식, 유체 섭취 증가, 얼음팩, 영향받은 부위/들의 보호 및/또는 상승과 함께 사용된다. 일부 예에서, 상급된 치료는 재발성 발병을 예방하지 않는다. 이들은 근본적인 비정상적 요산 물질대사 질환에 효과가 없다.

[0400] ii) 후속 발병 예방. 일부 예에서, 포화 농도 이하로 혈청 요산 감소는 후속 통풍 발병을 예방하기 위한 목적이 다. 일부 경우에서, 이는 요산 생산을 감소시키거나(예를 들면, 알로푸리놀), 또는 요산뇨증제(예를 들면, 프로베네시드, 설핀피라존, 벤즈프로마론)을 사용한 요산 배설 증가에 의해 이루어진다.

[0401] 일부 예에서, 알로푸리놀은 요산 형성을 억제하여 혈청 및 소변 요산 농도를 감소시키고 2 내지 3개월 후 완전

하게 효과적이 된다.



[0402]

[0403]

일부 예에서, 알로푸리놀은 하이포잔틴으로 잔틴의 전환, 및 요산으로 잔틴의 전환을 담당하는 효소인, 잔틴 옥시다아제의 작용을 억제하는, 하이포잔틴의 구조적 유사체(오직 7번 위치 및 8번 위치의 탄소 및 질소 원자의 전위만 다름)이다. 일부 예에서, 이는 잔틴 옥시다아제의 억제제이기도 한, 상응하는 잔틴 유사체, 알록산틴(옥시퓨리놀)로 대사된다. 일부 예에서, 잔틴 옥시다아제 억제에서 보다 강력하지만, 알록산틴은 낮은 경구 생체이용률 때문에 약학적으로 덜 허용된다. 일부 예에서, 과민반응, 골수 억제, 간염, 및 혈관염으로 인한 치명적인 반응이 알로푸리놀 사용시 보고되었다. 일부 예에서, 부작용의 발생률은 약물로 치료된 전체 개체의 총 20%일 수 있다. 요산 물질대사 질병에 대한 치료는 알로푸리놀의 도입때문에 20여년 이후에 유의하게 발달하지 않았다.

[0404]

일부 예에서, 요산요증제(예를 들면, 프로베네시드, 설핀피라존, 및 벤즈프로마론)는 요산 배설을 증가시킨다. 일부 예에서, 프로베네시드는 신장 세뇨관에 의한 요산 분비를 증가시키고, 만성적으로 사용시, 요산염의 체내 저장을 동원시킨다. 일부 예에서, 프로베네시드로 치료한 개체의 25-50%는 혈청 요산 농도를 < 6 mg/dL로 감소시키는데 실패하였다. 일부 예에서, 프로베네시드에 대한 무감응성은 약물 비내성, 수반되는 살리실레이트 섭취, 및 신장 손상으로 인한 것이다. 일부 예에서, 개체의 1/3은 프로베네시드에 대한 비내성이 진행된다. 일부 예에서, 요산요증제의 투여는 또한 요로 결석, 위장관 폐색, 황달 및 빈혈을 일으킨다.

[0405]

연독증 또는 "납성 통풍"

[0406]

일부 예에서, 납에 과도한 노출(납중독 또는 연독증)은 신장의 요산 배설을 저하를 초래하는 세뇨관 요산염 수송의 납 억제로 인한 "납성 통풍", 납 유도된 고요산혈증을 일으킨다. 일부 예에서, 납 신장병을 앓는 개체의 50% 이상이 통풍을 겪는다. 일부 예에서, 납성 통풍의 급성 발병은 엄지 발가락 보다 빈번하게 무릎에서 일어난다. 일부 예에서, 신장 질환은 원발성 통풍보다 납성 통풍에서 보다 빈번하고 보다 중증이다. 치료에는 납에 추가 노출로부터 개체를 차단, 납 제거를 위해 킬레이팅화제 사용, 및 급성 통풍성 관절염 및 고요산혈증의 제어로 이루어진다. 일부 예에서, 납성 통풍은 원발성 통풍 보다 덜 빈번한 발병을 특징으로 한다. 일부 예에서, 납-관련 통풍은 폐경전 여성에서 일어나며, 비납-관련 통풍에서는 흔치않은 발병이다.

[0407]

레쉬-니한 증후군

[0408]

일부 예에서, 레쉬-니한 증후군(LNS 또는 니한 증후군)은 100,000명의 정상 출산 중 대략 1명이 앓는다. 일부 예에서, LNS는 효소 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(HGPRT)의 유전적 결함에 의한다. LNS는 X-관련 열성 질환이다. 일부 예에서, LNS는 남자 아이 출생시 존재한다. 일부 예에서, 이 질환은 중증 통풍, 빈약한 근육 제어성, 경증 정신 지체를 초래하고, 생후 1년에 발현된다. 일부 예에서, 이 질환은 또한 생후 2년에 시작되는 자해(예를 들면, 입술 손가락 물기, 머리 돌리기)를 일으킨다. 일부 예에서, 이 질환은 또한 중증 신장 문제 및 관절에서 통풍-유사 팽창이 일어난다. 일부 예에서, 이 질환에 의해 초래되는 신경 증상은 얼굴 찡그림, 원치않는 뒤틀림, 및 헌팅톤 질환에서 보이는 것과 유사한 팔과 다리의 반복적 움직임을 포함한다. LNS를 갖는 개체의 예후는 좋지 않다. 일부 예에서, LNS를 갖는 미치료 환자의 기대 수명은 약 5년 미만이다. 일부 예에서, LNS를 갖는 치료 개체의 기대 수명은 약 40세를 넘는다.

[0409]

고요산혈증 및 다른 질환

[0410]

일부 예에서, 고요산혈증은 심혈관 질환(CVD) 및/또는 신장 질환을 갖는 개체에서 보인다. 일부 예에서, 고요산혈증은 고혈압 전단계, 고혈압, 높은 근위 나트륨 재흡수, 미세알부민뇨, 단백뇨, 신장 질환, 비만, 고중성지방혈증, 저 고밀도 지단백질 콜레스테롤, 고인슐린혈증, 고렙틴혈증, 고아디포넥틴혈증, 말초, 경동맥 및 관상동맥 질환, 죽상동맥경화증, 울혈성 심부전, 졸증, 중앙 용해 증후군, 내피세포 기능이상, 산화성 스트레스, 높은 레닌 농도, 높은 엔도테린 농도, 및/또는 높은 C-반응성 단백질 농도를 갖는 개체에서 보인다. 일부 예에서, 고요산혈증은 비만(예를 들면, 복부 비만), 고혈압, 고지질혈증, 및/또는 손상 공복 글루코스를 갖는 개체에서 확인된다. 일부 예에서, 고요산혈증은 대사 증후군을 갖는 개체에서 확인된다. 일부 예에서, 통풍성 관절염은 급

성 심근 경색의 위험성이 높다는 표시이다. 일부 구체예에서, 개체에 본원의 기술된 화합물의 투여는 제한없이 고혈압 전단계, 고혈압, 높은 근위 나트륨 재흡수, 미세알부민뇨, 단백뇨, 신장 질환, 비만, 고중성지방혈증, 저 고밀도 지단백질콜레스테롤, 고인슐린혈증, 고렙틴혈증, 고아디포넥틴혈증, 말초, 경동맥 및 관상동맥 질환, 죽상동맥경화증, 울혈성 심부전, 졸중, 종양 용해 증후군, 내피세포 기능이상, 산화성 스트레스, 높은 레닌 농도, 높은 엔도테린 농도, 및/또는 높은 C-반응성 단백질 농도를 포함하는, 고요산혈증과 연관된 병태 또는 질환과 관련있는 임상적 이벤트의 가능성을 감소시키는데 유용하다.

[0411] 일 구체예는 개체에서 비정상적인 조직 또는 장기의 요산 농도를 특징으로 하는 병태를 치료하거나 또는 예방하는 방법을 제공하고 이 방법은 개체에게 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예는 병태가 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 관동맥성 심장 질환, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전증, 관절 염증, 관절염, 요로결석증, 연동증, 부갑상선기능항진증, 건선, 유육종증, 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(HPR) 결핍증 또는 이의 조합인 방법을 제공한다. 다른 구체예는 병태가 통풍인 방법을 제공한다.

[0412] 다른 구체예는 통풍 치료에 유효한 제2 약제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법을 제공한다. 다른 구체예는 제2 약제가 URAT 1 억제제, 잔틴 옥시디아제 억제제, 잔틴 디히드로게나아제, 잔틴 옥시도리덕타아제 억제제, 또는 이의 조합인 방법을 제공한다. 다른 구체예는 제2 약제가 알로푸리놀, 페복소스타트, FYX-051, 또는 이의 조합인 방법을 제공한다.

[0413] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 이노제인 화합물로의 치료가 필요한 질환 또는 병태를 앓는 개체에 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 이노제인 화합물로의 치료를 필요하는 질환 또는 병태를 앓는 개체에 투여되며 여기서 이노제는 요산염의 신장 체류를 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 질환 또는 병태는 울혈성 심부전 또는 본태성 고혈압이다.

[0414] 일부 구체예에서, 개체에 본원에 기술된 화합물의 투여는 삶의 질 개선 또는 운동성 개선에 유용하다.

[0415] 일부 구체예에서, 개체에 본원에 기술된 화합물의 투여는 암 치료의 부작용을 치료 또는 감소시키는데 유용하다.

[0416] 일부 구체예에서, 개체에 본원에 기술된 화합물의 투여는 시스플라틴의 신장 독성을 감소시키는데 유용하다.

[0417] **키트**

[0418] 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 본원에 기술된 것과 같은 질병의 치료를 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트들은 용기에 본원에 기술된 화합물, 화합물들 또는 조성물, 및 경우에 따라 본원에 기술된 다양한 방법 및 접근법에 따라 키트를 사용하는 법을 표시한 지시서를 포함한다. 이러한 키트는 또한 정보, 예컨대 과학 문헌의 참고, 팩키지 삽입물, 임상 시도 결과, 및/또는 조성물의 활성 및/또는 장점을 표시하거나 규명하고/하거나, 용량, 투여, 부작용, 약물 상호반응, 또는 의료인에 유용한 다른 정보에 대한 요약 포함할 수 있다. 이러한 정보는 다양한 연구 결과, 예를 들면 생체내 모델을 포함하는 실험 동물을 사용한 연구 및 인간 임상 시도를 기초로 하는 연구 결과를 기초로할 수 있다. 본원에 기술된 키트는 의사, 간호사, 약사, 제약사 등을 포함한, 의료인에 제공, 판매 및/또는 판촉된다. 키트는 또한, 일부 구체예에서, 소비자에 직접 판매될 수 있다.

[0419] 본원에 기술된 화합물은 진단제 및 연구 시약으로 이용될 수 있다. 예를 들면, 본원에 기술된 화합물은 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여, 세포 및 조직 내에서 발현되는 유전자의 발현 패턴을 밝히기 위한 차별 및/또는 조합적 분석에서의 도구로 사용될 수 있다. 비제한적인 일례로서, 1 이상의 화합물로 처리된 세포 또는 조직 내 발현 패턴은 화합물로 처리하지 않은 세포 또는 조직을 대조하여 비교하고 생성된 패턴은 예를 들면 시험된 질환 관련성, 신호전달 경로, 세포 국제화, 발현도, 유전자의 크기, 구조 또는 기능에 적용하면서 유전자 발현의 차별적 수준에 대해 분석한다. 이러한 분석은 자극 또는 비자극 세포에 대해서 발현 패턴에 영향을 주는 다른 화합물의 존재 또는 부재하에서 수행할 수 있다.

[0420] 인간 치료에 유용한 것 이외에도, 본 발명의 화합물 및 제제는 또한 포유동물, 설치류 등을 포함한, 반려 동물, 이국적 동물 및 가축의 수의학적 치료에 유용하다. 보다 바람직한 동물은 말, 개, 및 고양이를 포함한다.

[0421] 이하에 제공되는 실시예 및 제조법은 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 더욱 예시하고 설명한다. 본 발명의 범주는 이하 실시예 및 제조법의 범주에 의해 임의 방식으로 제한되지 않음을 이해한다. 이하 실시예에서 달리 언급하지 않으면, 단독 키랄 중심을 갖는 분자는 라세믹 혼합물로서 존재한다. 달리 언급하지 않으면, 2 이상의 키랄 중심을 갖는 분자들은 부분입체이성질체의 라세믹 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성

질체/부분입체이성질체는 당분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 얻을 수 있다.

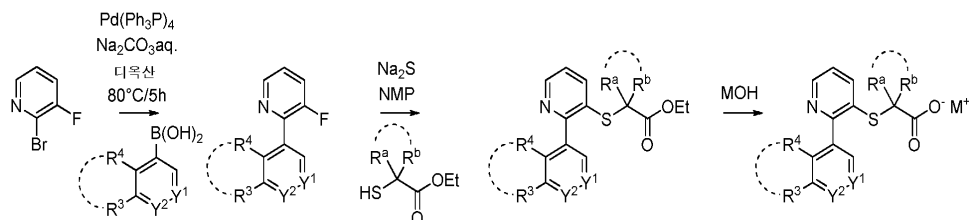
[0422] 실시예

[0423] I. 화학 합성

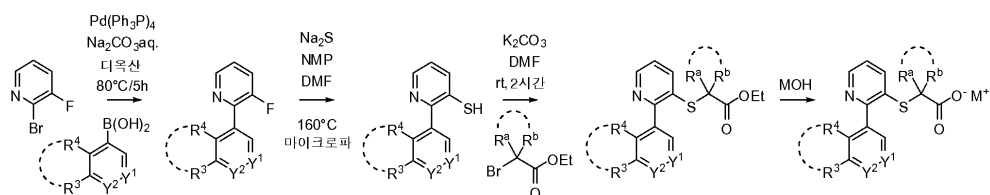
[0424] 실시예 1: 화학식 I-A의 화합물의 제조

[0425] 화학식 I-A는 이하에 도시한 일반 반응식에 따라 제조할 수 있다:

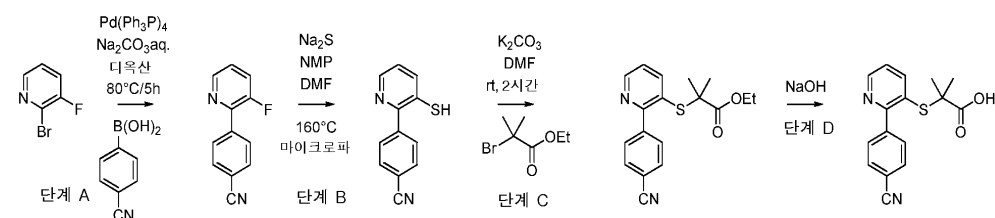
[0426] 반응식 I-A-a:



[0428] 반응식 I-A-b:



[0430] 실시예 1A: 2-(3-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판산



[0432] 단계 A: 4-(3-플루오로피리딘-2-일)벤조니트릴

[0433] 디옥산(6 mL) 중 2-브로모-3-플루오로피리딘(1.05 g, 6.0 mmol), 4-시아노페닐보론산(0.882 g, 6.0 mmol), Pd(PPh₃)₄(0.138 g, 0.12 mmol), 및 수성 탄산나트륨 용액(2 M, 6 mL)의 혼합물을 15분간 탈가스화시켰다. 이 혼합물을 밀봉하고, 12시간 동안 80°C로 가열하고 물로 세척하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시킨 후 크로마토그래피 정제하여 4-(3-플루오로피리딘-2-일)벤조니트릴(1.16 g, 89%)을 얻었다.

[0434] 단계 B: 4-(3-머캅토피리딘-2-일)벤조니트릴

[0435] 4-(3-플루오로피리딘-2-일)벤조니트릴(0.198 g, 1.0 mmol), Na₂S(0.39 g, 5 mmol), N-메틸모르폴린(0.5 mL) 및 DMF(2 mL)의 혼합물은 30분 간 마이크로파 조사 하에 160°C로 가열하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 물로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축 및 크로마토그래피 정제하여 4-(3-머캅토피리딘-2-일)벤조니트릴(0.18 g, 85%)을 얻었다.

[0436] 단계 C: 에틸 2-(2-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판노에이트

[0437] DMF(2mL) 중 4-(3-머캅토피리딘-2-일)벤조니트릴(0.18 g, 0.85 mmol), 에틸 2-브로모-2-메틸프로판노에이트(0.195 g, 1mmol), 및 K₂CO₃(0.138 g, 1.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 후 크로마토그래피 정제하여 에틸 2-(2-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판노에이트(0.137 g, 49%)를 얻

었다.

[0438] 단계 D: 2-(2-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판산

[0439] 에틸 2-(2-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로파노에이트(0.137 g, 0.42 mmol), 수성 수산화나트륨 용액 (1 M, 1 mL) 및 메탄올(2 mL)의 혼합물을 12시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 메탄올을 제거하고, 산성화 및 여과하여 백색 분말로서 2-(2-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판산(0.121 g, 96%)을 얻었다.

[0440] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , 25℃) 12.72(bs, COOH), 8.71((d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.04(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04(dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 1.22(s, 6H).

[0441] m/z(M+1) 298.99

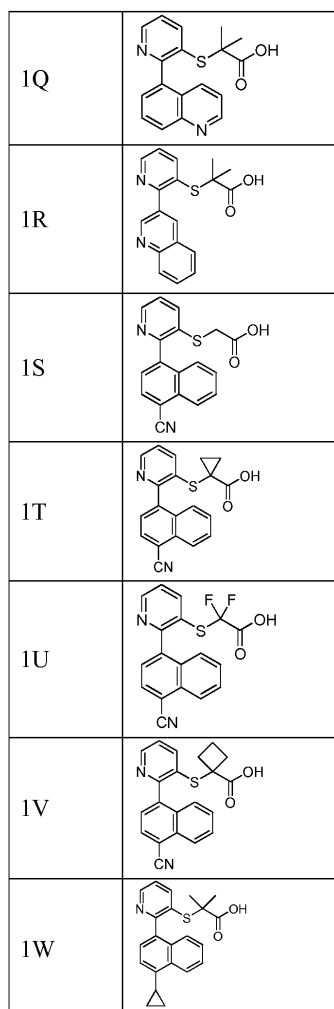
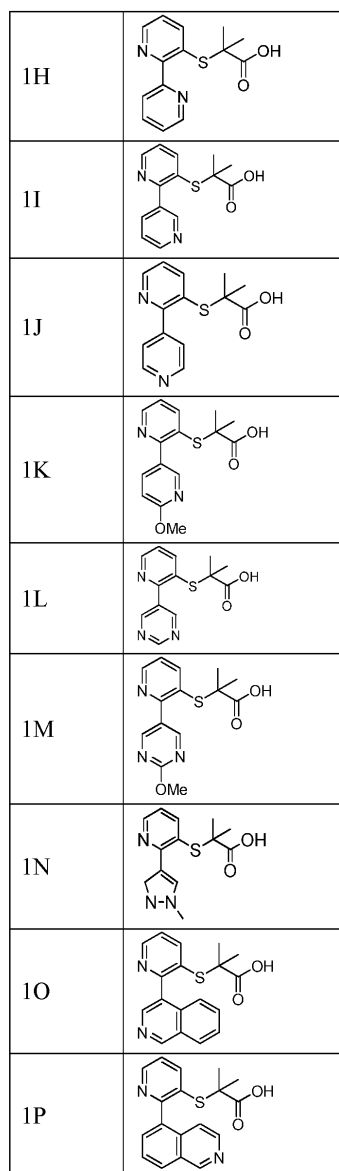
[0442] 실시예 1B-1V

[0443] 이하 표의 화합물은 실시예 1A에 기술된 방법에 따라 제조된 것들이다.

| 실시예 | 구조 |
|-----|----|
| 1B | |
| 1C | |
| 1D | |

| | |
|----|--|
| 1E | |
| 1F | |
| 1G | |

[0444]



[0445]

[0446]

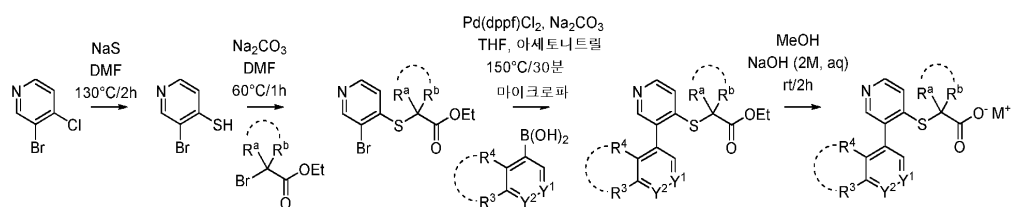
실시예 2: 화학식 I-B의 화합물의 제조

[0447]

화학식 I-B의 화합물은 이하에 도시된 반응식에 따라 제조할 수 있다:

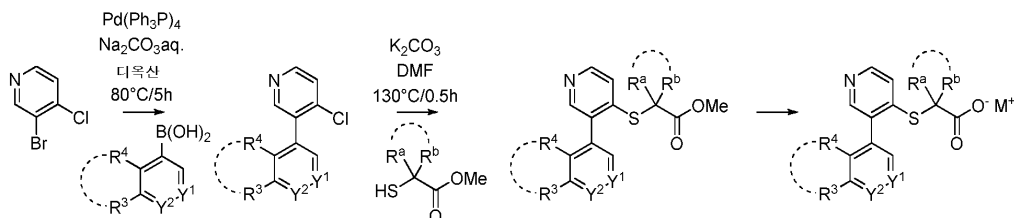
[0448]

반응식 I-B-a:



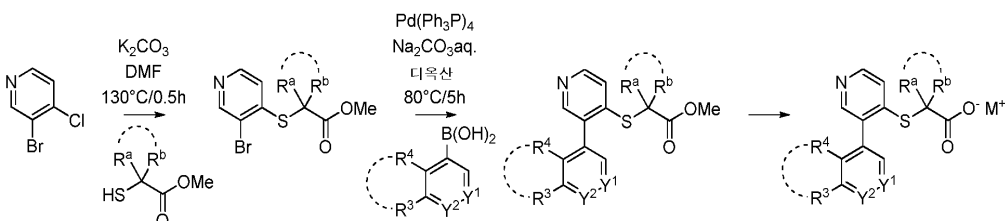
[0449]

[0450] 반응식 I-B-b:



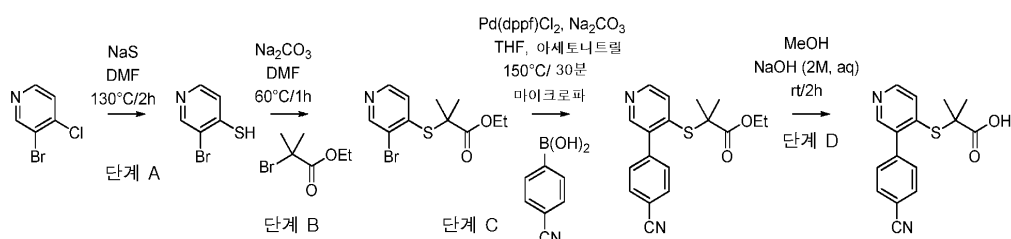
[0451]

[0452] 반응식 I-B-c:



[0453]

[0454] 실시예 2A: 2-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판산



[0455]

[0456] 단계 A: 3-브로모피리딘-4-티올

[0457] DMF(100 mL) 중 3-브로모-4-클로로피리딘(10.0 g, 52 mmol) 및 황화나트륨(12.2 g, 156 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 130°C에서 교반하였다. 반응을 냉수조에서 냉각시키면서, 수성 HCl(6 N, 45 mL)을 강하게 교반하면서 점적하였다. 얻어진 노란색 페이스트를 수조(80°C) 상에서 회전 증발을 이용해 농축시켜 건조하였다. 얻어진 노란색 고체를 메탄올(4x50 mL)로 추출하고, 배합된 추출물을 농축하여 노란색 고체(9.5 g, 96%)를 얻었다.

[0458] 단계 B: 에틸 2-(3-브로모피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판노에이트

[0459] DMF(50 mL) 중 3-브로모피리딘-4-티올(단계 A, 4.75 g, 25 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트(9.75 g, 50 mmol), 및 탄산나트륨(7.95 g, 75 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)로 분할하였다. 유기층을 물(2x100 mL) 및 포화된 염화나트륨(100 mL)로 세척하였다. 수성 세척물을 다시 에틸 아세테이트(2x100 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 정상(normal phase) 크로마토그래피(헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트 농도구배) 정제하여 연 노란색 오일로서 에틸 2-(3-브로모피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판노에이트(6.6g, 88%)를 얻었다.

[0460] 단계 C: 에틸 2-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판노에이트

[0461] 4-시아노페닐보론산(49 mg, 0.33 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(9 mg, 5 mole%)의 혼합물에 THF(1 mL), 아세토니트릴(0.5 mL), 및 탄산나트륨(1 M 수성, 0.5 mL) 중 (단계 B, 67 mg, 0.22 mmol)로부터 신선하게 정제된 에틸 2-(3-브로모피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판노에이트의 용액을 추가하였다. 얻어진 혼합물을 1분간 질소 버블링으로 탈가스화한 후 마이크로파 조사 하에 30분간 150°C로 가열하였다. 혼합물을 5 g ISCO 로딩 카트리지를 상에 로딩하고 12 g ISCO 컬럼 상의 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트의 농도구배로 용리하여 에틸 2-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판노에이트(0.049 g, 70%)를 얻었다.

[0462] 단계 D: 2-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판산

[0463] 에틸 2-(3-(4-시아노페닐)피리딘-4-일티오)-2-메틸프로판노에이트(단계 C, 49 mg, 0.15 mmol)에 메탄올(0.8 mL), 및 수산화나트륨(2 M 수성, 0.8 mL)을 추가하였다. 얻어진 혼합물을 대기 온도에서 2시간 동안

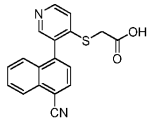
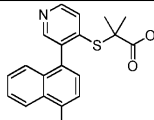
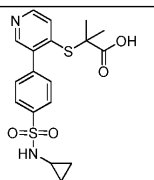
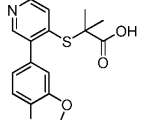
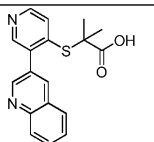
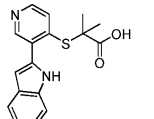
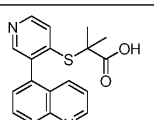
교반하였다. 부피를 회전 증발을 통해 감소시켰다(∼0.8 mL). pH가 6에 도달할 때까지 교반하면서 잔류물에 HCl(6 N 수성)을 부가하고, 백색 침전물을 형성시킨 후, 여과 분리하였다. 고체를 물(6x1 mL)로 세척하고, 1시간 동안 공기 건조시키고 밤새 진공(P₂O₅) 건조하여 백색 분말(28 mg, 64%)을 얻었다.

[0464] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46(s, 6 H) 7.44(d, *J*=5.39 Hz, 1 H) 7.60 - 7.70(m, 2 H) 7.98(d, *J*=8.29 Hz, 2 H) 8.44(s, 1 H) 8.56(d, *J*=5.18 Hz, 1 H) 13.14(br. s., 1 H).

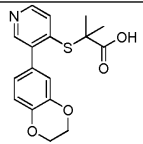
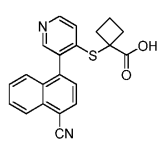
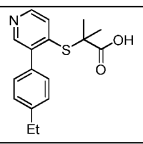
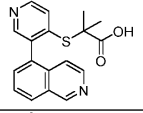
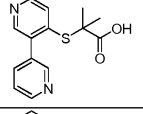
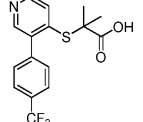
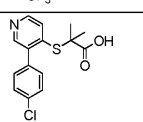
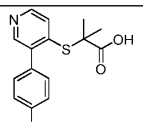
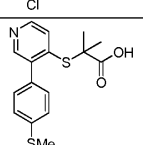
[0465] MS(*m/z*), *M*+1, 299.

[0466] 실시예 2B-2JJJ

[0467] 이하 표의 화합물은 실시예 2A의 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 | ¹ H NMR δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) | MS (<i>m/z</i>) <i>M</i> +1 |
|-----|---|---|-------------------------------------|
| 2B |  | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 8.77 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H). | 321.07 |
| 2C |  | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25 °C) 13.22 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). | 349.14 |
| 2D |  | 0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.49 - 0.60 (m, 2 H) 1.50 (s, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 2 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) | 393 |
| 2E |  | 1.58 (s, 6 H) 4.32 (s, 3 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, <i>J</i> =2.07 Hz, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.42 (m, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) | 318 |
| 2F |  | 1.46 (s, 6 H) 7.51 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 (ddd, <i>J</i> =8.34, 6.89, 1.55 Hz, 1 H) 8.11 (t, <i>J</i> =8.60 Hz, 2 H) 8.46 (d, <i>J</i> =2.07 Hz, 1 H) 8.55 - 8.65 (m, 2 H) 8.94 (d, <i>J</i> =2.28 Hz, 1 H) 13.16 (s, 1 H) | 325 |
| 2G |  | 1.56 (s, 6 H) 7.21 (dd, <i>J</i> =8.81, 2.38 Hz, 1 H) 7.31 (d, <i>J</i> =2.49 Hz, 1 H) 7.48 (dd, <i>J</i> =8.40, 1.76 Hz, 1 H) 7.60 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, <i>J</i> =8.29 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.38 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) | 313 |
| 2H |  | 1.40 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 6 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.58 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 7.72 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.88 (dd, <i>J</i> =8.50, 7.26 Hz, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 8.97 (dd, <i>J</i> =4.15, 1.66 Hz, 1 H) | 325 |

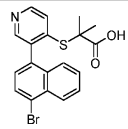
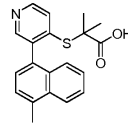
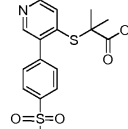
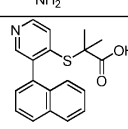
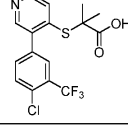
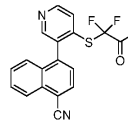
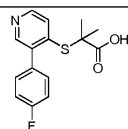
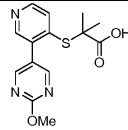
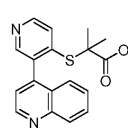
[0468]

| | | | |
|----|---|---|--------|
| 2I |  | 1.58 (s, 6 H) 4.29 - 4.35 (m, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 332 |
| 2J |  | ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 13.30 (bs, 1H), 8.74 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H). | 360.93 |
| 2K |  | 1.31 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 2.74 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.57 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.34 (d, $J=4.35$ Hz, 1 H) | 301 |
| 2L |  | 1.44 - 1.56 (m, 6 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 (d, $J=7.05$ Hz, 2 H) 8.42 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.35 (s, 1 H) | 325 |
| 2M |  | 1.58 (s, 6 H) 7.58 (dd, $J=7.57, 5.08$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.98 (dt, $J=7.88, 1.87$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 2 H) | 275 |
| 2N |  | 1.58 (s, 6 H) 7.60 - 7.70 (m, 3 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=5.60$ Hz, 6 H) | 342 |
| 2O |  | 1.42 (s, 6 H) 7.42 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.77 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 308 |
| 2P |  | 1.57 (s, 6 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 308 |
| 2Q |  | 1.57 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.40 (m, 4 H) 7.59 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 320 |

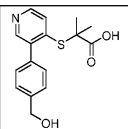
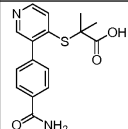
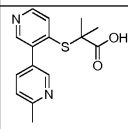
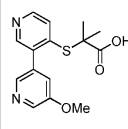
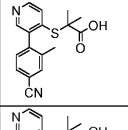
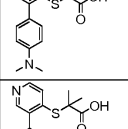
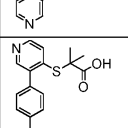
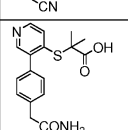
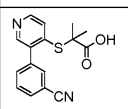

[0469]

| | | | |
|----|--|---|-----|
| 2R | | 1.56 (s, 6 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 274 |
| 2S | | 1.58 (s, 6 H) 7.37 (dd, $J=8.29, 2.07$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 342 |
| 2T | | 1.56 (s, 6 H) 4.00 (s, 3 H) 6.93 (dd, $J=8.50, 0.62$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.71, 2.49$ Hz, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 305 |
| 2U | | 1.51 (d, $J=8.71$ Hz, 6 H) 7.48 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.22 - 8.30 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H) | 325 |
| 2V | | 1.57 (s, 6 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 7.20 (dd, $J=9.02, 2.59$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 3 H) 8.28 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 354 |
| 2W | | 1.59 (s, 6 H) 7.24 (ddd, $J=6.27, 4.20, 1.97$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) | 310 |
| 2X | | 1.46 - 1.57 (m, 6 H) 7.31 (dd, $J=10.37, 7.88$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.74 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.25 (m, 2 H) 8.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 342 |
| 2Y | | 1.51 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H) 1.56 (s, 6 H) 4.22 (q, $J=6.98$ Hz, 2 H) 7.21 (dd, $J=8.81, 2.38$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H) | 368 |
| 2Z | | 1.58 (s, 6 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 4 H) 8.27 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 324 |

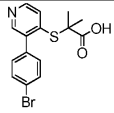
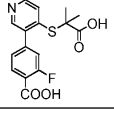
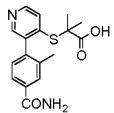
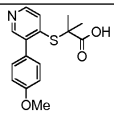
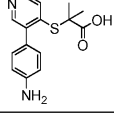
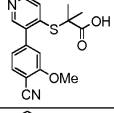
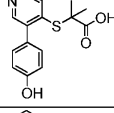
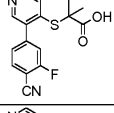
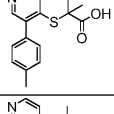
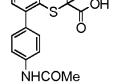
[0470]

| | | | |
|-----|---|---|----------|
| 2AA |  | 1.51 (d, $J=15.76$ Hz, 6 H) 7.30 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 7.54 (td, $J=7.62$, 1.14 Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 402, 404 |
| 2BB |  | 1.50 (d, $J=17.41$ Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 7.27 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.58 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.45 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 338 |
| 2CC |  | 1.57 (s, 6 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 353 |
| 2DD |  | 1.41 - 1.52 (m, 6 H) 7.30 - 7.46 (m, 3 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.95 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 324 |
| 2EE |  | 1.69 (s, 6 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=6.22$ Hz, 1 H) | 376 |
| 2FF |  | ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 8.81 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85-7.98 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H). | 356.88 |
| 2GG |  | 1.48 (s, 6 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 292 |
| 2HH |  | 1.49 (s, 6 H) 3.18 (s, 3 H) 7.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.72 (s, 2 H) | 306 |
| 2II |  | 1.37 (d, $J=4.98$ Hz, 6 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.59 (ddd, $J=8.29$, 6.95, 1.14 Hz, 1 H) 7.82 (ddd, $J=8.34$, 6.89, 1.35 Hz, 1 H) 7.91 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.48 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.00 (d, $J=4.35$ Hz, 1 H) | 325 |

[0471]

| | | | |
|-----|---|--|-----|
| 2JJ |  | 1.49 (s, 6 H) 4.59 (s, 2 H) 7.33 - 7.37 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 304 |
| 2KK |  | 1.54 (s, 6 H) 7.48 - 7.57 (m, 4 H) 8.02 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) | 317 |
| 2LL |  | 1.47 (s, 6 H) 7.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=6.43$ Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.54 - 8.61 (m, 2 H) | 289 |
| 2MM |  | 1.59 (s, 6 H) 3.97 (s, 3 H) 7.72 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=2.70$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.77 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) | 305 |
| 2NN |  | 1.51 (d, $J=4.98$ Hz, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.35 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H) | 313 |
| 2OO |  | 1.43 (s, 6 H) 2.97 (s, 6 H) 6.80 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.22 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.62 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 317 |
| 2PP |  | 1.47 (s, 6 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H) | 275 |
| 2RR |  | 1.48 (s, 6 H) 4.15 (s, 2 H) 7.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 313 |
| 2SS |  | 1.50 (s, 6 H) 2.57 (s, 2 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 5 H) 7.59 (br. s., 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 331 |
| 2TT |  | 1.56 (s, 6 H) 7.61 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) | 299 |

[0472]

| | | | |
|------|---|--|-----|
| 2UU |  | 1.47 (s, 6 H) 7.37 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 352 |
| 2VV |  | 1.49 (s, 6 H) 7.31 (dd, $J=7.88, 1.45$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 335 |
| 2WW |  | 1.51 (d, $J=5.80$ Hz, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.20 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.77 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.05 (s, 5 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.51 (br. s., 1 H) | 331 |
| 2XX |  | 1.47 (s, 6 H) 7.05 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 304 |
| 2YY |  | 1.43 (s, 6 H) 5.30 (br. s., 2 H) 6.63 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.04 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.19 (d, $J=5.39$ Hz, 6 H) | 289 |
| 2ZZ |  | 1.49 (s, 6 H) 3.99 (s, 3 H) 7.16 (dd, $J=7.88, 1.45$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=1.04$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 329 |
| 2AAA |  | 1.49 (s, 6 H) 6.87 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.21 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.70 (s, 1 H) 13.14 (br. s., 1 H) | 290 |
| 2BBB |  | 1.45 (s, 6 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=10.26, 1.14$ Hz, 1 H) 8.06 (t, $J=7.46$ Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) | 317 |
| 2CCC |  | 1.48 (s, 6 H) 2.39 (s, 3 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.36 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 288 |
| 2DDD |  | 1.43 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.31 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.68 (d, $J=8.71$ Hz, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H) | 331 |

[0473]

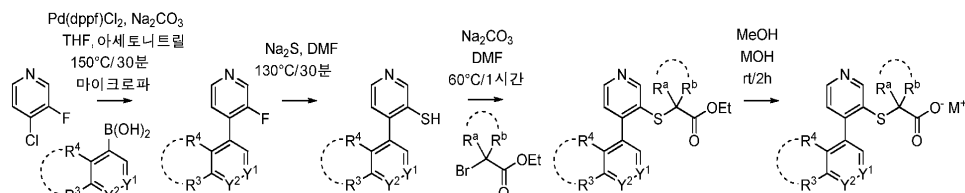
| | | | |
|------|--|---|-----|
| 2EEE | | 1.44 (s, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 7.69 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.73 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 352 |
| 2FFF | | 1.46 (s, 6 H) 7.47 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=7.98, 1.55$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=1.45$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) | 333 |
| 2GGG | | 1.48 (s, 6 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.76 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 306 |
| 2HHH | | 1.43 (s, 6 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.88 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) | 336 |
| 2III | | 1.42 (s, 6 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.64 (t, $J=7.57$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=4.98$ Hz, 1 H) | 317 |
| 2JJJ | | 1.44 (s, 6 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) | 335 |

[0474]

[0475] **실시예 3:** 화학식 I-C의 화합물의 제조

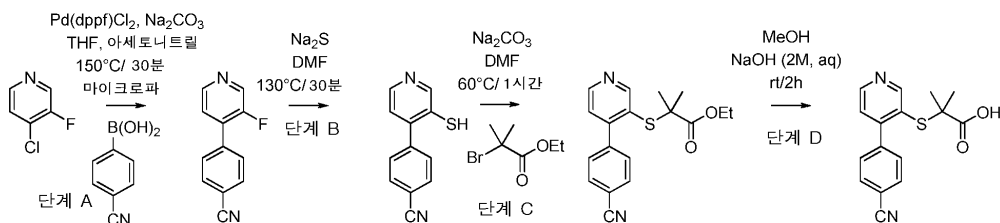
[0476] 화학식 I-C의 화합물은 이하 도시된 반응시에 따라 제조할 수 있다:

[0477] 반응식 I-C:



[0478]

[0479] **실시예 3A:** 2-(4-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판산



[0480]

[0481] **단계 A:** 4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조니트릴

[0482] 4-시아노페닐보르산(1.77 g, 12 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(400 mg, 5%mol)를 20mL 마이크로파 반응 바이알에서 칭량 하였다. THF(6 mL), 아세토니트릴(6 mL), 및 수성 탄산나트륨 용액(2M, 0.8 mL) 중 4-클로로-3-플루오로피리딘 (1.31 g, 10 mmol)의 용액을 부가하였다. 얻어진 현탁액을 1분간 N₂ 버블링으로 탈가스화시켰다. 혼합물을 마이크로파 조사 하에 30분간 150°C로 가열하였다. 혼합물을 5 g ISCO 로딩 카트리지에 로딩하고 40 g ISCO 컬럼 상에서 헥산 중 0-80% 에틸 아세이트의 농도구배로 용리하여 백색 분말로서 에틸 2-(4-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판노에이트(1.08 g, 54%)를 얻었다.

[0483] **단계 B:** 4-(3-머캅토피리딘-4-일)벤조니트릴

[0484] DMF(20mL) 중 4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조니트릴(1.08 g, 5.4 mmol) 및 황화나트륨(0.84 g, 10.8 mmol)의 혼합물을 0.5시간 동안 130°C에서 교반하였다. 반응을 냉수조에서 냉각시키면서, 강한 교반과 함께 수성 HCl(6 N, 2.5 mL)을 점적하였다. 얻어진 노란색 페이스트를 수조(80°C) 상에서 회전 증발을 이용해 농축 건조시켰다.

얻어진 노란색 고체를 메탄올(4x20mL)로 추출하였다. 배합된 추출물은 농축 건조하여 노란색 고체(1.1 g, 96%)를 얻었다.

[0485] 단계 C: 에틸 2-(4-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로파노에이트

[0486] DMF(20 mL) 중 4-(3-머캅토피리딘-4-일)벤조니트릴(1.1 g, 5.2 mmol), 에틸 2-브로모이소부티레이트(2.0 g, 10.4 mmol), 및 탄산나트륨(1.6 g, 15.5 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)로 분할하였다. 유기층은 물(2x20 mL) 및 포화된 염화나트륨 용액(20 mL)으로 세척하였다. 수성 세척액을 다시 에틸 아세테이트(2x20 mL) 상에서 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트의 농도구배를 이용해 정상 크로마토그래피 정제하여 연노란색 오일로서 에틸 2-(3-브로모피리딘-4-일티오)-2-메틸프로파노에이트(0.25 g, 15%)를 얻었다.

[0487] 단계 D: 2-(4-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로판산

[0488] 메탄올(1 mL) 및 수성 수산화나트륨 용액(2 M, 1 mL)을 에틸 2-(4-(4-시아노페닐)피리딘-3-일티오)-2-메틸프로파노에이트(0.25 g, 0.77 mmol)에 부가하고 2시간 동안 대기 온도에서 교반하였다. 부피를 회정 증발을 통해 감소시키고(~1 mL) 얻어진 잔류물을 교반하면서 pH 6까지 수성 HCl(6 N)을 처리하였으며, 백색 침전물을 형성시키고, 여과 분리하였다. 고체를 물(6x1 mL)로 세척하고, 1시간 동안 공기 건조하고 밤새 P₂O₅ 상에서 진공 건조시켜 백색 분말(0.072 g, 32%)을 얻었다.

[0489] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17(s, 6 H) 7.50(d, J=4.98 Hz, 1 H) 7.67(d, J=8.29 Hz, 2 H) 7.97(d, J=8.29 Hz, 2 H) 8.69(d, J=4.98 Hz, 1 H) 8.73(s, 1 H) 12.65(br, 1 H).

[0490] MS(m/z), M+1, 299.

[0491] 실시예 3B-3Z

[0492] 이하 표의 화합물은 실시예 3A에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 |
|-----|----|
| 3B | |
| 3C | |
| 3D | |
| 3E | |

| | |
|----|--|
| 3F | |
| 3G | |
| 3H | |
| 3I | |

[0493]

| | |
|----|--|
| 3J | |
| 3K | |
| 3L | |
| 3M | |
| 3O | |
| 3P | |
| 3Q | |
| 3R | |
| 3S | |

| | |
|----|--|
| 3T | |
| 3U | |
| 3V | |
| 3W | |
| 3X | |
| 3Y | |
| 3Z | |

[0494]

[0495]

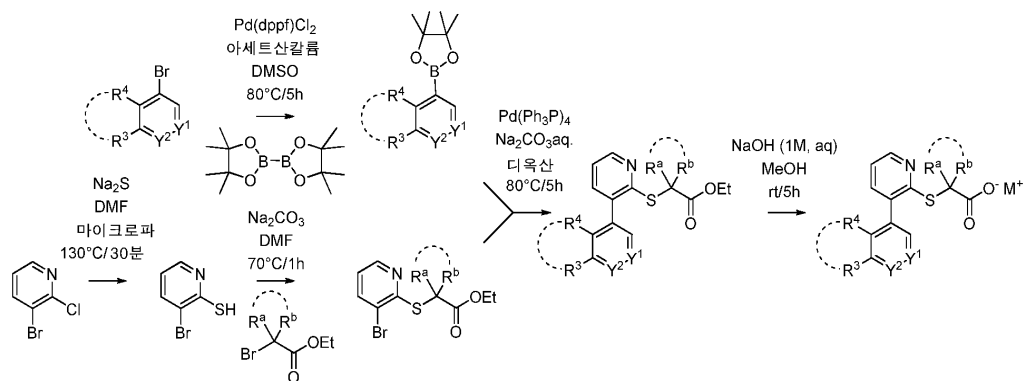
실시예 4: 화학식 I-D의 화합물의 제조

[0496]

화학식 I-D의 화합물은 이하 도시된 일반 반응식에 따라 제조할 수 있다:

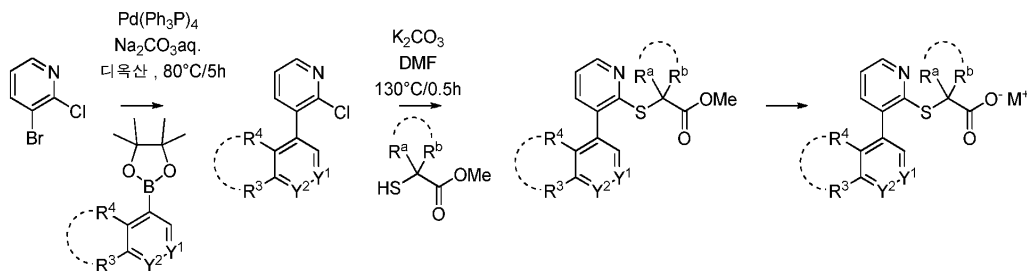
[0497]

반응식 I-D-a:



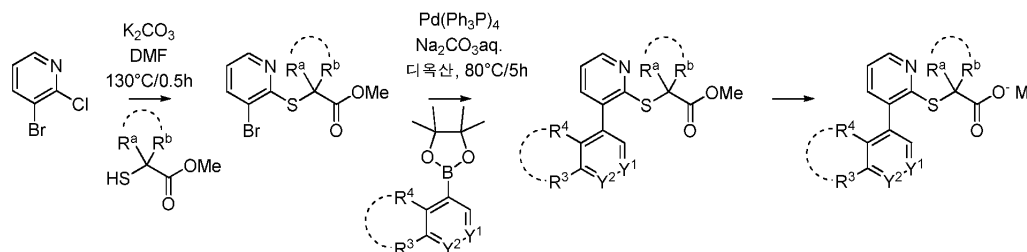
[0498]

[0499] 반응식 I-D-b:



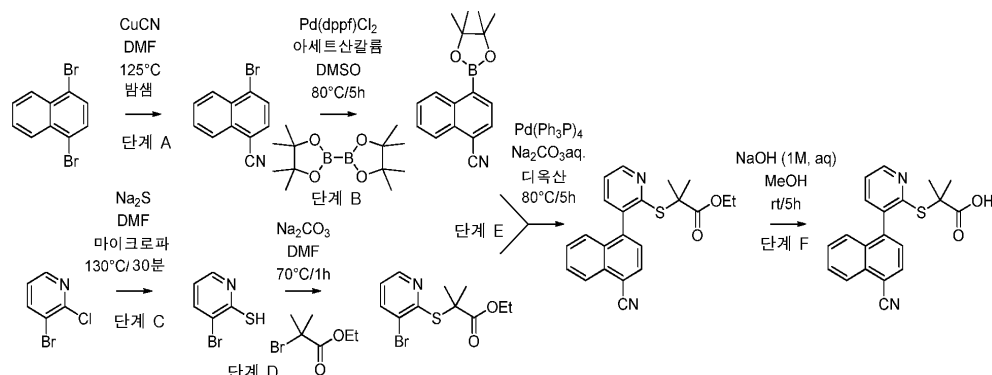
[0500]

[0501] 반응식 I-D-c:



[0502]

[0503] 실시예 4A: 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-2-일티오)-2-메틸프로판산



[0504]

[0505] 단계 A: 4-브로모-1-나프토니트릴

[0506] DMF(85 mL) 중 1,4-디브로모나프탈렌(24.06 g, 84 mmol) 및 시안화구리(6.02 g, 67 mmol)의 혼합물을 밤새 125℃로 가열하였다. 혼합물을 부분 농축하여 DMF를 제거하고 얻어진 잔류물을 수성 수산화암모늄으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 농축하고 크로마토그래피 정제하여 4-브로모-1-나프토니트릴(5.13 g, 26%)을 얻었다.

[0507] 단계 B: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴

[0508] DMSO 중 4-브로모-1-나프토니트릴(4.58 g, 19.7 mmol), 비스(피나콜)디보론(5.00 g, 19.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.49 g, 0.6 mmol) 및 아세트산칼륨(5.78 g, 59.1 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 HCl aq. 1 M로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(2.00 g, 36%)을 얻었다.

[0509] 단계 C: 3-브로모피리딘-2-티올

[0510] DMF(3 mL) 중 3-브로모-2-클로로피리딘(0.769 g, 4 mmol) 및 황화나트륨(0.336 g, 6 mmol)의 혼합물을 마이크로로와 조사 하에 0.5시간 동안 130℃에서 가열하였다. 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)를 부가하고 층을 분리하였다. 수층을 pH 6까지 산성화시켜, 침전물을 형성시킨 후, 여과 분리하고 진공 건조시켜 노란색 고체로서 생성물(0.42 g, 55%)을 얻었다.

[0511] 단계 D: 에틸 2-(3-브로모피리딘-2-일티오)-2-메틸프로판노에이트

[0512] DMF(2 mL) 중 3-브로모피리딘-2-티올(189 mg, 1 mmol), 에틸-2-브로모이소부티레이트(390 mg, 2 mmol) 및 탄산나트륨(159 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 HCl aq. 1M로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰으며 크로마토그래피 정제하여 에틸 2-(3-브로모피리딘-2-일티오)-2-메틸프로파노에이트(0.271 g, 89%)을 얻었다.

[0513] 단계 E: 에틸 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-2-일티오)-2-메틸프로파노에이트

[0514] 디옥산(3 mL) 중 에틸 2-(3-브로모피리딘-2-일티오)-2-메틸프로파노에이트(271 mg, 0.89 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(248 mg, 0.89 mmol), 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀(51 mg, 0.044 mmol) 및 수성 탄산나트륨 용액(2 M, 1.5 mL, 3 mmol)의 혼합물을 탈가스화하고 5시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 물로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰으며 크로마토그래피 정제하여 에틸 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-2-일티오)-2-메틸프로파노에이트(0.121 g, 36 %)를 얻었다.

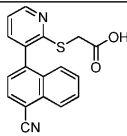
[0515] 단계 F: 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-2-일티오)-2-메틸프로판산

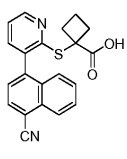
[0516] 수성 수산화나트륨 용액(1 M, 2 mL) 및 메탄올(5 mL)의 혼합물 중 에틸 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-2-일티오)-2-메틸프로파노에이트(121 mg, 0.32 mmol)를 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 메탄올을 부분 제거하고 얻어진 잔류물을 산성화하여 생성물 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리딘-2-일티오)-2-메틸프로판산을 침전시켰다. 고체 생성물을 여과 단리하고 진공 건조시켰다(0.065 g, 0.187 mmol, 60%).

[0517] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.47(s, 1H), 8.56(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.72(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 1.49(s, 6H). MS(m/z), M+1, 349.08.

[0518] 실시예 4B, 4C

[0519] 이하 표의 화합물은 실시예 4A에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm | MS (m/z), M+1 |
|-----|---|---|---------------|
| 4B |  | 8.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 3.74 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H) | 321.07 |

| | | | |
|----|---|--|--------|
| 4C |  | 12.80 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H) | 360.93 |
|----|---|--|--------|

[0521]

[0522] 실시예 4D-4Z

[0523] 이하 표의 화합물은 실시예 4A에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 |
|-----|----|
| 4D | |
| 4E | |
| 4F | |
| 4G | |
| 4H | |
| 4I | |
| 4J | |

| | |
|----|--|
| 4K | |
| 4L | |
| 4M | |
| 4N | |
| 4O | |
| 4Q | |
| 4R | |

[0524]

| | |
|----|--|
| 4S | |
| 4T | |
| 4U | |
| 4V | |
| 4W | |

| | |
|----|--|
| 4X | |
| 4Y | |
| 4Z | |

[0525]

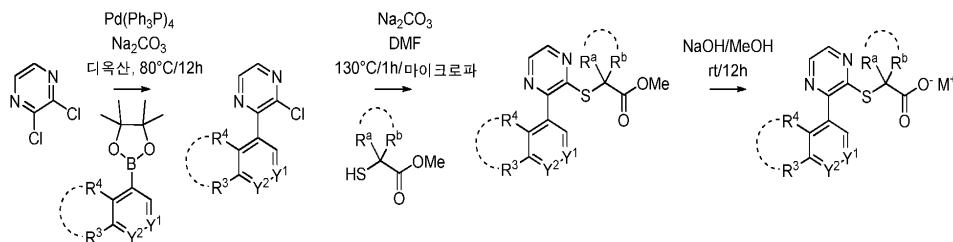
실시예 5: 화학식 I-E의 화합물의 제조

[0526]

화학식 I-E의 화합물은 이하 도시된 반응식에 따라 제조할 수 있다:

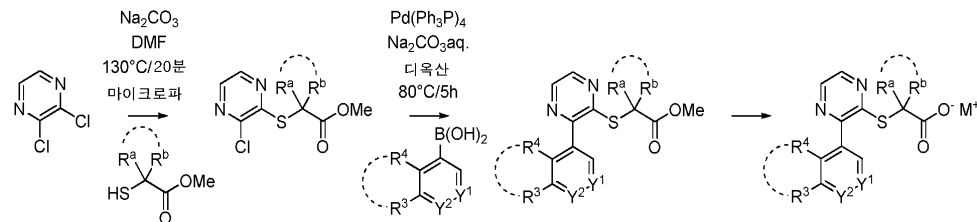
[0527]

[0528] 반응식 I-E-a:



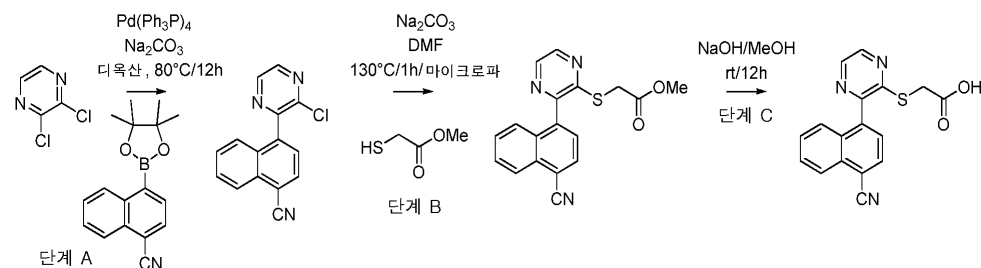
[0529]

[0530] 반응식 I-E-b:



[0531]

[0532] 실시예 5A: 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피라진-2-일티오)아세트산



[0533]

[0534] 단계 A: 4-(3-클로로피라진-2-일)-1-나프토니트릴

[0535] 디옥산(7 mL) 중 2,3-디클로로피라진(2.98 g, 2 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(0.558 mmol, 2 mmol) 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀(0.069 g, 0.06 mmol) 및 수성 탄산나트륨 용액(2M, 3 mL, 6 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 4-(3-클로로피라진-2-일)-1-나프토니트릴(0.36 g, 68%)을 얻었다.

[0536] 단계 B: 메틸 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피라진-2-일티오)아세테이트

[0537] DMF(1 mL) 중 4-(3-클로로피라진-2-일)-1-나프토니트릴(0.16 g, 0.6 mmol), 메틸 티오글리콜레이트(0.127 g, 1.2 mmol) 및 탄산나트륨(0.082 g, 0.78 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 1시간 동안 130°C로 가열하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 메틸 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피라진-2-일티오)아세테이트(0.127 g, 63%)를 얻었다.

[0538] 단계 C: 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피라진-2-일티오)아세트산

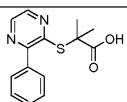
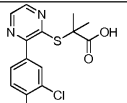
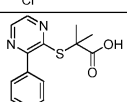
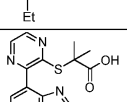
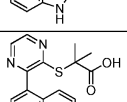
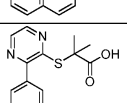
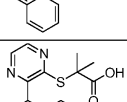
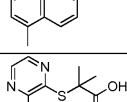
[0539] 메틸 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피라진-2-일티오)아세테이트(0.125 g, 0.37 mmol), 수성 수산화나트륨 용액(1 M, 0.5 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올을 제거하고 혼합물을 물로 세척한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축 건조시켰다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화하여 2-(3-(4-시아노나프탈렌-1-일)피라진-2-일티오)아세트산(0.102 g, 86%)을 얻었다.

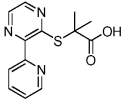
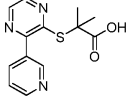
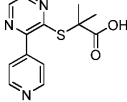
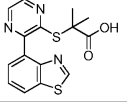
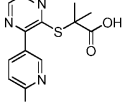
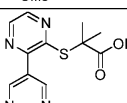
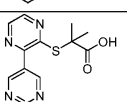
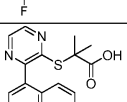
[0540] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 25°C) 12.60(bs, OH), 8.70(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.80(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95(s, 2H).

[0541] MS(m/z), M+1 = 322.08

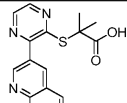
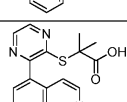
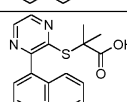
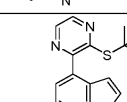
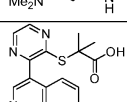
[0542] 실시예 5B-5Z

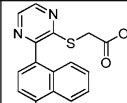
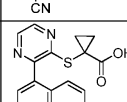
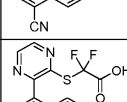
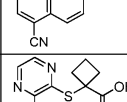
[0543] 이하 표의 화합물은 실시예 5A에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 |
|-----|---|
| 5A |  |
| 5B |  |
| 5C |  |
| 5D |  |
| 5E |  |
| 5F |  |
| 5G |  |
| 5H |  |

| | |
|----|---|
| 5I |  |
| 5J |  |
| 5K |  |
| 5L |  |
| 5M |  |
| 5N |  |
| 5O |  |
| 5Q |  |

[0544]

| | |
|----|---|
| 5R |  |
| 5S |  |
| 5T |  |
| 5U |  |
| 5V |  |

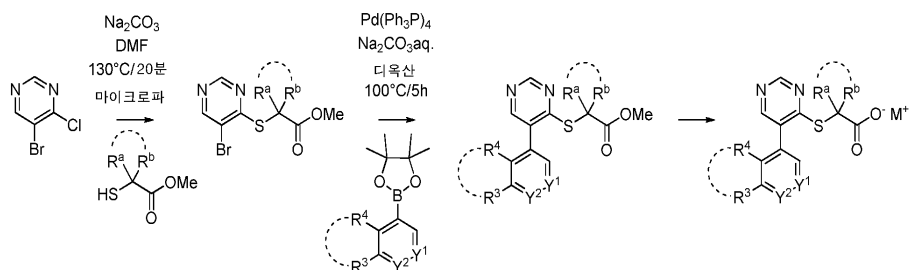
| | |
|----|---|
| 5W |  |
| 5X |  |
| 5Y |  |
| 5Z |  |

[0545]

[0546] 실시예 6: 화학식 I-F의 화합물의 제조

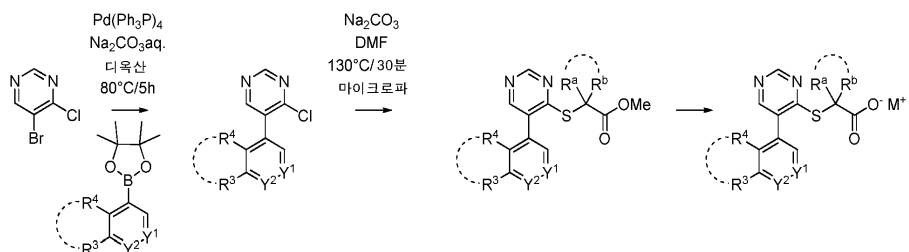
[0547] 화학식 I-F의 화합물은 하기 도시된 반응시에 따라 제조할 수 있다:

[0548] 반응식 I-F-a:



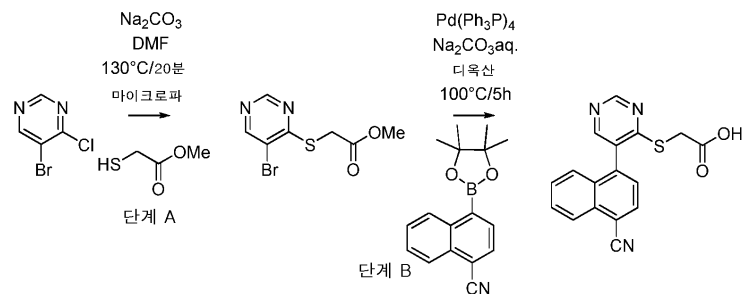
[0549]

[0550] 반응식 I-F-b:



[0551]

[0552] 실시예 6A: 2-(5-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-4-일티오)아세트산



[0553]

[0554] 단계 A: 메틸 2-(5-브로모피리미딘-4-일티오)아세테이트

[0555] DMF(0.7 mL) 중 4-클로로-5-브로모피리미딘(0.193 g, 1.0 mmol), 메틸 2-머캅토아세테이트(0.116 g, 1.1 mmol) 및 탄산나트륨(0.159 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150°C로 20분간 가열하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 메틸 2-(5-브로모피리미딘-4-일티오)아세테이트(0.22 g, 84%)를 얻었다.

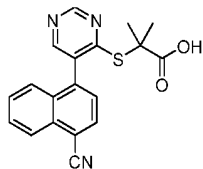
[0556] 단계 B: 2-(5-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-4-일티오)아세트산

[0557] 디옥산(3 mL) 중 메틸 2-(5-브로모피리미딘-4-일티오)아세테이트(220 mg, 0.84 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(237 mg, 0.85 mmol) 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀(46 mg, 0.04 mmol) 및 수성 탄산나트륨 용액(2 M, 1.5 mL, 3 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수성 수산화나트륨 용액을 부가하였다(1 M, 30 mL). 혼합물을 에틸 아세테이트(2x20 mL)로 세척하고, 수층을 pH 4로 산성화시켜서, 침전물을 형성시키고 단리 여과 및 진공 건조하여 2-(5-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-4-일티오)아세트산(143 mg, 53%)을 얻었다.

[0558] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 12.80(bs, OH), 9.15(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.35(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71(d, J = 7.6, Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99(s, 2H).

[0559] MS(m/z), M+1, 322.08

[0560] 실시예 6B: 2-(5-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-4-일티오)-2-메틸프로판산



[0561]

[0562] 단계 A 에서, 메틸 2-머캅토아세테이트 대신 메틸 2-머캅토-2-메틸프로파노에이트를 사용해, 실시예 6A에 기술된 방법에 따라 2-(5-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-4-일티오)-2-메틸프로판산을 제조하였다.

[0563] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 12.70(bs, OH), 9.07(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.33(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71(d, J = 7.6, Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99(s, 2H).

[0564] MS(m/z), $M+1$, 350.08.

[0565] 실시예 6C-6F

| 실시예 | 구조 | ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm | MS (m/z) $M+1$ |
|-----|----|--|--------------------|
| 6C | | ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H). | 299.94 |
| 6D | | ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) 11.4 (bs, COOH), 8.94 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 6H). | 311.95 |
| 6E | | ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 12.58 (bs, COOH), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 5.32 (t, J = 6.0 Hz, OH), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H). | 305.00 |

[0566]

| | | | |
|----|--|---|--------|
| 6F | | ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) 12.7 (bs, COOH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.5 (s, 4H), 5.34 (t, J = 6.0 Hz, OH), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74-3.85 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 6H). | 317.01 |
|----|--|---|--------|

[0567]

[0568] 실시예 6G-5Z

[0569] 이하 표의 화합물을 실시예 6A에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 |
|-----|----|
| 6G | |
| 6H | |
| 6I | |
| 6G | |
| 6K | |
| 6L | |

| | |
|----|--|
| 6M | |
| 6N | |
| 6O | |
| 6P | |
| 6Q | |
| 6R | |
| 6T | |

[0570]

| | |
|----|--|
| 6U | |
| 6V | |
| 6W | |
| 6X | |
| 6Y | |
| 6Z | |

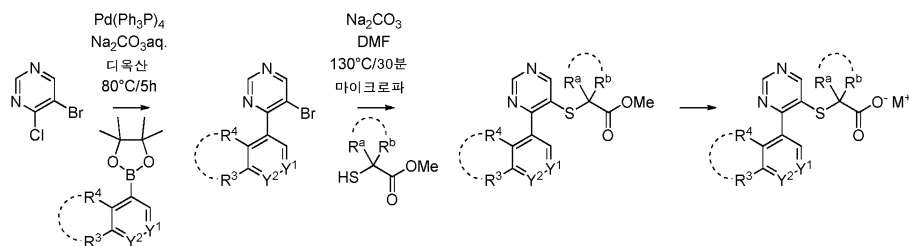
| | |
|-----|--|
| 6AA | |
| 6AA | |
| 6BB | |
| 6CC | |
| 6DD | |

[0571]

[0572] 실시예 7: 화학식 I-G의 화합물의 제조

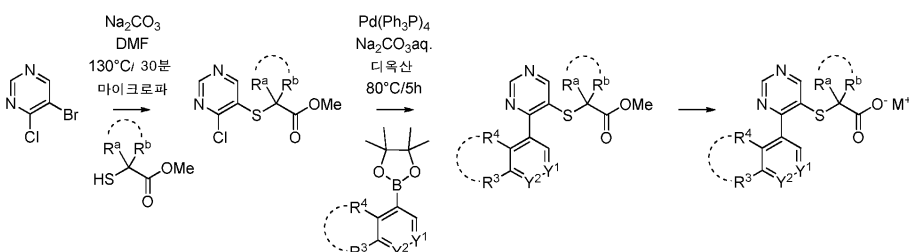
[0573] 화학식 I-G의 화합물을 이하 도시된 반응식에 따라 제조하였다:

[0574] 반응식 I-G-a:



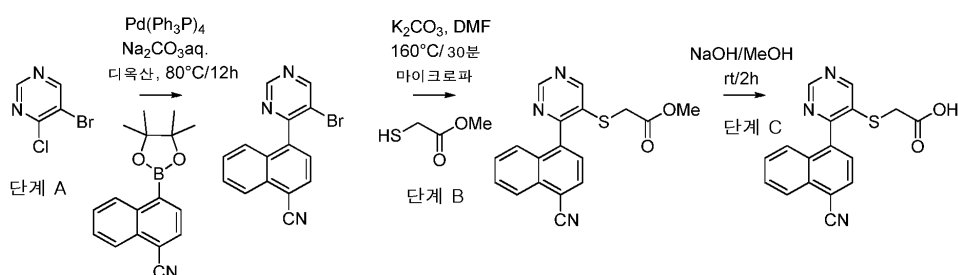
[0575]

[0576] 반응식 I-G-b:



[0577]

[0578] 실시예 7A: 2-(4-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-5-일티오)아세트산



[0579]

[0580] 단계 A: 4-(5-브로모피리미딘-4-일)-1-나프토니트릴

[0581] 디옥산(3 mL) 중 4-클로로-5-브로모피리미딘(193 mg, 1 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토니트릴(279 mg, 1 mmol) 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀(0.023 g, 0.02 mmol) 및 수성 탄산나트륨 용액(2 M, 1.5 mL, 3 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 4-(5-브로모피리미딘-4-일)-1-나프토니트릴(214 mg, 69%)을 얻었다.

[0582] 단계 B: 메틸 2-(4-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-5-일티오)아세테이트

[0583] DMF(0.6mL) 중 4-(5-브로모피리미딘-4-일)-1-나프토니트릴(45 mg, 0.14 mmol), 메틸 티오글리콜레이트(74 mg, 0.7 mmol) 및 탄산칼륨(27 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 160°C로 0.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 메틸 2-(4-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-5-일티오)아세테이트(22 mg, 47%)를 얻었다.

[0584] 단계 C: 2-(4-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-5-일티오)아세트산

[0585] 메틸 2-(4-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-5-일티오)아세테이트(22 mg, 0.065 mmol), 수성 수산화나트륨 용액(1 M, 0.5 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 제거하고 수성 수산화나트륨 용액(1 M, 1 mL) 및 에틸 아세테이트(3 mL)를 추가하였다. 수층을 제거하고, 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 제2 유기층을 농축 건조하여 2-(4-(4-시아노나프탈렌-1-일)피리미딘-5-일티오)아세트산(19 mg, 91%)을 얻었다.

[0586] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3 , 25°C) 9.26(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.71(bs, 1H), 8.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79(dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.66(m, 2H), 7.61(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99(s, 2H).

[0587] MS(m/z), M+1 = 322.08

[0588] 실시예 7B-7Z

[0589] 이하 표의 화합물을 실시예 7A에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

| 실시예 | 구조 |
|-----|----|
| 7B | |
| 7C | |
| 7D | |
| 7E | |
| 7F | |

| | |
|----|--|
| 7G | |
| 7H | |
| 7I | |
| 7J | |
| 7K | |
| 7L | |

[0590]

| | |
|----|--|
| 7N | |
| 7O | |
| 7P | |
| 7Q | |
| 7R | |
| 7S | |
| 7T | |
| 7U | |
| 7V | |
| 7W | |
| 7X | |
| 7Y | |
| 7Z | |

II. 생물학적 평가

실시예 8: URAT1-모델 어세이를 이용한 평가

HEK293 인간 배아 신장 세포(ATCC# CRL-1573)를 ATCC에 기술된 EMEM 조직 배양 배지 중에서 5% CO₂ 및 95% 공기 분위기 하에서 증식시켰다. 모델 URAT 1 컨스트럭트로 HEK293 세포의 형질감염은 제조사의 설명에 따라 L2000 형질감염 시약(Invitrogen)을 사용해 수행하였다. 24시간 후, 형질감염된 세포를 10 cm 조직 배양 플레이트로 분할하고 1일 동안 성장시킨 후 배지를 0.5 mg/ml의 최종 농도로 G418(Gibco)를 함유하는 신선한 성장 배치로 교체하였다. 약물 내성 콜로니를 대략 8일 후에 선별한 후 ¹⁴C-요산 수송 활성에 대해 검사하였다. HEK293/URAT 1-모델 세포는 웰 당 125,000 세포 밀도로 폴리-D-라이신 코팅된 96웰 플레이트 상에 플레이팅하였다.

세포를 밤새(20-26시간) 37℃의 항온배양기에서 성장시켰다. 플레이트를 실온에 두고 배지를 1회 250 μl의 세척 완충액(125 mM 글루콘산나트륨, 10 mM Hepes pH 7.3)으로 세척해 내었다. 최종 농도 125 μM 요산에 대해 비활성(specific activity) 54 mCi/mmol인 ¹⁴C-요산을 포함하는 어세이 완충액에 화합물 또는 비히클을 추가하였다. 어세이 완충액은 125 mM 글루콘산나트륨, 4.8 mM 글루콘산칼륨, 1.2 mM 인산칼륨, 1염기, 1.2 mM 황산마그네슘, 1.3mM 글루콘산칼슘, 5.6 mM 글루코스, 25 mM HEPES, pH 7.3이다. 플레이트를 실온에 10분간 항온반응시킨 후

3회 50 μ l의 세척 완충액으로 세척하고 250 μ l 세척 용액으로 3회 세척하였다. Microscint 20 섬광액을 부가하고 플레이트를 밤새 실온에서 항온반응시켜 평형화시켰다. 이어서 플레이트를 TopCount 플레이트 판독기에서 판독하고 EC₅₀ 값을 얻었다([Enomoto et al, Nature, 2002, 417, 447-451] 및 [Anzai et al, J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950] 참조).

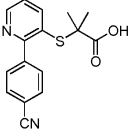
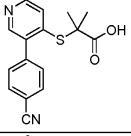
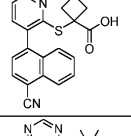
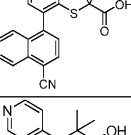
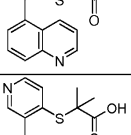
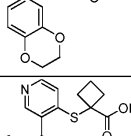
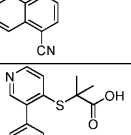
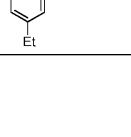
[0596] 본원에 기술된 화합물은 URAT-1 모델에 대해 상기 기술한 프로토콜에 따라 검사하였다. 결과는 이하 표에 도시하였다:

[0597] 하기 표에서,

[0598] A는 EC₅₀ 값 범위가 $\leq 10 \mu\text{M}$ 내지 $> 0.5 \mu\text{M}$ 임을 나타내고;

[0599] B는 EC₅₀ 값 범위가 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 내지 $> 0.05 \mu\text{M}$ 임을 나타내며;

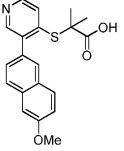
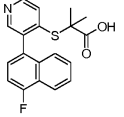
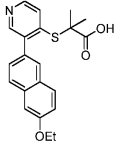
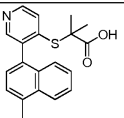
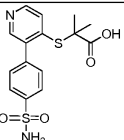
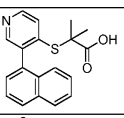
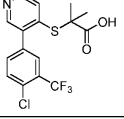
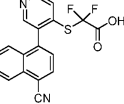
[0600] C는 EC₅₀ 값 범위가 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ 내지 $> 0.001 \mu\text{M}$ 임을 나타낸다.

| 실시에 | 구조 | URAT1 EC ₅₀ 활성 등급 |
|-----|---|---------------------------------|
| 1A |  | B |
| 2A |  | C |
| 4C |  | B |
| 6B |  | A |
| 2H |  | B |
| 2I |  | A |
| 2J |  | C |
| 2K |  | B |

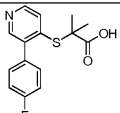
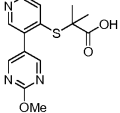
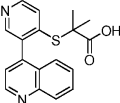
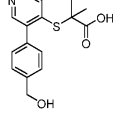
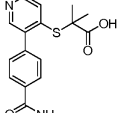
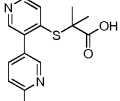
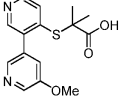
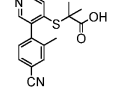
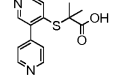
[0601]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|-----|----|---------------------|
| 2M | | A |
| 2N | | B |
| 2O | | C |
| 2P | | C |
| 2Q | | B |
| 2R | | A |
| 2S | | B |
| 2T | | B |
| 2U | | B |

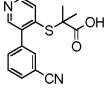
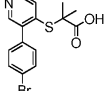
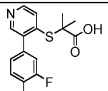
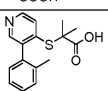
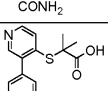
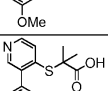
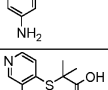
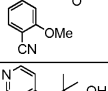
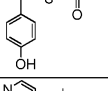
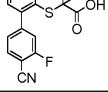
[0602]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|-----|---|---------------------|
| 2V |  | A |
| 2X |  | C |
| 2Y |  | A |
| 2BB |  | B |
| 2CC |  | B |
| 2DD |  | B |
| 2EE |  | B |
| 2FF |  | A |

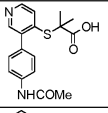
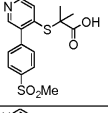
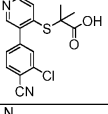
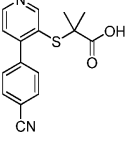
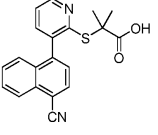
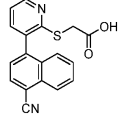
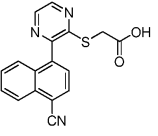
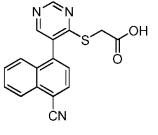
[0603]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|-----|---|---------------------|
| 2GG |  | B |
| 2HH |  | A |
| 2II |  | B |
| 2JJ |  | C |
| 2KK |  | B |
| 2LL |  | A |
| 2MM |  | B |
| 2NN |  | C |
| 2PP |  | C |

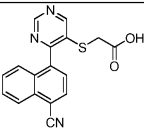
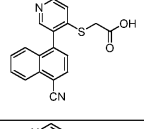
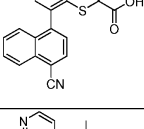
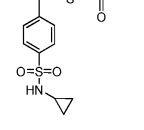
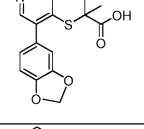
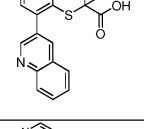
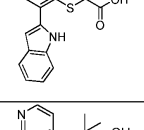
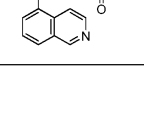
[0604]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|------|---|---------------------|
| 2TT |  | B |
| 2UU |  | C |
| 2VV |  | A |
| 2WW |  | B |
| 2XX |  | B |
| 2YY |  | A |
| 2ZZ |  | B |
| 2AAA |  | C |
| 2BBB |  | B |
| 2CCC |  | B |

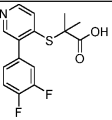
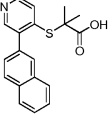
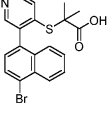
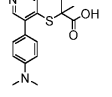
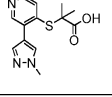
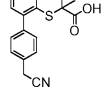
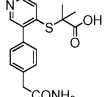
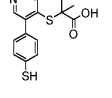
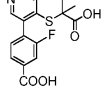
[0605]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|------|---|---------------------|
| 2DDD |  | B |
| 2EEE |  | B |
| 2FFF |  | C |
| 3A |  | A |
| 4A |  | B |
| 4B |  | A |
| 5A |  | A |
| 6A |  | A |

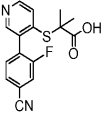
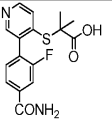
[0606]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|-----|---|---------------------|
| 7A |  | A |
| 2B |  | A |
| 2C |  | C |
| 2D |  | B |
| 2E |  | A |
| 2F |  | B |
| 2G |  | A |
| 2L |  | A |

[0607]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|------|---|---------------------|
| 2W |  | B |
| 2Z |  | A |
| 2AA |  | B |
| 2OO |  | A |
| 2QQ |  | A |
| 2RR |  | A |
| 2SS |  | A |
| 2GGG |  | B |
| 2HHH |  | A |

[0608]

| 실시예 | 구조 | URAT1 EC50 활성 등급 |
|------|---|---------------------|
| 2III |  | C |
| 2JJJ |  | B |

[0609]

[0610]

본원에 기술된 실시예 및 구체예는 오직 예시 목적일 뿐이며 당분야의 숙련가에게 제안되는 다양한 변형 또는 변화를 본원의 관점 및 첨부된 청구항의 범주 내에 포함시키고자 한다.