(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0010887
(43) 공개일자 2021년01월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035718
(22) 출원일자(국제) 2019년05월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032619
(87) 국제공개번호 WO 2019/222468
국제공개일자 2019년11월21일
(30) 우선권주장
62/673,019 2018년05월17일 미국(US)
(뒷면에 계속)

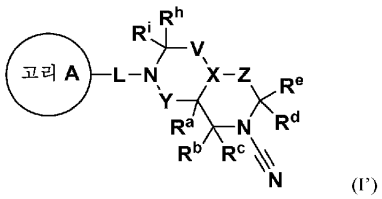
(71) 출원인
포르마 세라퓨틱스 인크.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운 슈트 100, 아스날 스트리트 500
(72) 발명자
마틴, 매튜 더블유.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 스위트 100, 아스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내
벅멜터, 알렉산드르 조셉
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 스위트 100, 아스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **유비퀴틴-특이적 펩티다제 30 억제제로서 유용한 융합된 비시클릭 화합물**

(57) 요 약

본 개시내용은 유비퀴틴 특이적 펩티다제 30 (USP30)의 억제제로서 유용한 화학식 (I')의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제약 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 신경변성 질환을 포함한, 미토콘드리아 기능장애를 수반하는 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.



(I')

(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61P 25/16 (2018.01)
C07D 471/04 (2013.01)

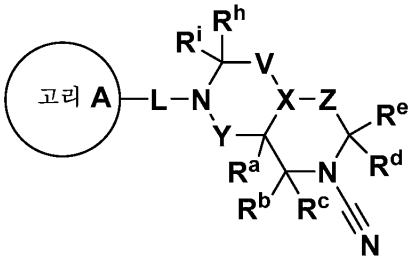
(30) 우선권주장
62/687,599 2018년06월20일 미국(US)
62/697,635 2018년07월13일 미국(US)
62/727,164 2018년09월05일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I')

여기서,

V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

Y는 결합, C(O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

L은 $-(CH_2)_n-$이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고,

여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

여기서 n이 2 또는 3인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 대체되고;

각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나;

또는 R^b 및 R^c, 또는 R^d 및 R^e, 또는 R^f 및 R^g, 또는 R^h 및 R^i, 또는 R^j 및 R^k, 또는 그의 조합은 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

여기서 임의로 치환된 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

고리 A는 C_3-C_{13} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 13-원 헤테로시클릴, 페닐, C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

각각의 W는 독립적으로 할로겐, 옥소, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치

환된 페닐, 임의로 치환된 C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

각각의 R^1은 독립적으로 옥소, 할로겐, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10}시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_m$(페닐), $-(CH_2)_m$(C_{10}아릴), 및 $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Y는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

n은 0, 1, 또는 2이고,

여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

여기서 n이 2인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 산소로 임의로 대체되고;

각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

고리 A는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

각각의 W는 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10}시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(C_6아릴)로부터 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

각각의 m은 독립적으로 0 또는 1인

화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

Y는 C(O) 및 $CR^{j}R^{k}$로부터 선택되고;

n은 0이고;

R^{a}는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{e}, R^{f}, R^{g}, R^{h}, R^{i}, R^{j}, R^{k}, 및 R^{x}는 각각 수소이고;

고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고,

여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고,

여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^{l}로 치환될 수 있고;

각각의 R^{l}은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(C_6아릴)로부터 선택되고;

각각의 R은 페닐이고;

각각의 m은 1인

화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

V는 C(O) 및 $CR^{f}R^{g}$로부터 선택되고;

X는 N이고;

Y는 C(O)이고;

n은 0이고;

R^{a}는 수소이고;

R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{e}, R^{f}, R^{g}, R^{h}, R^{i}, R^{j}, R^{k}, 및 R^{x}는 각각 수소이고;

고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴이고,

여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고,

여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^{l}로 치환될 수 있고;

각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 및 $-(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택되고;

각각의 R은 페닐이고;

각각의 m은 1인

화합물.

청구항 5

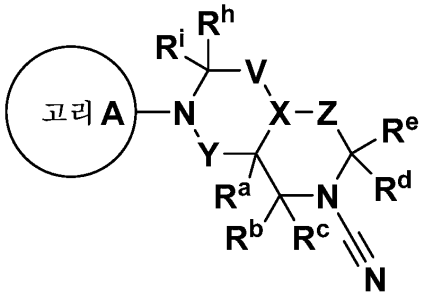
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 $-(CH_2)_0-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, 및 $-CH_2CH(CH_3)O-$로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인 화합물.

청구항 7

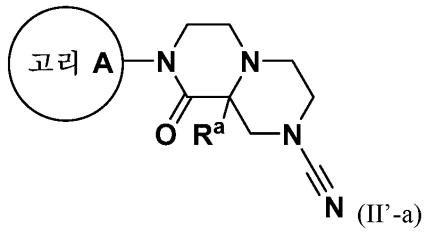
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II')

청구항 8

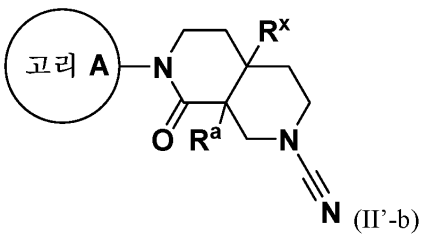
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-a)

청구항 9

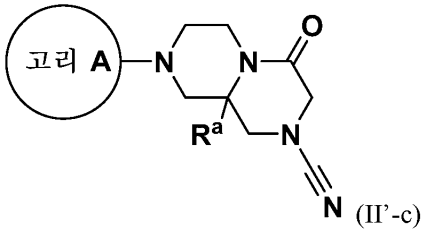
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-b)

청구항 10

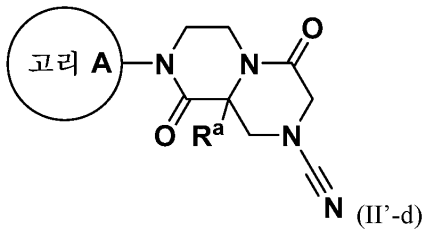
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-c)

청구항 11

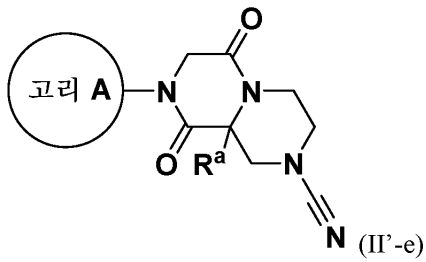
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-d)

청구항 12

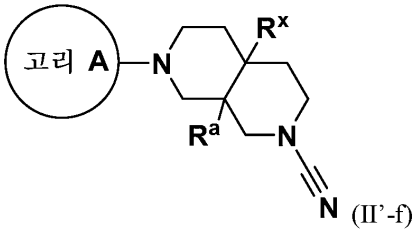
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-e)

청구항 13

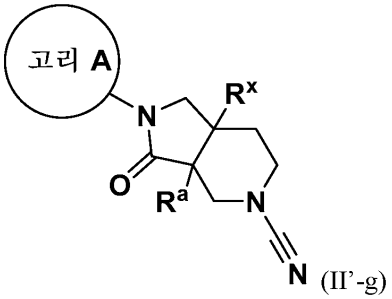
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-f)

청구항 14

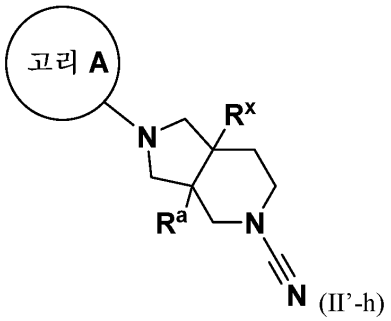
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-g)

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II'-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-h)

청구항 16

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 18

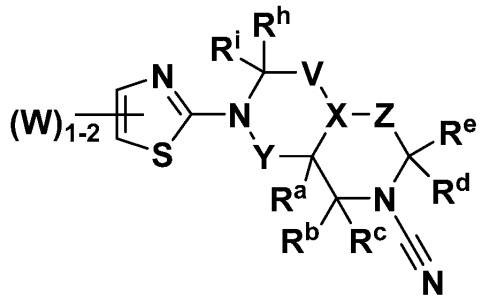
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 임의로 치환된 티아졸릴 또는 피라졸릴인 화합물.

청구항 20

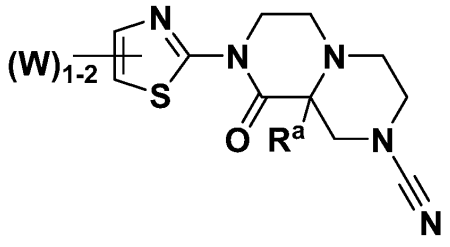
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III)

청구항 21

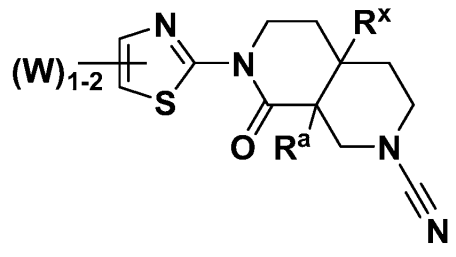
제1항 내지 제8항 및 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (III-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III-a)

청구항 22

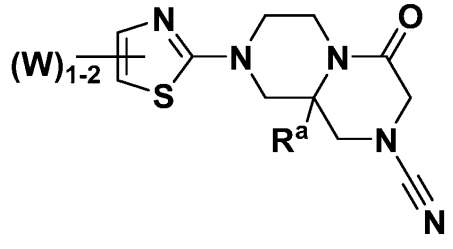
제1항 내지 제7항, 제9항, 및 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (III-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III-b)

청구항 23

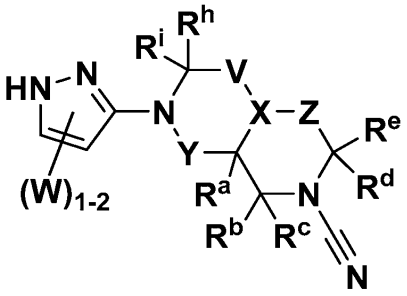
제1항 내지 제7항, 제10항, 및 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (III-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III-c)

청구항 24

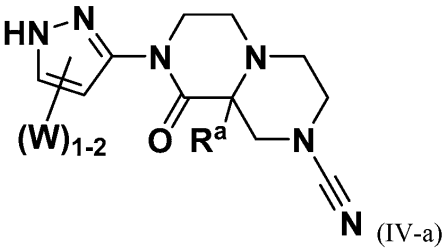
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV)

청구항 25

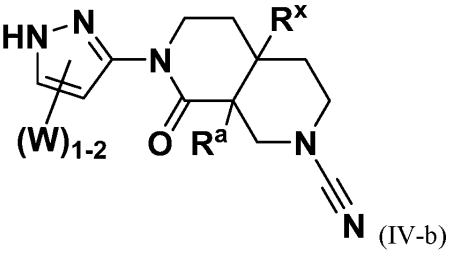
제1항 내지 제8항, 제16항 내지 제20항, 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IV-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV-a)

청구항 26

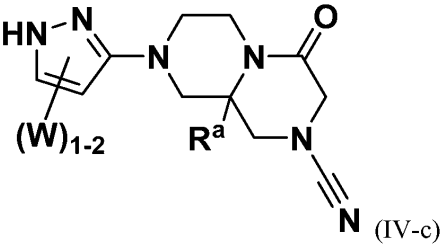
제1항 내지 제7항, 제9항, 제16항 내지 제20항, 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IV-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV-b)

청구항 27

제1항 내지 제7항, 제10항, 제16항 내지 제20항, 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IV-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV-c)

청구항 28

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 수소인 화합물.

청구항 32

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 클로로, tert-부틸, 시클로헥실, 2-벤질피페리디닐, 페닐, 3-시아노페닐, 3-클로로페닐, 2-페녹시페닐, 및 3-(아제티딘-1-일메틸)페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 36

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10} 시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 및 $-(CH_2)_m$(페닐)인 화합물.

청구항 39

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R은 페닐인 화합물.

청구항 41

제1항 및 제5항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R'는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 42

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 m은 0 또는 1인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 m은 1인 화합물.

청구항 44

표 B로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 45

표 C로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제46항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 USP30을 억제하는 방법.

청구항 48

USP30과 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제46항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, USP30과 연관된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 49

신경변성 또는 신경계 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제46항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 신경변성 또는 신경계 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 50

미토콘드리아 기능장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제46항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 미토콘드리아 기능장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 질환, 장애 또는 상태가 파킨슨병인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 17일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/673,019, 2018년 6월 20일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/687,599, 2018년 7월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/697,635 및 2018년 9월 5일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/727,164를 우선권 청구하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 유비퀴틴-특이적 프로테아제 30 (USP30)으로도 공지된 유비퀴틴-특이적 펩티다제 30의 억제에 유용한 신규 화합물 및 그의 제약 형태를 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 배경기술

[0006] 유비퀴틴화 시스템은 매우 다양한 세포 활성 및 생리학적 과정에 영향을 미치는 고도로 조절되는 과정이다. 이러한 시스템의 조절이상은 통상적으로, 특히 암, 신경변성 장애, 근육 이영양증, 및 심근병증을 포함한 여러 인간 질환과 연관된다 (Popovic, et al., Nature Medicine 2014, 20, 1242-1253). 유비퀴틴화는 기질로부터 유비퀴틴 (Ub)을 탈접합시키는 탈유비퀴틴화 효소 (DUB)로 공지된 단백질의 군에 의해 촉진되는 가역적 과정이다. DUB는 대략 100개의 인간 유전자에 의해 코딩되고, 6개의 패밀리로 분류되며, 가장 큰 패밀리는 50개를 초과하는 구성원을 갖는 유비퀴틴-특이적 프로테아제 (USP)이다.

[0007] 유비퀴틴은 미토콘드리아 역학 및 생물발생을 조절하고, 이는 이들 소기관의 존재비 및 기능에 영향을 미친다. 미토콘드리아는 ATP의 생성을 포함하여, 포유동물에서 세포 건강을 유지하는 데 많은 기능을 한다. 미토콘드리아가 노화됨에 따라, 이들은 손상되어, 그의 대사 기능을 상실하고 아폽토시스촉진 단백질을 방출하기 시작한다. 미토콘드리아는, 세포로부터 손상된 미토콘드리아를 선택적 제거하는 것인 미토파지의 메카니즘을 통해, 그의 품질을 자기-조절한다. 미토콘드리아가 미토파지를 수행하는 방법에 무엇이 영향을 미치는지 결정하기 위한 연구에서, 미토콘드리아 단백질의 유비퀴틴화는 아마도 불활성화하려는 단백질을 "플래깅" 함으로써 포유동물 세포에서 미토콘드리아 역학에 기여하는 것으로 여겨진다. USP30은 미토콘드리아 형태의 유지에 참여하는 미토콘드리아의 외막에 매립된 탈유비퀴틴화 효소이다. USP30의 과다발현은 미토파지의 감소로 이어질 수 있는 것으로 여겨진다.

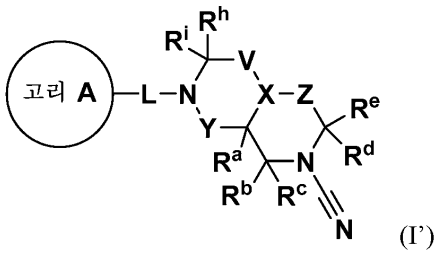
[0008] 많은 연령-관련 질환, 특히 신경변성 장애가 미토콘드리아 기능장애 및 유비퀴틴화 시스템의 손상과 연관이 있다 (Ross, et al., Int J Mol Sci. 2015, 16(8), 19458-19476). PINK1 및 파킨 손상 미토파지에서의 불활성화 돌연변이는 파킨슨병을 유발하는 것으로 여겨지는 손상된 미토콘드리아의 축적 및 뉴런 독성을 유발할 수 있다. USP30은 파킨의 리가제 활성에 대항하는 미토콘드리아 DUB이고, 미토파지의 음성 조절인자이다. USP30 억제는 미토파지를 촉진하고 미토콘드리아 건강을 회복할 것으로 예상된다.

[0009] 따라서, USP30을 치료적으로 억제할 수 있는 화합물이 요구된다.

발명의 내용

[0010] 개요

[0011] 본 개시내용은 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(I')

[0012]

[0013] 여기서,

[0014] V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0015] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0016] Y는 결합, C(O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0017] Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0018] L은 $-(CH_2)_n-$이고;

[0019] n은 0, 1, 2, 또는 3이고,

[0020] 여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

[0021] 여기서 n이 2 또는 3인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 대체되고;

[0022] 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0023] 또는 R^b 및 R^c, 또는 R^d 및 R^e, 또는 R^f 및 R^g, 또는 R^h 및 R^i, 또는 R^j 및 R^k, 또는 그의 조합은 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0024] 여기서 임의로 치환된 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

[0025] 고리 A는 C_3-C_{13} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 13-원 헤테로시클릴, 페닐, C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0026] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0027] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 옥소, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0028] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^l로 치환될 수 있고;

[0029] 각각의 R^l은 독립적으로 옥소, 할로겐, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR,

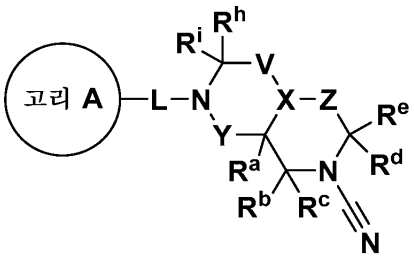
-C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$R', -S(O)$_2NR_2$, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, -$(CH_2)_m$(C_3-C_{10}시클로알킬), -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), -$(CH_2)_m$(C_6아릴), -$(CH_2)_m$(C_{10}아릴), 및 -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0030] 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0031] 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0032] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0033] 본 개시내용은 또한 화학식 (I)의 화합물로부터 선택된 화학 물질 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(I)

[0034]

[0035] 여기서,

[0036] V는 결합 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0037] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0038] Y는 결합, 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0039] Z는 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0040] L은 -$[(CH_2)]_n$-이고, n = 0, 1, 2, 3이고, 여기서 n이 2 또는 3인 경우에, L은 1 또는 2개의 알킬 및/또는 헤테로원자로 임의로 치환 또는 개재될 수 있고;

[0041] 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 USP30 생화학적 검정에서 활성을 나타내는 작은 친지성 및/또는 전자 끄는 기로부터 선택되고; R^f 및 R^g는 또한 조합되어 카르보닐을 형성할 수 있고; R^j 및 R^k는 또한 고리화할 수 있고;

[0042] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환되고;

[0043] W는 수소, 할로겐, 시아노 기, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르 기, 3- 내지 10-원 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 기, 및 5 내지 10-원 아릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^l 기로 치환될 수 있고;

[0044] R^l은 독립적으로 USP30 생화학적 검정에서 활성을 나타내는 작은 친지성 또는 전자 끄는 기로부터 선택된다.

[0045] 추가의 목적 및 이점이 부분적으로 하기 상세한 설명에 제시될 것이며, 부분적으로 상세한 설명으로부터 명백할 것이거나, 또는 실시를 통해 알게 될 수 있다. 목적 및 이점은 첨부된 청구범위에 구체적으로 지시된 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다.

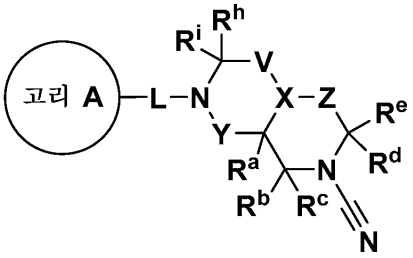
[0046] 상기 일반적 설명 및 하기 상세한 설명은 모두 단지 예시적이고 설명적이며, 청구범위를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 상세한 설명

[0048] 화학식 (I)의 화합물

[0049] 본 개시내용은 특히, 화학식 (I)의 화학 물질 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



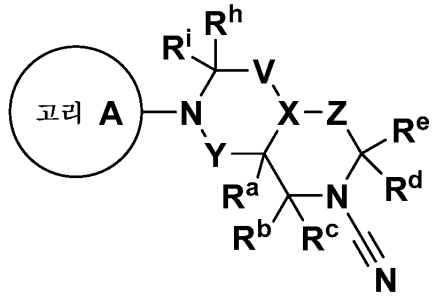
(I)

[0050]

[0051] 여기서,

[0052] V, X, Y, Z, L, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, R^i, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I)에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 화학 물질은 화학식 (II)의 화합물로부터 선택된 화학 물질 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:



(II)

[0054]

[0055] 여기서,

[0056] V는 결합 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0057] X는 N 및 CH로부터 선택되고;

[0058] Y는 결합, 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0059] Z는 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0060] R^a는 수소이고;

[0061] R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0062] R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0063] R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되거나, 또는 다르게는, R^f 및 R^g는 카르보닐을 형성하고;

[0064] R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0065] R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 기 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0066] 고리 A는 5- 내지 10-원 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환되고;

[0067] W는 수소, 할로겐, 시아노 기, 알킬 기, 알킬 에스테르 기, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^1 기로 치환될 수 있고;

[0068] R^1은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 아미드, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸에스테르 기로부터 선택된다.

[0069] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, V는 CR^fR^g로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, V는 결합이다.

[0070] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, X는 N이다. 적어도 1개의 실시양태에서, X는 CR^x이고, 여기서 R^x는 수소이다. 일부 실시양태에서, X는 N이다.

[0071] 화학식 (I)의 적어도 1개의 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 0이다. 적어도 1개의 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 1이다. 적어도 1개의 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 2이다. 적어도 1개의 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 2이고, L은 알킬로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 2이고, 및 L은 알킬로 치환되고 또한 헤테로원자가 개재된다. 일부 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 0이다.

[0072] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, Y는 결합이다. 적어도 1개의 실시양태에서, Y는 카르보닐 (C=O)이다. 적어도 1개의 실시양태에서, Y는 CR^jR^k이고, 여기서 R^j 및 R^k는 화학식 (I)에 대해 본원에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, Y는 카르보닐 (C=O)이다. 일부 실시양태에서, Y는 CR^jR^k이고 여기서 R^j 및 R^k는 수소, 할로겐, 및 알킬 기로부터 선택된다.

[0073] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, Z는 카르보닐 (C=O)이다. 적어도 1개의 실시양태에서, Z는 CR^jR^k이고, 여기서 R^j 및 R^k는 화학식 (I)에 대해 본원에 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, Z는 카르보닐 (C=O)이다. 일부 실시양태에서, Z는 CR^jR^k이고 여기서 R^j 및 R^k는 수소, 할로겐, 및 알킬 기로부터 선택된다.

[0074] 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같이, 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 USP30 생화학적 검정에서 활성을 나타내는 작은 친지성 및/또는 전자 끄는 기로부터 선택된다. 이러한 기의 예는 수소, 할로겐, 히드록시 기, 시아노 기, 아미드, 아민, 알킬 아민, 알킬 에스테르, 알킬 알콜, 시클로프로필 기, 헤테로원자가 임의로 개재되고/거나 R^1로 임의로 치환된 선형 및 분지형 알킬 기를 포함한다.

[0075] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, R^a는 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^a는 수소이다.

[0076] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로알킬로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬)로부터 선택되며, 이는 R^1로 임의로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 C_1-C_6 (선형 또는 분지형) 알킬 또는 C_1-C_6 (선형 또는 분지형) 헤테로알킬 기이다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 수소이다.

[0077] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로알킬로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬)로부터 선택되며, 이는 R^1로 임의로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 C_1-C_6 (선형 또는 분지형) 알킬 또는 C_1-C_6 (선형 또는 분지형) 헤테로알킬 기이다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 수소이다.

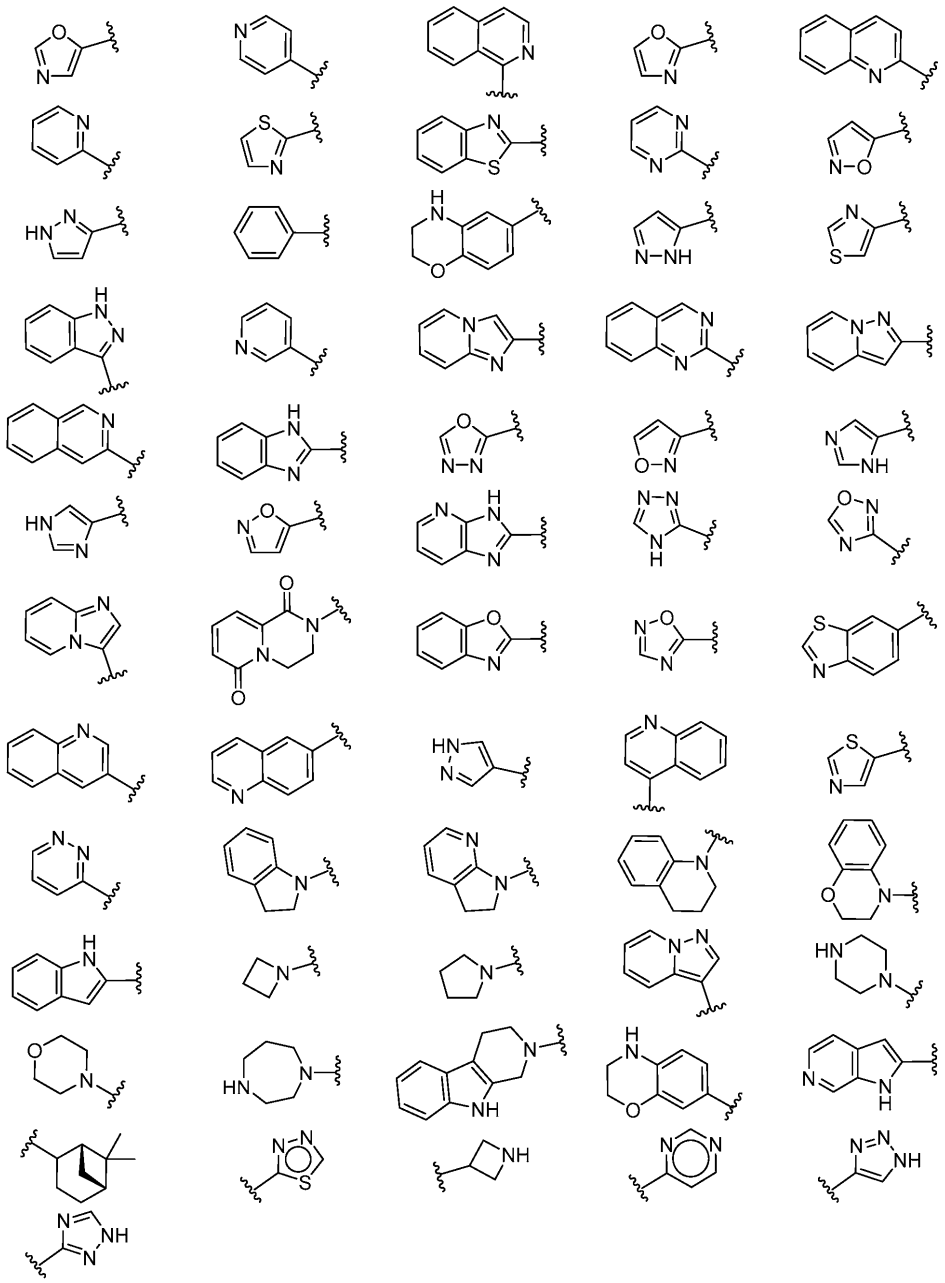
[0078] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X가 N인 경우에, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시양태에서, X가 CH인 경우에, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 할로겐, 히드록시 기, 시아노 기, 아미드, 아민, 알킬 아민, 알킬 에스테르, 알킬 알콜, 시클로프로필 기, 헤테로원자가 임의로 개재되고/거나 R^1로 임의로 치환된 선형 및 분지형 알킬 기로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^f 및 R^g는 또한 조합되어 카르보닐을 형성한다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 할로겐, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 수소이다.

[0079] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬) 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 할로겐, 시아노 기, 아미드, 아민, 알킬 아민, 알킬 에스테르, 알킬 알콜, 시클로프로필 기, 헤테로원자가 임의로 개재되고/거나 R^1로 임의로 치환된 선형 및 분지형 알킬 기 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 할로겐, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 수소이다.

[0080] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬) 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 할로겐, 시아노 기, 아미드, 아민, 알킬 아민, 알킬 에스테르, 알킬 알콜, 시클로프로필 기, 헤테로원자가 임의로 개재되고/거나 R^1로 임의로 치환된 선형 및 분지형 알킬 기로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 할로겐, 시아노, 및 알킬 기 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^j 및 R^k는 각각 수소이다.

[0081] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, 고리 A는 4- 내지 13-원 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 기, 및 5- 내지 10-원 아릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, 고리 A는 5- 내지 10-원 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 기, 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, 고리 A는 방향족 및 헤테로방향족 기, 예컨대 티아졸, 이속사졸, 옥사졸, 피리미딘, 피리딘, 페닐, 벤족사졸, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환된다. 비제한적인 예로서, 고리 A는 또한 표 A의 기로부터 선택될 수 있다:

[0082] 표 A:



[0083]

[0084] 표 A에서, 파상선은 화학식 (I) 또는 (II)에 대한 고리 A의 부착 지점을 나타낸다. 화학식 (I) 및 (II)의 일부 실시양태에서, 고리 A는 적어도 1개의 W 기로 치환된 5- 및 6-원 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 고리로부터 선택된다.

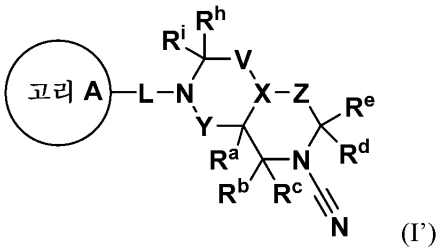
[0085] 화학식 (I) 및 (II) 중 적어도 1개의 실시양태에서, W는 수소, 할로겐, 시아노 기, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르 기, 4- 내지 7-원 시클로알킬 기, 5- 및 6-원 헤테로시클로알킬 기, 및 6- 내지 10-원 아릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^1 기로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, W는 수소, 할로겐, 시아노 기, 이소프로필 기, t-부틸 기, 시클로부틸 기, 시클로헥산 기, 페닐 기, 및 인다졸피리디닐 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^1 기로 치환된다. 적어도 1개의 실시양태에서, W는 할로겐인 R^1로 치환된 알킬 기, 예컨대 트리플루오로메틸 기이다.

[0086] 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같이, R^1은 독립적으로 USP30 생화학적 검정에서 활성을 나타내는 작은 친지성 또는 전자 끄는 기로부터 선택된다. 이러한 기의 예는 수소, 할로겐, 히드록시 기, 시아노 기, 아미드,

아민, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, C_1-C_6 알킬 아민, C_1-C_6 알킬 알콜, C_3-C_6 시클로알킬 기, $S(O)_2$ 기, 및 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸에스테르 기를 포함한다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^l은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 아미드, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, C_1-C_6 알킬 아민, C_1-C_6 알킬 알콜, C_3-C_6 시클로알킬 기, $S(O)_2$ 기, 및 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸에스테르 기로부터 선택된다. 적어도 1개의 실시양태에서, R^l은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 아미드, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸에스테르 기로부터 선택된다.

[0087] 화학식 (I')의 화합물

[0088] 본 개시내용은 또한 하기 화학식 (I')의 화합물을 제공한다:

[0089] 

(I')

[0090] 여기서 V, X, Y, Z, L, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, R^i, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서,

[0092] V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0093] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0094] Y는 결합, C(O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0095] Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0096] L은 $-(CH_2)_n-$이고;

[0097] n은 0, 1, 2, 또는 3이고,

[0098] 여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

[0099] 여기서 n이 2 또는 3인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자로 임의로 대체되고;

[0100] 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택되거나;

[0101] 또는 R^j 및 R^k는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0102] 여기서 임의로 치환된 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

[0103] 고리 A는 C_4-C_{13} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 13-원 헤테로시클로알킬, 페닐, C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0104] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0105] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -CN, -C(O)OR, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0106] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^l로 치환될 수 있고;

[0107] 각각의 R^l은 독립적으로 옥소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -C(O)OR, $-C(O)OCF_3$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, -OH로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 트리플루오로메틸, 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 선택되고;

[0108] 각각의 R은 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0109] 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0110] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서,

[0111] V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0112] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0113] Y는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0114] Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0115] L은 $-(CH_2)_n-$이고;

[0116] n은 0, 1, 또는 2이고,

[0117] 여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

[0118] 여기서 n이 2인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 산소로 임의로 대체되고;

[0119] 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0120] 고리 A는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0121] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0122] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0123] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^l로 치환될 수 있고;

[0124] 각각의 R^l은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10}시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(C_6아릴)로부터 선택되고;

[0125] 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

[0126] 각각의 m은 독립적으로 0 또는 1이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서,

[0128] V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0129] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0130] Y는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0131] Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0132] L은 $-(CH_2)_n-$이고;

[0133] n은 0이고;

[0134] R^a는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0135] R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소이고;

[0136] 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고,

[0137] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0138] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고,

[0139] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^l로 치환될 수 있고;

[0140] 각각의 R^l은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(C_6아릴)로부터 선택되고;

[0141] 각각의 R은 페닐이고;

[0142] 각각의 m은 1이다.

[0143] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서,

[0144] V는 C(O) 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0145] X는 N이고;

[0146] Y는 C(O)이고;

[0147] Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0148] L은 $-(CH_2)_n-$이고;

[0149] n은 0이고;

[0150] R^a는 수소이고;

[0151] R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소이고;

[0152] 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴이고,

[0153] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0154] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로

치환된 페닐로부터 선택되고,

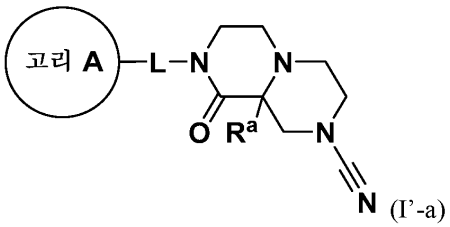
[0155] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

[0156] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 및 $-(CH_2)_m(C_6$아릴$)$로부터 선택되고;

[0157] 각각의 R은 페닐이고;

[0158] 각각의 m은 1이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

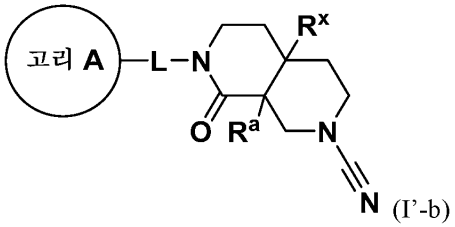


(I'-a)

[0160]

[0161] 여기서 L, R^a, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

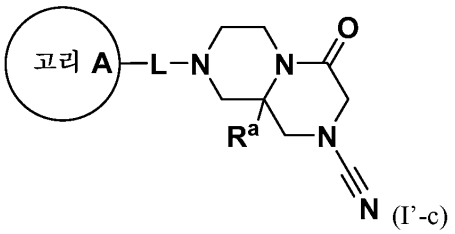


(I'-b)

[0163]

[0164] 여기서 L, R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

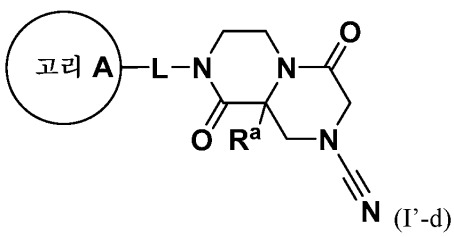


(I'-c)

[0166]

[0167] 여기서 L, R^a, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

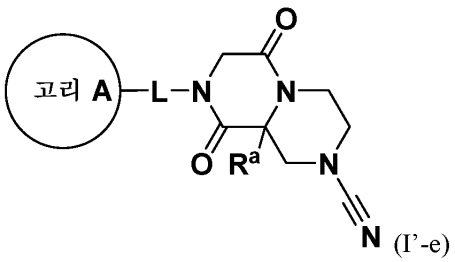


(I'-d)

[0169]

[0170] 여기서 L, R^a, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

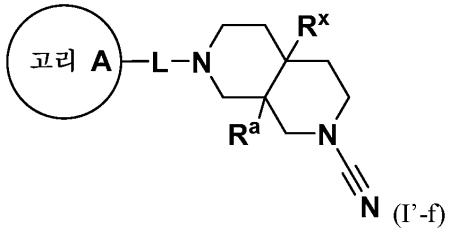


(I'-e)

[0172]

[0173] 여기서 L, R^a, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

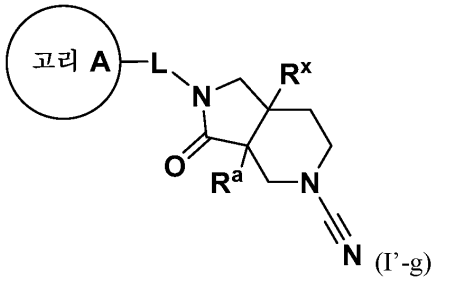


(I'-f)

[0175]

[0176] 여기서 L, R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

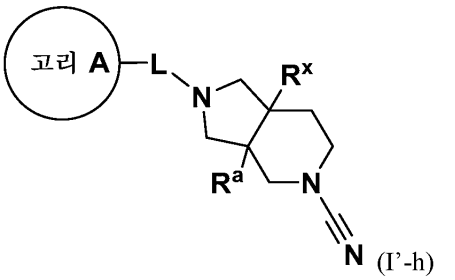


(I'-g)

[0178]

[0179] 여기서 L, R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I'-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



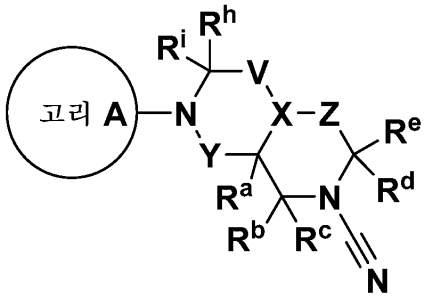
(I'-h)

[0181]

[0182] 여기서 L, R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고

화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0183] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

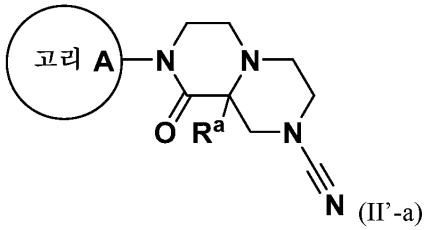


(II')

[0184]

[0185] 여기서 V, X, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, R^i, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0186] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

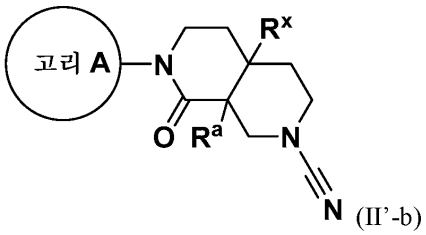


(II'-a)

[0187]

[0188] 여기서 R^a 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

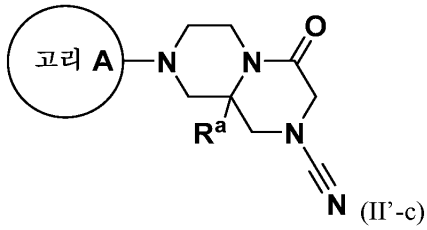


(II'-b)

[0190]

[0191] 여기서 R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0192] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

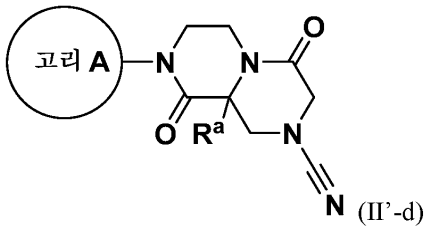


(II'-c)

[0193]

[0194] 여기서 R^a 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

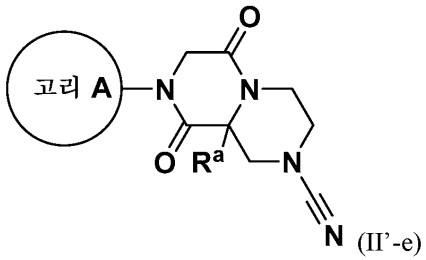


(II'-d)

[0196]

[0197] 여기서 R^a 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

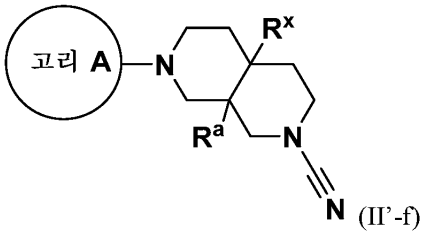


(II'-e)

[0199]

[0200] 여기서 R^a 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

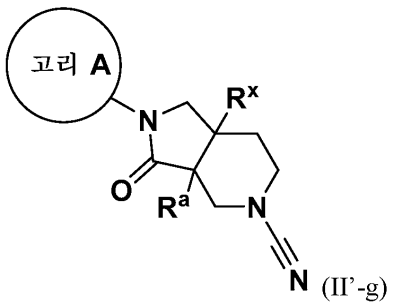


(II'-f)

[0202]

[0203] 여기서 R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

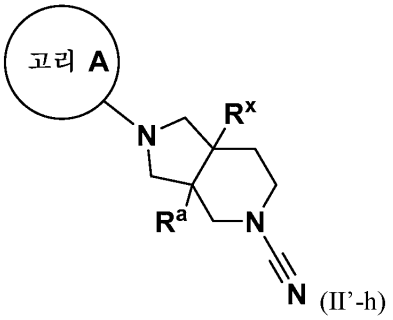


(II'-g)

[0205]

[0206] 여기서 R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II'-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

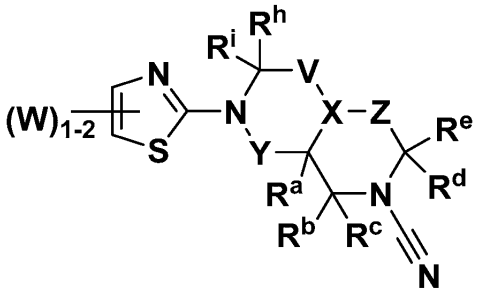


(II'-h)

[0208]

[0209] 여기서 R^a, R^x, 및 고리 A는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

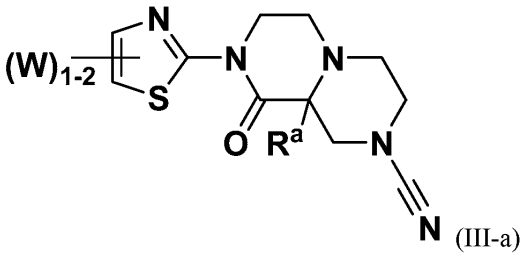


(III)

[0211]

[0212] 여기서 V, X, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, R^i, 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0213] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

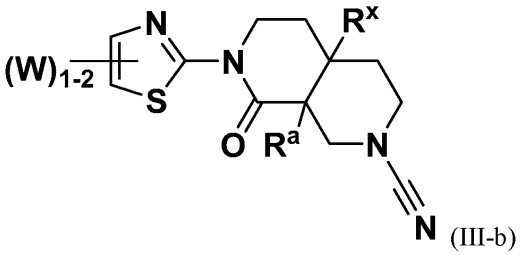


(III-a)

[0214]

[0215] 여기서 R^a 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



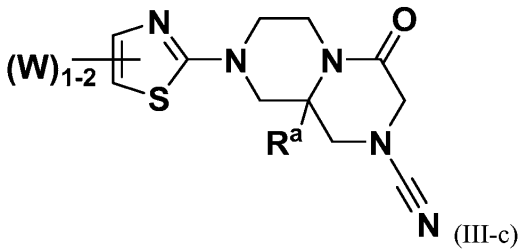
(III-b)

[0217]

[0218] 여기서 R^a, R^x, 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식

(I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0219] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

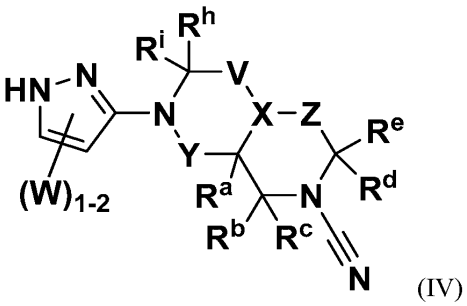


(III-c)

[0220]

[0221] 여기서 R^a 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

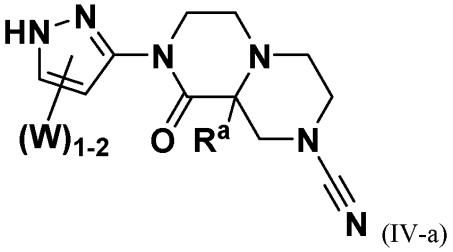


(IV)

[0223]

[0224] 여기서 V, X, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, R^i, 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

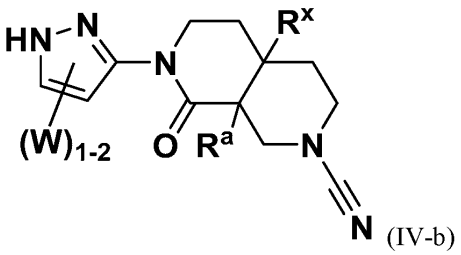


(IV-a)

[0226]

[0227] 여기서 R^a 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



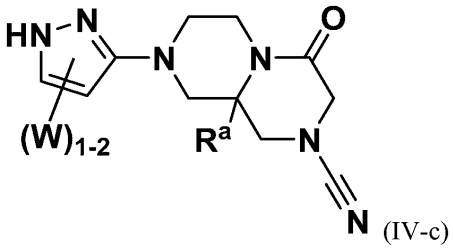
(IV-b)

[0229]

[0230] 여기서 R^a, R^x, 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식

(I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(IV-c)

[0232]

[0233] 여기서 R^a 및 W는 모두 단독으로뿐만 아니라 조합하여, 상기 화학식 (I')에 대해 정의된 바와 같고 화학식 (I')에 대해 본원에서 부류 및 하위부류에 기재된다.

[0234] 화학식 (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, V는 결합이다. 일부 실시양태에서, V는 C(O)이다. 일부 실시양태에서, V는 CR^fR^g이다. 일부 실시양태에서, V는 CH_2이다.

[0235] 화학식 (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, X는 N 및 CR^x로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는 N이다. 일부 실시양태에서, X는 CR^x이다. 일부 실시양태에서, X는 CH이다.

[0236] 화학식 (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, Y는 결합, C(O), 및 CR^jR^k로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는 결합이다. 일부 실시양태에서, Y는 C(O)이다. 일부 실시양태에서, Y는 CR^jR^k이다. 일부 실시양태에서, Y는 CH_2이다.

[0237] 화학식 (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Z는 C(O)이다. 일부 실시양태에서, Z는 CR^jR^k이다. 일부 실시양태에서, Z는 CH_2이다.

[0238] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_n-$이다. 일부 실시양태에서, L의 각각의 메틸렌 단위는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L의 각각의 메틸렌 단위는 메틸로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L의 1개의 메틸렌 단위는 메틸로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 $-(CH_2)_0-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, 및 $-CH_2CH(CH_3)O-$로부터 선택된다. L이 $-(CH_2)_0-$인 경우에 L은 공유 결합인 것으로 인지될 것이다.

[0239] 일부 실시양태에서, L은 $-CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, L은 $-CH_2CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, L은 $-CH_2CH(CH_3)-$이다. 일부 실시양태에서, L은 $-CH_2CH(CH_3)O-$이다.

[0240] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n이 0인 경우에, 고리 A는 탄소 원자를 통해 부착된다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n이 2 또는 3인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 대체된다. 일부 실시양태에서, n이 2인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 대체된다. 일부 실시양태에서, n이 2인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 산소로 임의로 대체된다.

[0241] 화학식 (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R^b 및 R^c, 또는 R^d 및 R^e, 또는 R^f 및 R^g, 또는 R^h 및 R^i, 또는 R^j

및 R^k, 또는 그의 조합은 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 임의로 치환된 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0242] 화학식 (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0243] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^a는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소이다. 일부 실시양태에서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소이다.

[0244] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c)의 일부 실시양태에서, R^a는 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 여기서 임의로 치환된 R^a는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^a는 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^a는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^a는 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^a는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^a는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^a는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^a는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a는 메틸이다.

[0245] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R^b 및 R^c는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 임의로 치환된 R^b 및 R^c 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0246] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 R^b 및 R^c 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로

원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0247] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소 및 R^1로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c 중 적어도 1개는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c 중 적어도 1개는 수소이고, R^b 및 R^c 중 다른 것은 R^1로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^b 및 R^c는 각각 수소이다.

[0248] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R^d 및 R^e는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 임의로 치환된 R^d 및 R^e 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0249] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 R^d 및 R^e 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0250] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소 및 R^1로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e 중 적어도 1개는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e 중 적어도 1개는 수소이고, R^d 및 R^e 중 다른 것은 R^1로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^d 및 R^e는 각각 수소이다.

[0251] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R^f 및 R^g는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 임의로 치환된 R^f 및 R^g 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0252] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1

내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 R^f 및 R^g 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0253] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 적어도 1개는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 적어도 1개는 수소이고, R^f 및 R^g 중 다른 것은 할로겐, -CN, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^f 및 R^g는 각각 수소이다.

[0254] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R^h 및 R^i는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 임의로 치환된 R^h 및 R^i 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0255] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 R^h 및 R^i 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0256] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 R^1로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i 중 적어도 1개는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i 중 적어도 1개는 수소이고, R^h 및 R^i 중 다른 것은 수소, 할로겐, -CN, 및 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^h 및 R^i는 각각 수소이다.

[0257] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R^j 및 R^k는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부

터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 임의로 치환된 R^j 및 R^k 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0258] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 R^h 및 R^i 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^j 및 R^k는 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성한다.

[0259] (I'), (II'), (III) 및 (IV)의 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 R^1로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각 경우의 R^j 및 R^k는 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^j 및 R^k 중 적어도 1개는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^j 및 R^k 중 적어도 1개는 수소이고, R^j 및 R^k 중 다른 것은 수소, 할로겐, -CN, 및 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^j 및 R^k는 각각 수소이다.

[0260] (I'), (I'-b), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-b), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-b), (IV), 및 (IV-b)의 일부 실시양태에서, R^x는 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^x는 수소, 할로겐, -OH, $-NR_2$, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^x는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^x는 수소이다.

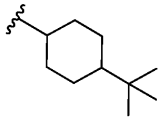
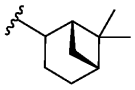
[0261] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), 및 (II'-h)의 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_3-C_{13} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 13-원 헤테로시클릴, 페닐, C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다.

[0262] 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_4-C_{13} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 13-원 헤테로시클릴, 페닐, C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_5-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로시클릴, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다.

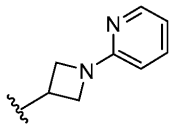
[0263] 일부 실시양태에서, 고리 A는 상기 표 A로부터 선택된다.

[0264] 일부 실시양태에서, 고리 A는 비치환된 것이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 1개 이상의 W로 치환된다.

[0265] 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_3-C_{13} 시클로알킬이고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 C_4-C_{13} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 C_6-C_7 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 시클로헥실 또는 비시클로[3.1.1]헵타닐이다.

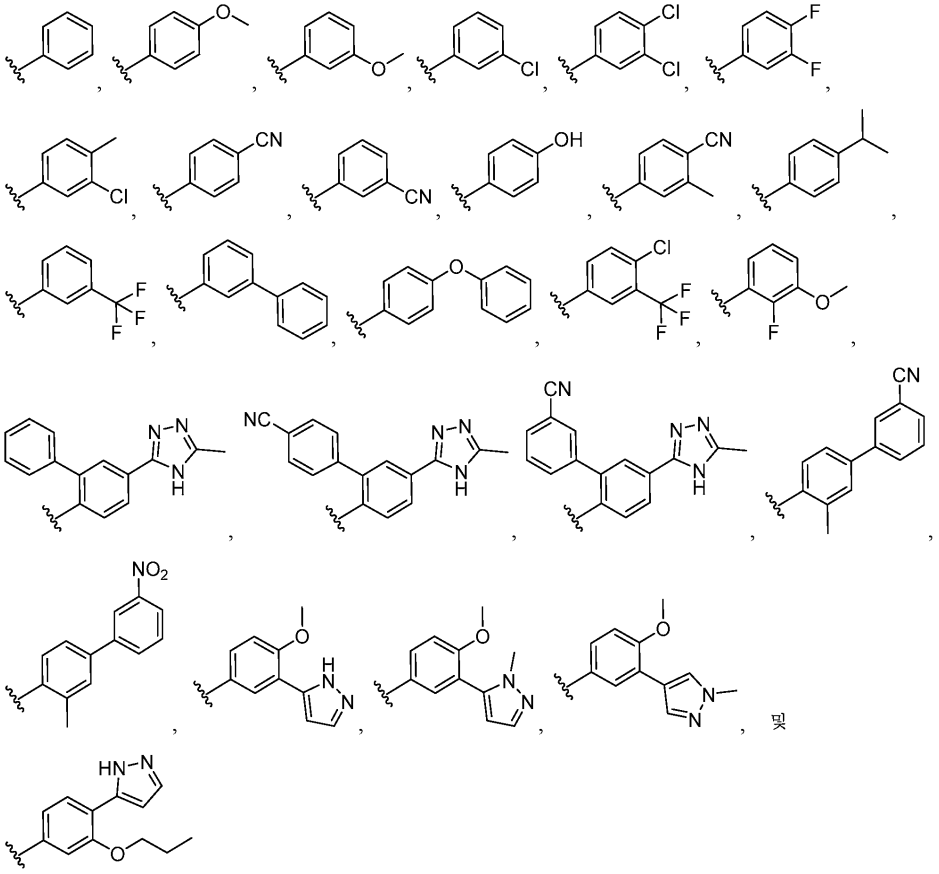
[0266] 일부 실시양태에서, 고리 A는  및  으로부터 선택된다.

[0267] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 13-원 헤테로시클릴이고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 4- 내지 13-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 4-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 아제티디닐이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐 또는 C_{10} 아릴이고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 C_{10} 아릴이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:



[0271]

[0272] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환된다.

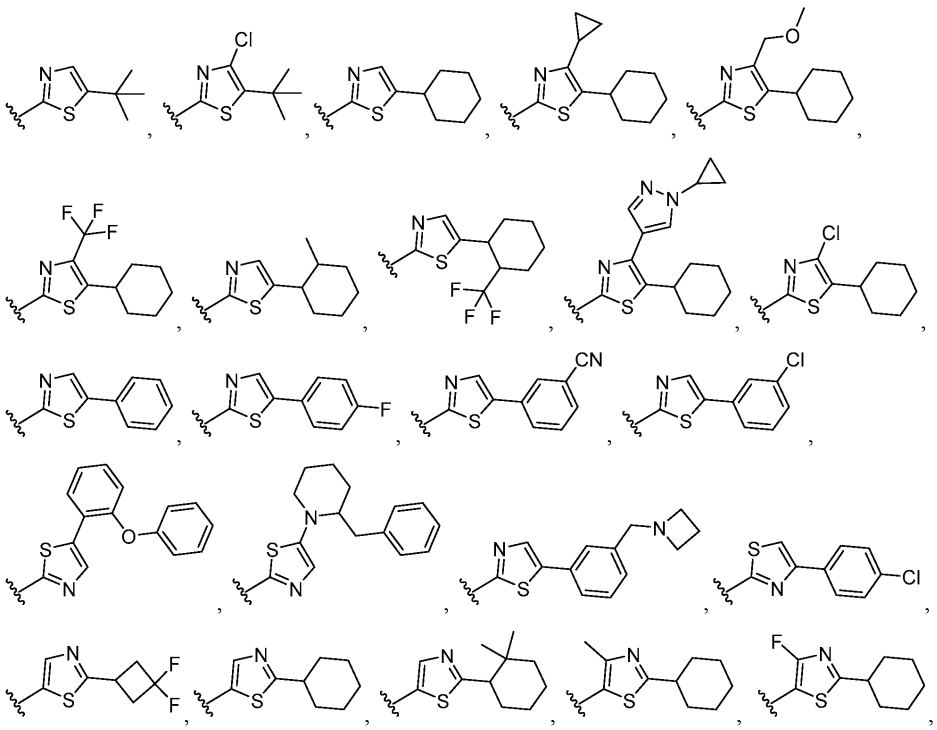
[0273] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 또는 옥사디아졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 티아졸릴 또는 피라졸릴이다.

[0274] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 피리미디닐이다.

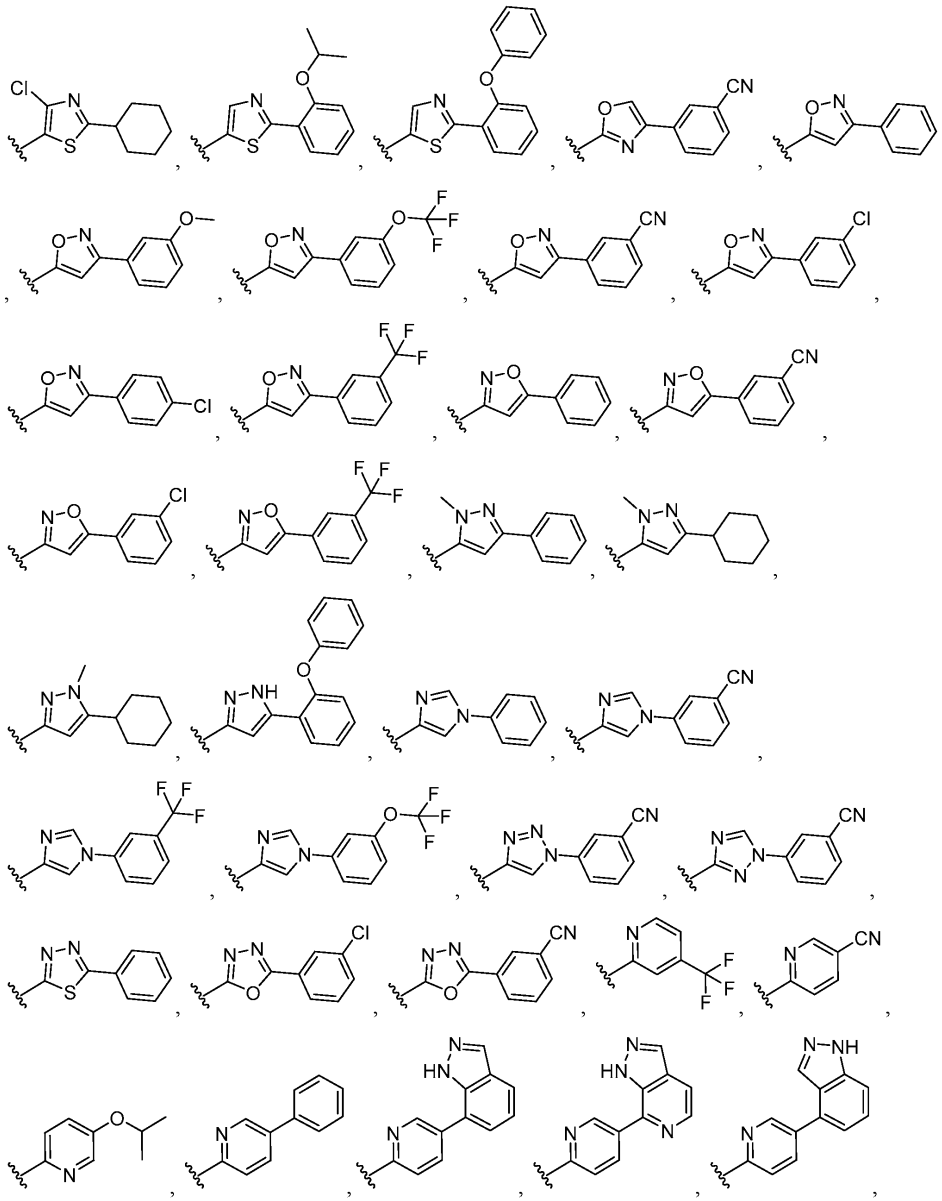
[0275] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 9-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 벤족사졸릴 또는 벤조티아졸릴이다.

[0276] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 퀴놀리닐이다.

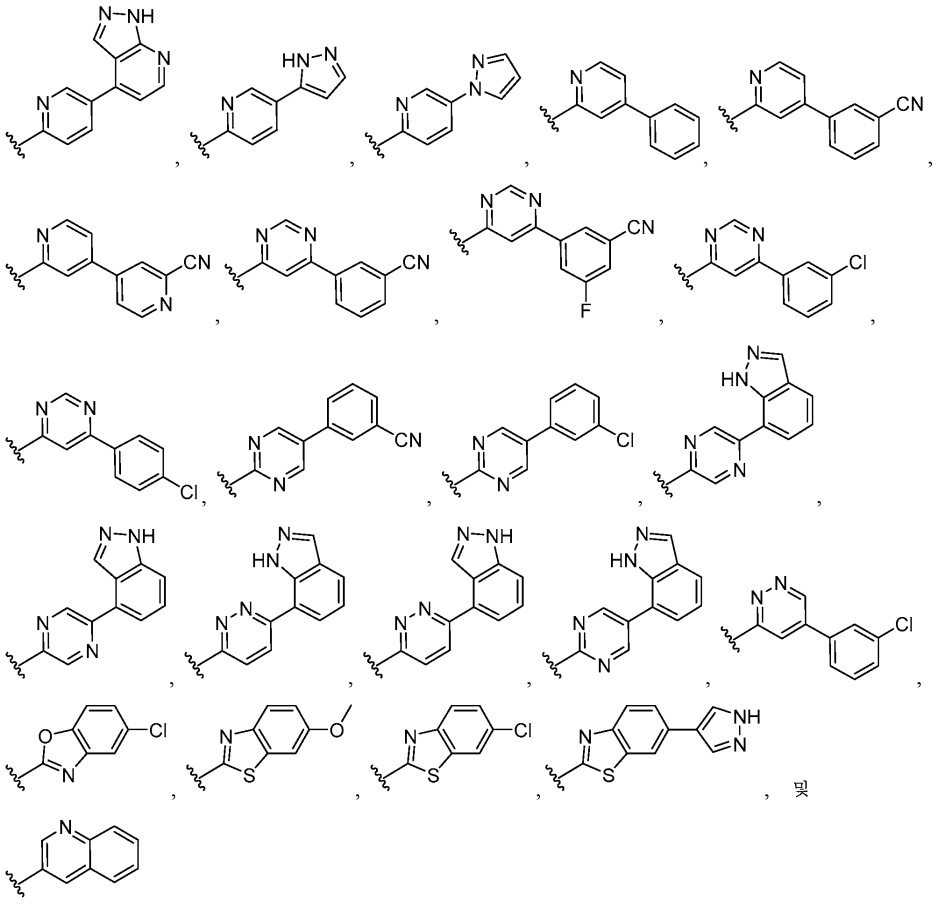
[0277] 일부 실시양태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:



[0278]

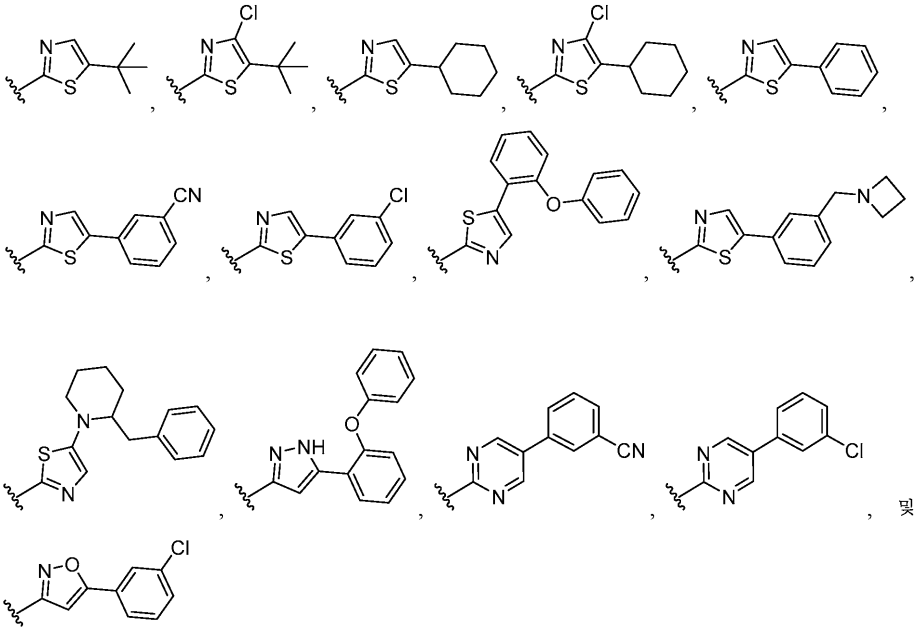


[0279]



[0280]

[0281] 일부 실시양태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:



[0282]

[0283]

[0284] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c)의 일부 실시양태에서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 옥소, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유

하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택된다.

[0285] 일부 실시양태에서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -CN, -C(O)OR, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있다.

[0286] 일부 실시양태에서, W는 비치환된 것이다. 일부 실시양태에서, W는 1개 이상의 R^1로 치환된다.

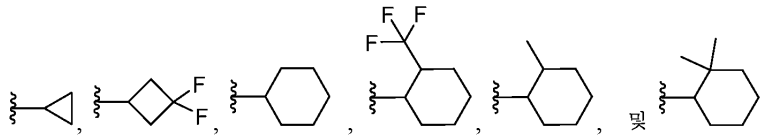
[0287] 일부 실시양태에서, W는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, W는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, W는 클로로이다.

[0288] 일부 실시양태에서, W는 -OR이다. 일부 실시양태에서, W는 -OH이다. 일부 실시양태에서, W는 -OR이고 R은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, W는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 및 $-OCH(CH_3)_2$로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W는 -OR이고 R은 페닐이다.

[0289] 일부 실시양태에서, W는 -CN이다.

[0290] 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, W는 1개 이상의 할로겐 또는 -OR으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, W는 메틸, 이소-프로필, tert-부틸, $-CH_2OCH_3$, 및 $-CF_3$으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W는 tert-부틸이다.

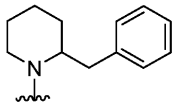
[0291] 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_4-C_7 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고, 여기서 W는 1개 이상의 할로겐, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, W는



으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W는 시클로헥실이다.

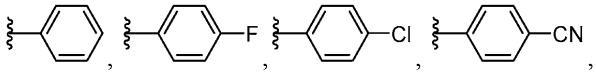
[0292] 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소,

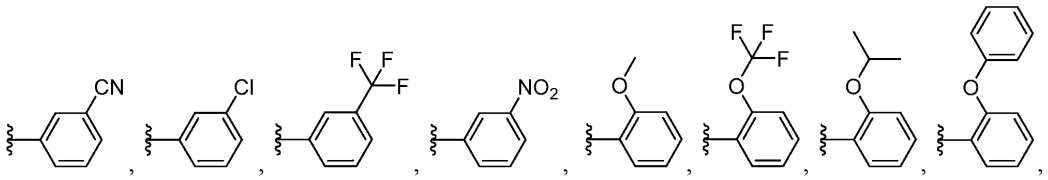
및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 6-원 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 피페리디닐 (예를 들어, 2-벤질피페리디닐)이다. 일부 실시양태에서, W는

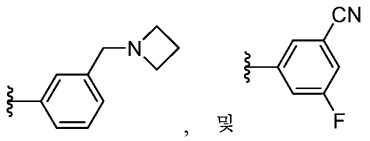


이다.

[0293] 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 페닐 또는 C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, W는 1개 이상의 할로겐, -OR, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 $-CH_2$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴)로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, W는 페닐, 3-시아노페닐, 3-클로로페닐, 2-페녹시페닐, 및 3-(아제티딘-1-일메틸)페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, W는

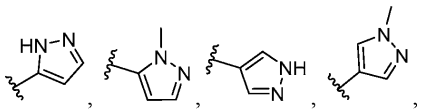


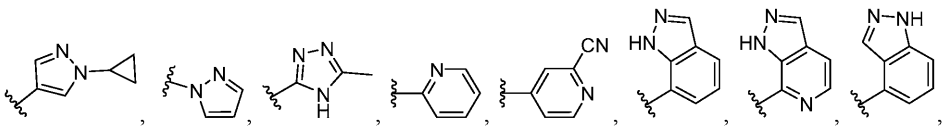


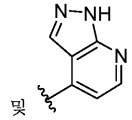


으로부터 선택된다.

[0294] 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 6- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, W는 1개 이상의 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 -CN으로 임의로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, W는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 9-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, W는







[0295] 및

으로부터 선택된다.

[0296] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 옥소, 할로겐, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10} 시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유

하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), -$(CH_2)_m$(페닐), -$(CH_2)_m$(C_{10}아릴), 및 -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, -NO_2, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, -$(CH_2)_m$(C_3-C_{10} 시클로알킬), -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 -$(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴), 및 -$(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택된다.

[0297] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 옥소, 할로겐, -OR, -NR_2, -CN, -C(O)OR, -C(O)OCF_3, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$R', -S(O)$_2$$NR_2$, 임의로 -OH로 치환된 C_1-C_6 알킬, 트리플루오로메틸, 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 선택된다.

[0298] 일부 실시양태에서, R^1은 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^1은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 클로로이다.

[0299] 일부 실시양태에서, R^1은 -OR이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -OR이고, R은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1은 -OCH_3, -OCF_3, -$OCH(CH_3)_2$, 또는 -OPh이다.

[0300] 일부 실시양태에서, R^1은 -CN이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -NO_2이다.

[0301] 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 메틸이다.

[0302] 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 할로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -CF_3이다.

[0303] 일부 실시양태에서, R^1은 -$(CH_2)_m$(C_3-C_{10} 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 시클로프로필이다.

[0304] 일부 실시양태에서, R^1은 -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴)이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -CH_2(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴)이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -$(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴)이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -CH_2(아제티디닐)이다.

[0305] 일부 실시양태에서, R^1은 -$(CH_2)_m$(페닐)이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -CH_2(페닐)이다. 일부 실시양태에서, R^1은 벤질이다.

[0306] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c)의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 프로필, 또는 이소프로필), C_1-C_6 할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸), 및 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서,

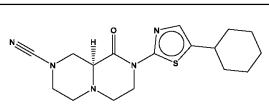
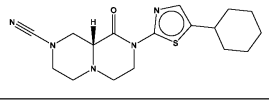
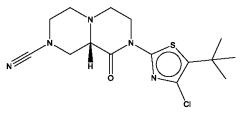
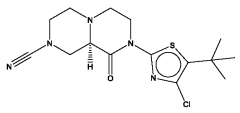
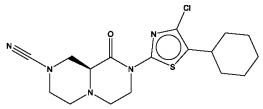
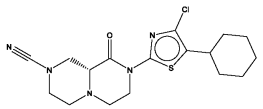
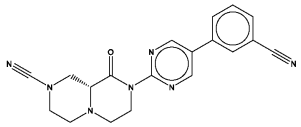
각각의 R은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 페닐 (즉, 페닐)이다.

[0307] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c)의 일부 실시양태에서, 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

[0308] 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c)의 일부 실시양태에서, 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 0 또는 1이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다.

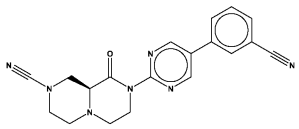
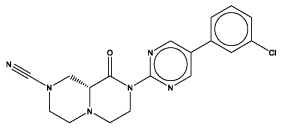
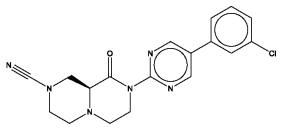
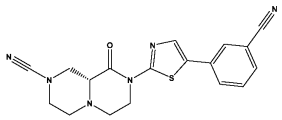
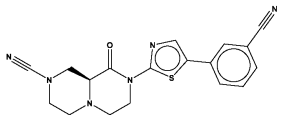
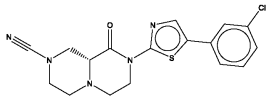
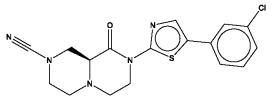
[0309] 본원에 개시된 화학 물질 (예를 들어, 화합물)의 예는 표 B에서 찾아볼 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표 B로부터 선택되는 화합물 및 그의 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0310] 표 B:

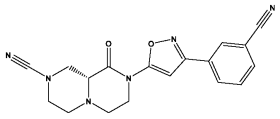
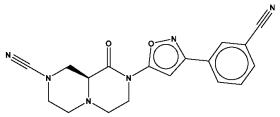
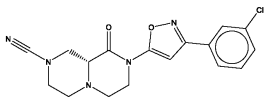
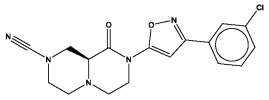
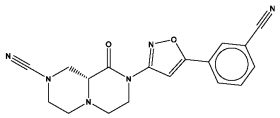
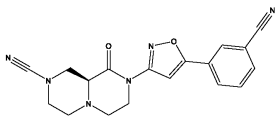
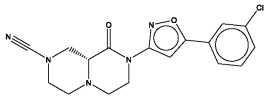
화합물 #	구조	화학 명칭
1-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-2S		*(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-2R		*(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-3S		(S)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-3R		(R)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-4R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0311]

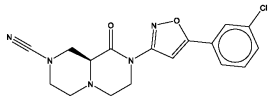
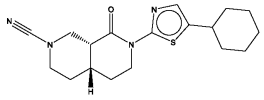
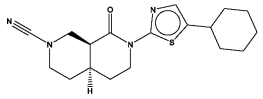
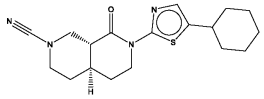
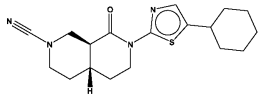
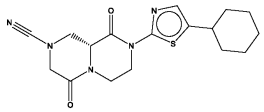
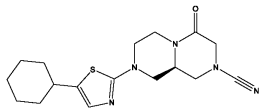
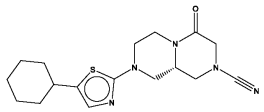
[0312]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-4S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-5R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-5S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-6R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-6S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-7R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-7S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

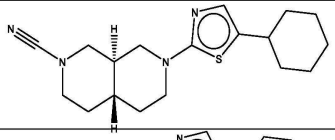
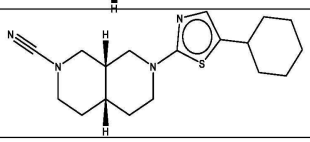
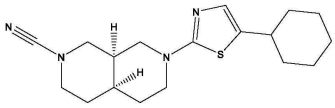
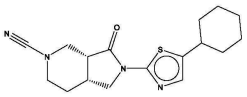
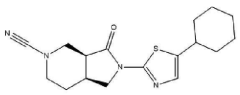
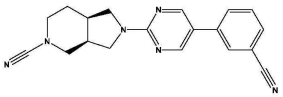
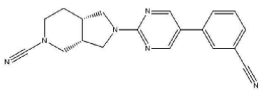
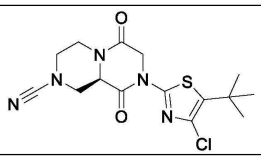
[0313]

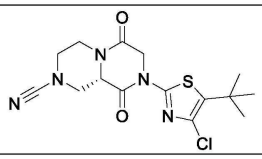
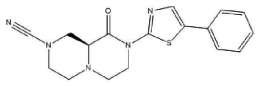
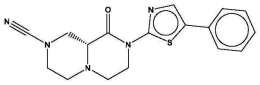
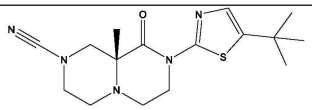
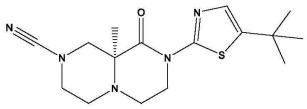
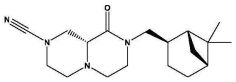
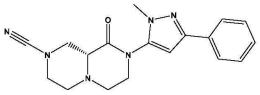
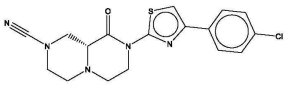
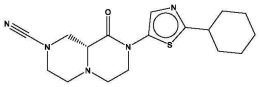
화합물 #	구조	화학 명칭
1-8R		(R)-8-(3-(3-시아노페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-8S		(S)-8-(3-(3-시아노페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-9R		(R)-8-(3-(3-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-9S		(S)-8-(3-(3-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-10R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-10S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-11R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0314]

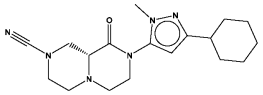
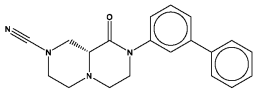
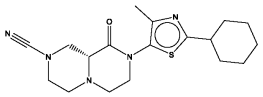
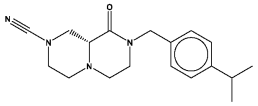
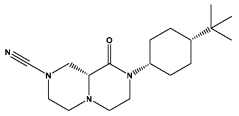
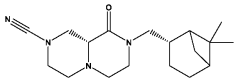
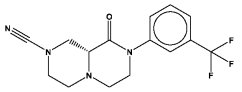
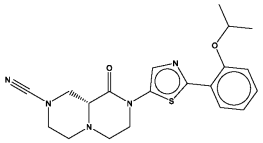
화합물 #	구조	화학 명칭
1-11S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
2-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
3-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
3-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0315]

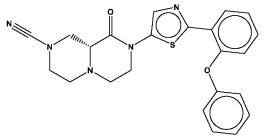
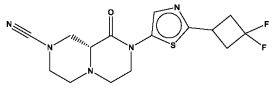
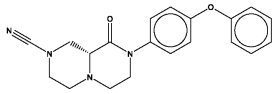
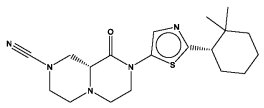
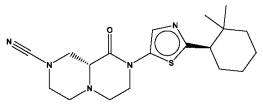
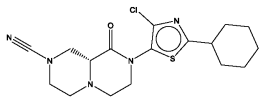
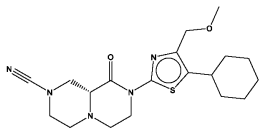
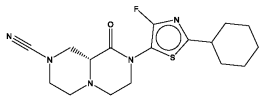
화합물 #	구조	화학 명칭
4-1S,S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
6-1R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

화합물 #	구조	화학 명칭
6-1S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-14S		*(S)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-14R		*(R)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-15R		(R)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-15S		(S)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-16		(R)-8-(((1R,2R,5R)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일)메틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-17		(R)-8-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-18		(R)-8-(4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-19		(R)-8-(2-시클로헥실티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0316]

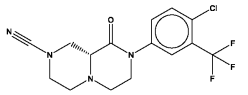
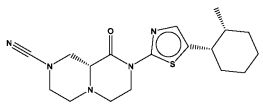
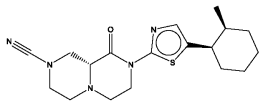
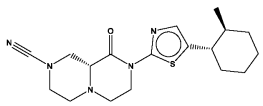
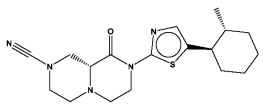
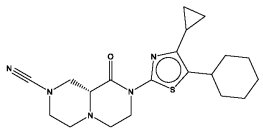
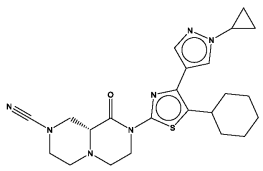
화합물 #	구조	화학 명칭
1-20		(R)-8-(3-시클로헥실-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-21		(R)-8-([1,1'-비페닐]-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-22		(R)-8-(2-시클로헥실-4-메틸티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-22		(R)-8-(4-이소프로필벤질)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-23		(R)-8-((1s,4S)-4-(tert-부틸)시클로헥실)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-24		(9aR)-8-(((2S)-6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵탄-2-일)메틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-25		(R)-9-옥소-8-(3-(트리플루오로메틸)페닐)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-26		(R)-8-(2-(2-이소프로폭시페닐)티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0317]

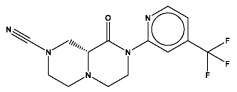
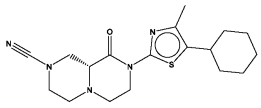
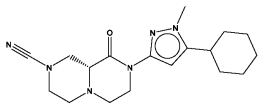
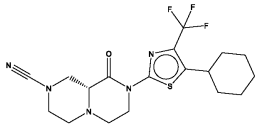
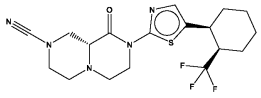
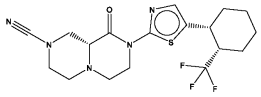
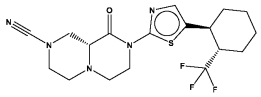
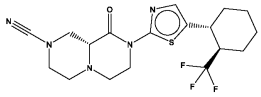
화합물 #	구조	화학 명칭
1-27		(R)-9-옥소-8-(2-(2-페녹시페닐)티아졸-5-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-28		(R)-8-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-29		(R)-9-옥소-8-(4-페녹시페닐)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-30S		(R)-8-(2-((S)-2,2-디메틸시클로헥실)티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-30R		(R)-8-(2-((R)-2,2-디메틸시클로헥실)티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-31		(R)-8-(4-클로로-2-시클로헥실티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-32		(R)-8-(5-시클로헥실-4-(메톡시메틸)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-33		(R)-8-(2-시클로헥실-4-플루오로티아졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

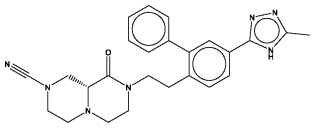
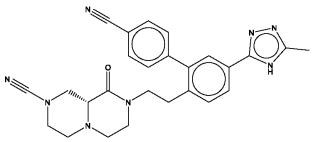
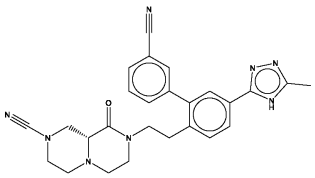
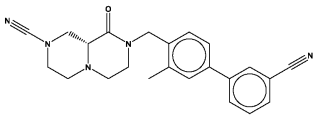
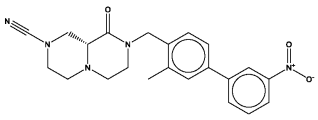
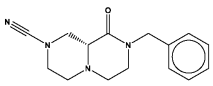
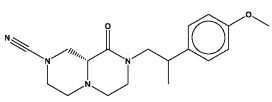
[0318]

[0319]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-34		(R)-8-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-35SR		(R)-8-(5-((1S,2R)-2-메틸시클로헥실)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-35RS		(R)-8-(5-((1R,2S)-2-메틸시클로헥실)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-36SS		(R)-8-(5-((1S,2S)-2-메틸시클로헥실)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-36RR		(R)-8-(5-((1R,2R)-2-메틸시클로헥실)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-37		(R)-8-(5-시클로헥실-4-시클로프로필티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-38		(R)-8-(5-시클로헥실-4-(2-시클로프로필-3H-2l4-피라졸-4-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

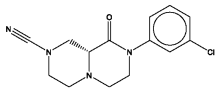
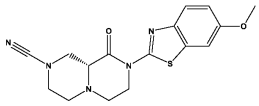
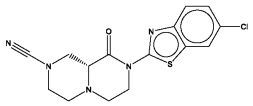
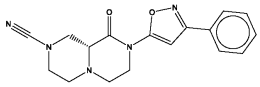
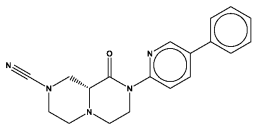
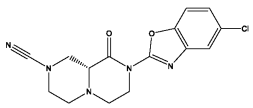
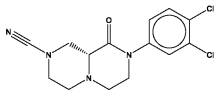
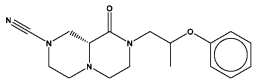
[0320]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-39		(R)-9-옥소-8-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-40		(R)-8-(5-시클로헥실-4-메틸티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-41		(R)-8-(5-시클로헥실-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-42		(R)-8-(5-시클로헥실-4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-43SR		(R)-9-옥소-8-(5-((1S,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-43RS		(R)-9-옥소-8-(5-((1R,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-43SS		(R)-9-옥소-8-(5-((1S,2S)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-43RR		(R)-9-옥소-8-(5-((1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)시클로헥실)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

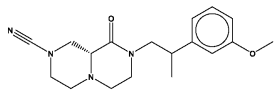
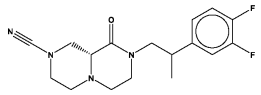
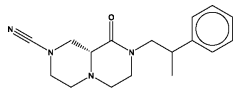
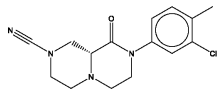
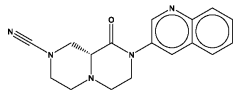
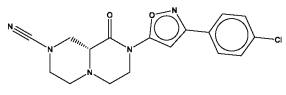
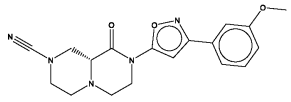
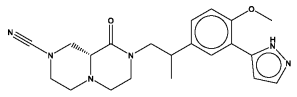
화합물 #	구조	화학 명칭
1-44		(R)-8-(2-(5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-비페닐]-2-일)에틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-45		(R)-8-(2-(4'-시아노-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-비페닐]-2-일)에틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-46		(R)-8-(2-(3'-시아노-5-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-[1,1'-비페닐]-2-일)에틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-47		(R)-8-((3'-시아노-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-48		(R)-8-((3-메틸-3'-니트로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-49		(R)-8-벤질-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-50		(9aR)-8-(2-(4-메톡시페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0321]

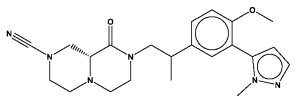
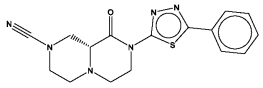
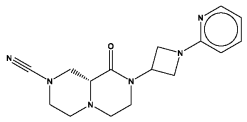
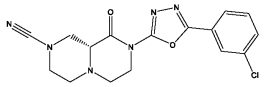
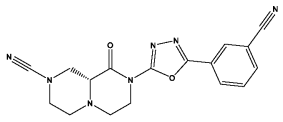
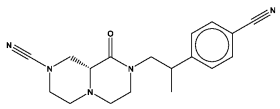
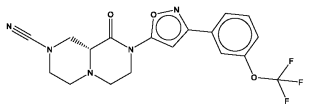
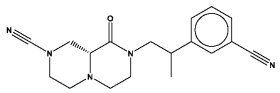
[0322]

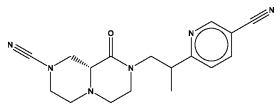
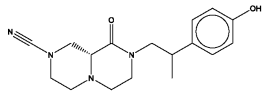
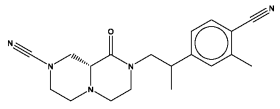
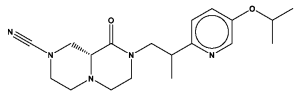
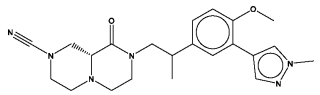
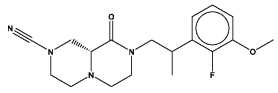
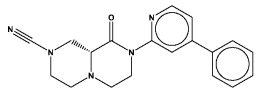
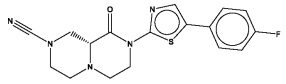
화합물 #	구조	화학 명칭
1-51		(R)-8-(3-클로로페닐)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-52		(R)-8-(6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-53		(R)-8-(6-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-54		(R)-9-옥소-8-(3-페닐이속사졸-5-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-55		(R)-9-옥소-8-(5-페닐피리딘-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-56		(R)-8-(5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-57		(R)-8-(3,4-디클로로페닐)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-58		(9aR)-9-옥소-8-(2-페녹시프로필)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0323]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-59		(9aR)-8-(2-(3-메톡시페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-60		(9aR)-8-(2-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-61		(9aR)-9-옥소-8-(2-페닐프로필)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-62		(R)-8-(3-클로로-4-메틸페닐)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-63		(R)-9-옥소-8-(퀴놀린-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-64		(R)-8-(3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-65		(R)-8-(3-(3-메톡시페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-66		(9aR)-8-(2-(4-메톡시-3-(1H-피라졸-5-일)페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

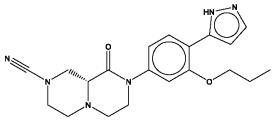
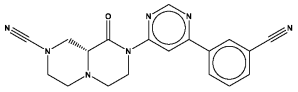
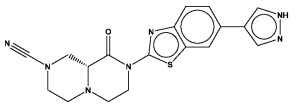
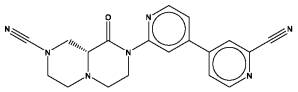
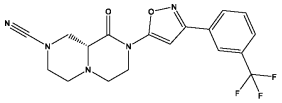
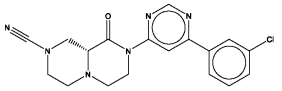
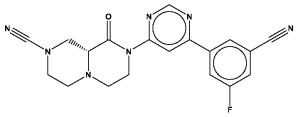
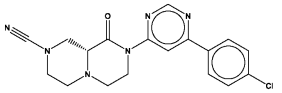
[0324]

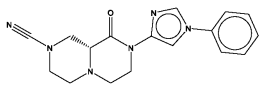
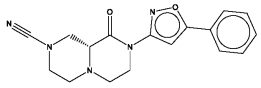
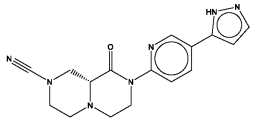
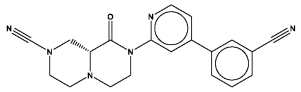
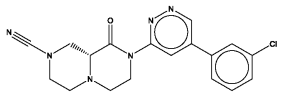
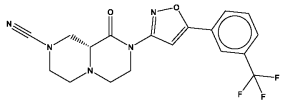
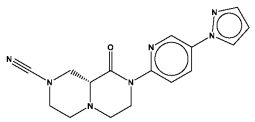
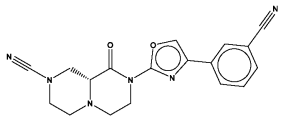
화합물 #	구조	화학 명칭
1-67		(9aR)-8-(2-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-68		(R)-9-옥소-8-(5-페닐-1,3,4-티아디아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-69		(R)-9-옥소-8-(1-(피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-70		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-71		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-72		(9aR)-8-(2-(4-시아노페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-73		(R)-9-옥소-8-(3-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-5-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-74		(9aR)-8-(2-(3-시아노페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

화합물 #	구조	화학 명칭
1-75		(9aR)-8-(2-(5-시아노피리딘-2-일)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-76		(9aR)-8-(2-(4-히드록시페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-77		(9aR)-8-(2-(4-시아노-3-메틸페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-78		(9aR)-8-(2-(5-이소프로폭시피리딘-2-일)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-79		(9aR)-8-(2-(4-메톡시-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-80		(9aR)-8-(2-(2-플루오로-3-메톡시페닐)프로필)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-81		(R)-9-옥소-8-(4-페닐피리딘-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-82		(R)-8-(5-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0325]

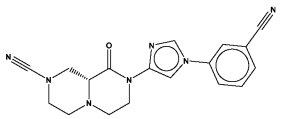
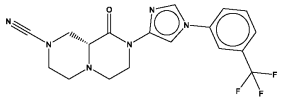
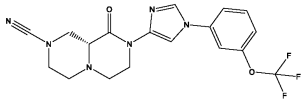
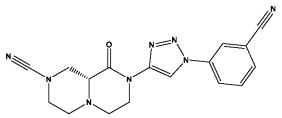
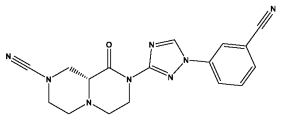
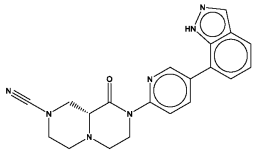
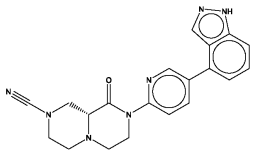
[0326]

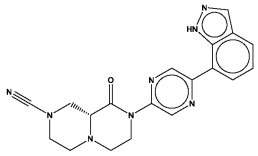
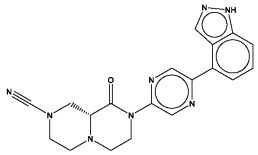
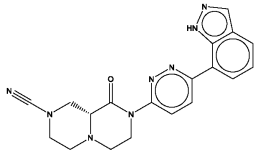
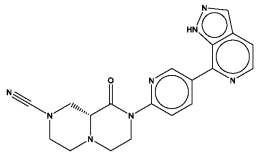
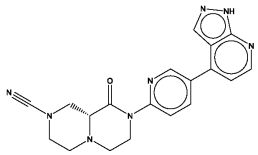
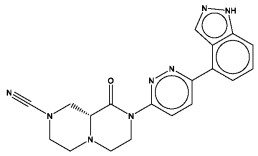
화합물 #	구조	화학 명칭
1-83		(R)-9-옥소-8-(3-프로폭시-4-(1H-피라졸-5-일)페닐)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-84		(R)-8-(6-(3-시아노페닐)피리미딘-4-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-85		(R)-8-(6-(1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-86		(R)-8-(2'-시아노-[4,4'-비피리딘]-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-87		(R)-9-옥소-8-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-88		(R)-8-(6-(3-클로로페닐)피리미딘-4-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-89		(R)-8-(6-(3-시아노-5-플루오로페닐)피리미딘-4-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-90		(R)-8-(6-(4-클로로페닐)피리미딘-4-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

화합물 #	구조	화학 명칭
1-91		(R)-9-옥소-8-(1-페닐-1H-이미다졸-4-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-92		(R)-9-옥소-8-(5-페닐이속사졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-93		(R)-8-(5-(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-94		(R)-8-(4-(3-시아노페닐)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-95		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)피리다진-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-96		(R)-9-옥소-8-(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-97		(R)-8-(5-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-98		(R)-8-(4-(3-시아노페닐)옥사졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0327]

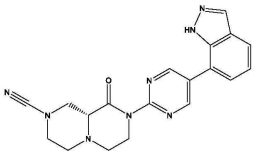
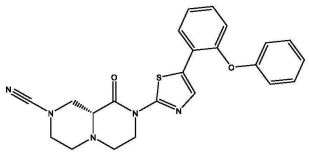
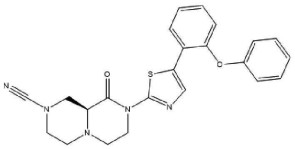
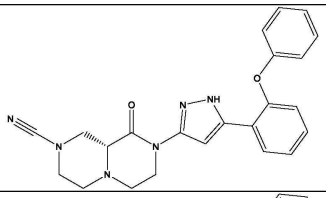
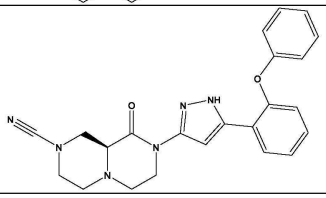
[0328]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-99		(R)-8-(1-(3-시아노페닐)-1H-이미다졸-4-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-100		(R)-9-옥소-8-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-101		(R)-9-옥소-8-(1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-4-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-102		(R)-8-(1-(3-시아노페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-103		(R)-8-(1-(3-시아노페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-104		(R)-8-(5-(1H-인다졸-7-일)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-105		(R)-8-(5-(1H-인다졸-4-일)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

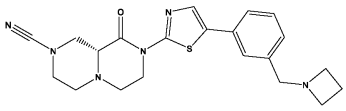
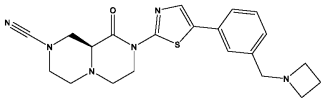
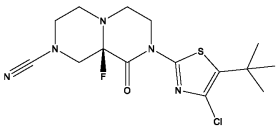
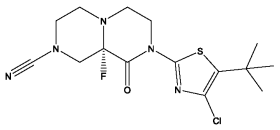
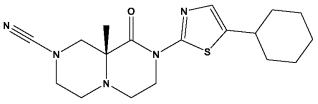
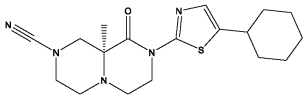
화합물 #	구조	화학 명칭
1-106		(R)-8-(5-(1H-인다졸-7-일)피라진-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-107		(R)-8-(5-(1H-인다졸-4-일)피라진-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-108		(R)-8-(6-(1H-인다졸-7-일)피리다진-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-109		(R)-8-(5-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-110		(R)-8-(5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)피리딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-111		(R)-8-(6-(1H-인다졸-4-일)피리다진-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

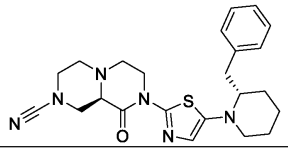
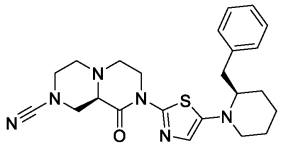
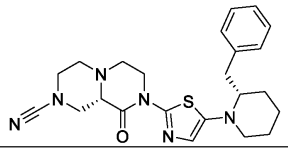
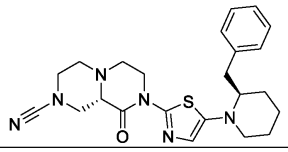
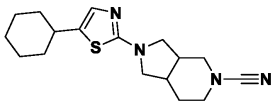
[0329]

[0330]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-112		(R)-8-(5-(1H-인다졸-7-일)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-113S		*(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-113R		*(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-114R		(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-114S		(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0331]

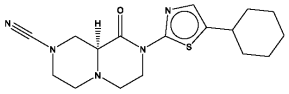
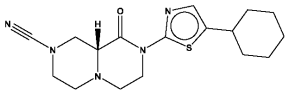
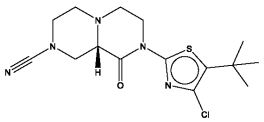
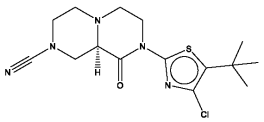
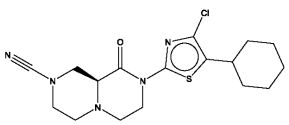
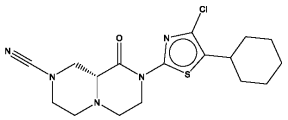
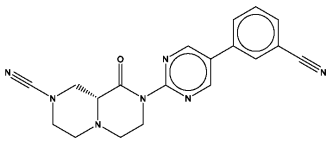
화합물 #	구조	화학 명칭
1-115R		(R)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-115S		(S)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-116R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-116S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-117R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-117S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

화합물 #	구조	화학 명칭
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-119		2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴

[0332]

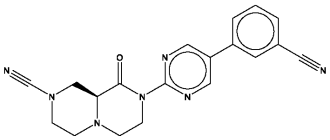
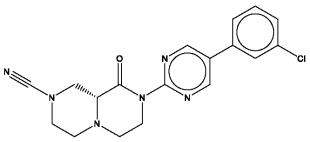
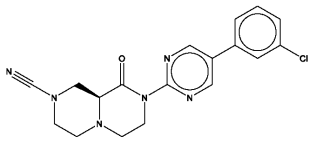
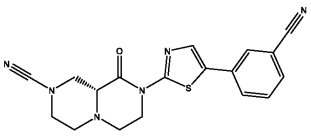
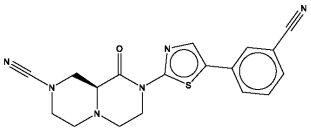
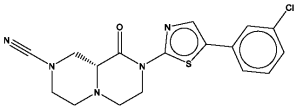
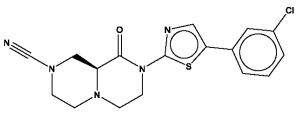
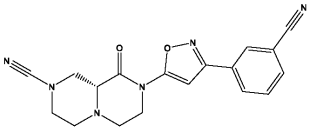
[0333] 일부 실시양태에서, 화학 물질 (예를 들어, 화합물)은 표 C의 화학 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 표 C로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

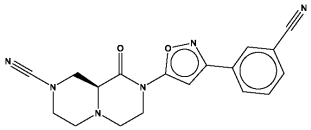
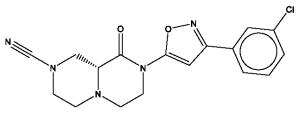
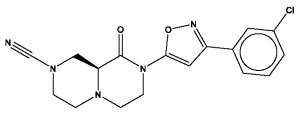
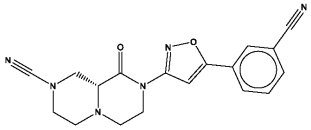
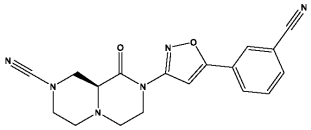
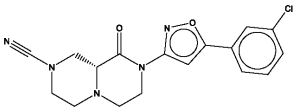
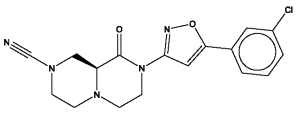
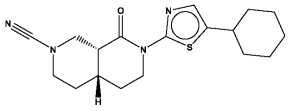
[0334] 표 C:

화합물 #	구조	화학 명칭
1-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-2S		*(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-2R		*(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-3S		(S)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-3R		(R)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-4R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0335]

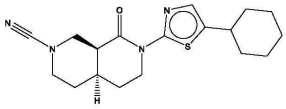
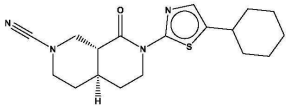
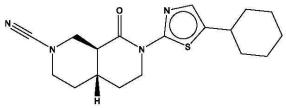
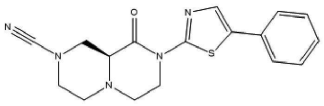
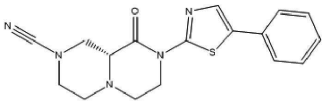
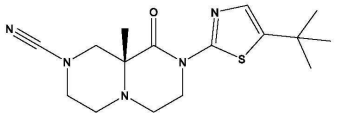
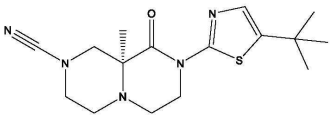
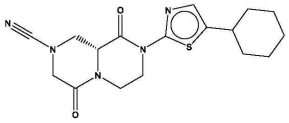
[0336]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-4S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-5R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-5S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-6R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-6S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-7R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-7S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-8R		(R)-8-(3-(3-시아노페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

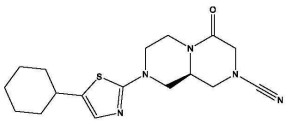
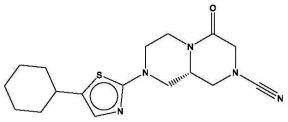
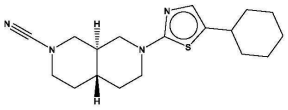
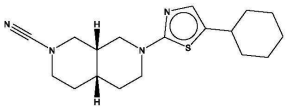
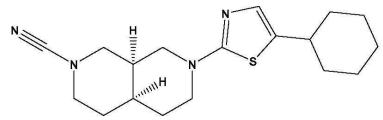
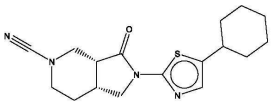
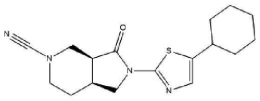
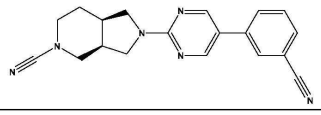
화합물 #	구조	화학 명칭
1-8S		(S)-8-(3-(3-시아노페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-9R		(R)-8-(3-(3-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-9S		(S)-8-(3-(3-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-10R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-10S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-11R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-11S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0337]

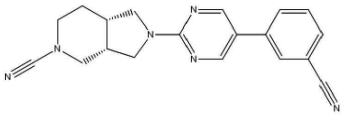
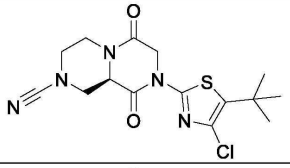
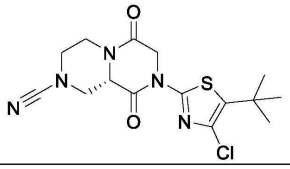
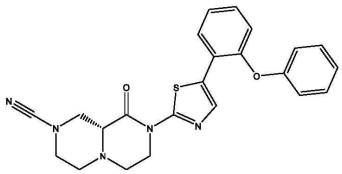
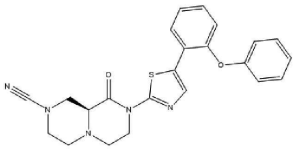
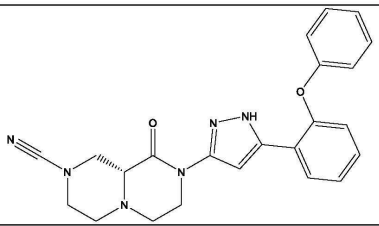
[0338]

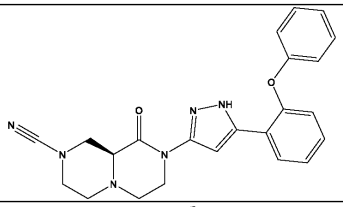
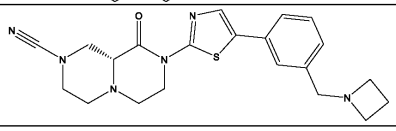
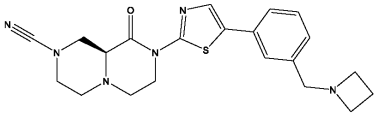
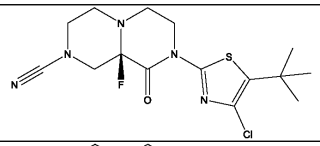
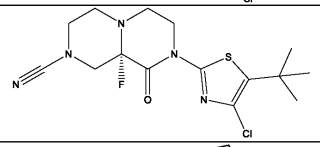
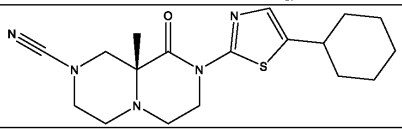
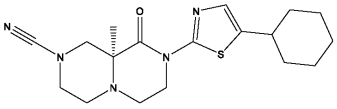
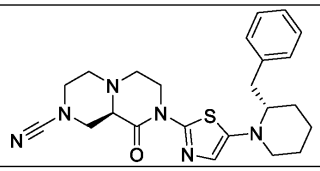
화합물 #	구조	화학 명칭
1-12R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-14S		*(S)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-14R		*(R)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-15R		(R)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-15S		(S)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
2-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0339]

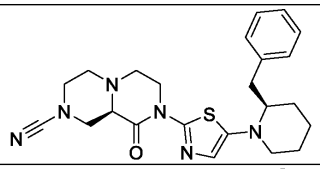
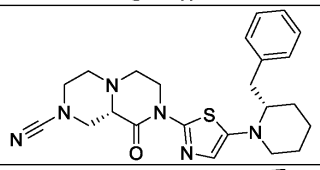
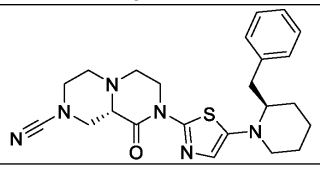
화합물 #	구조	화학 명칭
3-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
3-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
4-1S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴

[0340]

화합물 #	구조	화학 명칭
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
6-1R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
6-1S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-113S		(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-113R		(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-114R		(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

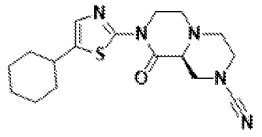
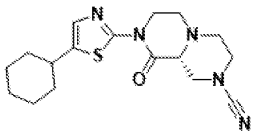
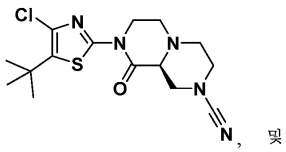
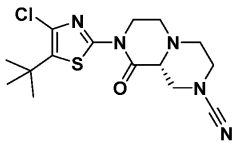
화합물 #	구조	화학 명칭
1-114S		(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-115R		(R)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-115S		(S)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-116R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-116S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-117R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-117S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0341]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0342]

[0343] 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 하기를 포함한다:


,

,

, 및


[0344]

[0345] 본 개시내용 전체에 걸쳐 달리 나타내지 않는 한, 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 또한 화학식 (I'), (I'-a), (I'-b), (I'-c), (I'-d), (I'-e), (I'-f), (I'-g), (I'-h), (II), (II'), (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-f), (II'-g), (II'-h), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b), 및 (IV-c), 및 본원에 개시된 이러한 화학식의 화합물 종을 포함하도록 의도되는 것으로 인지될 것이다.

[0346] 본 개시내용 전체에 걸쳐, 달리 나타내지 않는 한, "화학 물질"에 대한 언급은, 예를 들어 화합물을 포함하도록 의도되는 것으로 인지될 것이다.

[0347] 달리 언급되지 않는 한, "1개 이상의" 치환기가 특정한 변수를 위해 기술될 때, 이는 원자가가 허용하는 바에 따라 1, 2, 3, 4 또는 그 초과의 치환기를 포함하는 것으로 인지될 것이다.

[0348] 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 아니든지 간에, 지정된 모이어티의 1개 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에서 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조 내의 1개 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택된 1개 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우에, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용에 의해 고려된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물을 형성하는 것이다. 본원에 사용된 용어 "안정한"은, 화합물의 제조, 검출, 및 특정 실시양태에서 그의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 1개 이상을 위한 사용을 가능하게 하는 조건에 적용되는 경우에 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0349] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원의 실시예 A에 기재된 바와 같은 USP30에 대한 유비퀴틴-로다민 110 검정에서 약 1 마이크로몰 이하의 IC_{50}을 갖는 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 실시예 A의 검정에서 시험할 때 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다: (i) < 10 μM 및 ≥ 1 μM의 IC_{50} 값; (ii) < 1 μM 및 ≥ 0.1 μM의 IC_{50} 값; 또는 (iii) < 0.1 μM의 IC_{50} 값. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 A의 검정에서 시험할 때 하기 특징 중 하나 또는 둘 다를 갖는다: (i) < 1 μM 및 ≥ 0.1 μM의 IC_{50} 값; 또는 (ii) < 0.1 μM의 IC_{50} 값. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 A의 검정에서 시험할 때 < 0.1 μM의 IC_{50} 값을 갖는다.

[0350] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇄 또는 완전 포화이거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 나머지에 대해 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 (또한 본원에서 "카르보사이클", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬"로도 지칭됨)를 의미한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-12개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1-2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 그의 하이브리드 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0351] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 관련 기술분야에서 그의 통상적인 의미가 주어지고, 직쇄 알킬 기 및 분지쇄 알킬

기를 포함한 포화 지방족 기를 포함할 수 있다.

[0352] 용어 "헤테로알킬"은 관련 기술분야에서 그의 통상적인 의미가 주어지고, 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, 산소, 질소, 황 등)로 대체되는 본원에 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬 기의 예는 알콕시, 폴리(에틸렌 글리콜)-, 및 알킬-치환된 아미노 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0353] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0354] 본원에 사용된 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 의미하는 것으로 이해된다. 상기 기는 융합 (예를 들어, 데칼린) 또는 가교 (예를 들어, 노르보르난) 될 수 있다. 더욱이, 전체 고리 탄소 또는 헤테로원자 사이에 공유된 비편재화된 π 전자 (방향족성)가 존재하지 않는다.

[0355] "시클로알킬" 고리는 3 내지 14개의 고리원을 갖는 포화 지방족 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 고리는 그의 고리 구조 내에 약 3-10개의 탄소 원자 (여기서 이러한 고리는 모노시클릭 또는 비시클릭임), 대안적으로 고리 구조 내에 약 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소를 가지고 있다. 시클로알킬 기는, 비제한적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보르닐 및 아다만틸을 포함한다.

[0356] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭 고리"는 상호교환가능하게 사용되고, 포화 또는 부분 불포화이고, 탄소 원자 이외에 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 안정한 3- 내지 14-원 모노시클릭 또는 7- 내지 14-원 비시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자에 대한 언급에서 사용되는 경우에, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음), 또는 $^{+}$NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음)일 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있고, 임의의 고리 원자는 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 기의 예는, 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭 고리"는 또한 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있다.

[0357] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 3 내지 14개의 고리원을 갖는, 포화, 헤테로시클릭, 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 고리는 그의 고리 구조 내에 약 3-10개의 고리원 (여기서 이러한 고리는 모노시클릭 또는 비시클릭임), 대안적으로 고리 구조 내에 약 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리원을 가지고 있다.

[0358] 본원에 사용된 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 모노시클릭 또는 비시클릭 기를 포함한 시클릭, 방향족 기를 지칭한다. 2개의 방향족 고리 (비시클릭)를 함유하는 경우에, 아릴 또는 헤테로아릴 기의 방향족 고리는 단일 지점에서 연결될 수 있거나 (예를 들어, 비페닐), 또는 융합될 수 있다 (예를 들어, 나프틸).

[0359] 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 고리원을 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 고리계 내의 적어도 1개의 고리는 방향족이고, 고리계 내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, "아릴"은 1개 이상의 치환기를 보유할 수 있는 페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 방향족 고리계를 지칭한다. 방향족 고리가 1개 이상의 비-방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸 등이, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"의 범주 내에 또한 포함된다.

[0360] 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자 (예를 들어, 5 내지 10개의 고리 원자), 바람직하게는 5, 6 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 시클릭 배열에서 공유되는 6, 10 또는 14개의 π 전자를 갖고; 탄소 원자 외에도 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 비제한적으로 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함한다. 또한, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"의 범주 내에, 헤테로

방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기가 포함되며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상에 존재한다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 이들 용어 중 임의의 것은 임의로 치환된 고리를 포함한다.

[0361] 본원에 사용된 용어 "불포화"는 모이어티가 1개 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "부분 불포화"는 적어도 1개의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포괄하도록 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하도록 의도된 것은 아니다.

[0362] 본원에 개시된 화학 물질의 제약 형태는 제약상 허용되는 염, 용매화물 등을 포함할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 제약 형태, 예컨대 모든 호변이성질체 형태 및 입체이성질체는 본원에서 본 개시내용의 일부로서 고려된다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태; 예를 들어, 각각의 입체중심에 대한 R 및 S 배위를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체, 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체 (또는 형태 이성질체) 혼합물은 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0363] 별표 (*)로 달리 나타내지 않는 한, 본원에 나타낸 입체화학은 임의로 할당된다. 예를 들어, 일부 경우에 표 B는 화합물의 1종 이상의 입체이성질체를 제시하고, 달리 나타내지 않는 한, 각각의 입체이성질체 단독 및/또는 그의 각각의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및/또는 그의 혼합물을 나타낸다. 예를 들어, 표 B는 (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴을 개시하고, 따라서, 본 개시내용은 또한 (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴, 뿐만 아니라 그의 혼합물을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 본원에 나타낸 입체화학은 절대 입체화학과 반드시 동일하지는 않은, 각각의 분자 내의 상대 입체화학적 배향을 지칭한다.

[0364] 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 1개 이상의 동위원소 농축 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체 또는 탄소의 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축 탄소에 의한 대체를 포함한 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0365] 화학식 (I)의 화합물은 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함되는 염을 형성할 수 있다. 본원에서 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 달리 나타내지 않는 한 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르그(S. M. Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)]에서 제약상 허용되는 염을 상세히 기재한다.

[0366] 개시된 화합물의 조성물

[0367] 본 개시내용의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약 형태로부터 선택된 화학 물질을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 제약 부형제, 예를 들어 활성제와 유해하게 반응하지 않는 경장 또는 비경구 적용에 적합한 제약상, 생리학상 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 추가의 부형제, 희석제 및/또는 계면활성제 등을 추가로 포함할 수 있다. USP30 억제를 위한 본원에 개시된 화합물은 인간 또는 동물에게 의도된 투여 경로에 적합한 제약상 허용되는 부형제와 조합될 수 있다. 부형제는 경구 또는 비경구 투여 형태를 포함한, 의도된 투여 경로에 적합한 제약 투여 형태를 제공하도록 선택될 수 있다.

[0368] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제공된 제약 조성물은 단위 투여 형태 (예를 들어, 캡슐, 정제 등)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 보고된 제약 조성물은 경구 투여 형태로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 1종 이상의 충전제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 부착방지제, 및/또는 대전방지제

를 포함한다.

[0369] 개시된 화합물의 사용 방법

[0370] 본 개시내용은 또한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다. 화학식 (I)의 화합물은 의약에 유용하다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 USP30의 억제제이다.

[0371] 본원에 제공된 USP30을 억제하기 위한 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 USP30의 활성과 연관된 인간 질환 또는 질환 증상의 치료상 유효한 치료를 위한 제약 조성물의 개발을 포함하여, 세포 또는 다른 생물계에서 USP30을 억제하는 데 유용하다. 본원에 사용된 용어 "치료상 유효한"은 (1) 질환을 예방하는 것 (예를 들어, 질환, 상태 또는 장애에 대한 소인이 있을 수 있으나 아직 질환의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 상태 또는 장애를 예방하는 것), (2) 질환의 진행을 억제하는 것 (예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 및/또는 증상의 추가 발생을 정지시키는 것을 포함하여, 병리상태 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환의 진행 또는 질환, 상태 또는 장애의 증상을 늦추거나 정지시키는 것), 또는 (3) 질환 또는 그의 증상을 호전시키는 것 (예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 및/또는 증상을 역전시키는 것을 포함하여, 병리상태 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애와 연관된 증상의 빈도 또는 강도를 감소시키는 것) 중 어느 하나 이상을 포함하는, 세포, 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 목적하는 및/또는 치료적 생물학적 또는 의학적 반응 또는 효과를 도출하는, 활성 화합물 또는 제약 작용제 (예를 들어, 본원에서 실시예 A에 기재된 바와 같은 USP30에 대한 유비퀴틴-로다민 110 검정에서 약 1 마이크로몰 이하 미만의 IC50을 갖는 화학식 (I)의 USP30 억제제 화합물 및/또는 USP30 억제제 화합물)의 사용을 지칭한다. 본원에 개시된 USP30 억제제 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 의도된 효과를 제공하는 데 효과적인 양 (예를 들어, 치료 유효량)으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 단일 용량으로 투여되고; 일부 실시양태에서, 치료 유효량을 전달하기 위해 다중 단위 용량이 요구된다.

[0372] 어떠한 구체적 이론에 얽매이지는 않지만, 화학식 (I)의 화학 물질 및 그의 제약 형태는 USP30의 억제에 유용하다. 이러한 억제는 USP30이 억제를 필요로 하는 질환 또는 상태의 증상 및/또는 기저 원인의 유용한 치료를 이루어낼 수 있다. 예를 들어, USP30의 억제제는 미토콘드리아 기능장애를 수반하는 신경변성 및 신경계 질환 또는 상태, 예컨대 파킨슨병을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0373] 파킨슨병 (PD)은 전세계적으로 1천만명 초과의 사람에게 영향을 미치는 신경변성 장애이며, 미국에서만 1년에 60,000건의 신규 진단을 포함한다 (Parkinson's Disease Foundation, www.pdf.org). PD는 흑색질 내 도파민성 뉴런의 손실을 특징으로 한다. 뉴런 손실의 정확한 메카니즘은 아직 완전히 설명되지 않지만, 증가하는 증거들은 미토콘드리아 기능장애를 도파민성 뉴런 취약성과 연관시킨다.

[0374] 파킨 (E3 유비퀴틴 리가제) 및 PINK1 (키나제)은 미토파지의 주요 조절인자이다. 건강한 미토콘드리아에서, 미토콘드리아 외막 (MOM)에의 PINK1 국재화 및 시토졸에의 노출은 미토콘드리아 내막 (MIM)으로의 신속한 유입에 의해 제한된다. 일단 MIM에 국재화되면, PINK1은 여러 프로테아제, 예컨대 프레세닐린 회합된 장사방형-유사 프로테아제 (PARL)에 의해 프로세싱되어 PINK1의 말단절단된 버전이 생성되고, 이는 후속적으로 프로테아솜에 의해 분해된다 (Meissner et al., Autophagy. 2015, 11(9), 1484-1498). 미토콘드리아 탈분극 또는 기능장애 시, PINK1은 미토콘드리아 외막 (MOM)에 축적되어, 유비퀴틴 및 파킨 둘 다의 PINK1-의존성 인산화를 통해 파킨을 동원하고 활성화시킨다. 결과적으로, 활성화된 파킨은 TOMM20과 같은 MOM 단백질을 유비퀴틴화하여 미토파지를 촉발시킨다 (Pickrell et al., Neuron. 2015, 85(2), 257-273)

[0375] USP30은 MOM 내에 매립되어 있고, 그의 촉매 DUB 도메인은 시토졸을 향해 배향되어 있으며, 이는 통상적인 기질의 파킨-매개 유비퀴틴화를 길항작용하여, 결과적으로 파킨-매개 미토파지에 대항하는 것으로 밝혀졌다. USP30의 유전자 침묵은 여러 파킨 기질의 유비퀴틴화 증가에 이어 미토파지 증가를 발생시킨다. 모델 유기체에서, USP30 고갈은 병원성 파킨 돌연변이에 의해 유발된 미토파지 결함을 회복할 뿐만 아니라 미토콘드리아 형태 및 기능 및 도파민 수준을 회복시킬 수 있다. (Nakamura, et al., Mol Biol Cell. 2008, 19(5), 1903-1911; Bingol, et al., Nature 2014, 510(7505):370-5). 따라서, 본 개시내용은 USP30의 본원에 개시된 화합물로의 억제가 미토콘드리아 전환을 촉진함으로써 PD에 대한 신규 치료 패러다임을 제시할 수 있다는 인식을 포괄한다.

[0376] 따라서, 본 개시내용은 USP30과 연관된 질환 또는 장애 중 적어도 하나를 앓고 있는 환자에게 화학식 (I)의 화학 물질 및/또는 그의 제약 형태를, 임의로 제약 조성물로 투여하는 것을 포함하는, USP30과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 제공된 방법에 관한 것이다. 개시된 화학 물질은 대상체에서 장애를 치료 또는 예방하고/거

나 그의 발생을 예방하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 본원에서 실시예 A에 기재된 바와 같은 USP30에 대한 유비퀴틴-로다민 110 검정에서 USP30을 약 1 마이크로몰 미만의 IC_{50}으로 억제하는 것으로 공지된 화합물로

질환 또는 장애를 치료하는 방법은, 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에서 실시예 A에 기재된 바와 같은 USP30에 대한 유비퀴틴-로다민 110 검정에서 약 1 마이크로몰 미만의 IC50을 갖는 화학식 (I)의 USP30 억제제 화합물 및/또는 USP30 억제제 화합물을 포함한다.

[0377] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 (i) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 (ii) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 USP30을 억제하는 방법을 제공한다.

[0378] (예를 들어, USP30을 억제하는 것에 의한) 치료 방법은 치료 유효량의 (i) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 (ii) 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, USP30의 조정 (예를 들어, 억제)과 연관된 질환을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0379] 일부 실시양태에서, 신경변성 또는 신경계 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 미토콘드리아 기능장애와 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파킨슨병을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0380] 개시된 화합물을 합성하는 방법

[0381] 본원에 개시된 화합물은 하기 합성 반응식에 의해 부분적으로 제시된 바와 같이 유기 합성의 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 반응식에서, 일반적 원리 또는 화학에 따라 필요한 경우, 감수성 또는 반응성 기에 대해 보호기가 사용된다는 것이 널리 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다 (T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이들 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 과정, 뿐만 아니라 반응 조건 및 그의 실행 순서는 화학식 (I)의 화합물의 제조에 부합할 것이다.

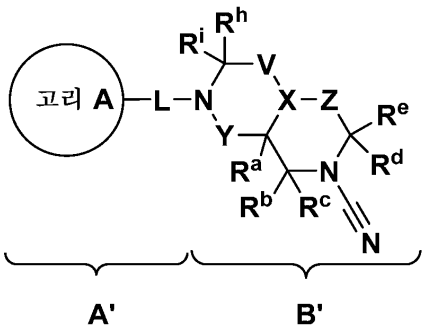
[0382] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 입체중심이 화학식 (I)의 화합물에 존재하는지 인식할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 (합성에서 명시되지 않는 한) 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체도 포함한다.

[0383] 화합물의 제조

[0384] 화학식 (I)의 화학 물질은 표준 화학을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 하기 주어진 반응식에 도시된다.

[0385] 예로서, 본 개시내용의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법 또는 그의 변경과 함께, 하기 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

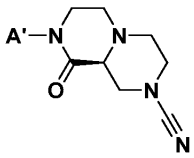
[0386] 비제한적 예로서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 A'-B'에 따라 고려될 수 있다:

[0387] 

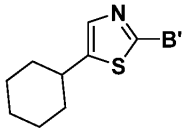
[0388] 여기서 적합한 A' 단편 또는 그의 전구체는 본원에 제공된 방법을 사용하여 적합한 B' 단편 또는 그의 전구체에

커플링되어 화학식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다.

[0389] 하기 제시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 화학식 A'-B'의 화합물은 화학식 I-i 및/또는 I-ii를 갖는다:



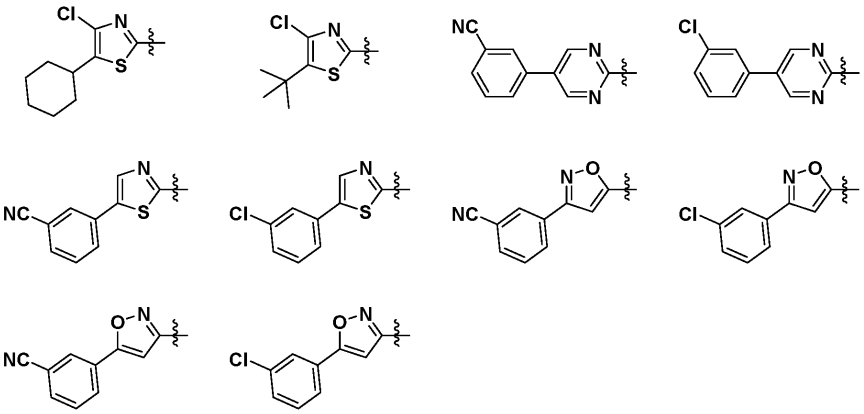
[0390] **I-i**



I-ii

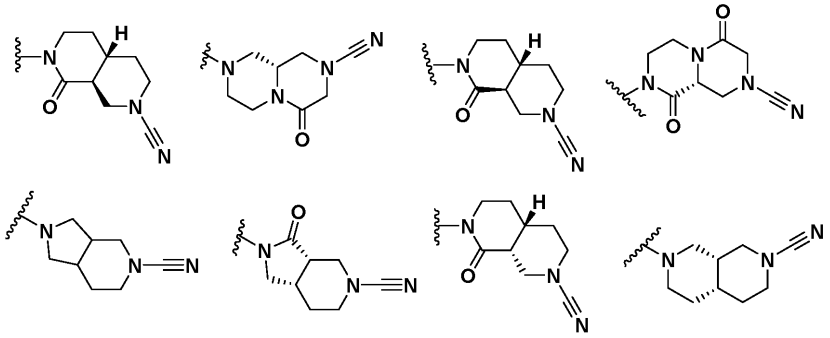
[0391] 여기서 A' 및 B'에 대한 모든 옵션은 상호교환가능하다:

A' =



[0392]

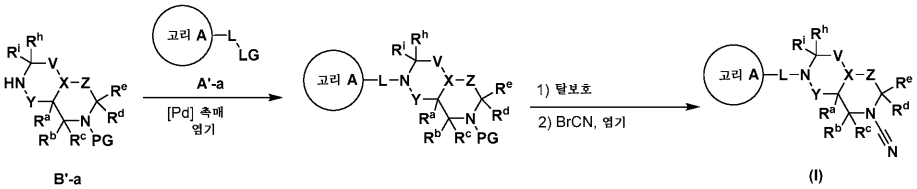
B' =



[0393]

[0394] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있거나 또는 이들은 공지된 유기, 무기 및/또는 효소적 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 출발 물질 B'는 구입되거나, 또는 본원에 제공된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, B'는 이어서 여러 경로, 예컨대 이들 비제한적 예에 따라 A'에 커플링될 수 있다:

[0395] 반응식 1:

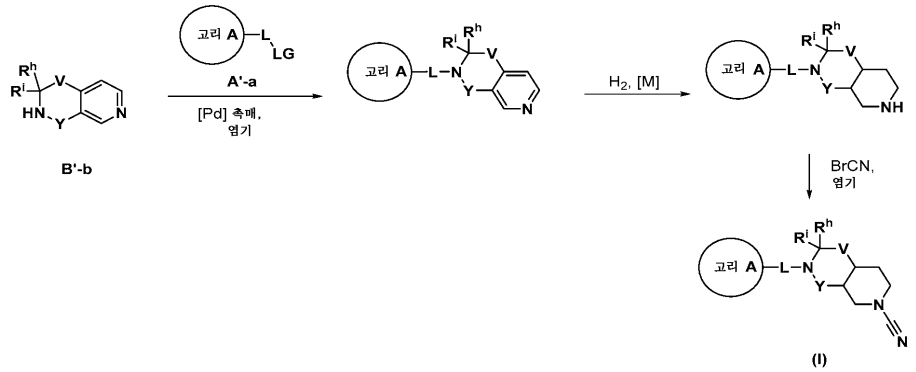


[0396]

[0397] 보호된 B'-a 기 (예컨대 중간체 B'-1) (여기서 PG는 적합한 질소 보호기 (예를 들어, Boc 기)임)를 적합한 금속 촉매 (예를 들어, 팔라듐 촉매) 및 염기 (예를 들어, Cs_2CO_3)를 사용하는 교차-커플링을 통해 A'-a 기 (예컨대 2-브로모-5-시클로헥실티아졸) (여기서 LG는 적합한 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf 등)임)에 커플링시킬 수 있다. 마지막으로, 보호기를 적합한 탈보호 조건 하에 제거할 수 있고 (예를 들어, Boc 보호기를 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거할 수 있음), 생성된 아민을 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$) 및 시안화 시약 (예를 들어, BrCN)의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있다.

[0398] 추가의 커플링 기술을 하기에 요약하였다:

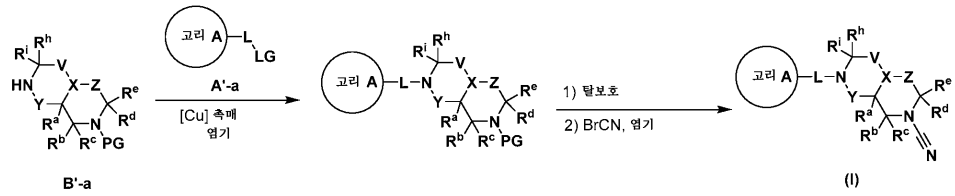
[0399] 반응식 2:



[0400]

[0401] B'-b를 적합한 금속 촉매 (예를 들어, 팔라듐 촉매)를 사용한 교차-커플링을 통해 A'-a 기 (여기서 LG는 적합한 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf 등)임)에 커플링시킬 수 있다. 이어서, 생성된 화합물을 H_2, 또는 또 다른 적합한 히드라이드 공급원 및 적합한 금속 촉매 (예를 들어, $Pd(OH)_2$)의 존재 하에 환원시킬 수 있다. 마지막으로, 생성된 아민을 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$) 및 시안화 시약 (예를 들어, BrCN)의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있다.

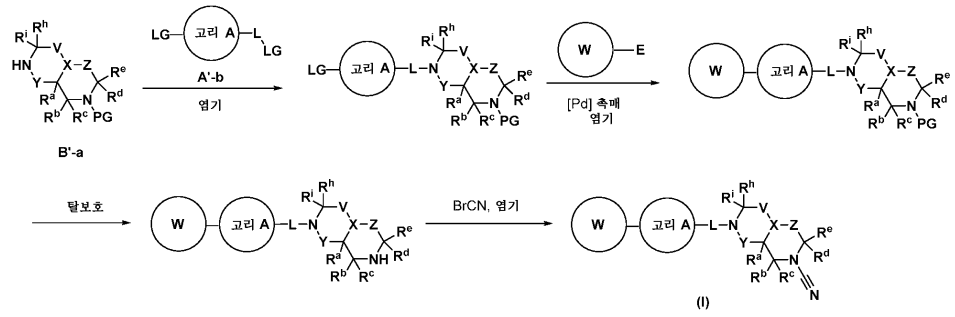
[0402] 반응식 3:



[0403]

[0404] 보호된 B'-a 기 (여기서 PG는 적합한 질소 보호기 (예를 들어, Boc 기)임)를 적합한 금속 촉매 (예를 들어, 구리 촉매) 및 염기 (예를 들어, K_3PO_4)를 사용하는 교차-커플링을 통해 A'-a 기 (여기서, LG는 적합한 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf 등)임)에 커플링시킬 수 있다. 마지막으로, 보호기를 적합한 탈보호 조건 하에 제거할 수 있고 (예를 들어, Boc 보호기를 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거할 수 있음), 생성된 아민을 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$) 및 시안화 시약 (예를 들어, BrCN)의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있다.

[0405] 반응식 4:



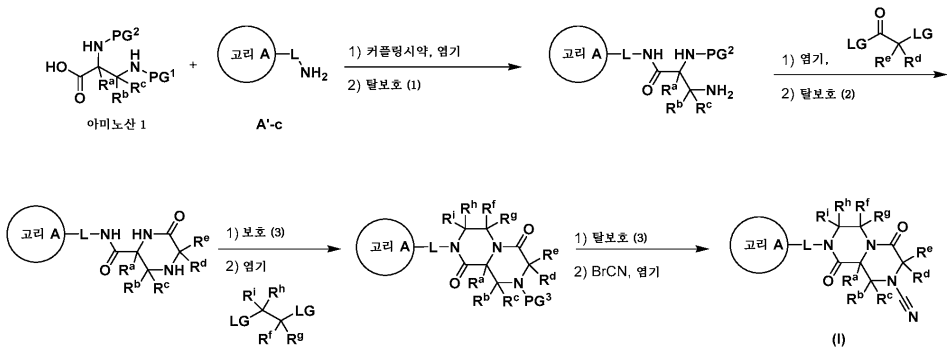
[0406]

[0407] 보호된 B'-a 기 (여기서 PG는 적합한 질소 보호기 (예를 들어, Boc 기)임)를 염기 (예를 들어, DIPEA)의 존재 하에 치환 반응을 통해 A'-b 기 (여기서 각각의 LG는 독립적으로 적합한 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf 등)임)에 커플링시킬 수 있다. 생성된 생성물을 적합한 금속 촉매 (예를 들어, 팔라듐 촉매) 및 염기 (예를 들어, K_3PO_4)의 존재 하에 교차-커플링을 통해 W 기 (여기서, E는 적합한 친전자성 기 (예를 들어, $-B(OH)_2$)임)와 커플링시킬 수 있다 (특히 W가 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 고리인 경우). 이어서 보호

기를 적합한 탈보호 조건 하에 제거할 수 있고 (예를 들어, Boc 보호기는 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거할 수 있음), 생성된 아민은 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$) 및 시안화 시약 (예를 들어, BrCN)의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있다.

[0408] 일부 실시양태에서, B'는 동일한 경로를 따라 A'와의 커플링 후에 제조된다. 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0409] 반응식 5:

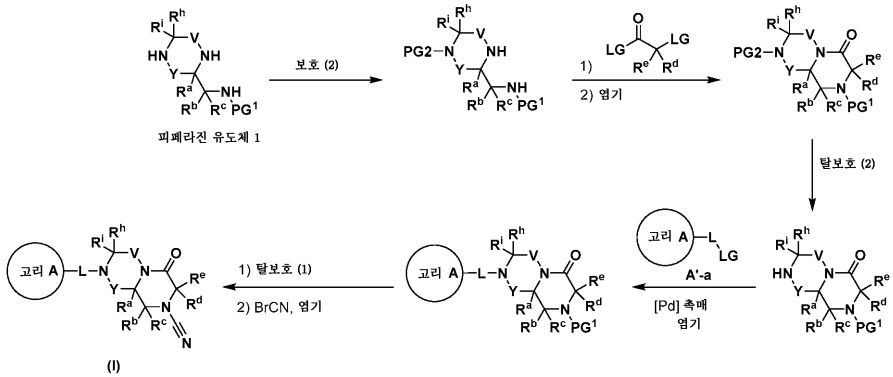


[0410]

[0411] 아미노산 1 (예를 들어, (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산)을 표준 커플링 시약 (예를 들어, HATU) 및 염기 (예를 들어, DIEA)를 사용하여 적합한 용매 중에서 아민 (예를 들어, 상기 A'-c 기)에 커플링시킬 수 있고, 이어서 보호기 1 (즉, PG^1), 예컨대 Boc 기를 적합한 탈보호 조건을 사용하여 적합한 용매 중에서 제거할 수 있다 (예를 들어, Boc 보호기는 산, 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염산의 존재 하에 제거될 수 있음). 생성된 아민을 적합한 카르복실산 유도체 (예를 들어, 메틸 2-브로모아세테이트) (여기서 각각의 LG는 독립적으로 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf, $-OCH_3$등)임)와 반응시킬 수 있다. 보호기 2 (즉, PG^2), 예컨대 Cbz 기를 적합한 탈보호 조건 하에 제거하고 (예를 들어, Cbz 기는 H_2 및 적합한 금속 촉매, 예컨대 Pd/C의 존재 하에 제거할 수 있음), 이어서 피페라지논 고리로의 계내 고리화가 이어진다. 피페라지논 고리를 적합한 조건 하에 보호기 3 (즉, PG^3), 예컨대 Boc 기로 보호한 다음, 적절한 친전자체 (예를 들어, 에탄-1,2-디일 비스(트리플루오로메탄술포네이트)) (여기서 각각의 LG는 독립적으로 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf 등)임)로 비스-알킬화시켜 비시클릭 고리 구조를 형성한다. 마지막으로, 보호기 3을 적합한 탈보호 조건 하에 제거할 수 있고 (예를 들어, Boc 보호기는 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거할 수 있음), 생성된 아민은 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$) 및 시안화 시약 (예를 들어, BrCN)의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있다.

[0412] A'에의 커플링 후 B'를 제조하기 위한 추가의 기술을 하기에 약술한다:

[0413] 반응식 6:



[0414]

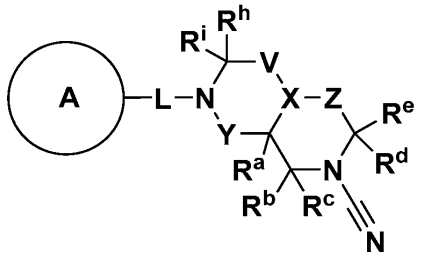
[0415] 피페라진 유도체 1을 적합한 조건 하에 적합한 질소 보호기 (즉, PG2)로 보호할 수 있다 (예를 들어, Cbz 보호기를 CbzCl에 의해 도입할 수 있음). 이어서 비사이클을 적합한 친전자체 (예를 들어, 2-클로로아세틸 클로라이드) (여기서 각각의 LG는 독립적으로 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf, $-OCH_3$ 등)임)에 이어서 염기 (예를 들어, NaH)의 존재 하에 형성시킨다. 보호기 2 (즉, PG2)를 적합한 탈보호 조건 하에 제거하고 (예를 들어, Cbz

기를 H_2 및 적합한 금속 촉매, 예컨대 Pd/C의 존재 하에 제거할 수 있음), 이어서 적합한 금속 촉매 (예를 들어, 팔라듐 촉매) 및 염기 (예를 들어, Cs_2CO_3)를 사용하는 교차-커플링을 통해 A'-a 기 (여기서 LG는 적합한 이탈기 (예를 들어, 할로겐, -OTf 등)임)에 커플링시킨다. 마지막으로, 보호기 1 (즉, PG^1)을 적합한 탈보호 조건 하에 제거할 수 있고 (예를 들어, Boc 보호기는 산, 예컨대 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거할 수 있음), 생성된 아민은 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$) 및 시안화 시약 (예를 들어, BrCN)의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있다.

[0416] 예시적 실시양태

[0417] 하기 넘버링된 실시양태는 본 개시내용의 특정 측면을 비제한적으로 예시하는 것이다:

[0418] 1. 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 적어도 1개의 화학 물질:



(I)

[0419]

[0420] 여기서,

[0421] V는 결합 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0422] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0423] Y는 결합, 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0424] Z는 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0425] L은 $-(CH_2)_n-$이고, n = 0, 1, 2, 3이고, 여기서 n이 2 또는 3인 경우에, L은 1 또는 2개의 알킬 및/또는 헤테로원자로 임의로 치환 또는 개재될 수 있고;

[0426] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 독립적으로 USP30 생화학적 검정에서 활성을 나타내는 작은 친지성 및/또는 전자 끄는 기로부터 선택되고;

[0427] R^f 및 R^g는 또한 조합되어 카르보닐을 형성할 수 있고;

[0428] R^j 및 R^k는 또한 고리화할 수 있고;

[0429] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환되고;

[0430] W는 수소, 할로겐, 시아노 기, 알킬 기, 알킬 에스테르 기, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^l 기로 치환될 수 있고;

[0431] R^l은 독립적으로 USP30 생화학적 검정에서 활성을 나타내는 작은 친지성 또는 전자 끄는 기로부터 선택된다.

[0432] 2. 실시양태 1에 있어서,

[0433] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시 기, 시아노 기, 아미드, 아민, 알킬 아민, 알킬 에스테르, 알킬 알콜, 시클로프로필 기, 헤테로원자가 임의로 개재되고/거나 R^l로 임의로 치환된 선형 및 분지형 알킬 기로부터 선택되고;

[0434] R^f 및 R^g는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시 기, 시아노 기, 아미드, 아민, 알킬 아민, 알킬 에스테르, 알킬 알콜, 시클로프로필 기, 헤테로원자가 임의로 개재되고/거나 R^1로 임의로 치환된 선형 및 분지형 알킬 기로부터 선택되거나, 또는 조합되어 카르보닐을 형성할 수 있고;

[0435] 고리 A는 4- 내지 13-원 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 기, 및 5 내지 10원 아릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환되고;

[0436] W는 수소, 할로겐, 시아노 기, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르 기, 3- 내지 10-원 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 기, 및 5- 내지 10-원 아릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^1 기로 치환될 수 있고;

[0437] R^1은 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시 기, 시아노 기, 아미드, 아민, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, C_1-C_6 알킬 아민, C_1-C_6 알킬 알콜, C_3-C_6 시클로알킬 기, $S(O)_2$ 기, 및 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸에스테르 기로부터 선택되는 것인

[0438] 화학 물질.

[0439] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서,

[0440] R^a 및 R^x는 수소이고;

[0441] R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0442] R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0443] R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되거나, 또는 다르게는, R^f 및 R^g는 조합되어 카르보닐을 형성하고;

[0444] R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0445] R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되는 것인

[0446] 화학 물질.

[0447] 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A가 5- 내지 10-원 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 기, 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환되는 것인 화학 물질.

[0448] 5. 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0449] R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기, 및 C_1-C_6 선형 또는 분지형 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 상기 기는 R^1로 임의로 치환되고;

[0450] R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기, 및 C_1-C_6 선형 또는 분지형 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 상기 기는 R^1로 임의로 치환되고;

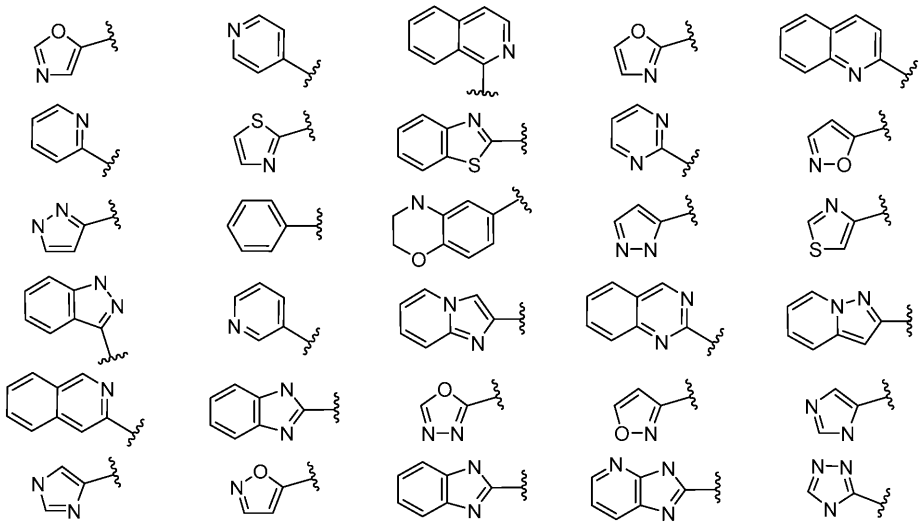
[0451] R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기, 및 C_1-C_6 선형 또는 분지형 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 상기 기는 R^1로 임의로 치환되거나, 또는 다르게는, 이들은 카르보닐을 형성하고;

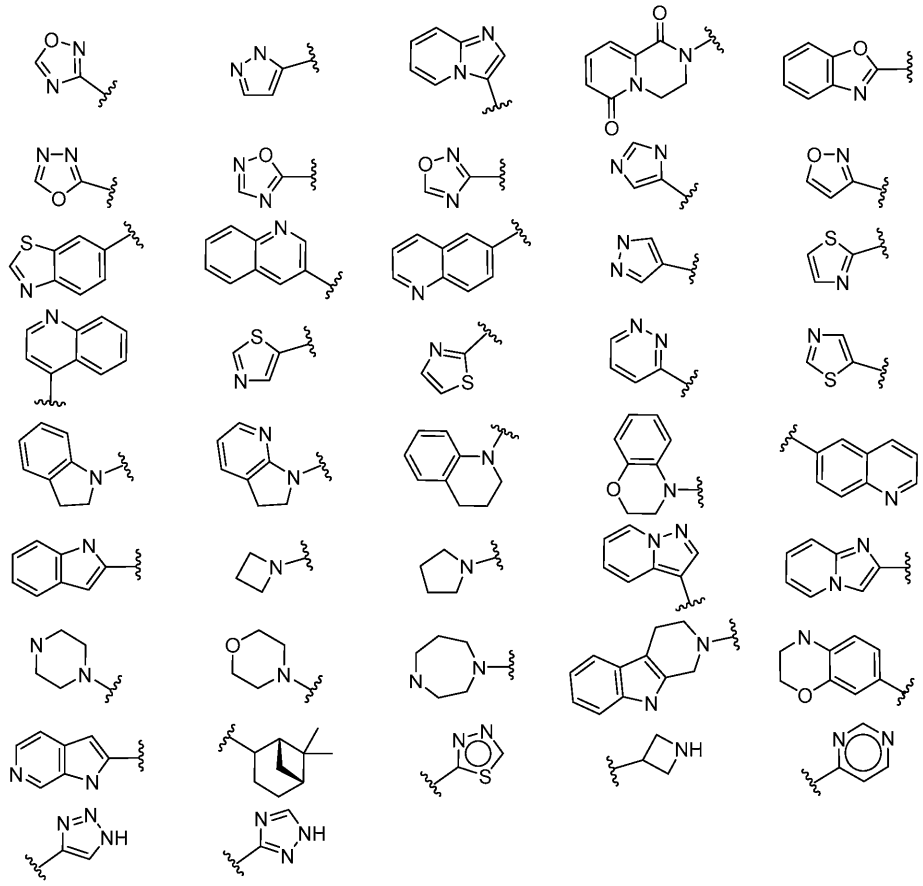
[0452] R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기, 및 C_1-C_6 선형 또는 분지형 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 상기 기는 R^1로 임의로 치환되고;

[0453] R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, C_1-C_6 선형 또는 분지형 알킬 기 및 C_1-C_6 선형 또는 분지형 헤테로알킬 기로부터 선택되고, 상기 기는 R^1로 임의로 치환되는 것인

[0454] 화학 물질.

[0455] 6. 실시양태 1 내지 3 및 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되고:

[0456] 

[0457] 

[0458] 상기 기는 적어도 1개의 W 기로 임의로 치환되는 것인

[0459] 화학 물질.

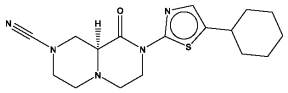
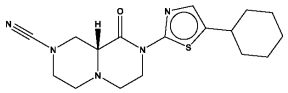
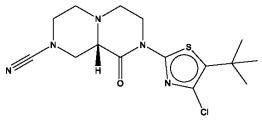
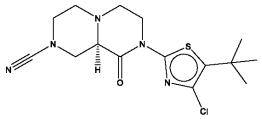
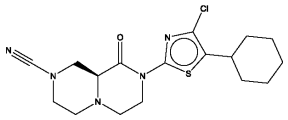
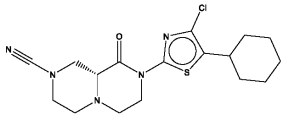
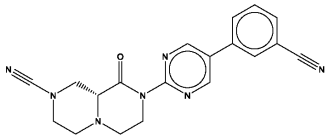
[0460] 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, W는 수소, 할로겐, 시아노 기, 알킬 기, 알킬 에스테르 기, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동

일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^1 기로 치환되는 것인 화학 물질.

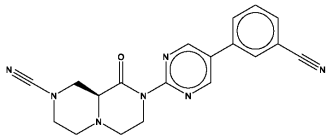
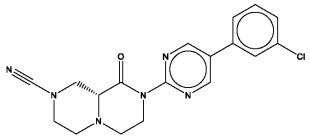
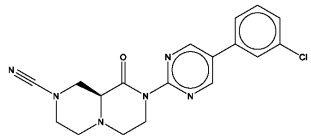
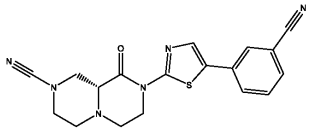
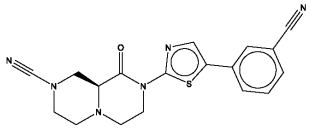
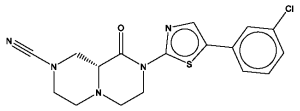
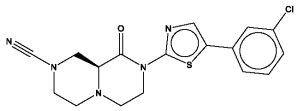
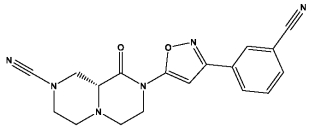
[0461] 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 아미드, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, 및 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸에스테르 기로부터 선택되는 것인 화학 물질.

[0462] 9. 실시양태 1에 있어서, 표 B의 화합물로부터 선택되는 화학 물질.

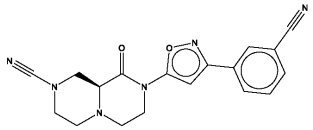
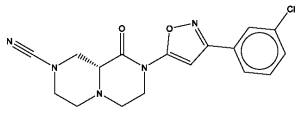
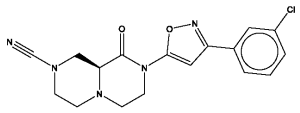
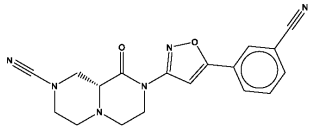
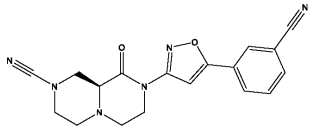
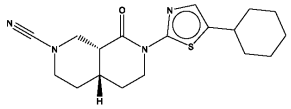
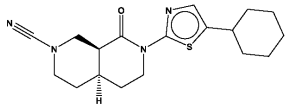
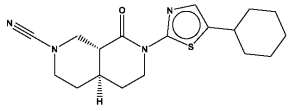
[0463] 10. 실시양태 1에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 화학 물질:

화합물 #	구조	화학 명칭
1-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-2S		*(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-2R		*(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-3S		(S)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-3R		(R)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-4R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

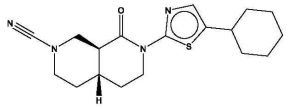
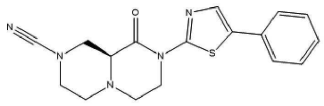
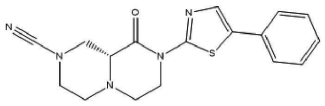
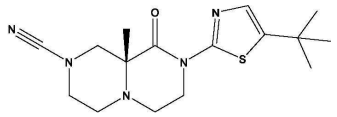
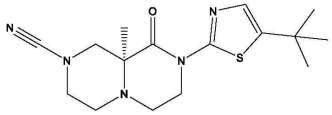
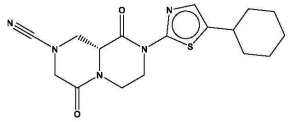
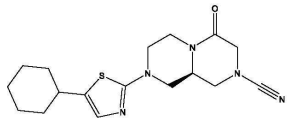
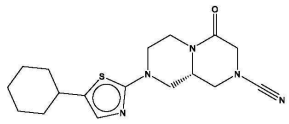
[0464]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-4S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-5R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-5S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-6R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-6S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-7R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-7S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-8R		(R)-8-(3-(3-시아노페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

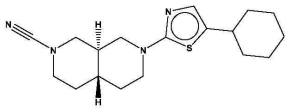
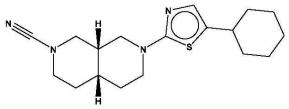
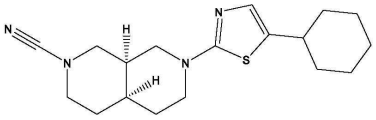
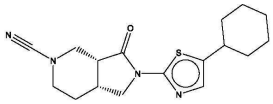
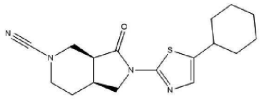
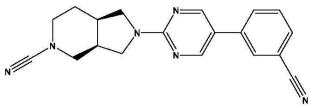
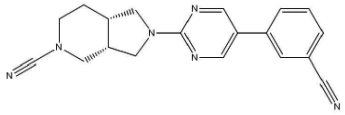
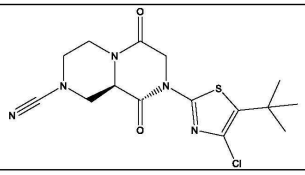
[0465]

화합물 #	구조	화학 명칭
1-8S		(S)-8-(3-(3-시아노페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-9R		(R)-8-(3-(3-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-9S		(S)-8-(3-(3-클로로페닐)이속사졸-5-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-10R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-10S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0466]

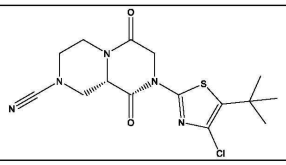
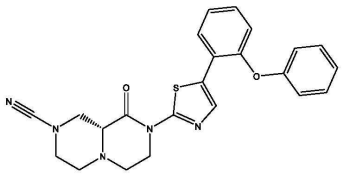
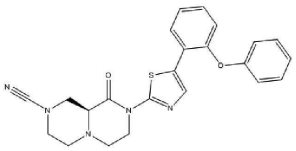
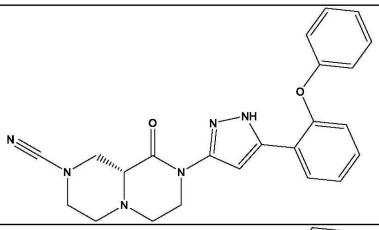
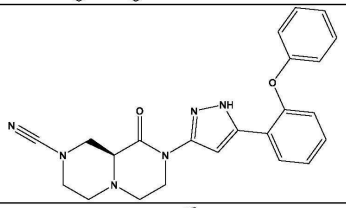
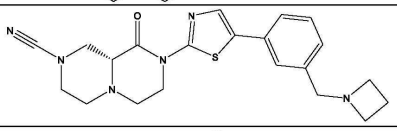
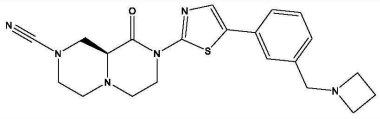
화합물 #	구조	화학 명칭
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
1-14S		*(S)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-14R		*(R)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-15R		(R)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-15S		(S)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
2-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
3-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
3-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

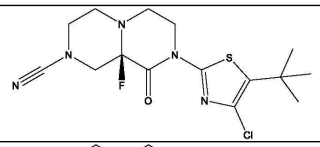
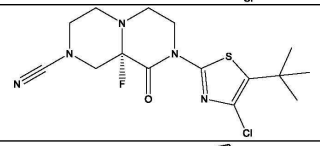
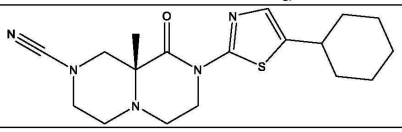
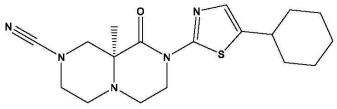
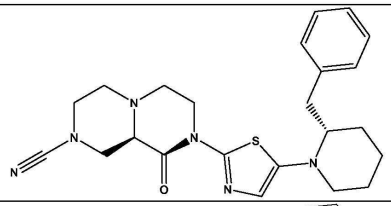
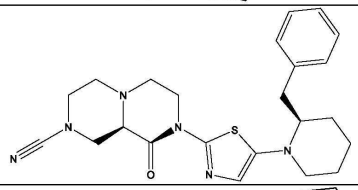
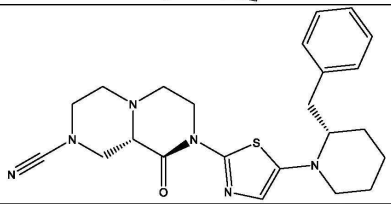
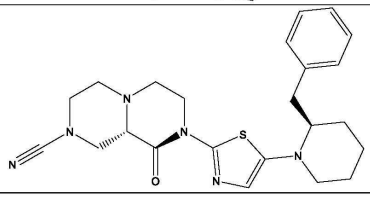
[0467]

화합물 #	구조	화학 명칭
4-1S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴
6-1R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0468]

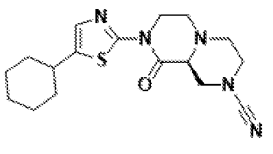
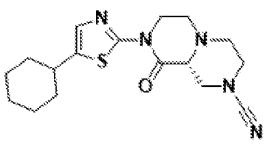
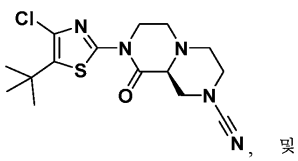
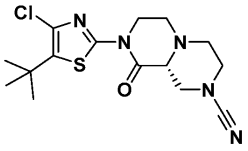
[0469]

화합물 #	구조	화학 명칭
6-1S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-113S		(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-113R		(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-114R		(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-114S		(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-115R		(R)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-115S		(S)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

화합물 #	구조	화학 명칭
1-116R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-116S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-117R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-117S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

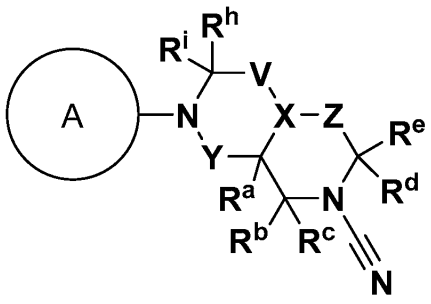
[0470]

[0471] 11. 실시양태 1에 있어서, 하기로부터 선택되는 화학 물질:

, , , 및 

[0472]

[0473] 12. 화학식 (II)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 1개 이상의 화학 물질:



(II)

[0474]

[0475] 여기서,

[0476] V는 결합 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0477] X는 N 및 CH로부터 선택되고;

[0478] Y는 결합, 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0479] Z는 카르보닐 (C=O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0480] R^a는 수소로부터 선택되고;

[0481] R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0482] R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0483] R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되거나, 또는 다르게는, 이들은 카르보닐을 형성하고;

[0484] R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0485] R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, R^1로 임의로 치환된 알킬 및 헤테로알킬 기로부터 선택되고;

[0486] 고리 A는 5- 내지 10-원 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 적어도 1개의 W 기로 치환되고;

[0487] W는 수소, 할로겐, 시아노 기, 알킬 기, 알킬 에스테르 기, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 상기 기는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 1개의 R^1 기로 치환될 수 있고;

[0488] R^1은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 아미드, C_1-C_6 알킬 기, C_1-C_6 알킬 에스테르, 및 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸에스테르 기로부터 선택된다.

[0489] 13. 실시양태 12에 있어서,

[0490] V는 CR^fR^g이고;

[0491] X는 N이고;

[0492] R^a는 수소이고;

[0493] R^b 및 R^c 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택되고;

[0494] R^d 및 R^e 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택되고;

[0495] R^f 및 R^g 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택되거나, 또는 다르게는, 이들은 카르보닐을 형성하고;

[0496] R^h 및 R^i 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택되고;

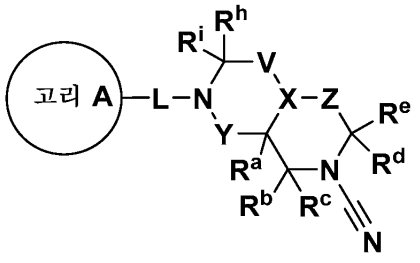
[0497] R^j 및 R^k 중 1개는 수소이고, 다른 것은 수소, 시아노, 및 알킬 기로부터 선택되는 것인

[0498] 화학 물질.

[0499] 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 한 실시양태의 적어도 1개의 화학 물질, 및 1개 이상의 부형제를 포함하는 조성물.

[0500] 15. 유효량의 실시양태 1 내지 13 중 어느 한 실시양태의 적어도 1개의 화학 물질, 또는 실시양태 14의 조성물을 USP30 활성의 억제를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 USP30 활성을 억제하는 방법.

[0501] 16. 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I')

[0502]

[0503] 여기서,

[0504] V는 결합, C(O), 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0505] X는 N 및 CR^x로부터 선택되고;

[0506] Y는 결합, C(O), 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0507] Z는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0508] L은 $-(CH_2)_n-$이고;

[0509] n은 0, 1, 2, 또는 3이고,

[0510] 여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

[0511] 여기서 n이 2 또는 3인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 대체되고;

[0512] 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, -OR, $-NR_2$, -CN, -SR, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0513] 또는 R^b 및 R^c, 또는 R^d 및 R^e, 또는 R^f 및 R^g, 또는 R^h 및 R^i, 또는 R^j 및 R^k, 또는 그의 조합은 이들이 부착되어 있는 탄소와 조합되어 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0514] 여기서 임의로 치환된 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

[0515] 고리 A는 C_3-C_{13} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지

13-원 헤테로시클릴, 페닐, C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0516] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0517] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 옥소, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 C_{10} 아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0518] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

[0519] 각각의 R^1은 독립적으로 옥소, 할로겐, -OR, -OC(O)R', $-NR_2$, -NRC(O)R', $-NRS(O)_2R'$, -CN, $-NO_2$, -SR, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR_2$, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, $-(CH_2)_m(C_3$-C_{10}시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_m$(페닐), $-(CH_2)_m(C_{10}$아릴), 및 $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0520] 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0521] 각각의 R'는 독립적으로 C_1-C_6 지방족, C_1-C_6 할로지방족, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0522] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0523] 17. 실시양태 16에 있어서,

[0524] Y는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0525] n은 0, 1, 또는 2이고,

[0526] 여기서 L의 각각의 메틸렌 단위는 1개의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고,

[0527] 여기서 n이 2인 경우에, L의 1개의 메틸렌 단위는 산소로 임의로 대체되고;

[0528] 각 경우의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0529] 고리 A는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0530] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0531] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0532] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

[0533] 각각의 R^l은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10}시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(C_6아릴)로부터 선택되고;

[0534] 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 페닐로부터 선택되고;

[0535] 각각의 m은 독립적으로 0 또는 1인

[0536] 화합물.

[0537] 18. 실시양태 16 또는 17에 있어서,

[0538] Y는 C(O) 및 CR^jR^k로부터 선택되고;

[0539] n은 0이고;

[0540] R^a는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0541] R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소이고;

[0542] 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고,

[0543] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0544] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되고,

[0545] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^l로 치환될 수 있고;

[0546] 각각의 R^l은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(C_6아릴)로부터 선택되고;

[0547] 각각의 R은 페닐이고;

[0548] 각각의 m은 1인

[0549] 화합물.

[0550] 19. 실시양태 16-18 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0551] V는 C(O) 및 CR^fR^g로부터 선택되고;

[0552] X는 N이고;

[0553] Y는 C(O)이고;

[0554] n은 0이고;

[0555] R^a는 수소이고;

[0556] R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, 및 R^x는 각각 수소이고;

[0557] 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴이고,

[0558] 여기서 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되고;

[0559] 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로

치환된 페닐로부터 선택되고,

[0560] 여기서 임의로 치환된 W 기는 1개 이상의 R^1로 치환될 수 있고;

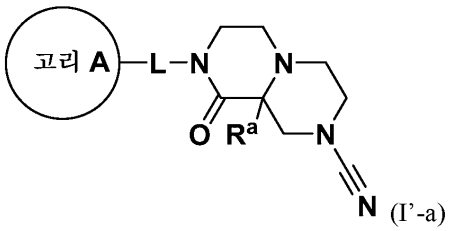
[0561] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 및 $-(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택되고;

[0562] 각각의 R은 페닐이고;

[0563] 각각의 m은 1인

[0564] 화합물.

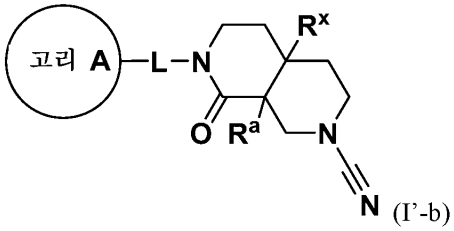
[0565] 20. 실시양태 16-19 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-a)

[0566]

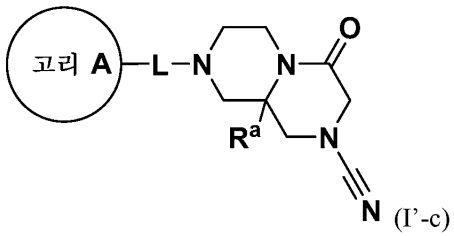
[0567] 21. 실시양태 16-18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-b)

[0568]

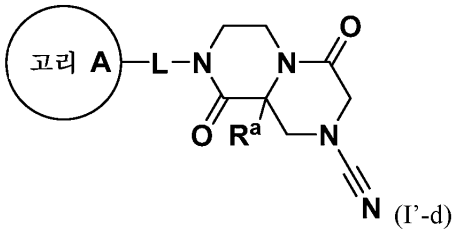
[0569] 22. 실시양태 16-19 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-c)

[0570]

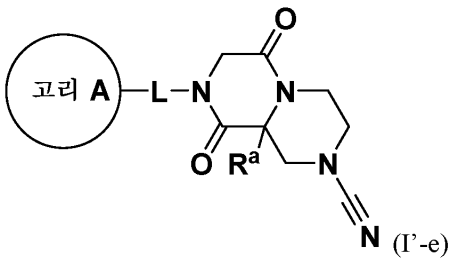
[0571] 23. 실시양태 16-19 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-d)

[0572]

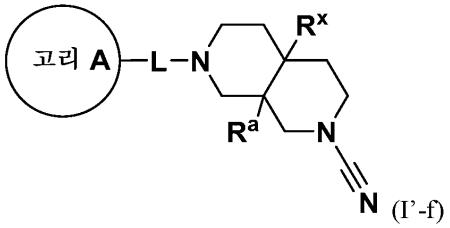
[0573] 24. 실시양태 16-19 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-e)

[0574]

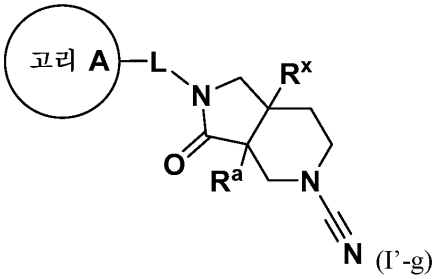
[0575] 25. 실시양태 16-18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-f)

[0576]

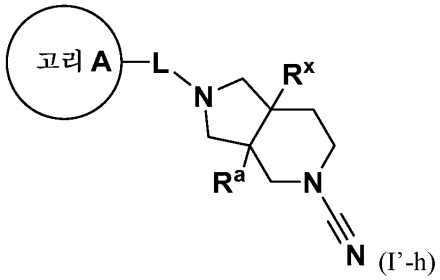
[0577] 26. 실시양태 16-18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(I'-g)

[0578]

[0579] 27. 실시양태 16-18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (I'-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



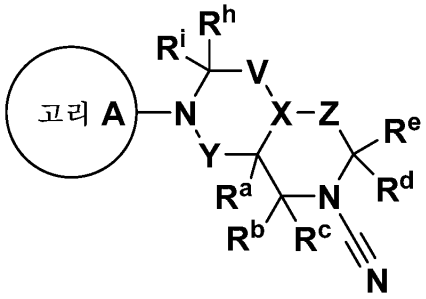
(I'-h)

[0580]

[0581] 28. 실시양태 16-27 중 어느 한 실시양태에 있어서, L은 $-(CH_2)_0-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, 및 $-CH_2CH(CH_3)O-$로부터 선택되는 것인 화합물.

[0582] 29. 실시양태 16-28 중 어느 한 실시양태에 있어서, n은 0인 화합물.

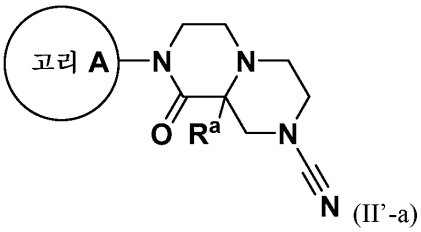
[0583] 30. 실시양태 16-29 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II')

[0584]

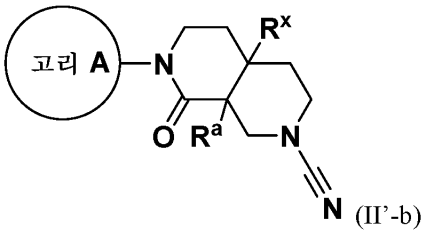
[0585] 31. 실시양태 16-19 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-a)

[0586]

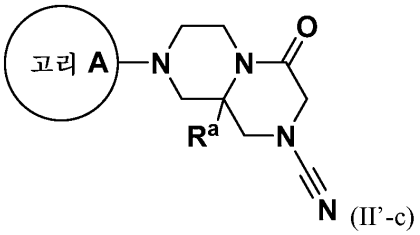
[0587] 32. 실시양태 16-18 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-b)

[0588]

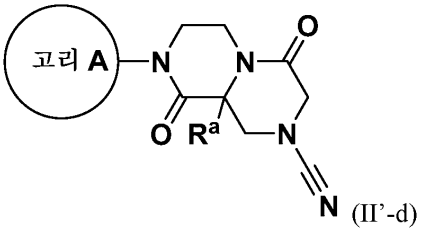
[0589] 33. 실시양태 16-18 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-c)

[0590]

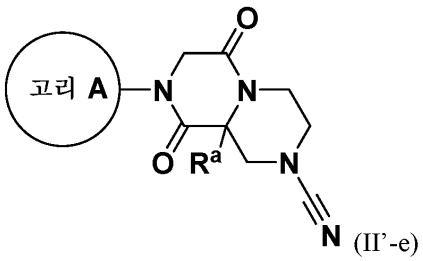
[0591] 34. 실시양태 16-19 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-d)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-d)

[0592]

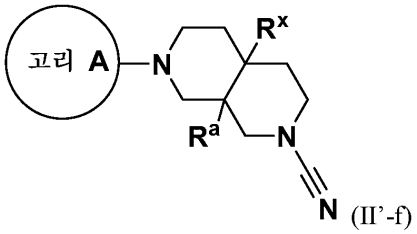
[0593] 35. 실시양태 16-19 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-e)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-e)

[0594]

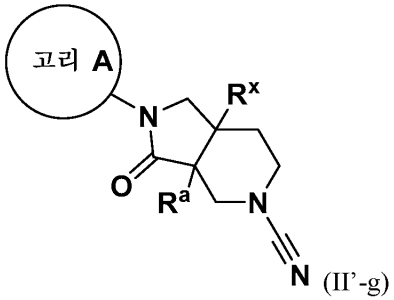
[0595] 36. 실시양태 16-18 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-f)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-f)

[0596]

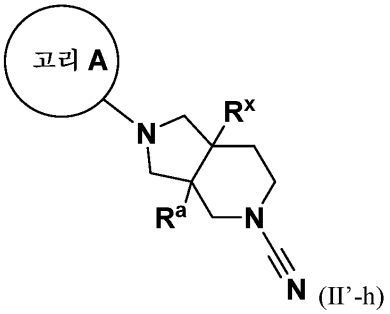
[0597] 37. 실시양태 16-18 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II'-g)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-g)

[0598]

[0599] 38. 실시양태 16-18 및 28-30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하기 화학식 (II'-h)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(II'-h)

[0600]

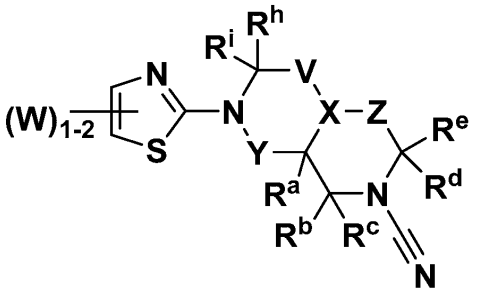
[0601] 39. 실시양태 16, 17, 및 20-38 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되고, 고리 A는 1개 이상의 W로 임의로 치환되는 것인 화합물.

[0602] 40. 실시양태 16-18 및 20-39 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴인 화합물.

[0603] 41. 실시양태 16-40 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴인 화합물.

[0604] 42. 실시양태 16-41 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A는 임의로 치환된 티아졸릴 또는 피라졸릴인 화합물.

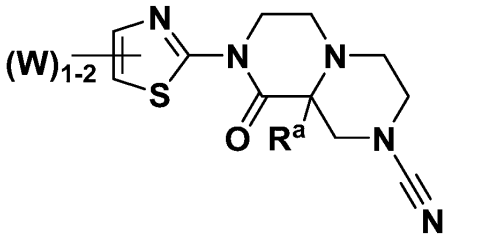
[0605] 43. 실시양태 16-42 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III)

[0606]

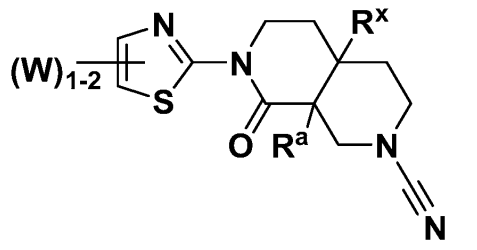
[0607] 44. 실시양태 16-19, 28-31, 및 39-43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III-a)

[0608]

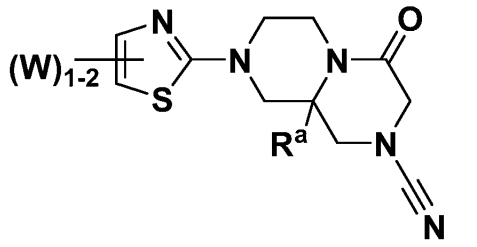
[0609] 45. 실시양태 16-19, 21, 28-31, 32, 및 39-43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III-b)

[0610]

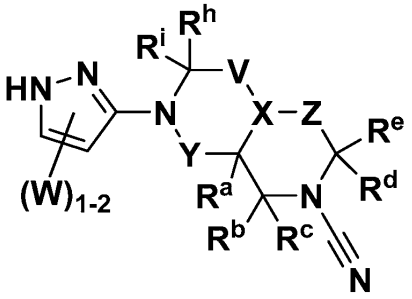
[0611] 46. 실시양태 16-18, 22, 28-31, 33, 및 39-43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(III-c)

[0612]

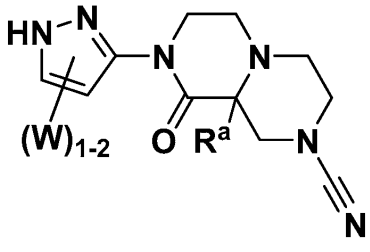
[0613] 47. 실시양태 16-42 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV)

[0614]

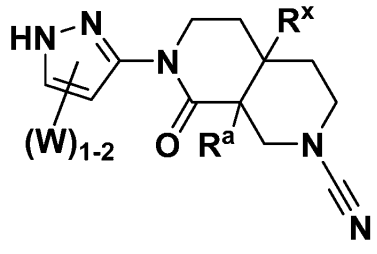
[0615] 48. 실시양태 16-20, 28-31, 39-42 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (IV-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV-a)

[0616]

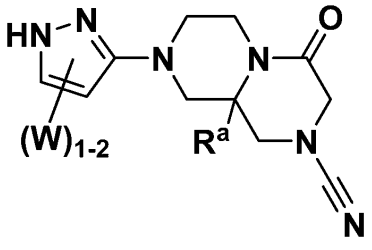
[0617] 49. 실시양태 16-19, 21, 28-30, 32, 39-42, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (IV-b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV-b)

[0618]

[0619] 50. 실시양태 16-18, 22, 28-30, 33, 39-42, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (IV-c)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.



(IV-c)

[0620]

[0621] 51. 실시양태 16-18, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, V는 결합인 화합물.

[0622] 52. 실시양태 16-19, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, V는 C(O)인 화합물.

[0623] 53. 실시양태 16-19, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, V는 CR^fR^g인 화합물.

[0624] 54. 실시양태 16-19, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, X는 N인 화합물.

[0625] 55. 실시양태 16-19, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, X는 R^x인 화합물.

[0626] 56. 실시양태 16, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y는 결합인 화합물.

[0627] 57. 실시양태 16-19, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y는 C(O)인 화합물.

[0628] 58. 실시양태 16-18, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y는 $CR^{j}R^{k}$인 화합물.

[0629] 59. 실시양태 16-18, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, Z는 C(O)인 화합물.

[0630] 60. 실시양태 16-18, 30, 43, 및 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, Z는 $CR^{j}R^{k}$인 화합물.

[0631] 61. 실시양태 16, 17, 28-30, 39-43, 47, 및 51-60 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각 경우의 R^{a}, R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{e}, R^{f}, R^{g}, R^{h}, R^{i}, R^{j}, R^{k}, 및 R^{x}는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

[0632] 62. 실시양태 16-18 및 20-61 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^{a}는 수소, 할로겐, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

[0633] 63. 실시양태 16-62 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각 경우의 R^{b}, R^{c}, R^{d}, R^{e}, R^{f}, R^{g}, R^{h}, R^{i}, R^{j}, R^{k}, 및 R^{x}는 각각 수소인 화합물.

[0634] 64. 실시양태 1-63 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^{a}는 수소인 화합물.

[0635] 65. 실시양태 16, 17, 및 20-64 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 페닐, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

[0636] 66. 실시양태 16-65 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

[0637] 67. 실시양태 16-66 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

[0638] 68. 실시양태 16-67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 W는 독립적으로 클로로, tert-부틸, 시클로헥실, 2-벤질피페리디닐, 페닐, 3-시아노페닐, 3-클로로페닐, 2-페녹시페닐, 및 3-(아제티딘-1-일메틸)페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

[0639] 69. 실시양태 16, 17, 및 20-68 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_m$(C_3-C_{10} 시클로알킬), $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 10-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택되는 것인 화합물.

[0640] 70. 실시양태 16-18 및 20-69 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, $-(CH_2)_m$(질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴), 및 $-(CH_2)_m$(페닐)로부터 선택되는 것인 화합물.

[0641] 71. 실시양태 16-70 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 할로겐, -OR, -CN, 및 $-(CH_2)_m$(페닐)인 화합물.

[0642] 72. 실시양태 16, 17, 및 20-71 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 및 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

[0643] 73. 실시양태 16-72 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R은 페닐인 화합물.

[0644] 74. 실시양태 16 및 20-73 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R'는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

[0645] 75. 실시양태 16, 17, 및 20-74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 m은 0 또는 1인 화합물.

[0646] 76. 실시양태 16-75 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 m은 1인 화합물.

[0647] 77. 표 B로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0648] 78. 표 C로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0649] 79. 실시양태 16-78 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0650] 80. 실시양태 16-78 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 79의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 USP30을 억제하는 방법.

[0651] 81. USP30과 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 실시양태 16-78 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 79의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, USP30과 연관된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.

[0652] 82. 신경변성 또는 신경계 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 실시양태 16-78 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 79의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 신경변성 또는 신경계 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.

[0653] 83. 미토콘드리아 기능장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 실시양태 16-78 중 어느 한 실시양태의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 실시양태 79의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 미토콘드리아 기능장애와 연관된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법.

[0654] 84. 실시양태 81-83 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환, 장애, 또는 상태가 파킨슨병인 방법.

[0655] 본 개시내용은 하기 실시예 및 합성 반응식에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 개시내용을 범주 또는 취지면에서 본원에 기재된 구체적 절차로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 특정 실시양태를 예시하기 위해 제공되며 이로써 개시내용의 범주를 제한하려는 의도는 없음을 이해해야 한다. 추가로, 본 개시내용의 취지 및/또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어나지 않으면서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 수 있는 다양한 다른 실시양태, 변형 및 그의 등가물을 이용할 수 있음을 이해해야 한다.

[0656] 실시예

[0657] 약어

AMphos-Pd G3	[4-(디-*tert*-부틸포스피노)-*N*,*N*-디메틸아닐린-2-(2'-아미노비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트
BGG	소 γ-글로불린
Boc	*tert*-부틸옥시카르보닐
CbzCl	벤질 클로로포르메이트
δ	화학적 이동
DCM	디클로로메탄
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸술폭시드
^{1}H NMR	양성자 핵 자기 공명
HATU	2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
Hz	헤르츠
LCMS	액체 크로마토그래피/질량 분광측정법
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
r.t	실온
RT	체류 시간
TFA	트리플루오로아세트산
XPhos-Pd 3G	(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트

[0658]

[0659] 검정 실시예 A: 생화학적 검정의 설명: USP30 활성에 대한 유비퀴틴-로다민 110 검정

[0660] 검정을 20 mM 트리스-HCl (pH 8.0, (1M 트리스-HCl, pH 8.0 용액; 코닝 46-031-CM)), 1 mM GSH (환원 L-글루타티온, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), G4251-100G), 0.03% BGG (0.22 μM 여과됨, 시그마, G7516-25G), 및 0.01% 트리톤 X-100 (시그마, T9284-10L)을 함유하는 검정 완충액 중에서 최종 부피 6 μL로 수행하였다. DMSO 중의 10-포인트, 3-배 연속 희석물의 나노리터 양을 각각 최고에서 최저 용량으로 25 μM 내지 1.3 nM의 최종 시험 농도로, 1536 검정 플레이트 (코닝, #3724BC) 내로 사전-분배하였다. 고정된 기질 농도 (<<Km)에서 초기 속도 조건을 유지하면서 최대 신호-대-배경을 위해 농도 및 인큐베이션 시간을 최적화하였다. 검정에서 효소 (인간 재조합 USP30, 보스턴 바이오켐(Boston Biochem), cat. # E-582)의 최종 농도는 0.4 nM이었다. 최종 기질 (Ub-Rh110; 유비퀴틴-로다민 110, UbiQ-126) 농도는 25 nM이었다. 3 μL의 2x 효소를 검정 플레이트 (화합물로 사전-스탬핑됨)에 첨가하고, 30분 동안 사전 인큐베이션한 다음, 3 μL의 2x 기질로 처리하였다. 플레이트를 엔비전(Envision) (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 또는 페라스타(PheraSTAR) (BMG) (485 nm에서의 여기 및 535 nm에서의 방출) 상에서 11분의 과정에 걸쳐 5회 형광에 대해 판독하고, 상기 동역학 판독물의 기울기를 사용하여 미가공 데이터를 정규화하였다.

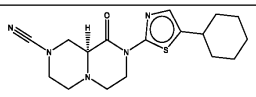
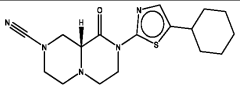
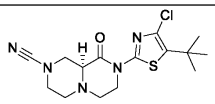
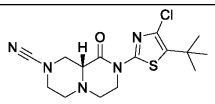
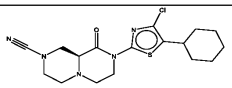
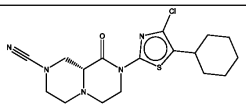
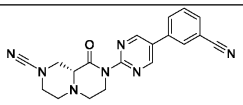
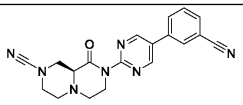
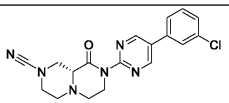
[0661] 모든 검정 포맷의 경우, 데이터를 하기 방정식에 기초하여 대조군 웰과 비교한 퍼센트 억제로서 보고하였다: %inh = 1-((FLU - AveLow) / (AveHigh - AveLow)), 여기서 FLU = 측정된 형광, AveLow = 효소 무함유 대조군의 평균 형광 (n=32), 및 AveHigh = DMSO 대조군의 평균 형광 (n=32). 액티비티 베이스(Activity Base) 소프트웨어 패키지: IDBS XE 디자이너 모델205에 포함된 표준 4 파라미터 로지스틱 피팅 알고리즘의 곡선 피팅에 의해 IC_{50} 값을 결정하였다. 데이터를 레벤부르크 마퀴트(Levenburg Marquardt) 알고리즘을 사용하여 피팅한다.

[0662] USP30 생화학적 검정에서 화합물은 < 10 μM의 IC_{50}을 갖는 것으로 확인되었다 (실시예 A의 검정을 사용하여, 일부 실시양태에서 화합물은 < 5 마이크로몰의 IC_{50}을 갖는 것으로 확인되었고, 일부 실시양태에서 화합물은 < 1 마이크로몰의 IC_{50}을 갖는 것으로 확인되었다).

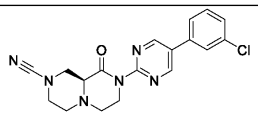
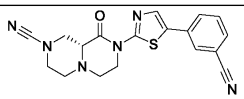
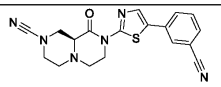
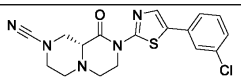
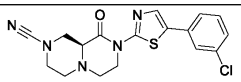
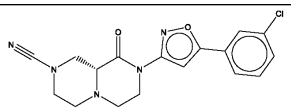
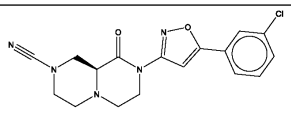
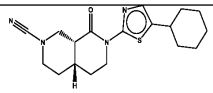
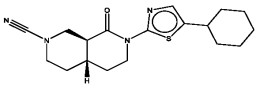
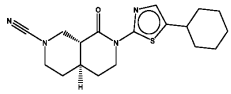
[0663] 본 개시내용에 따른 USP30 생화학적 IC_{50} 검정에서의 화합물의 활성 (IC_{50} 범위)은 하기에 따라 하기 표 D에 보고된다:

[0664] "-": 불활성, "+": ≥ 10 μM 및 < 25 μM, "++": ≥ 1 μM 및 < 10 μM, "+++": ≥ 0.1 μM 및 < 1 μM, "++++": < 0.1 μM.

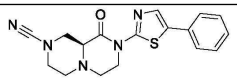
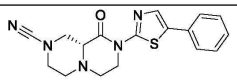
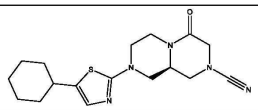
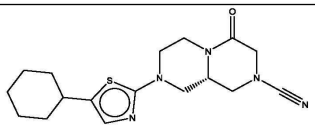
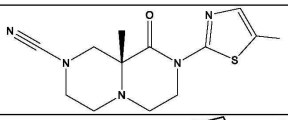
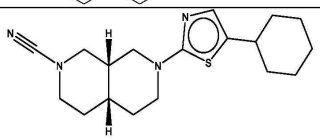
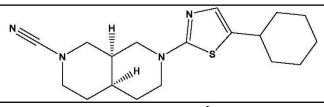
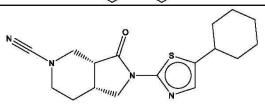
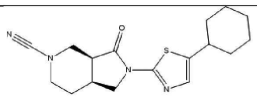
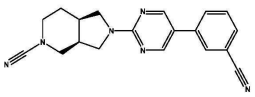
[0665] 표 D.

화합물 #	구조	화학 명칭	USP30 IC_{50}
1-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++
1-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-2S		*(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-2R		*(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-3S		(S)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-3R		(R)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-4R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-4S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-5R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++

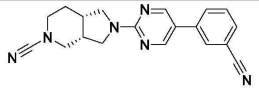
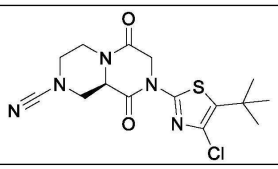
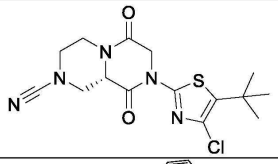
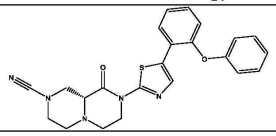
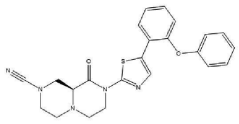
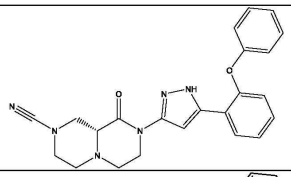
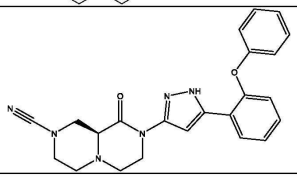
[0666]

화합물 #	구조	화학 명칭	USP30 IC_{50}
1-5S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-6R		(R)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-6S		(S)-8-(5-(3-시아노페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-7R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-7S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-11R		(R)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	-
1-11S		(S)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	-
1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴	++
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴	++
1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴	+++

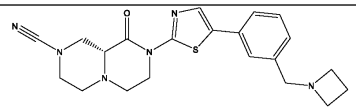
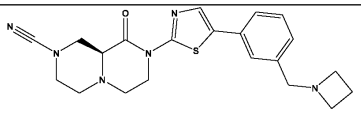
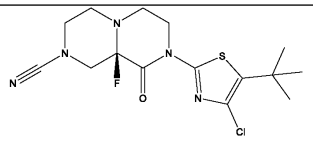
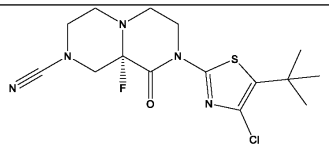
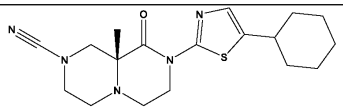
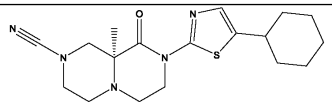
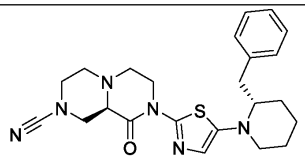
[0667]

화합물 #	구조	화학 명칭	USP30 IC_{50}
1-14S		*(S)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++
1-14R		*(R)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
3-1S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++
3-1R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-15R		(R)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴	++
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴	++
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴	+
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴	++
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴	–

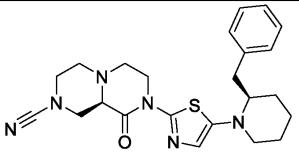
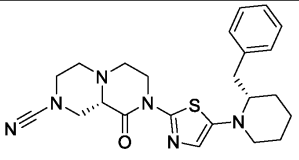
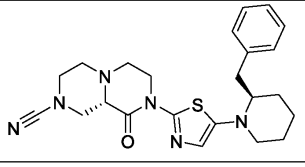
[0668]

화합물 #	구조	화학 명칭	USP30 IC_{50}
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴	+
6-1R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
6-1S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-113S		*(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-113R		*(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-114R		(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++
1-114S		(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++

[0669]

화합물 #	구조	화학 명칭	USP30 IC_{50}
1-115R		(R)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-115S		(S)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-116R		(R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-116S		(S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-117R		(R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++
1-117S		(S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	++++

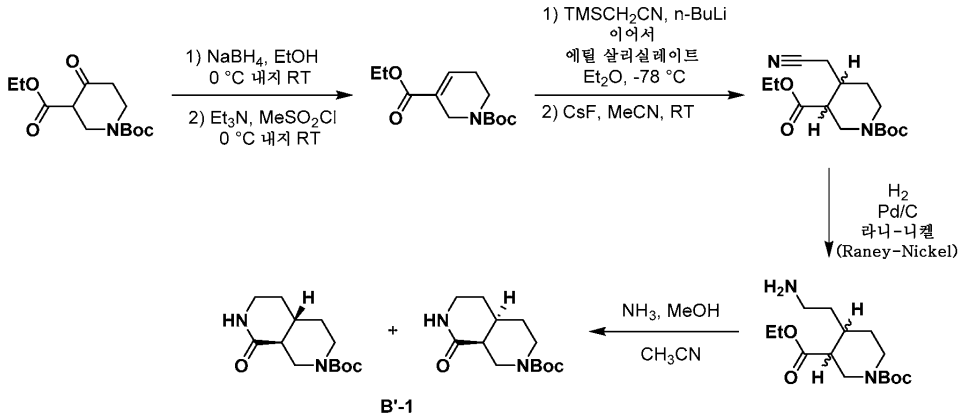
[0670]

화합물 #	구조	화학 명칭	USP30 IC_{50}
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴	+++

[0671]

[0672] 화합물 합성

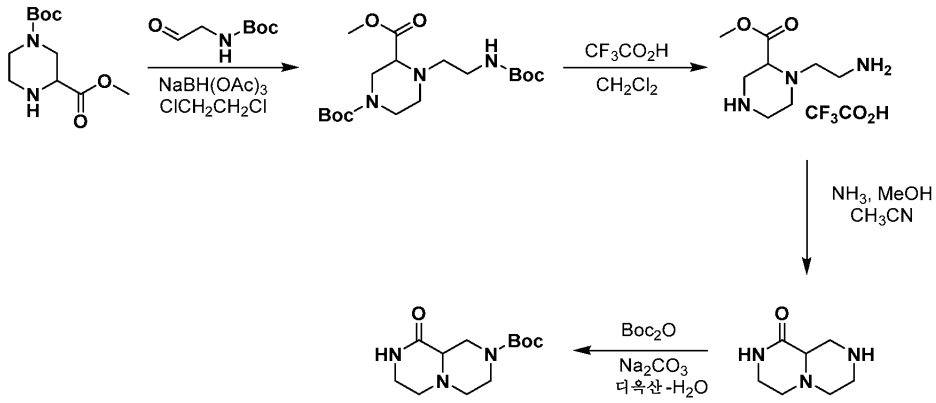
[0673] 중간체 B'-1: tert-부틸 8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르복실레이트의 합성



[0674]

[0675] 보호된 헤테로시클릭 카르바메이트 (예컨대 Boc-보호된 피페리딘 카르바메이트 유도체)를 금속 수소화물 반응을 통해 반응시켜 카르보닐 기를 고리 이중 결합으로 환원시킨 후, 염기, 예컨대 트리에틸아민 및 메탄술포닐 클로라이드를 첨가하였다. 이어서, 고리 이중 결합을 위치선택적 시약, 예컨대 트리메틸실릴아세토니트릴을 사용하여 금속 시약, 예컨대 n-부틸 리튬으로 관능화시키고, 이어서 CsF의 존재 하에 탈실릴화시켰다. 니트릴 기를, 예를 들어 탄소 상 팔라듐 및 라니-니켈의 존재 하에 수소화를 통해 아민으로 환원시켰다. 고리를 아세토니트릴 중 암모니아 및 메탄올을 사용하여 폐쇄하여 부분입체이성질체의 혼합물로서 Boc-보호된 옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘 (중간체 B'-1)을 형성하였다.

[0676] 중간체 B'-2: tert-부틸 9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르복실레이트의 합성



[0677]

[0678] 단계 1. 1-tert-부틸 3-메틸 4-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트

[0679] 1,2-디클로로에탄 (50 mL) 중 tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (4.89 g, 30.7 mmol)의 용액을 1,2-디클로로에탄 (25 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (5 g, 20.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하에 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (8.69 g, 41.0 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 25℃에서 물 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고체를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 1-tert-부틸 3-메틸 4-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (5.1 g, 64%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0680] LCMS (ES, m/z): 388 $[M+H]^+$.

[0681] 단계 2. 메틸 1-(2-아미노에틸)피페라진-2-카르복실레이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[0682] 트리플루오로아세트산 (10 mL)을 디클로로메탄 (30 mL) 중 1-tert-부틸 3-메틸 4-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (5.1 g, 13.1 mmol)의 0℃ 용액에 적가하였다. 반응 용액을 25℃에서

6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 메틸 1-(2-아미노에틸)피페라진-2-카르복실레이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (4.5 g)를 수득하였다.

[0683] LCMS (ES, m/z): 188 $[M+H]^+$.

[0684] 단계 3. 헥사히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-1(6H)-온

[0685] 메탄올 중 암모니아 (7 N, 20 mL)를 아세토니트릴 (20 mL) 중 메틸 1-(2-아미노에틸)피페라진-2-카르복실레이트 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (4.5 g)의 용액에 첨가하고, 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 헥사히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-1(6H)-온 (3.7 g)을 수득하였다.

[0686] LCMS (ES, m/z): 156 $[M+H]^+$.

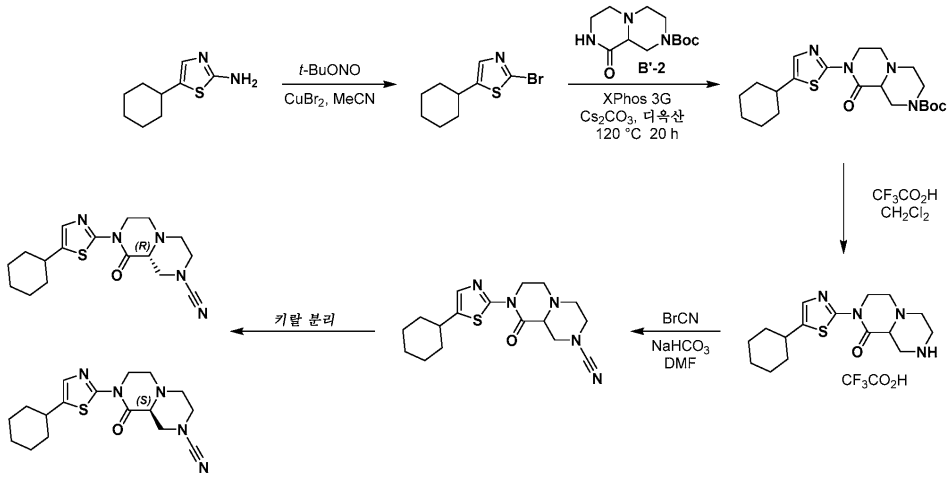
[0687] 단계 4. tert-부틸 9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르복실레이트

[0688] 디-tert-부틸 디카르보네이트 (6.25 g, 28.7 mmol)를 디옥산 (60 mL) 중 헥사히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-1(6H)-온 (3.7 g, 23.9 mmol) 및 포화 수성 탄산나트륨 용액 (40 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고체를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:15 메탄올/ 디클로로메탄을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르복실레이트 (1.9 g, 30%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0689] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.78 (brs, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

[0690] LCMS (ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

[0691] 실시예 1-1. (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르보니트릴 및 (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르보니트릴의 합성



[0692]

[0693] 단계 1. 2-브로모-5-시클로헥실-1, 3-티아졸

[0694] 아세토니트릴 (4 mL) 중 5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-아민 (600 mg, 3.29 mmol), tert-부틸 니트라이트 (0.390 mL, 3.83 mmol) 및 브로민화구리 (II) (1.47 g, 6.58 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (6 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (10/1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 2-브로모-5-시클로헥실-1,3-티아졸 (200 mg, 22%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0695] LCMS (ES, m/z): 246, 248 $[M+H]^+$.

[0696] 단계 2. tert-부틸 8-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르복실레이트

[0697] 디옥산 (6 mL) 중 2-브로모-5-시클로헥실-1,3-티아졸 (200 mg, 0.816 mmol), tert-부틸 9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르복실레이트 (B'-2, 250 mg, 0.979 mmol), 탄산세슘 (532 mg, 1.63 mmol) 및 메탄술포네이토(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (68.7 mg, 0.082 mmol)의 혼합물을 120℃에서 36시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (1/1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 8-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르복실레이트 (70.0 mg, 20%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0698] LCMS (ES, m/z): 421 $[M+H]^+$.

[0699] tert-부틸 9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르복실레이트는 구입할 수 있거나, 또는 예를 들어 하기 실시예 1-1B'에서의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0700] 단계 3. 2-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-1-온 트리플루오로아세테이트

[0701] 디클로로메탄 (4 mL) 중 tert-부틸 8-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르복실레이트 (70.0 mg, 0.167 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.8 mL, 10.1 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축시켜 2-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-1-온 트리플루오로아세테이트 (71.0 mg, 조 물질)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0702] LCMS (ES, m/z): 321 $[M+H]^+$.

[0703] 단계 4. 8-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0704] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 2-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-1-온 트리플루오로아세테이트 (40.0 mg, 0.096 mmol), 중탄산나트륨 (105 mg, 1.25 mmol) 및 브로민화시아노겐 (13.2 mg, 0.125 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 물/얼음의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물 (35.0 mg)을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 쉴드(XBridge Shield) RP18 OBD 칼럼, 5 mm, 19 x 150 mm; 이동상, A: 물 (0.05% 중탄산암모늄 함유) 및 B: 아세토니트릴 (46%에서 60%, 7분); 유량: 20 mL/분; 검출기: 220/254 nm)에 의해 정제하여 8-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴 (12.0 mg, 4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0705] LCMS (ES, m/z): 346 $[M+H]^+$.

[0706] 단계 5. (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르보니트릴 및 (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르보니트릴

[0707] 8-(5-시클로헥실-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴 (12.0 mg, 0.034 mmol)을 키랄-HPLC (칼럼: 키랄팩 IA, 2*25 cm, 5 mm; 이동상, A: 메탄올 (0.1% 디에틸아민 함유) 및 B: 디클로로메탄 (70% 유지, 20분); 유량: 18 mL/분; 검출기: 220/254 nm; RT1: 7.121분 및 RT2: 12.341분)에 의해 분리하여 하기를 수득하였다:

[0708] 백색 고체로서의 (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르보니트릴 (RT1: 7.121분) (3.60 mg, 30%).

[0709] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 7.29 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H),

1.98-1.92 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 4H), 1.27-1.98 (m, 1H). 절대 입체화학은 임의적으로 배정됨.

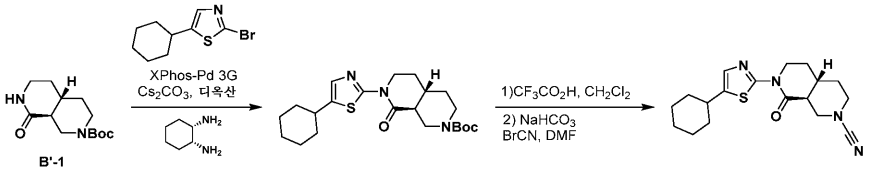
[0710] 및

[0711] 백색 고체로서의 (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소-헥사히드로-1H-피라지노[1,2-a]피라진-2(6H)-카르보니트릴 (RT2: 12.341분) (3.10 mg, 26%).

[0712] LCMS (ES, m/z):346 $[M+H]^+$.

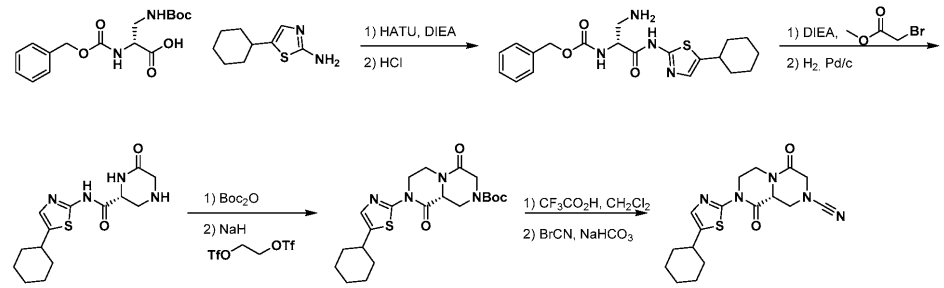
[0713] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 7.29 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.78-3.73(m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.27-1.97 (m, 1H). 절대 입체화학은 임의적으로 배정됨.

[0714] 실시예 1-12. (4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴의 합성.

[0715] 

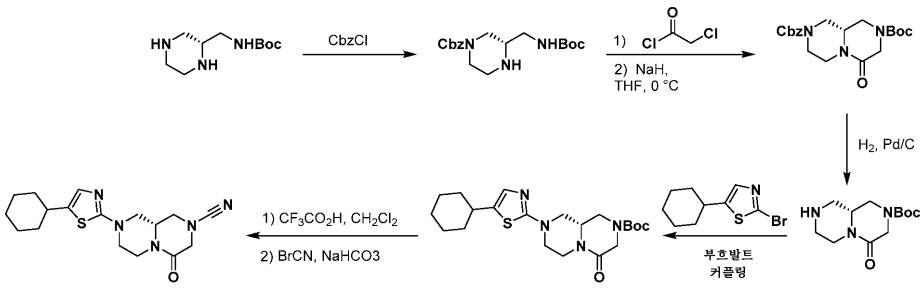
[0716] Boc-보호된 옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘 (B'-1)을 금속 촉매 (예를 들어, XPhos-Pd 3G)를 사용하는 교차-커플링을 통해 2-브로모-5-시클로헥실티아졸에 커플링시켰다. 마지막으로, Boc 보호기를 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거하고, BrCN 및 염기 (예를 들어, $NaHCO_3$)의 존재 하에 니트릴 기로 대체하였다.

[0717] 실시예 2-1. (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴의 합성.

[0718] 

[0719] (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산을 적합한 용매 중에서 표준 커플링 시약 (즉, HATU) 및 염기 (즉, DIEA)를 사용하여 5-시클로헥실티아졸-2-아민에 커플링시킨 다음, 적합한 용매 중에서 TFA 또는 HCl을 사용하여 Boc 기를 제거할 수 있었다. 생성된 아민은 메틸 2-브로모아세테이트와 반응할 수 있으며, 이는 수소화 조건 하에 Cbz 기의 제거 시 피페라지논 고리로 고리화된다. 피페라지논을 Boc 기로 보호할 수 있고, 적절한 친전자체 (즉, 에탄-1,2-디일 비스(트리플루오로메탄술포네이트))로 비스-알킬화시켜 비시클릭 고리 구조를 형성할 수 있었다. 마지막으로, Boc 보호기를 제거하고, 니트릴 기로 대체할 수 있었다.

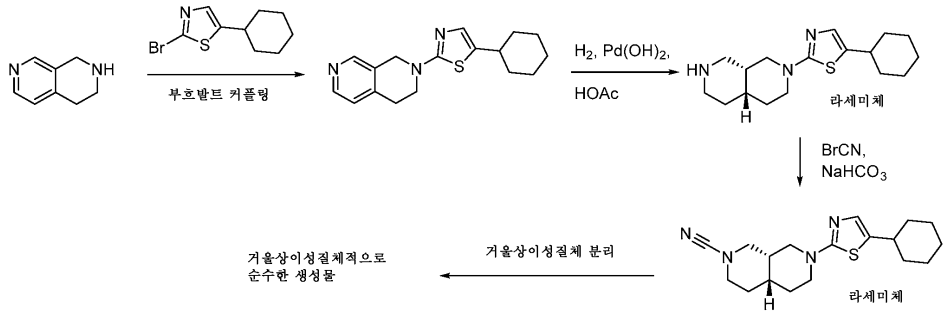
[0720] 실시예 3-1. (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴의 합성.



[0721]

[0722] tert-부틸 (R)-(피페라진-2-일메틸)카르바메이트를 CbzCl의 존재 하에 Cbz 기로 보호시켰다. 이어서, 비사이클을 2-클로로아세틸 클로라이드에 이어서 NaH의 존재 하에 형성하였다. Cbz 기를 H_2 및 Pd/C의 존재 하에 제거한 다음, 부흐발트 커플링을 통해 2-브로모-5-시클로헥실티아졸에 커플링시켰다. 마지막으로, Boc 보호기를 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거하고, 생성된 아민을 $NaHCO_3$ 및 BrCN의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시켰다.

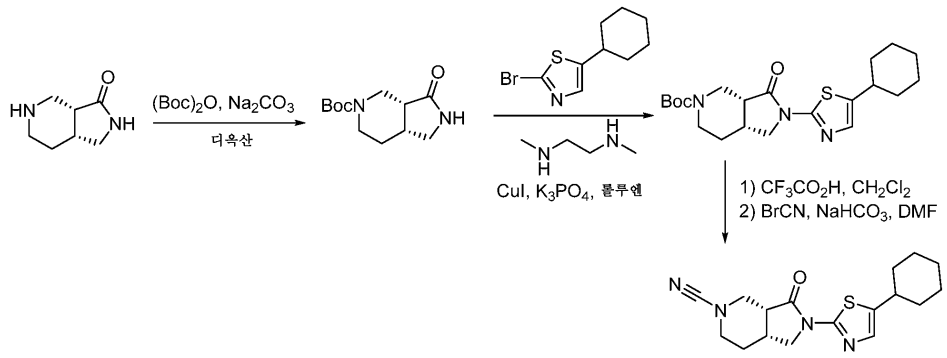
[0723] 실시예 4-1. (4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴 및 (4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴의 합성.



[0724]

[0725] 1,2,3,4-테트라히드로-2,7-나프티리딘을 부흐발트 커플링을 통해 2-브로모-5-시클로헥실티아졸에 커플링시켰다. 이어서, 생성된 화합물을 H_2 및 $Pd(OH)_2$의 존재 하에 환원시켰다. 이어서, 생성된 아민을 $NaHCO_3$ 및 BrCN의 존재 하에 니트릴 기로 관능화하여 라세미 혼합물을 수득하였으며, 이를 분리하여 거울상이성질체적으로 순수한 생성물을 수득하였다.

[0726] 실시예 5-1. (3aR,7aR)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴의 합성.

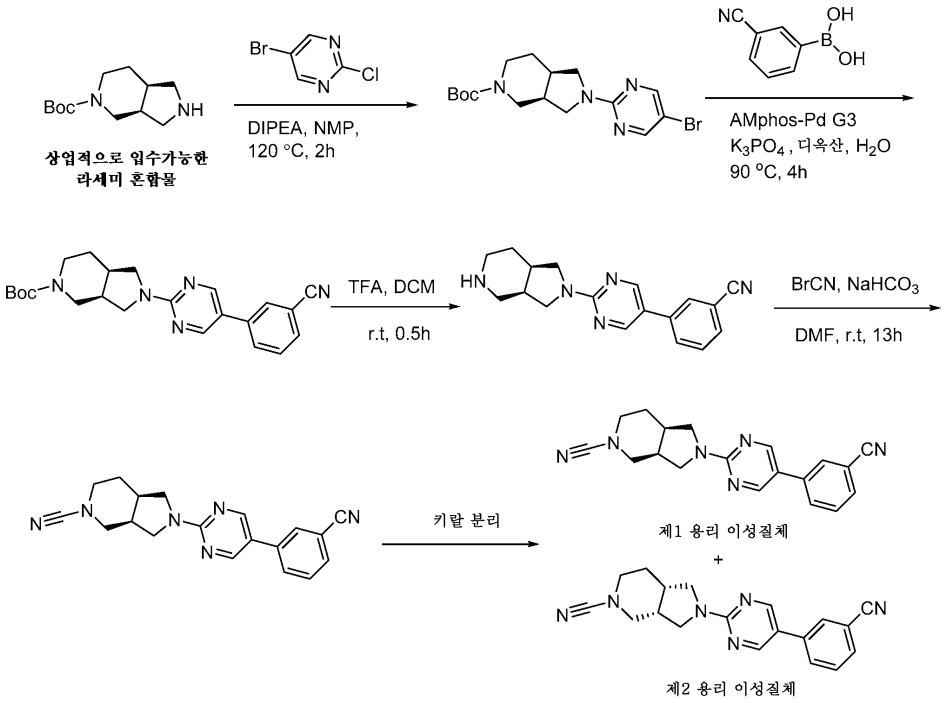


[0727]

[0728] (3aR,7aR)-옥타히드로-3H-피롤로[3,4-c]피리딘-3-온을 $(Boc)_2O$ 및 Na_2CO_3의 존재 하에 Boc 기로 보호시켰다. Boc-보호된 생성물을 구리 촉매 및 K_3PO_4의 존재 하에 교차-커플링을 통해 2-브로모-5-시클로헥실티아졸에 커플링시켰다. 마지막으로, 보호기를 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거하고, 생성된 아민을 $NaHCO_3$ 및 BrCN의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시켰다.

[0729] 실시예 5-2. (3a,7a)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴의

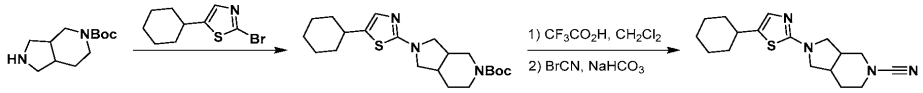
합성



[0730]

[0731] tert-부틸 옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르복실레이트를 DIPEA의 존재 하에 치환 반응을 통해 5-브로모-2-클로로피리미딘에 커플링시켰다. 생성된 생성물을 AMphos-Pd G3 및 K_3PO_4의 존재 하에 교차-커플링을 통해 (3-시아노페닐)보론산과 커플링시켰다. 이어서, Boc 기를 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거하고, 생성된 아민을 $NaHCO_3$ 및 BrCN의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시켜 라세미 혼합물로서 (3a,7a)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴을 수득하였다. 키랄 분리에 의해 거울상이성질체를 분리하였다.

[0732] 실시예 1-119. 2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴의 합성.

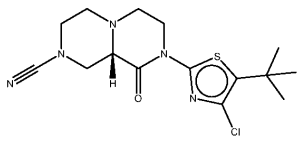


[0733]

[0734] tert-부틸 옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르복실레이트를 교차-커플링을 통해 2-브로모-5-시클로헥실티아졸에 커플링할 수 있었다. 이어서, Boc 기를 트리플루오로아세트산의 존재 하에 제거하고, 생성된 아민을 $NaHCO_3$ 및 BrCN의 존재 하에 니트릴 기로 관능화시킬 수 있었다.

[0735] 하기 화합물을 본원에 기재된 방법에 따라 제조하였다:

[0736] 화합물 1-2S. (S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

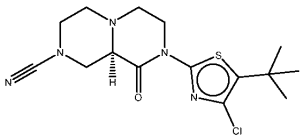


[0737]

[0738] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 4.14-4.10 (m, 1H),3.80-3.75 (m, 1H),3.71-3.68 (m, 1H),3.40-3.37(m, 1H),3.28-3.10 (m, 4H),2.95-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.47-2.41(m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0739] LCMS (ES, m/z): 354,356 $[M+H]^+$.

[0740] 화합물 1-2R. (9aR)-8-(5-tert-부틸-4-클로로-1,3-티아졸-2-일)-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

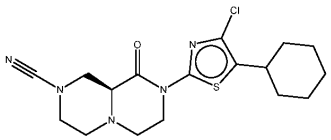


[0741]

[0742] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 4.14-4.10 (m, 1H),3.81-3.75 (m, 1H),3.71-3.68 (m, 1H),3.40-3.37(m, 1H),3.28-3.10 (m, 4H),2.95-2.92 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.46-2.40(m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0743] LCMS (ES, m/z): 354,356 $[M+H]^+$.

[0744] 화합물 1-3S. (S)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

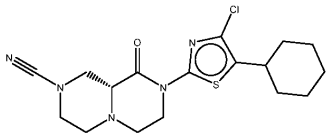


[0745]

[0746] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 4.16-4.12 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 5H).

[0747] LCMS (ES, m/z): 380, 382 $[M+H]^+$.

[0748] 화합물 1-3R. (R)-8-(4-클로로-5-시클로헥실티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

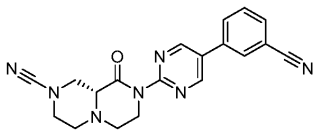


[0749]

[0750] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 4.16-4.12 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 5H).

[0751] LCMS (ES, m/z): 380, 382 $[M+H]^+$.

[0752] 화합물 1-4R. (R)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

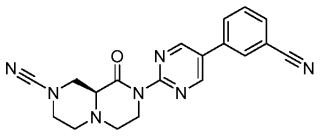


[0753]

[0754] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H),3.71-3.64 (m, 1H),3.42-3.30(m, 2H),3.25-3.09 (m, 4H),2.97-2.94 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.48-2.42(m, 1H).

[0755] LCMS (ES, m/z): 360 $[M+H]^+$.

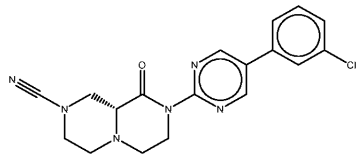
[0756] 화합물 1-4S. (S)-8-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0757] 

[0758] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H),3.71-3.64 (m, 1H),3.42-3.35(m, 1H),3.24-3.21 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 3H),2.97-2.90 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.48-2.42(m, 1H).

[0759] LCMS (ES, m/z): 360 [M+H]$^+$.

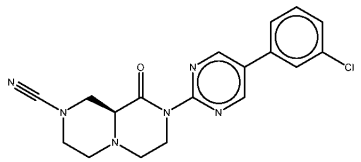
[0760] 화합물 1-5R. (9aR)-8-[5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일]-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0761] 

[0762] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 9.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H),3.41-3.38(m, 1H), 3.25-3.11 (m, 4H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.48-2.42(m, 1H).

[0763] LCMS (ES, m/z): 369 [M+H]$^+$.

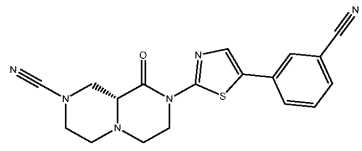
[0764] 화합물 1-5S. (9aS)-8-[5-(3-클로로페닐)피리미딘-2-일]-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0765] 

[0766] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 9.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H),3.68-3.64 (m, 1H),3.41-3.38(m, 1H), 3.25-3.11 (m, 4H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.48-2.42(m, 1H).

[0767] LCMS (ES, m/z): 371 [M+H]$^+$.

[0768] 화합물 1-6R. (9aR)-8-[5-(3-시아노페닐)-1,3-티아졸-2-일]-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

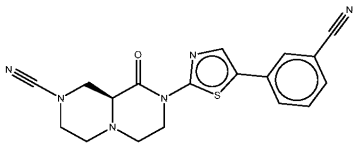
[0769] 

[0770] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H),3.92-3.89 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H),3.43-3.39(m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H),3.23-3.18 (m, 3H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.51-2.46(m,

1H).

[0771] LCMS (ES, m/z): 365 $[M+H]^+$.

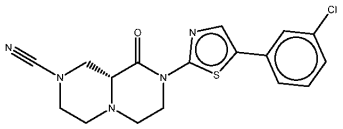
[0772] 화합물 1-6S. (9aS)-8-[5-(3-시아노페닐)-1,3-티아졸-2-일]-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0773] 

[0774] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H),3.95-3.86 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H),3.43-3.39(m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H),2.98-2.95 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.48-2.42(m, 1H).

[0775] LCMS (ES, m/z): 365 $[M+H]^+$.

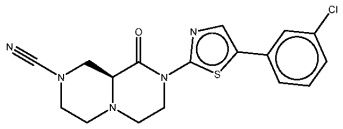
[0776] 화합물 1-7R. (9aR)-8-[5-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0777] 

[0778] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H),3.89-3.85 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H),3.42-3.39 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H),3.27-3.17 (m, 3H), 2.98-2.95.

[0779] LCMS (ES, m/z): 374,376 $[M+H]^+$.

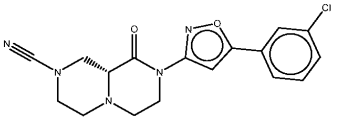
[0780] 화합물 1-7S. (9aS)-8-[5-(3-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-9-옥소-옥타히드로-1H-[1,4]디아지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0781] 

[0782] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H),3.89-3.85 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 3H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.51-2.43(m, 1H).

[0783] LCMS (ES, m/z): 374,376 $[M+H]^+$.

[0784] 화합물 1-11R. (R)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

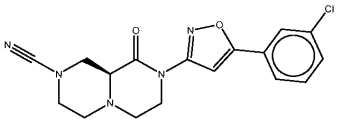
[0785] 

[0786] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H), 3.87-

3.72 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.19-2.96 (m, 5 H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H)

[0787] LCMS (ES, m/z): 358, 360 $[M+H]^+$.

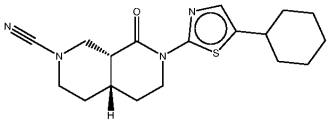
[0788] 화합물 1-11S. (S)-8-(5-(3-클로로페닐)이속사졸-3-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0789] 

[0790] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.36 (m, 3H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.19-2.96 (m, 5 H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H).

[0791] LCMS (ES, m/z): 358, 360 $[M+H]^+$.

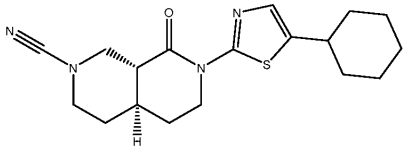
[0792] 화합물 1-12S,R. (4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0793] 

[0794] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.27 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.46-1.28 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 1H).

[0795] LCMS (ES, m/z): 345 $[M+H]^+$.

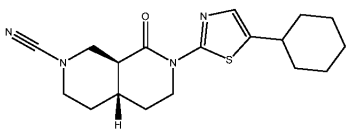
[0796] 화합물 1-12R,R. (4aR,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0797] 

[0798] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.25 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.48-1.30 (m, 5H), 1.29-1.18 (m, 1H).

[0799] LCMS (ES, m/z): 345 $[M+H]^+$.

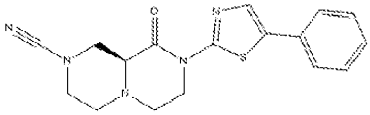
[0800] 화합물 1-12S,S. (4aS,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-8-옥소옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0801] 

[0802] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.27 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.46-1.28 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 1H).

[0803] LCMS (ES, m/z): 345 $[M+H]^+$.

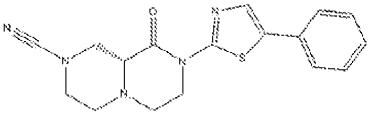
[0804] 화합물 1-14S. *(S)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0805] 

[0806] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 1H),2.84-2.77 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H).

[0807] LCMS (ES, m/z): 340 $[M+H]^+$.

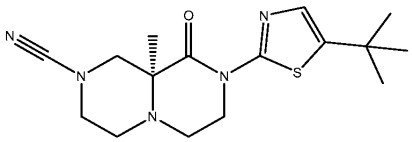
[0808] 화합물 1-14R. *(R)-9-옥소-8-(5-페닐티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0809] 

[0810] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.2Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 1H),2.84-2.77 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H).

[0811] LCMS (ES, m/z): 340 $[M+H]^+$.

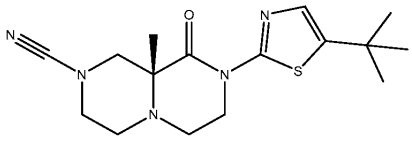
[0812] 화합물 1-15S. (S)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0813] 

[0814] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 7.28 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 5H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

[0815] LCMS (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$.

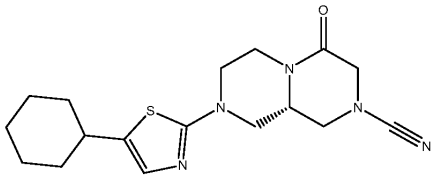
[0816] 화합물 1-15R. (R)-8-(5-(tert-부틸)티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0817] 

[0818] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 7.28 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 5H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

[0819] LCMS (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$.

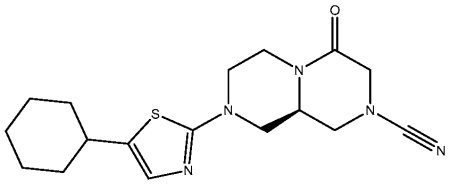
[0820] 화합물 3-1R. (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0821] 

[0822] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 6.89 (s, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 3H), 3.82-3.77 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.38-1.14 (m, 6H).

[0823] LCMS (ES, m/z): 346 $[M+H]^+$.

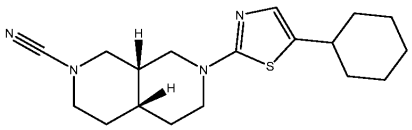
[0824] 화합물 3-1S. (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-4-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0825] 

[0826] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 6.89 (s, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.84-3.77 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.40-1.12 (m, 6H).

[0827] LCMS (ES, m/z): 346 $[M+H]^+$.

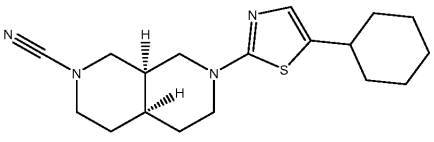
[0828] 화합물 4-1S,R. (4aS,8aR)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0829] 

[0830] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 6.81 (s, 1H), 3.49-3.19 (m, 4H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.98-1.90 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 3H), 1.38-1.12 (m, 5H).

[0831] LCMS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$.

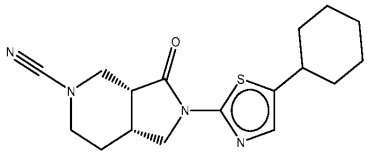
[0832] 화합물 4-1R,S. (4aR,8aS)-7-(5-시클로헥실티아졸-2-일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-카르보니트릴

[0833] 

[0834] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 6.81 (s, 1H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.38-3.19 (m, 4H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 1H).

[0835] LCMS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$.

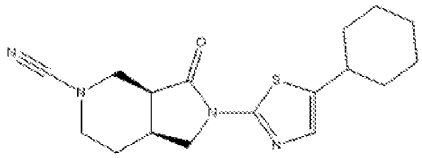
[0836] 화합물 5-1R,R. (3aR,7aR)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴

[0837] 

[0838] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.22 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 3H), 1.47-1.31 (m, 5H), 1.30-1.19 (m, 1H).

[0839] LCMS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$.

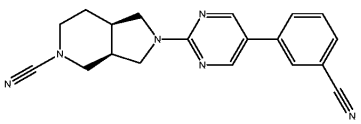
[0840] 화합물 5-1S,S. (3aS,7aS)-2-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-3-옥소옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴

[0841] 

[0842] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.22 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 3H), 1.47-1.31 (m, 5H), 1.30-1.19 (m, 1H).

[0843] LCMS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$.

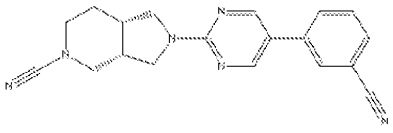
[0844] 화합물 5-2R,R. (3aR,7aR)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴

[0845] 

[0846] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.79 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 1H).

[0847] LCMS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$.

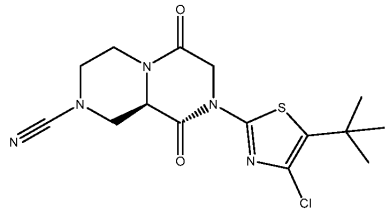
[0848] 화합물 5-2S,S. (3aS,7aS)-2-(5-(3-시아노페닐)피리미딘-2-일)옥타히드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카르보니트릴

[0849] 

[0850] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.79 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H).

[0851] LCMS (ES, m/z): 331 $[M+H]^+$.

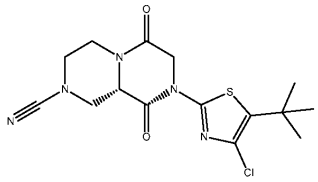
[0852] 화합물 6-1R. (R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0853] 

[0854] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 4.63 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0855] LCMS (ES, m/z): 368, 370 $[M+H]^+$.

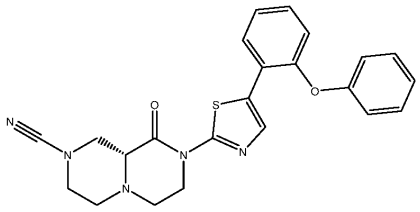
[0856] 화합물 6-1S. (S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-6,9-디옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0857] 

[0858] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 4.63 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0859] LCMS (ES, m/z): 368, 370 $[M+H]^+$.

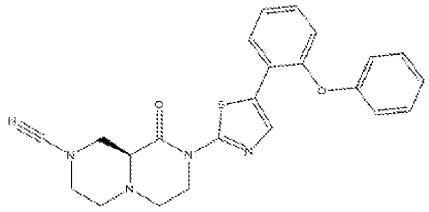
[0860] 화합물 1-113S. *(S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0861] 

[0862] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 3H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.80-2.76.

[0863] LCMS (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$.

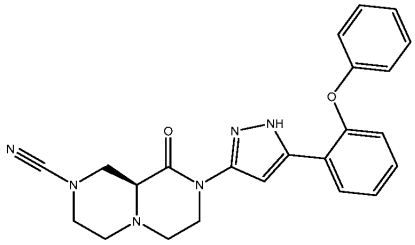
[0864] 화합물 1-113R. *(R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)티아졸-2-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0865] 

[0866] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 3H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.35-3.10 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H).

[0867] LCMS (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$.

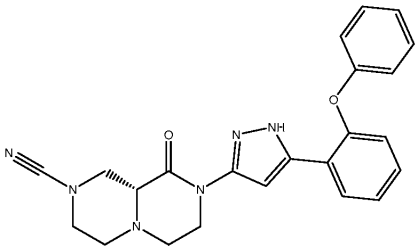
[0868] 화합물 1-114S. (S)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0869] 

[0870] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 3H), 3.3.96-3.93 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H),3.20-3.19 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H) 2.39-2.33 (m, 2H).

[0871] LCMS (ES, m/z): 415 $[M+H]^+$.

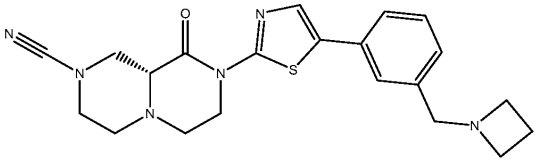
[0872] 화합물 1-114R. (R)-9-옥소-8-(5-(2-페녹시페닐)-1H-피라졸-3-일)옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0873] 

[0874] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 12.97 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H),3.38-3.34 (m, 1H), 3.20-3.19 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H) 2.38-2.33 (m, 1H).

[0875] LCMS (ES, m/z): 415 $[M+H]^+$.

[0876] 화합물 1-115R. (R)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

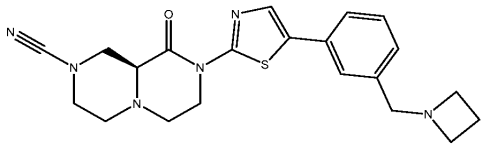


[0877]

[0878] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 7H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H).

[0879] LCMS (ES, m/z): 409 $[M+H]^+$.

[0880] 화합물 1-115S. (S)-8-(5-(3-(아제티딘-1-일메틸)페닐)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

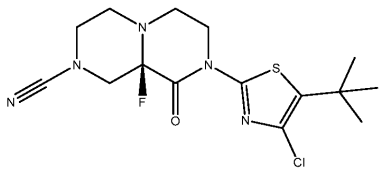


[0881]

[0882] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.98 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 7H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H).

[0883] LCMS (ES, m/z): 409 $[M+H]^+$.

[0884] 화합물 1-116R. (R)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

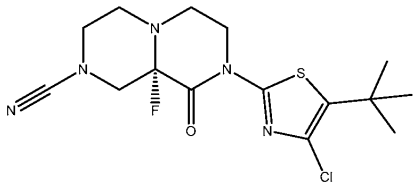


[0885]

[0886] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 3.50-3.40 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

[0887] LCMS (ES, m/z): 372, 374 $[M+H]^+$.

[0888] 화합물 1-116S. (S)-8-(5-(tert-부틸)-4-클로로티아졸-2-일)-9a-플루오로-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

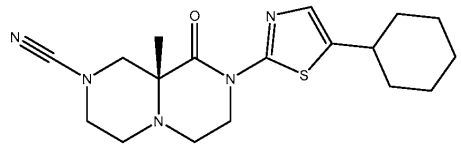


[0889]

[0890] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 3.48-3.44 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

[0891] LCMS (ES, m/z): 372, 374 $[M+H]^+$.

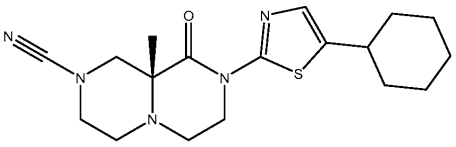
[0892] 화합물 1-117R. (R)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0893] 

[0894] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.29 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.42-1.35(m, 7H), 1.25-1.18 (m, 1H).

[0895] LCMS (ES, m/z): 360 $[M+H]^+$.

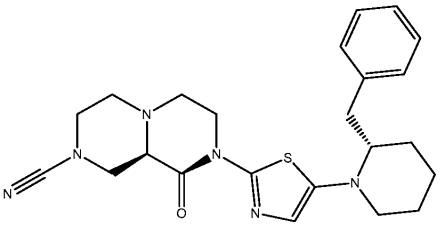
[0896] 화합물 1-117S. (S)-8-(5-시클로헥실티아졸-2-일)-9a-메틸-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0897] 

[0898] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.29 (s, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.42-1.35(m, 7H), 1.26-1.21 (m, 1H).

[0899] LCMS (ES, m/z): 360 $[M+H]^+$.

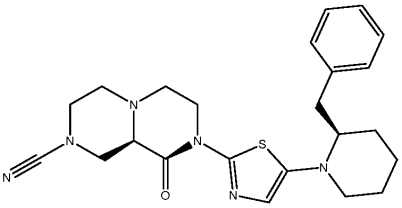
[0900] 화합물 1-118R,S. (R)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0901] 

[0902] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.30-7.28 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.46-3.44(m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 6H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H).

[0903] LCMS (ES, m/z): 437 $[M+H]^+$.

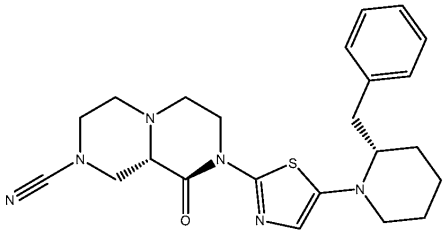
[0904] 화합물 1-118R,R. (R)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0905] 

[0906] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.30-7.28 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 6H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H).

[0907] LCMS (ES, m/z): 437 $[M+H]^+$.

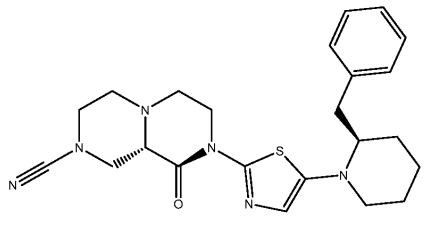
[0908] 화합물 1-118S,S. (S)-8-(5-((S)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0909] 

[0910] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.23-3.04 (m, 6H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H).

[0911] LCMS (ES, m/z): 437 $[M+H]^+$.

[0912] 화합물 1-118S,R. (S)-8-(5-((R)-2-벤질피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-9-옥소옥타히드로-2H-피라지노[1,2-a]피라진-2-카르보니트릴

[0913] 

[0914] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.23-3.04 (m, 6H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H).

[0915] LCMS (ES, m/z): 437 $[M+H]^+$.

[0916] 등가물

[0917] 상기 기입된 명세서는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 실시양태를 실시할 수 있도록 하는 데 충분한 것으로 간주된다. 상기 기재 및 실시예는 특정 실시양태를 상술하고 본 발명자들에 의해 고려된 최적 방식을 기재하고 있다. 그러나, 상기 내용이 본문에서 아무리 상세하게 나타날 수 있다 하더라도, 실시양태는 많은 방식으로 실시될 수 있으며 첨부된 청구범위 및 그의 임의의 등가물에 따라 해석되어야 한다는 것을 알 것이다.

[0918] 본원에 사용된 용어 "약"은 명시적으로 지시되었든 또는 그렇지 않든, 예를 들어, 정수, 분수, 및 백분율을 포함한 수치 값을 지칭한다. 약이라는 용어는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자가 열거된 값과 등가인 것으로 (예를 들어, 동일한 기능 또는 결과를 갖는 것으로) 간주할 수치 값의 범위 (예를 들어, 열거된 범위의 +/- 5-10%)를 지칭한다. 적어도 및 약과 같은 용어가 수치 값 또는 범위의 목록 앞에 있으면, 상기 용어는 목록에 제공된 값 또는 범위 모두를 수식한다. 일부 경우에, 약이라는 용어는 가장 가까운 유효 숫자에 어림되는 수치 값을 포함할 수 있다.