



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0156394
(43) 공개일자 2024년10월29일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/517</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)
 <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>C07D 487/08</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 471/04</i> (2022.08)
 <i>A61K 31/4545</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7032094
 (22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2024년09월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2023/078948
 (87) 국제공개번호 WO 2023/165504
 국제공개일자 2023년09월07일
 (30) 우선권주장
 PCT/CN2022/078653 2022년03월01일 중국(CN)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 인실리코 메디신 아이피 리미티드
 중국 홍콩 콘노트 플레이스 센트럴 8 트리 익스체인지 스퀘어 26층 플로어</p> <p>(72) 발명자
 루 홍푸
 중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 2889 진커 로드, 창타이 플라자, 타워 씨, 스위트 901
 유 후아싱
 중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 2889 진커 로드, 창타이 플라자, 타워 씨, 스위트 901
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한얼</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **디아실글리세롤 키나아제 (DGK) 알파 억제제 및 이의 용도**

(57) 요약

DGKalpha 억제제 및 상기 억제제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 기재되어 있다. 대상 화합물 및 조성물은 DGKalpha와 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 487/08 (2013.01)

(72) 발명자

딩 샤오

중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 2889 진
커 로드, 창타이 플라자, 타워 씨, 스위트 901

렌 쩡

중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 2889 진
커 로드, 창타이 플라자, 타워 씨, 스위트 901

(30) 우선권주장

PCT/CN2022/091497 2022년05월07일 중국(CN)

PCT/CN2022/127020 2022년10월24일 중국(CN)

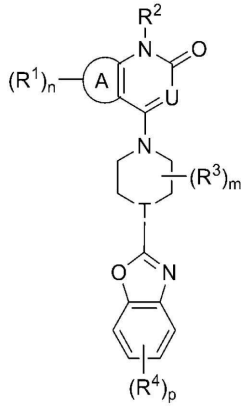
PCT/CN2023/071857 2023년01월12일 중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 (I),

상기 식에서,

고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

n은 0-4이고;

R^2 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

U는 N 또는 CR^U 이고;

R^U 는 수소, 할로젠, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로

치환되거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나;

또는 인접한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 알케닐렌을 형성하거나;

또는 동일한 또는 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

m은 0-8이고;

T는 N 또는 CR^T 이고;

R^T 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

p는 0-4이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R는 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 C₃-C₆시클로알킬이거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

청구항 2

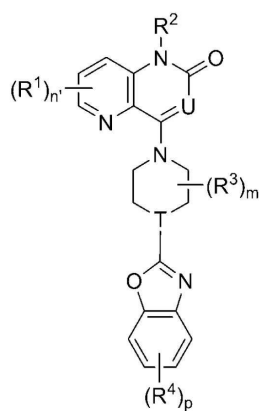
제1항에 있어서, 고리 A(Ring A)는 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 A는 피리디닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ib)의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

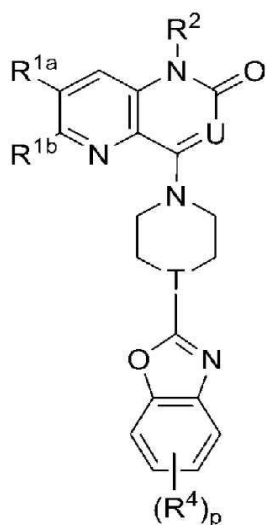


화학식(Ib)

상기 식에서, n'는 0-3이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (If)의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 (If)

상기 식에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 R^1 으로부터 선택된다.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 0-2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제4항에 있어서, n' 는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{OR}^a$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, U 는 CR^u 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^u 는 수소, 할로젠, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^u 는 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 동일한 또는 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제4항 또는 제6항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허

용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, T는 CR^T인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^T는 수소 또는 C₁-C₆알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

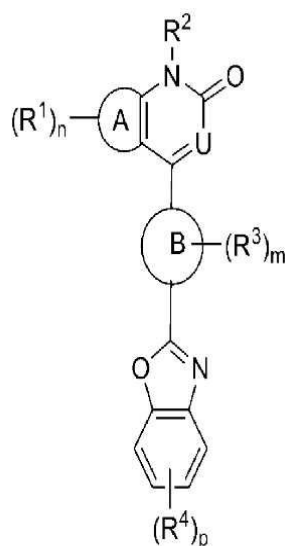
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 (II)

상기 식에서,

고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

각각의 R¹은 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a,

$-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

n은 0-4이고;

R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

U는 N 또는 CR^U 이고;

R^U 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

고리 B는 비시클릭 고리(bicyclic ring)이고;

각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

m은 0-8이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

p는 0-4이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 2개의 R^b 이 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 R^c 및 R^d 이 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 C_3-C_6 시클로알킬이거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

청구항 23

제22항에 있어서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, R^2 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^u 는 수소, $-CN$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

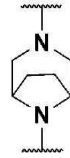
청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비시클릭 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 또는 2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28



제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는  인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 또는 제22항에 있어서, 화합물은 표 1 또는 표 2에 나타난 화합물로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

이를 필요로 하는 대상체(subject)에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (diacylglycerol kinase alpha; DGKalpha) 및 디아실글리세롤 키나아제 제타 (diacylglycerol kinase zeta; DGKzeta)로부터 선택되는 디아실글리세롤 키나아제의 적어도 하나의 활성을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

이를 필요로 하는 대상체에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGKalpha)의 활성을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

이를 필요로 하는 대상체에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGKalpha) 및 디아실글리세롤 키나아제 제타 (DGKzeta)로부터 선택되는 디아실글리세롤 키나아제 중 적어도 하나의 활성을 조절(modulating)하는 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 35

이를 필요로 하는 대상체에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGKalpha)의 활성을 조절하는 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 디아실글리세롤 키나아제 신호전달(signaling)과 관련된 질환의 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 디아실글리세롤 키나아제는 디아실글리세롤 키나아제 알파인, 방법.

청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서, 질환은 암(cancer) 또는 바이러스 감염(viral infection)인, 방법.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 추가적인 치료제는 항암제 또는 항바이러스제인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

상호-참조

본 특허 출원은 2022년 3월 1일에 출원된 국제출원번호 PCT/CN2022/078653; 2022년 5월 7일에 출원된 국제출원번호 PCT/CN2022/091497; 2022년 10월 24일에 출원된 국제출원번호 PCT/CN2022/127020; 및 2023년 1월 12일에 출원된 국제출원번호 PCT/CN2023/071857의 이익을 주장하며; 이는 그 전문이 본원에 참조로 편입된다.

배경 기술

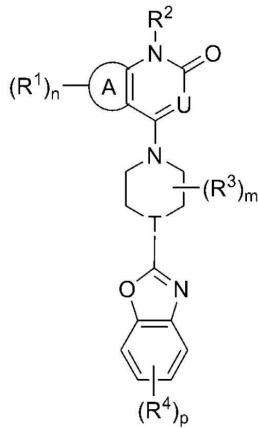
디아실글리세롤 키나아제 (DGK)는 막 지질 sn-1, 2 디아실글리세롤 (DAG)의 인산화에 촉매작용하여 포스파티드산 (phosphatidic acid; PA)을 형성하는 효소 계열(family)을 나타낸다. T 세포에서, DAG는 포스포리파아제 (phospholipase) C (PLC γ 1)의 감마 1 이소형(gamma 1 isoform)의 활성화와 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포페이트 (PIP2)의 DAG 및 추가적인 이차 메신저, 이노시톨 1, 4,5-트리스포페이트 (IP3)로의 절단 이후 T 세포 수용체 (TCR)의 하류에서 형성된다. 반면, IP3는 소포체(endoplasmic reticulum)로부터의 칼슘의 방출을 촉진하는데 중요하며, DAG는 TCR 신호전달(signaling)에 중요한 다른 단백질, 예컨대 단백질 키나아제 C δ 및 Ras 활성화 단백질 RasGRP1과 상호작용한다. DGK의 3개의 이소형은 T 세포 내에 존재하는 것으로 알려져 있지만 (DGK α , DGK δ , 및 DGK ζ), 오직 2개의 DGK α 및 DGK ζ 만이 TCR의 하류의 DAG 대사작용을 촉진하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다.

뒷받침하는 증거에는 과반응성 T 세포 표현형 및 개선된 항-종양 면역 활성을 나타내는 DGK α 또는 DGK ζ 의 녹아웃(knock-out) 마우스 모델이 포함된다 (Riese M.J. et al., Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y et al., Nature Immunology, (2006) 12:1343; Olenchok B.A. et al., (2006) 11: 1174-81). 또한, 인간 신세포 암종 환자로부터 단리된 종양 침윤 림프구는 DGK α 를 과발현하고 이는 억제된 T 세포 기능을 야기하는 것으로 관찰되었다 (Prinz, P.U. et al., J Immunology (2012) 12:5990-6000). 따라서, DGK α 및 DGK ζ 는 암(cancer) 면역요법에 대한 표적으로 검토된다 (Riese M.J. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108; Chen, S.S. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130; Avila-Flores, A. et al., Immunology and Cell Biology (2017) 95: 549-563; Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16; Krishna, S., et al., Front Immunology (2013) 4:178; Jing, W. et al., Cancer Research (2017) 77: 5676-5686. DGK α 및 DGK ζ 중 하나 또는 둘 모두에 대한 억제제로서 유용한 화합물, 특히 다른 디아실글리세롤 키나아제, 단백질 키나아제, 및/또는 다른 지질 키나아제에 대한 선택성을 갖는 화합물에 대한 필요성이 잔존한다. T 세포 활성화를 복구하고, 항원 역치(antigen threshold)를 낮추고, 항종양 기능을 향상시키고/시키거나 하나 이상의 내인성 면역 체크포인트, 예컨대 PD-1, PD-L1, 및 CTLA-4의 억제 효과를 극복하는 데 안전하고 효과적인 화합물에 대한 필요성이 잔존하며, 이는 증식성 장애, 예컨대 암뿐만 아니라 바이러스 감염(viral infection)을 가진 환자의 치료를 위해 중요한 첨가제(addition)가 될 것이다.

발명의 내용

요약

[0006] 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다:



화학식 (I),

[0007]

[0008]

[0009]

[0010]

상기 식에서,

고리 A(Ring A)는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0011]

n은 0-4이고;

[0012]

R^2 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0013]

U는 N 또는 CR^U 이고;

[0014]

R^U 는 수소, 할로젠, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0015]

각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되거나;

[0016]

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나;

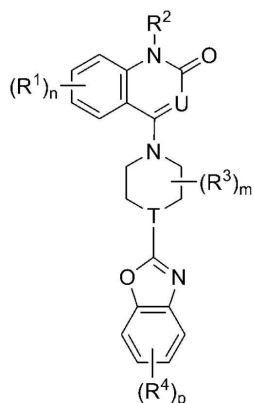
[0017]

또는 인접한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 알케닐렌을 형성하거나;

- [0018] 또는 동일하거나 또는 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0019] m은 0-8이고;
- [0020] T는 N 또는 CR^T 이고;
- [0021] R^T 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;
- [0022] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0023] p는 0-4이고;
- [0024] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0025] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0026] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0027] 또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0028] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0029] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0030] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나;

[0031] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

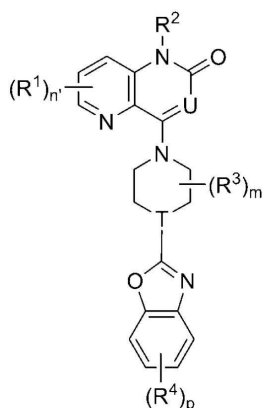
[0032] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 것이다:



화학식 (Ia).

[0033]

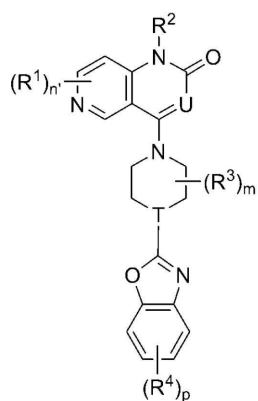
[0034] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 것이다:



화학식 (Ib)

[0035] ; 상기 식에서, n' 는 0-3이다.

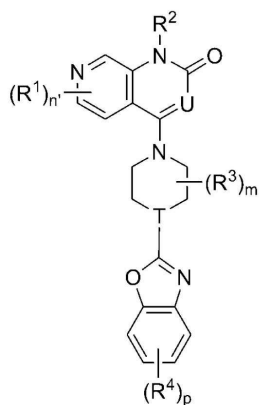
[0036] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 것이다:



화학식 (Ic)

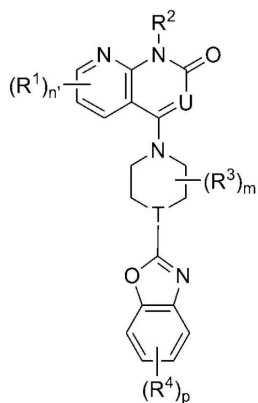
[0037] ; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

[0038] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id)의 것이다:



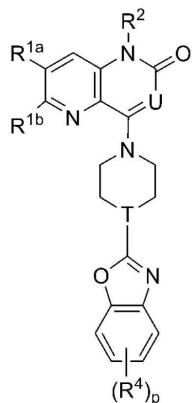
[0039] 화학식 (Id) ; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

[0040] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie)의 것이다:



[0041] 화학식 (Ie) ; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

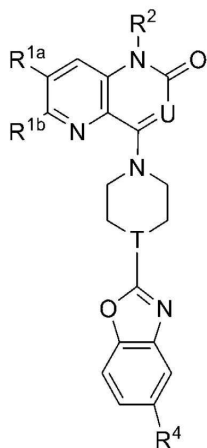
[0042] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (If)의 것이다:



[0043] 화학식 (If);

[0044] 상기 식에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 R^1 으로부터 선택된다.

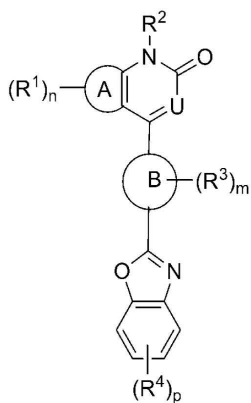
[0045] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ig)의 것이다:



화학식 (Ig);

[0046] 상기 식에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 R^1 으로부터 선택된다.

[0048] 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다:



화학식 (II),

[0049] 상기 식에서,

[0051] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0052] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0053] n은 0-4이고;

[0054] R^2 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0055] U는 N 또는 CR^U 이고;

- [0056] R^u 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0057] 고리 B는 비시클릭 고리(bicyclic ring)이고;
- [0058] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되거나;
- [0059] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0060] m은 0-8이고;
- [0061] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0062] p는 0-4이고;
- [0063] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0064] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0065] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0066] 또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0067] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬),

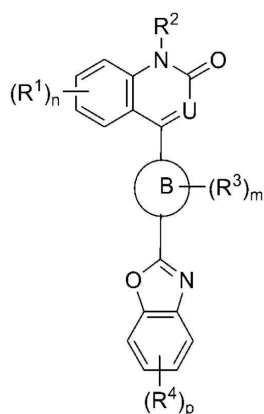
C₁-C₆알킬렌(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(아릴), 또는 C₁-C₆알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0068] 또는 R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0069] 각각의 R은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 C₃-C₆시클로알킬이거나;

[0070] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

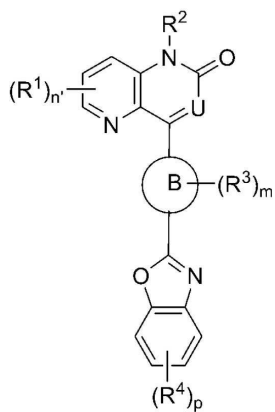
[0071] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 것이다:



화학식 (IIa).

[0072]

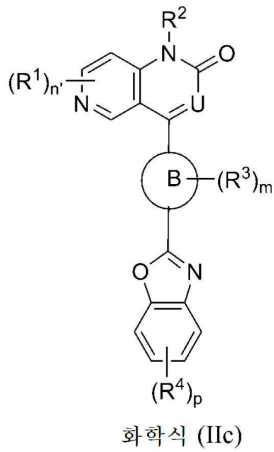
[0073] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb)의 것이다:



화학식 (IIb)

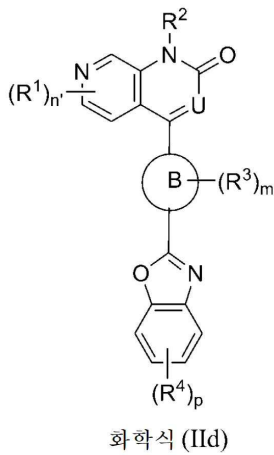
[0074] ; 상기 식에서, n'는 0-3이다.

[0075] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc)의 것이다:



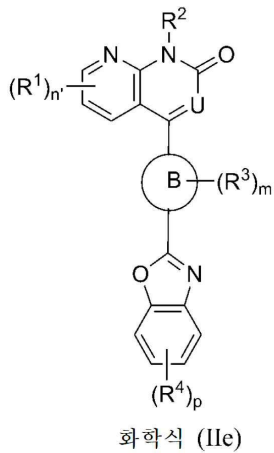
[0076] 상기 식에서, n' 는 0-3이다.

[0077] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIId)의 것이다:



[0078] ; 상기 식에서, n' 는 0-3이다.

[0079] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIe)의 것이다:



[0080] ; 상기 식에서, n' 는 0-3이다.

[0081] 또한, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0082] 또한, 이를 필요로 하는 대상체(subject)에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGKalpha) 및 디아실글리세롤 키나아제 제타 (DGKzeta)로부터 선택되는 디아실글리세롤 키나아제 중 적어도 하나의 활성을 억제하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0083] 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGKalpha)의 활성을 억제하는 방법이 본원

에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0084] 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 디아실글리세롤 키나아제 신호전달과 관련된 질환의 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, 디아실글리세롤 키나아제는 디아실글리세롤 키나아제 알파이다. 일부 실시양태에서, 질환은 암 또는 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 항암제 또는 항바이러스제이다.

[0086] **참조로의 편입**

[0087] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 각 개별 공보, 특허, 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 편입된 것을 나타내는 것처럼 동일한 정도로 본원에 참조로 편입된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0088] **정의**

[0089] 다음의 설명에서, 임의의 특정한 설명은 다양한 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 본 기술분야의 당업자는 발명이 이들 설명 없이도 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우에, 익히 알려진 구조는 실시양태의 모호하게 하는 불필요한 설명을 피하기 위해 상세하게 나타내거나 기재하지 않았다. 맥락에서 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 후속되는 청구항 전반에서, 단어 "포함한다(comprise)" 및 이의 변형어, 예컨대 "포함한다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"으로 해석되어야 한다. 게다가, 본원에 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범위 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0090] 본 명세서 전체에서 "일부 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 참조는 실시양태와 관련하여 기재된 특정 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반의 여러 곳에서 "하나의 실시양태에서" 또는 "한 실시양태에서"의 문구로 나타낸 것이 반드시 모두 동일한 실시양태를 언급하는 것은 아니다. 게다가, 특정 특징, 구조 또는 특성은 임의의 적합한 방식으로 하나 이상의 실시양태와 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 맥락에서 분명하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 맥락에서 분명하게 달리 지시하지 않는 한, "및/또는"을 포함하는 이의 의미로 이용된다.

[0091] 본원에 사용되는 바와 같은 아래의 용어는 달리 나타내지 않는 한 다음의 의미를 갖는다.

[0092] "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0093] "카르복실"은 -COOH를 지칭한다.

[0094] "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0095] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 또는 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 더 긴 알킬기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이것이 본원에 보여질 때, 수치 범위 예컨대 "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆알킬"은 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있는 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포괄한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₁₀알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₆알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₅알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₄알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₃알킬이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 알킬기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로

젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0096] "알케닐"은 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중-결합을 갖는 직쇄, 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 상기 기는 이중 결합(들) 중심으로 시스 또는 트랜스 형태일 수 있고, 두 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그 예로는 에테닐 (-CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐 [-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이것이 본원에 보여질 때, 수치 범위 예컨대 "C₂-C₆ 알케닐" 또는 "C₂₋₆알케닐"은 알케닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 경우도 포괄한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 알케닐기는 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0097] "알킬닐"은 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중-결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 그 예로는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디닐(1,3-butadiynyl) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이것이 본원에 보여질 때, 수치 범위 예컨대 "C₂-C₆ 알킬닐" 또는 "C₂₋₆알킬닐"은 알킬닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬닐"의 경우도 포괄한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 알킬닐기는 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0098] "알킬렌"은 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 알킬렌기는 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0099] "알콕시"는 화학식 -OR₃의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R₃는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 알콕시기는 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0100] "아릴"은 6 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 함께 융합될 때, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6원 내지 10원 아릴이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6원 아릴 (페닐)이다. 아릴 라디칼은 안트라센, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 아릴은 예를 들어, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테

로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0101] "시클로알킬"은 부분적으로 또는 전체적으로 포화된, 모노시클릭, 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리를 지칭하며, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 함께 융합될 때, 시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로, 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 전체적으로 포화된다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (C₃-C₁₅ 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 C₃-C₁₅ 시클로알케닐), 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (C₃-C₁₀ 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 C₃-C₁₀ 시클로알케닐), 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (C₃-C₈ 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알케닐), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (C₃-C₆ 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알케닐), 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (C₃-C₅ 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 C₃-C₅ 시클로알케닐), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (C₃-C₄ 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 C₃-C₄ 시클로알케닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3원 내지 10원 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 3원 내지 10원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3원 내지 6원 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 3원 내지 6원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5원 내지 6원 전체적으로 포화된 시클로알킬 또는 5원 내지 6원 시클로알케닐이다. 모노시클릭 시클로알킬은, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분적으로 포화된 시클로알킬은, 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0102] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0103] "할로알킬"은 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등과 같은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0104] "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록실로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2, 또는 3개의 하이드록실로 치환된다. 하이드록시알킬은, 예를 들어, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 또는 하이드록시펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬은 하이드록시메틸이다.

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

[0106] "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어, 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 일 양태에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 하나 이상의 원자, 예를 들어, 산소, 질소 (예를 들어 -NH-, -N(알킬)-), 황, 인, 또는 이들의 조합으로 이루어지고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에

부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 헤테로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, 또는 $-\text{NO}_2$ 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{OMe}$ 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0107]

"헤테로시클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 인, 규소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 24원 부분적으로 또는 전체적으로 포화된 고리 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 전체적으로 포화된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소 및 1개의 산소를 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 때, 헤테로시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로, 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 중의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_{15}$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_8$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_7$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_6$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_5$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 헤테로시클로알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 헤테로시클로알킬 ($\text{C}_2\text{-C}_4$ 전체적으로 포화된 헤테로시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 헤테로시클로알케닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당을 포함하지만 이에 제한되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬에서의 탄소 원자의 수를 언급하는 경우, 헤테로시클로알킬에서의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬을 이루는 원자 (헤테로원자 포함) (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)의 총수와 동일하지 않다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5원 내지 6원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 8원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 7원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3원 내지 6원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4원 내지 6원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5원 내지 6원 헤테로시클로알케닐이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 헤테로시클로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕

시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 아래에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0108] "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리계 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 질소를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 함께 융합될 때, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼에서의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5원 헤테로아릴이다. 그 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜 (즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0109] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 이후에 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생되지 않을 수 있고, 설명에는 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 그것이 발생하지 않은 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 또한, 임의로 치환된 기는 치환되지 않거나 (예를 들어, -CH₂CH₃), 전체적으로 치환되거나 (예를 들어, -CF₂CF₃), 일치환되거나 (예를 들어, -CH₂CH₂F) 또는 전체적 치환과 일치환 사이의 어느 한 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂ 등). 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여 본 기술분야의 당업자는 이러한 기가 입체적으로 비현실적이고/이거나 합성하여 구현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하는 것으로 의도되지 않음을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 보다 통상적으로 최대 약 500 달톤의 최대 분자량을 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0110] 임의의 치환기를 언급할 경우의 용어 "하나 이상"은 대상 기가 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 대상 기가 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기가 1개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기가 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0111] "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 단일 용량으로서 또는 일련의 용량의 일부로서의 포유동물 대상체에 투여되는 화합물의 양을 지칭하며, 이는 원하는 치료 효과를 일으키는 데 효과적이다.

[0112] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화시키고, 감소시키고, 또는 개선시키는 것, 추가적인 증상을 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발병을 저지하는 것, 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것, 질환 또는 병태에 의해 야기된 상태를 완화시키는 것, 또는 질환 또는 병태의 증상을 중단시키는 것을 포함한다.

[0113] 본원에 사용되는 바와 같은 "DGK와 관련된 질환 또는 장애" 또는, 대안적으로, "DGK-매개(mediated) 질환 또는 장애"는 DGK, 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 알려져 있거나 그러한 것으로 의심되는 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다.

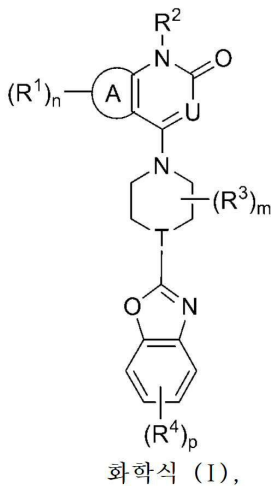
[0114] 본원에 사용되는 바와 같은, "DGKalpha와 관련된 질환 또는 장애" 또는, 대안적으로, "DGKalpha-매개 질환 또는 장애"는 DGKalpha, 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 알려져 있거나 그러한 것으로 의심되는 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다.

[0115] 본원에 사용되는 바와 같은, "DGKzeta와 관련된 질환 또는 장애" 또는, 대안적으로, "DGKzeta-매개 질환 또는 장애"는 DGKzeta, 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 알려져 있거나 그러한 것으로 의심되는 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다.

[0116] 화합물

[0117] DGK, 특히 DGKalpha와 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 기재되어 있다.

[0118] 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 기재되어 있다:



[0119]

[0120] 상기 식에서,

[0121] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0122] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0123] n은 0-4이고;

[0124] R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;

- [0125] U는 N 또는 CR^U 이고;
- [0126] R^U 는 수소, 할로젠, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0127] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되거나;
- [0128] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나;
- [0129] 또는 인접한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 알케닐렌을 형성하거나;
- [0130] 또는 동일한 또는 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0131] m은 0-8이고;
- [0132] T는 N 또는 CR^T 이고;
- [0133] R^T 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0134] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0135] p는 0-4이고;
- [0136] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0137] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0138] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의

알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0139] 또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

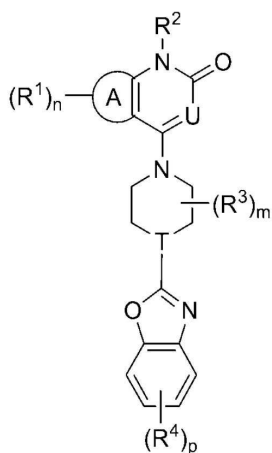
[0140] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0141] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0142] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나;

[0143] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

[0144] 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다:



화학식 (I),

[0145]

상기 식에서,

[0146]

고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0147]

[0148] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0149] n은 0-4이고;

[0150] R^2 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는

헤테로시클로알킬이고;

[0151] U는 N 또는 CR^U 이고;

[0152] R^U 는 수소, 할로젠, -OH, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0153] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되거나;

[0154] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하거나;

[0155] 또는 동일한 또는 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0156] m은 0-8이고;

[0157] T는 N 또는 CR^T 이고;

[0158] R^T 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

[0159] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0160] p는 0-4이고;

[0161] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0162] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0163] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의

알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0164] 또는 2개의 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0165] R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬렌(시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(아릴), 또는 C₁-C₆알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

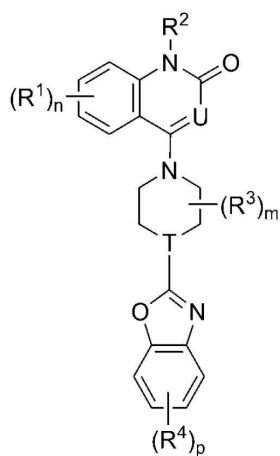
[0166] 또는 R^c 및 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0167] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 C₃-C₆시클로알킬이거나;

[0168] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

[0169] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐이다.

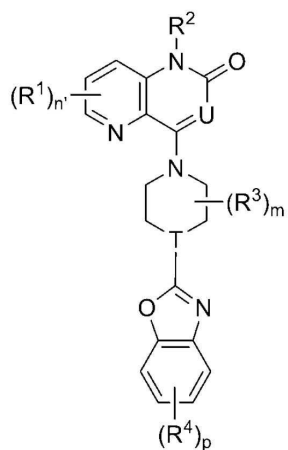
[0170] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 것이다:



화학식 (Ia).

[0171]

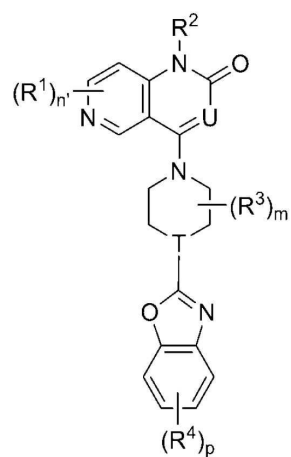
[0172] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 것이다:



화학식 (Ib)

; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

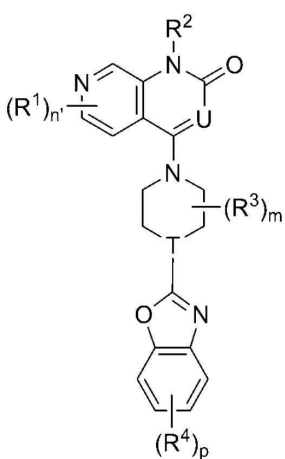
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 것이다:



화학식 (Ic)

; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

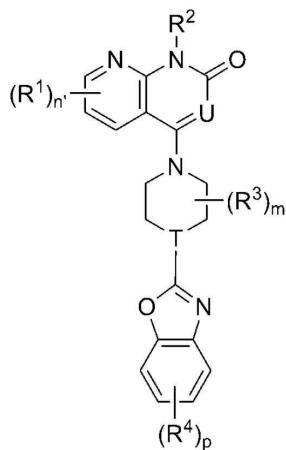
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id)의 것이다:



화학식 (Id)

; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

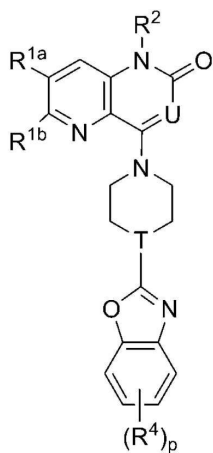
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie)의 것이다:



화학식 (Ie)

; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

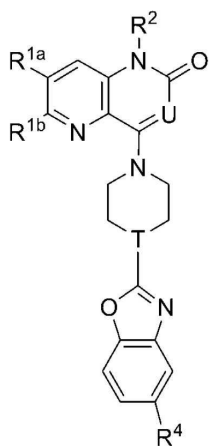
화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (If)의 것이다:



화학식 (If);

상기 식에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 R^1 으로부터 선택된다.

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ig)의 것이다:



화학식 (Ig);

상기 식에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 R^1 으로부터 선택된다.

[0186] 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 는 1 또는 2이고; 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN, -O-헤테로시클로알킬, -O-C₁-C₆알킬, -O-C₁-C₆할로알킬, -O-C₁-C₆하이드록실알킬, 또는 -O-C₁-C₆아미노알킬이고; R^2 는 C₁-C₆알킬이고; T는 CH이고; U는 N 또는 CH이고; p는 1 또는 2이고; 각각의 R^4 는 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, p는 1이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 할로겐 예컨대 F이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 C₁-C₃알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C₁-C₃알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 N이다. 일부 실시양태에서, U는 CH이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN, -O-헤테로시클로알킬, -O-C₁-C₆할로알킬, -O-C₁-C₆하이드록실알킬, 또는 -O-C₁-C₆아미노알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -O-헤테로시클로알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₆하이드록실알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₃하이드록실알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₆아미노알킬이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -O-CH₂CH₂OH이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 CN이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 는 1이다. 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 는 2이다.

[0187] 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 -CN, -O-헤테로시클로알킬, -O-C₁-C₆알킬, -O-C₁-C₆할로알킬, -O-C₁-C₆하이드록실알킬, 또는 -O-C₁-C₆아미노알킬이고; R^2 는 C₁-C₆알킬이고; T는 CH이고; U는 N 또는 CH이고; p는 1 또는 2이고; 각각의 R^4 는 독립적으로 할로겐 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p는 1이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p는 2이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 할로겐 예컨대 F이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 C₁-C₃알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 C₁-C₃알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 N이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 CH이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 -CN, -O-헤테로시클로알킬, -O-C₁-C₆할로알킬, -O-C₁-C₆하이드록실알킬, 또는 -O-C₁-C₆아미노알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 -CN 또는 -O-헤테로시클로알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₆하이드록실알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 -CN 또는 -O-C₁-C₆아미노알킬이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 -O-C₁-C₆하이드록실알킬이고, R^{1b} 는 CN이다. 화학식 (If)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 -O-C₁-C₃하이드록실알킬이고, R^{1b} 는 CN이다. 화학식 (If)의 화합물

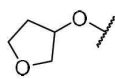
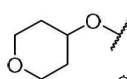
의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-O-CH_2CH_2OH$ 이고, R^{1b} 는 CN이다.

[0188]

화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이고; R^2 는 C_1-C_6 알킬; T는 CH이고; U는 N 또는 CH이고; R^4 는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 할로겐 예컨대 F이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_3 알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_3 알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 N이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 CH이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O$ -헤테로시클로알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬이고, R^{1b} 는 CN이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-O-C_1-C_3$ 하이드록실알킬이고, R^{1b} 는 CN이다. 화학식 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-O-CH_2CH_2OH$ 이고, R^{1b} 는 CN이다.

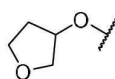
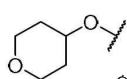
[0189]

화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로겐, $-CN$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로겐 또는 $-CN$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 할로겐이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 플루오로 또는 클로로이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-CN$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^a$, 또는 $-NR^cR^d$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-CN$ 또는 $-OR^a$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_3$ 알킬, $-O-C_1-C_3$ 할로알킬, $-O-C_1-C_3$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_3$ 아미노알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 독립적으로 $-CN$ 또는 $-NR^cR^d$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O$ -헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클로알킬은 5원 또는 6원 고리이

다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는  또는 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다.

[0190]

화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록실알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로젠, $-CN$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로젠 또는 $-CN$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 할로젠이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 플루오로 또는 클로로이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 $-CN$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, 또는 $-NR^cR^d$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 $-CN$ 또는 $-OR^a$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_3$ 알킬, $-O-C_1-C_3$ 할로알킬, $-O-C_1-C_3$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_3$ 아미노알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{1b} 는 독립적으로 $-CN$ 또는 $-NR^cR^d$ 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O$ -헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클로알킬은 5원 또는 6원 고리이

다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는  또는 이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬이다. 화학식 (If) 또는 (Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다.

[0191]

화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, n 은 0-2이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, n 은 0 또는 1이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, n 은 0이다.

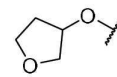
[0192]

화학식 (Ib)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 은 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 (Ib)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 은 0-2이다. 화학식 (Ib)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 은 0 또는 1이다. 화학식 (Ib)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 은 2이다. 화학식 (Ib)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 은 1이다. 화학식 (Ib)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, n' 은 0이다.

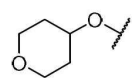
[0193]

화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록실알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠 또는 $-\text{CN}$ 이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 플루오로 또는 클로로이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 $-\text{CN}$ 이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^a$, 또는 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{OR}^a$ 이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$, $-\text{O}$ -헤테로시클로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$, $-\text{O}$ -헤테로시클로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_3$ 하이드록실알킬, 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_3$ 아미노알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는 $-\text{O}$ -헤테로시클로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는 $-\text{O}$ -헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클로알킬은 5원

또는 6원 고리이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는



또는



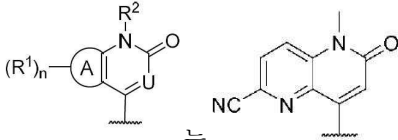
이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 하이드록실알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-\text{OR}^a$ 는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$, $-\text{O}$ -헤테로시클로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{O}$ -헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 하이드록실알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_3$ 하이드록실알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CN}$ 또는 $-\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 $-\text{CN}$ 이다.

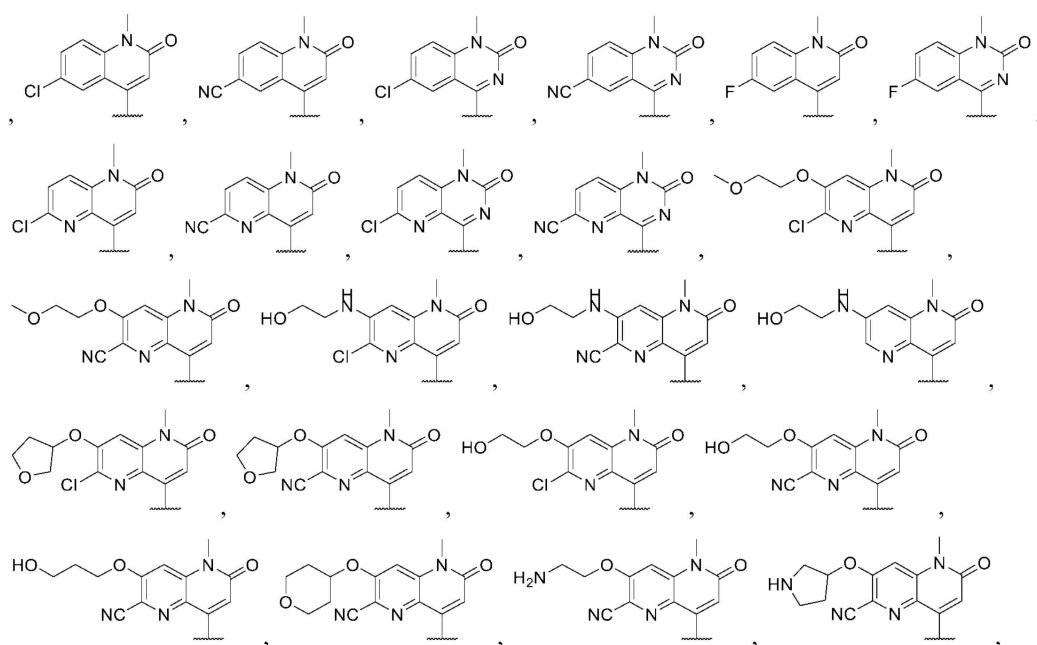
[0194]

화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸이다.

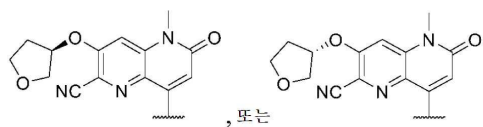
[0195] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 N이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, U는 CR^U이다.

[0196] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U는 수소, 할로젠, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U는 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U는 수소이다.

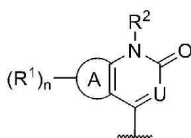
[0197] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는

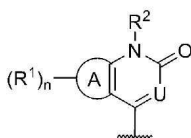


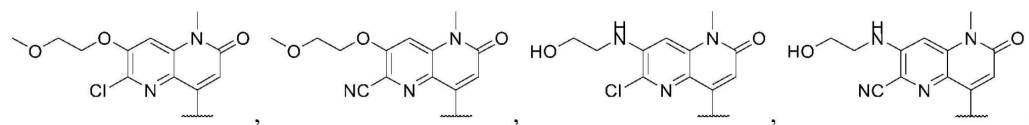
[0198]



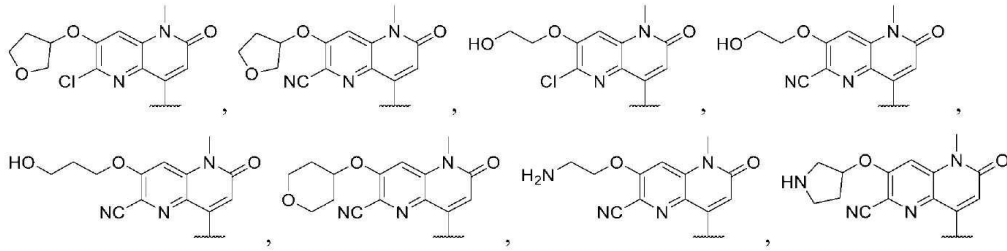
[0199] 이다.



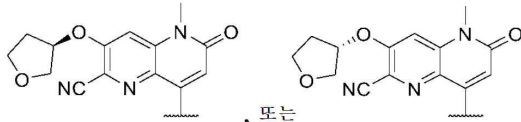
[0200] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는



[0201]

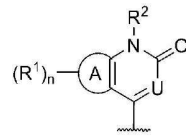


[0202]



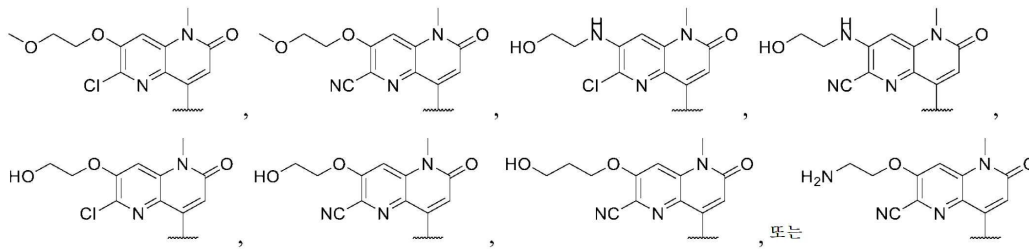
[0203]

이다.



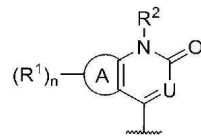
[0204]

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는



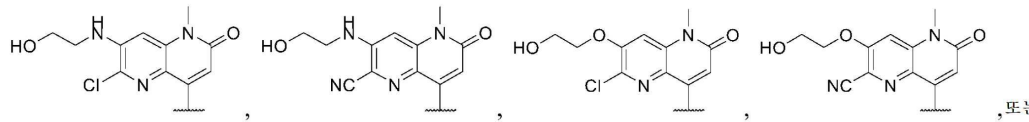
[0205]

이다.

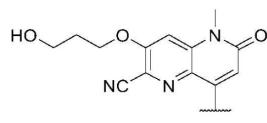


[0206]

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는

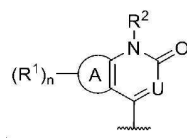


[0207]



[0208]

이다.



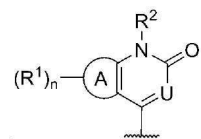
[0209]

화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는



[0210]

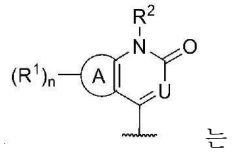
이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서,



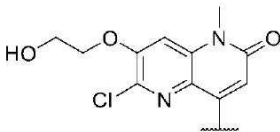
는



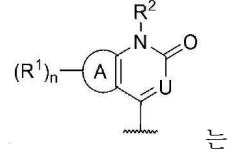
이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서,



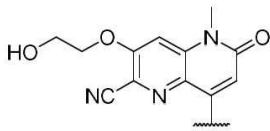
는



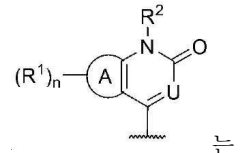
이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서,



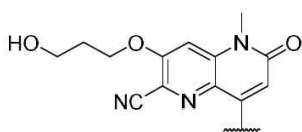
는



이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서,



는



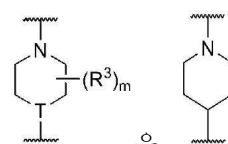
이다.

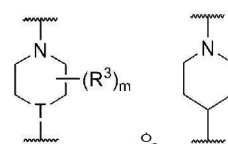
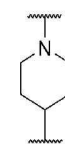
[0211] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, 동일한 또는 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성한다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, 상이한 탄소 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환된 시클로알킬을 형성한다.

[0212] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-4이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-3이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-2이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 1이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 2이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 3이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 4이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 3이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 5-8이다.

[0213] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, T는 N이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, T는 CR^T 이다.

[0214] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^T 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^T 는 수소이다.

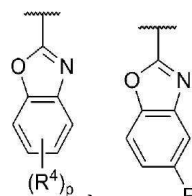


[0215] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ie)의 화합물의 일부 실시양태에서, 은  은  이다.

[0216] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$,

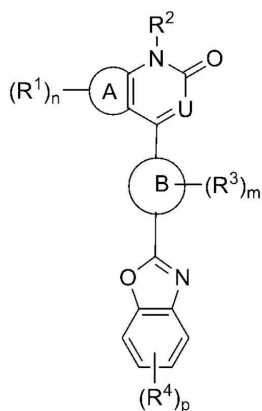
$-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 메틸이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(Ig)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 F이다.

[0217] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 0-2이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 1 또는 2이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 0이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 1이다. 화학식 (I) 또는 (Ia)-(If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 2이다.



[0218] 화학식 (I) 또는 (Ia)-(If)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 0 또는 1이다.

[0219] 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된다:



화학식 (II),

[0220]

[0221] 상기 식에서,

[0222] 고리 A는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0223] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;

[0224] n 은 0-4이고;

- [0225] R^2 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고;
- [0226] U는 N 또는 CR^U 이고;
- [0227] R^U 는 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0228] 고리 B는 비시클릭 고리이고;
- [0229] 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되거나;
- [0230] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^3 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;
- [0231] m은 0-8이고;
- [0232] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 임의로 그리고 독립적으로 하나 이상의 R로 치환되며;
- [0233] p는 0-4이고;
- [0234] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0235] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0236] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0237] 또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형

성하고;

[0238] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환되거나;

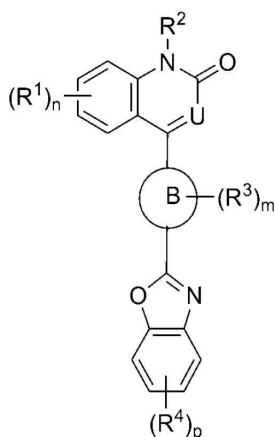
[0239] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0240] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나;

[0241] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

[0242] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 6원 헤테로아릴이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐이다.

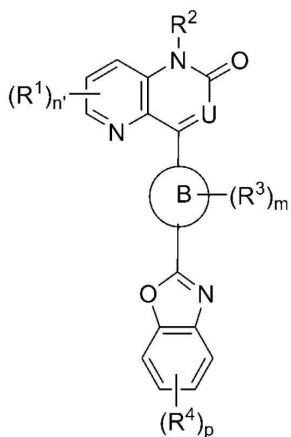
[0243] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)의것이다:



화학식 (IIa).

[0244]

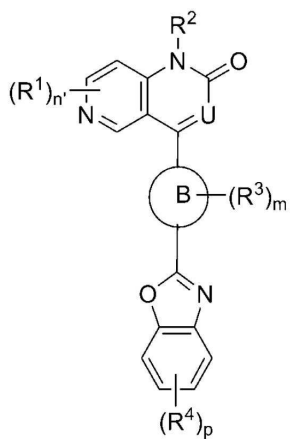
[0245] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb)의것이다:



화학식 (IIb)

[0246] ; 상기 식에서 n' 는 0-3이다.

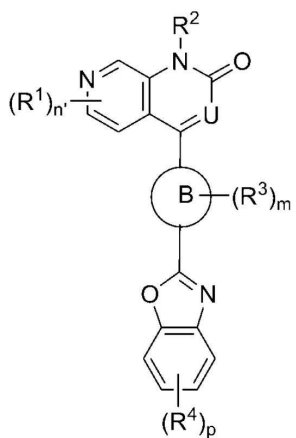
[0247] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc)의것이다:



화학식 (IIc)

[0248] ; 상기 식에서 n'는 0-3이다.

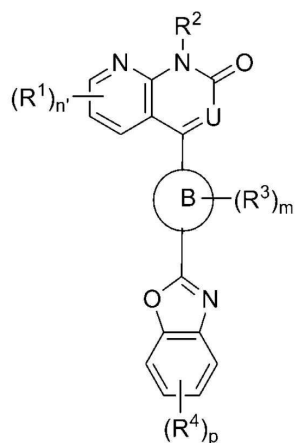
[0249] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIId)의것이다:



화학식 (IIId)

[0250] ; 상기 식에서 n'는 0-3이다.

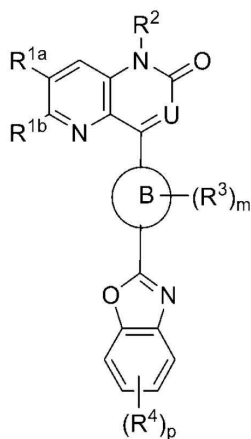
[0251] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIe)의것이다:



화학식 (IIe)

[0252] ; 상기 식에서 n'는 0-3이다.

[0253] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIf)의것이다:



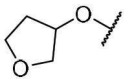
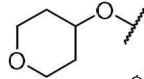
화학식 (IIf);

[0254]

[0255] 상기 식에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 R^1 으로부터 선택된다.

[0256] 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0-2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0 또는 1이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 1이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0이다. 화학식 (IIb)-(IIe)의 화합물의 일부 실시양태에서, n'는 0-2이다. 화학식 (IIb)-(IIe)의 화합물의 일부 실시양태에서, n'는 0 또는 1이다. 화학식 (IIb)-(IIe)의 화합물의 일부 실시양태에서, n'는 2이다. 화학식 (IIb)-(IIe)의 화합물의 일부 실시양태에서, n'는 1이다. 화학식 (IIb)-(IIe)의 화합물의 일부 실시양태에서, n'는 0이다.

[0257] 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, -CN, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠 또는 -CN이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 플루오로 또는 클로로이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 -CN이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^a, 또는 -NR^cR^d이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -OR^a이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 -CN 또는 -NR^cR^d이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, -OR^a는 -O-헤테로시클로알킬, -O-C₁-C₆알킬, -O-C₁-C₆할로알킬, -O-C₁-C₆하이드록시알킬, -O-C₁-C₆아미노알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, -OR^a는 -O-헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클로알킬은 5원 또는 6원 고리이다. 화학식 (II)

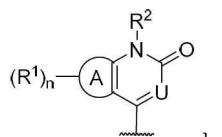
또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, -OR^a는  또는  이다. 화학식 (II) 또

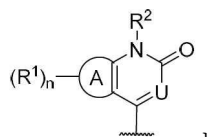
는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-OR^a$ 는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-CN$, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-O-C_1-C_6$ 할로알킬, $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬, 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O$ -헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O-C_1-C_6$ 하이드록실알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-CN$ 또는 $-O-C_1-C_6$ 아미노알킬이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R^1 은 $-CN$ 이다.

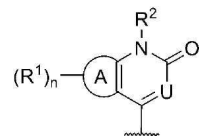
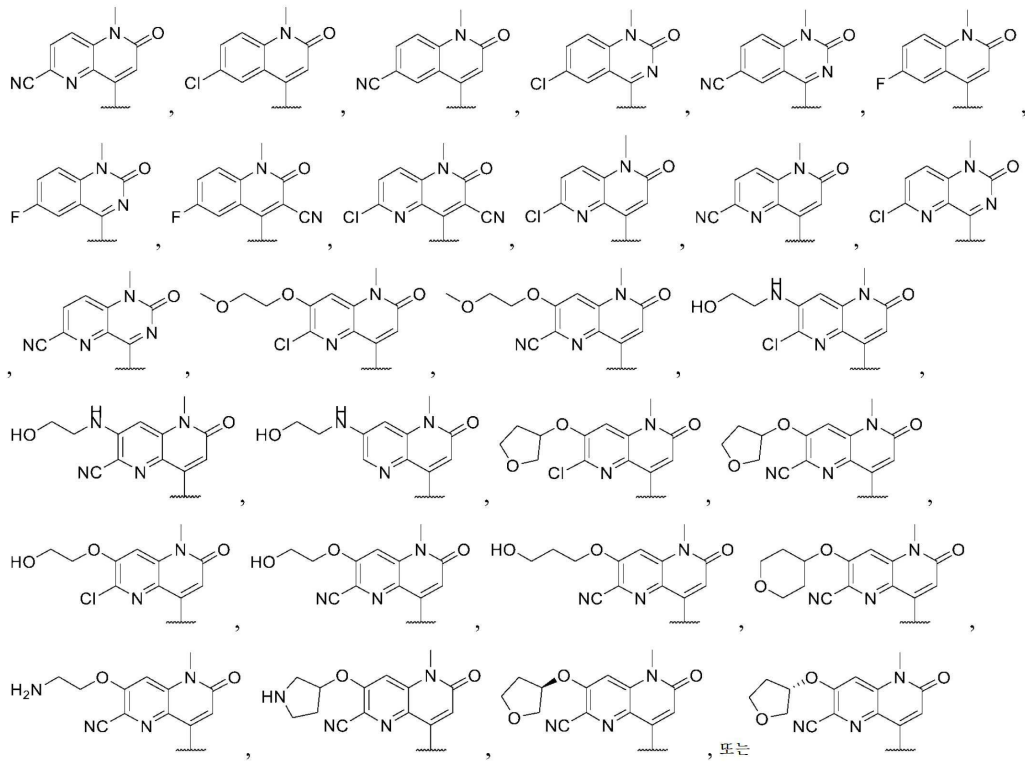
[0258] 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬이다.

[0259] 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, U 는 N 이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, U 는 CR^U 이다.

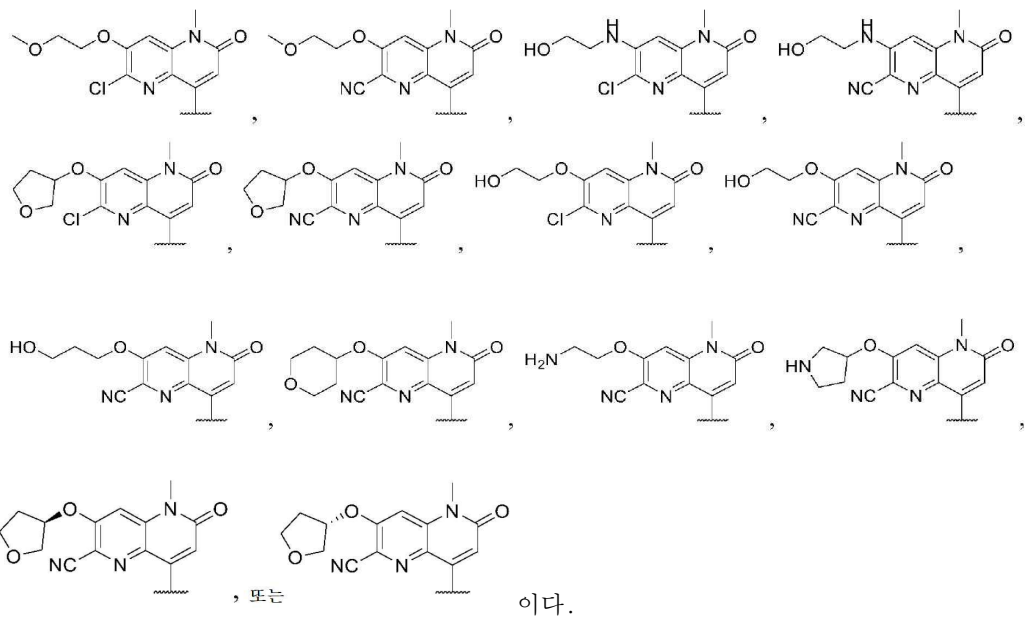
[0260] 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U 는 수소, $-CN$, 또는 $-C(=O)NR^cR^d$ 이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U 는 수소 또는 $-CN$ 이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^U 는 $-CN$ 이다.



[0261] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는

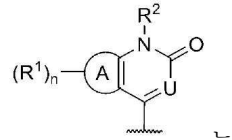


[0263] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, 는

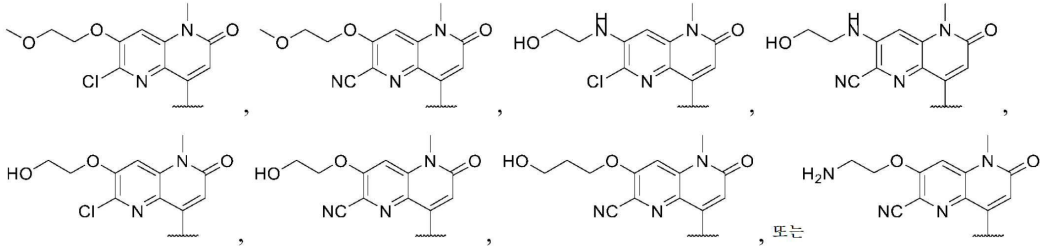


[0267]

화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,



는



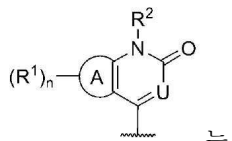
[0268]

[0269]

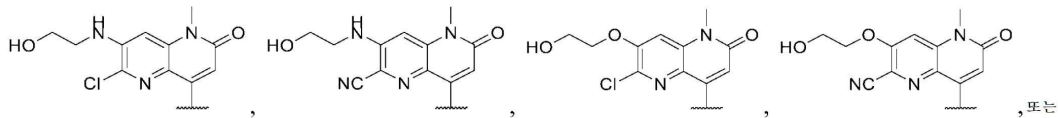
이다.

[0270]

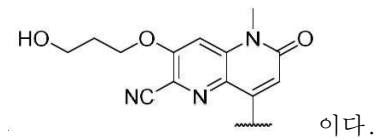
화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,



는



[0271]

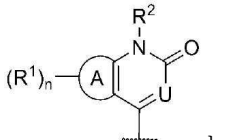


[0272]

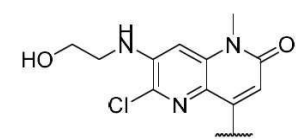
이다.

[0273]

화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,

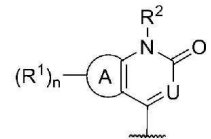


는

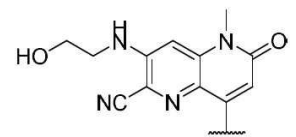


[0274]

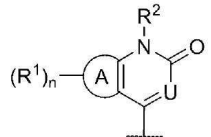
이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,



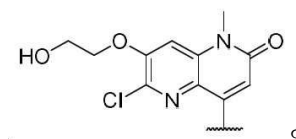
는



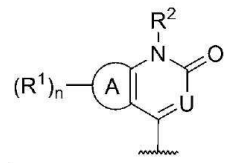
이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,



는



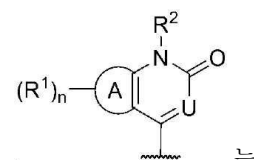
이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,



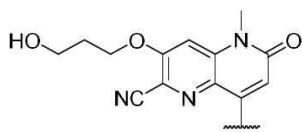
는



이다. 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서,



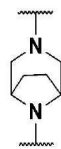
는



이다.

[0275]

화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 비시클릭 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비시클릭 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비시클릭 6원 내지 10원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 가교된 비시클릭 고리이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 또는 2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥탄이다. 화학식



(II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 이다.

[0276]

화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^3 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.

[0277]

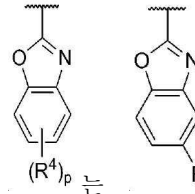
화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-4이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-3이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 1이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 3이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 4이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 5-8이다

[0278]

화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 메틸이다. 화학식

(II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 는 F이다.

[0279] 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 0-2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 1 또는 2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 2이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 1이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, p 는 0이다.



[0280] 화학식 (II) 또는 (IIa)-(IIf)의 화합물의 일부 실시양태에서, $(R^4)_p$ 는 R^4 이다.

[0281] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이다.

[0282] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 수소이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이다.

[0283] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 수소이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이다.

[0284] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R로 임의로 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0285] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 또는 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -OH, 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠이다.

[0286] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^U , R^T , R^a , R^b , R^c , 및 R^d 기 중 하나 이상은 중수소의 자연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다.

[0287] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 ^1H 는 다음의 기 R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^U , R^T , R^a , R^b , R^c , 및 R^d 중 하나 이상에서 하나 이상의 중수소로 대체된다.

[0288] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^U , R^T , R^a , R^b , R^c , 및 R^d 에서 중수소의 존재비는 독립적으로 몰 기준으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%이다.

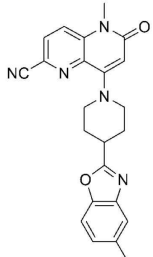
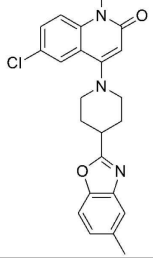
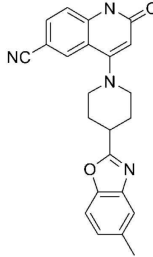
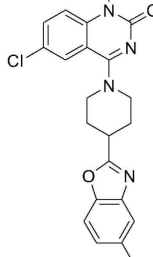
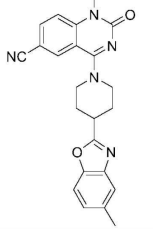
[0289] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A 또는 고리 B의 하나 이상의 ^1H 는 하나 이상의 중수소로 대체

된다.

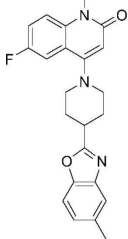
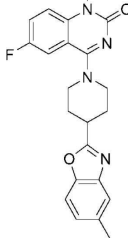
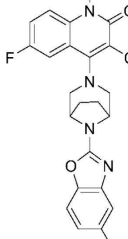
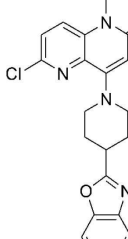
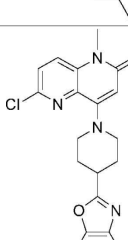
[0290] 다양한 변수에 대해 상기에 기재된 기의 임의의 조합이 본원에 고려된다. 명세서 전반에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물이 제공되도록 본 기술분야의 당업자에 의해 선택된다.

[0291] 일부 실시양태에서 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표 1의 화합물 중 하나이다.

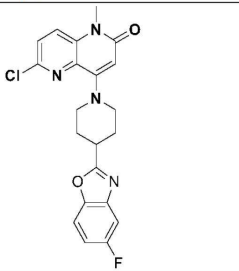
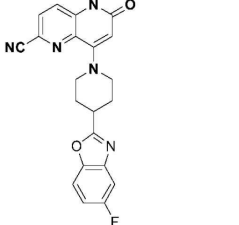
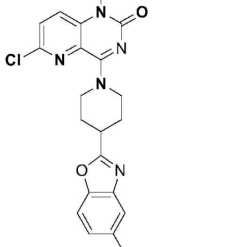
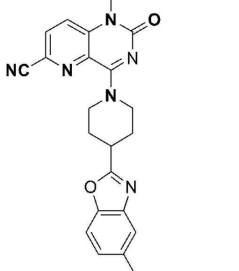
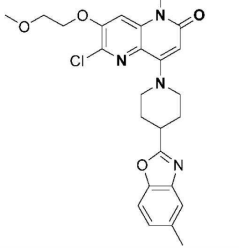
[0292] [표 1]

실시예	구조
1	
2	
3	
4	
5	

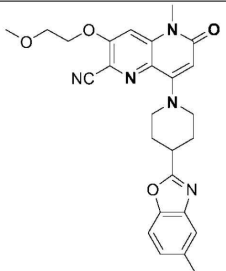
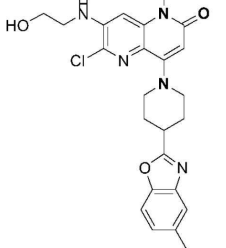
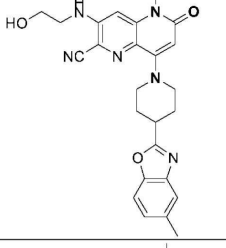
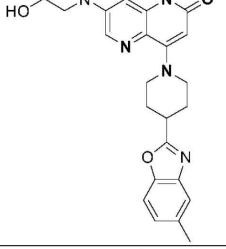
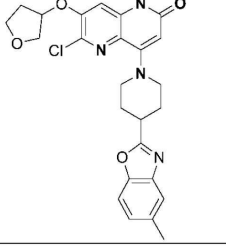
[0293]

실시예	구조
6	
7	
8	
9	
10	

[0294]

실시예	구조
11	
12	
13	
14	
15	

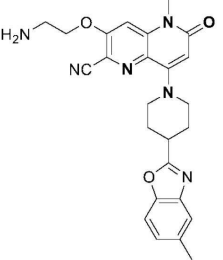
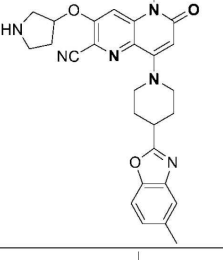
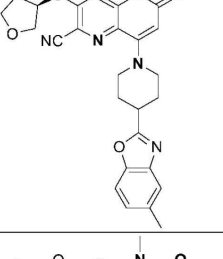
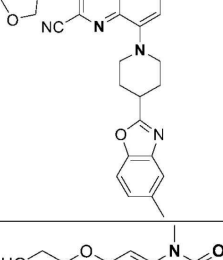
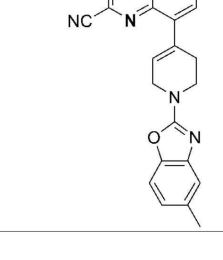
[0295]

실시예	구조
16	
17	
18	
19	
20	

[0296]

실시예	구조
21	
22	
23	
24	
25	

[0297]

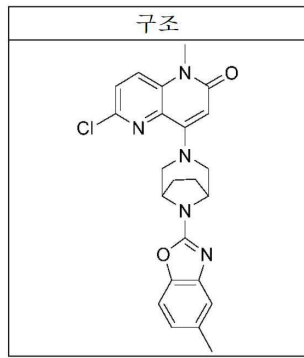
실시예	구조
26	
27	
28	
29	
30	

[0298]

[0299]

일부 실시양태에서 본원에 개시된 화합물, 또는 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표 2의 화합물 중 하나이다.

[0300] [표 2]



[0301]

[0302] 본원에 개시된 화합물의 추가의 형태

[0303] 이성질체/입체 이성질체

[0304] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 본원에 제시된 화합물은 모두 시스(cis), 트랜스(trans), 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen; E), 및 주잠멘(zusammen; Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지며, 각 중심은 R 배열, 또는 S 배열로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모두 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가적인 실시양태에서, 단일 제조 단계, 조합, 또는 상호 전환으로 생성된 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 응용분야를 위해 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물과 광학적 활성 분해제를 반응시켜 한 쌍의 부분입체 이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수함으로써 이의 개별적 입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 분리 가능한 복합체가 바람직하다. 일부 실시양태에서, 부분입체 이성질체는 구별되는 물리적 특성 (예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이들 차이점을 이용하여 분리된다. 일부 실시양태에서, 부분입체 이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도의 차이에 기반한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 이후, 라세미화를 일으키지 않을 것인 임의의 실용적인 수단에 의해 분해제와 함께 광학적으로 순수한 거울상 이성질체가 회수된다.

[0305] 동위원소 농축 화합물

[0306] 달리 언급하지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 이의 자연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 하나 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연에서 주로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 특정 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이지 않거나 관계없이 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다. 예를 들어, 수소는 ^1H (경수소), ^2H (중수소), 및 ^3H (삼중 수소)로 표시되는 3개의 자연 발생된 동위원소를 갖는다. 경수소가 자연에서 수소의 가장 풍부한 동위원소이다. 중수소를 농축시키면 생체내 반감기 및/또는 노출 증가와 같은 일부 치료적 이점을 얻을 수 있거나, 또는 약물 제거 및 대사의 생체내 경로를 조사하는 데 유용한 화합물을 제공할 수 있다.

[0307] 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 특정 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 자연에서 주로 발견되지 않는 하나 이상의 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 중수소 (^2H), 삼중 수소 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)로부터 선택되는 하나 이상의 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{131}I , 및 ^{125}I 로부터 선택되는 하나 이상의 동위원소로 인공적으로 농축된다. 일부 실시양태에서, 농축된 동위원소의 존재비는 독립적으로 몰 기준으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%이다.

- [0308] 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 ^2H 원자로 대체된 일부 또는 전부의 ^1H 원자를 갖는다.
- [0309] 중수소-함유 화합물에 대한 합성 방법은 본 기술분야에 알려져 있고, 단지 비제한적인 예로서, 미국등록특허 제 5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 절차, 및 하기 합성 방법을 포함한다. 예를 들어, 중수소로 치환된 화합물은 문헌[Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp]; 문헌[George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21]; 및 문헌[Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 것과 같은 다양한 방법을 사용하여 합성될 수 있다.
- [0310] 중수소화된 출발 물질은 용이하게 이용 가능하며, 중수소-함유 화합물의 합성을 제공하기 위해 본원에 기재된 합성 방법에 적용된다. 다수의 중수소-함유 시약 및 빌딩 블록은 화학 업체, 예컨대 Aldrich Chemical Co로부터 상업적으로 이용 가능하다.
- [0311] *약학적으로 허용 가능한 염*
- [0312] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 약학적 조성물로서 이러한 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 가지며, 이에 따라 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산 중 어느 하나와 반응하여 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 과정에서 원위치에서 제조되거나, 또는 이의 유리 형태의 정제된 화합물을 적절한 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이에 따라 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.
- [0314] 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 본원에 기재된 화합물을 미네랄, 유기산 또는 무기 염기와 반응시켜 제조되는 염을 포함하며, 이러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 비설파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부탄-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디하이드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 하이드록시벤조에이트, γ -하이드록시부티레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 만델레이트 메타포스페이트, 메탄설포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로겐포스페이트, 1-나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로설페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판설포네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 설파이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이크, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트, 및 크실렌설포네이트를 포함한다.
- [0315] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 유리 염기 형태의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산과 반응시켜 형성된 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있으며, 상기 산은 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 메타인산 등; 및 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔설포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴설포산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 묶은산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0316] 일부 실시양태에서, 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체는 약학적으로 허용 가능하지 않지만, 본원에 개시된 화합물을 얻는 데 중간체로서 유용한 염 및 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하는 데 이용된다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기재된 화합물은 적절한 염기, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 황산염과, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용 가능한 유기 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민과 반응한다. 대표적인 염은 알칼리 또는 알칼리토 염, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 등을 포함한다.
- [0318] 염기 부가염의 형성을 위해 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 또한 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소-함유기의 4차화를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 물 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4차화에 의해 얻어진다.
- [0319] **호변 이성질체**
- [0320] 일부 경우에, 화합물은 호변 이성질체로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내의 모든 가능한 호변 이성질체를 포함한다. 호변 이성질체는 단일 결합과 인접한 이중 결합의 전환이 동반되는, 수소 원자의 이동으로 인해 상호 전환이 가능한 화합물이다. 호변 이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변 이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변 이성질체 형태가 고려된다. 호변 이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 여러 요인에 좌우된다.
- [0321] **치료 방법**
- [0322] 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 DGK에 의해 조절되는(modulated) 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.
- [0323] 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 DGK α 에 의해 조절되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 질환은 암 또는 바이러스 감염이다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양(solid tumor)이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액암(hematological cancer)이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암(breast cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 결장암(colon cancer), 두경부암(head and neck cancer), 백혈병(leukemia), 간암(liver cancer), 폐암(lung cancer), 림프종(lymphoma), 흑색종(melanoma), 난소암(ovarian cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 전립선암(prostate cancer), 신장암(renal cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 또는 요로암(urinary track cancer)이다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 HIV 감염, B형 간염 바이러스 감염, C형 간염 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 거대세포 바이러스 감염(cytomegalovirus infection), 헤르페스 단순포진 바이러스 감염, 에프스타인-바 바이러스 감염(Epstein-Barr virus infection) 또는 수두 대상포진 바이러스 감염(varicella zoster virus infection)이다.
- [0326] 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 디아실글리세롤 키나아제 중 적어도 하나의 활성을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 디아실글리세롤 키나아제는 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGK α)이다. 일부 실시양태에서, 디아실글리세롤 키나아제는 디아실글리세롤 키나아제 제타 (DGK ζ)이다. 이를 필요로 하는 대상체에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGK α) 및 디아실글리세롤 키나아제 제타 (DGK ζ)로부터 선택되는 디아실글리세롤 키나아제의 적어도 하나의 활성을 조절하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 이를 필요로 하는 대상체에서 디아실글리세롤 키나아제 알파 (DGK α)의 활성을 조절하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖는다.

- [0327] **투여**
- [0328] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 포함하는 조성물은 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치유적 응용분야에서, 조성물은 질환 또는 병태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 중지시키는 데 충분한 양으로, 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에 투여된다. 이러한 용도를 위해 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우된다. 치료적 유효량은 용량 증가 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.
- [0329] 환자의 병태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의사의 재량에 따라 화합물의 투여는 지속적으로, 즉 환자의 질병이나 병태의 증상을 개선하거나 또는 그렇지 않으면 조절하거나 제한하기 위해 환자의 수명 전반을 포함하는 연장된 기간 동안 투여된다.
- [0330] 환자의 병태의 개선이 이루어진 경우, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 이후, 특정 실시양태에서, 투여량, 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상에 따라 감소된다.
- [0331] 이러한 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 신원 (예를 들어, 체중, 성별)에 따라 변화되지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어, 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 사례를 둘러싼 특정 환경에 따라 결정된다.
- [0332] 일부 실시양태에서, 성인 인간 치료에 이용되는 용량은 통상적으로 1일당 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 적절한 1일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 다수의 변수에 따라 변경되며, 변수는 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0333] **투여 경로**
- [0334] 적합한 투여 경로는 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안구, 폐, 점막, 경피, 질, 귀, 코 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사뿐만 아니라 척추강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내, 및 비강내 주사를 포함한다.
- [0335] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전신적 방식보다는 국소적으로 예를 들어 종종 데포 제제(depot preparation) 또는 서방형 제형으로 기관으로의 화합물의 직접적인 주사를 통해 투여된다. 특정 실시양태에서, 장기 지속 제형이 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 약물은 표적화 약물 전달 시스템으로, 예를 들어, 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관에 대해 표적화되고, 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 급속 방출형(rapid release) 제형의 형태로, 지속 방출형(extended release) 제형의 형태로, 또는 중간 방출형(intermediate release) 제형의 형태로 제공된다.
- [0336] **약학적 조성물/제형**
- [0337] 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 표준 약학 실무에 따라 약학적 조성물에서 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동물에 투여된다.
- [0338] 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 약학적 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 처리를 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 사용하는 종래의 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 개요는 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있고, 이는 이러한 개시내용에 대한 참조로 본원에 편입된다.

[0339] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 투과성 강화제, 습윤제, 소포제, 산화 방지제, 보존제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0340] 본원에 기재된 약학적 제형은 수성 액체 분산액, 액체, 젤(gel), 시럽, 엘릭서(elixir), 슬러리, 현탁액, 자가-유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 경구 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제형, 제어 방출 제형, 속용용 제형, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 당의정, 발포성 제형, 동결 건조 제형, 지연 방출 제형, 지속 방출 제형, 맥동성 방출 제형, 복합 미립자(multiparticulate) 제형 및 혼합형 즉시 제어 방출 제형(mixed immediate and controlled release formulation)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0341] **병용**

[0342] 추가적인 치료제와 조합하여 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 DGKalpha와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

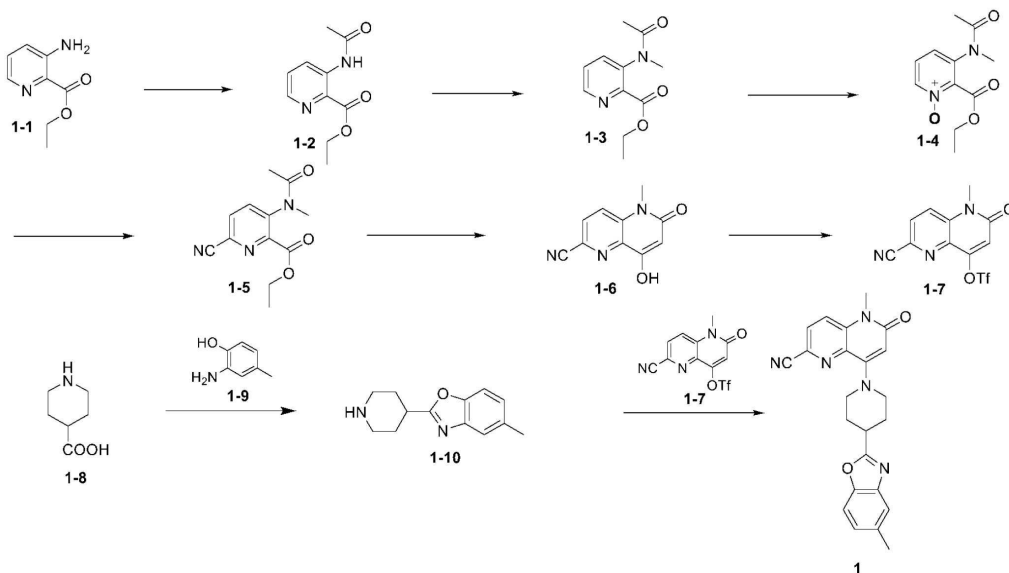
[0343] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 본원에 개시된 화합물로서 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제 및 본원에 개시된 화합물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 본원에 개시된 화합물보다 더 적은 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 본원에 개시된 화합물보다 더 많은 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 본원에 개시된 화합물의 투여 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 본원에 개시된 화합물의 투여 이후에 투여된다.

[0344] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 항암제이다. 일부 실시양태에서, 항암제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 (세포독성 T 림프구 항원 4) 항체, 항-PD-1 (프로그램화 사멸 리간드 1) 항체, 또는 항-PD-L1 (프로그램화 사멸 리간드 1) 항체이다.

[0345] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 항바이러스제이다.

[0346] **실시예**

[0347] **실시예 1: 5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐리드**



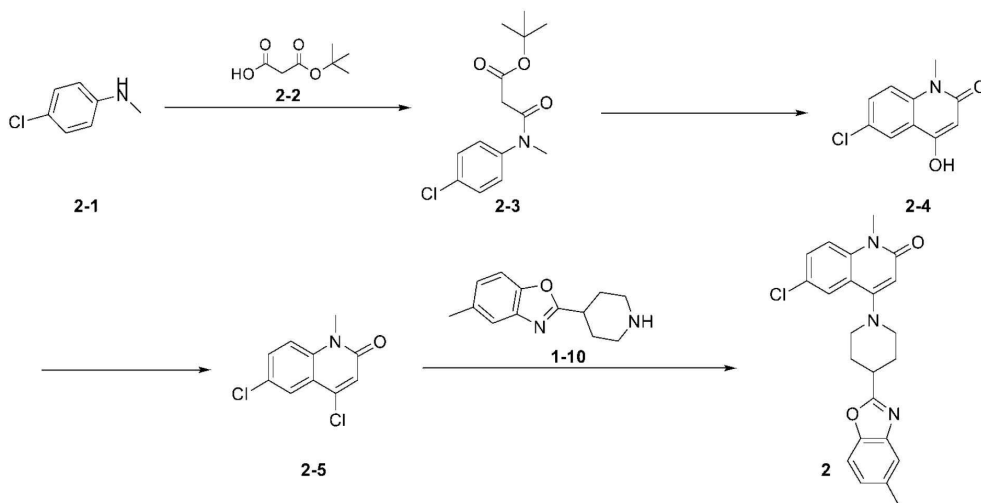
[0348]

[0349] THF (100 mL) 중의 화합물 1-1 (10 g, 60.18 mmol)의 혼합물에 실온에서 Ac_2O (55.29 g, 541.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 18시간 동안 60°C 에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 석유 에테르 (500 mL)를 첨가하였고, 현탁액을 30분 동안 20°C 에서 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크(filter cake)를 석유 에테르 (500 mL)로 린스하였다. 필터 케이크를 수집하고, 진공하에서 건조시켜 화합물 1-2를 얻었다. MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)=209.0

- [0350] DMF (200 mL) 중의 화합물 1-2 (10.7 g, 51.39 mmol) 및 탄산세슘 (25.11 g, 77.08 mmol)의 혼합물에 20℃에서 메틸 아이오다이드(methyl iodide) (10.94 g, 77.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석시키고, DCM (3×200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (2×100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 석유 에테르 (500 mL)를 첨가하고, 현탁액을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 석유 에테르 (500 mL)로 린스하였다. 필터 케이크를 수집하고, 감압하에서 건조시켜 화합물 1-3을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 223.1.
- [0351] DCM (200 mL) 중의 화합물 1-3 (4 g, 18.00 mmol)의 혼합물에 0-5℃에서 요소 과산화수소 (2.54 g, 27.0 mmol) 그 다음 트리플루오로아세트산 무수물 (5.67 g, 27.00 mmol)을 40분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물은 트리플루오로아세트산 무수물 첨가 동안 고화되었다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % NaHCO₃ 용액 (100 mL)로 켄칭시키고, DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (2×100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 1-4를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 239.1.
- [0352] DCM (150 mL) 중의 화합물 1-4 (1.8 g, 7.56 mmol)의 혼합물에 20℃에서 트리메틸실릴 시아나이드 (1.23 g, 11.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였고, -10℃로 냉각시켰다. 그 다음, 벤조일 클로라이드 (1.59 g, 11.33 mmol)를 15분에 걸쳐 10 mL 첨가 깔때기를 통해 첨가하고, 그 다음 10 mL 첨가 깔때기를 통해 20분에 걸쳐 서서히 TEA (1.15 g, 11.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% NaHCO₃ 용액 (100 mL)로 켄칭시키고, DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (2×100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-5를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 248.1.
- [0353] 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중의 화합물 1-5 (1.6 g, 6.47 mmol)의 혼합물에 N₂하에서 10분에 걸쳐 -78℃에서 KHMDs (7.76 mL, 7.76 mmol, 1 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 20℃로 서서히 가온시키고, 이후 추가 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응을 포화 중탄산나트륨 용액 (70 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×100 mL)로 세척하였다. 수성층을 수집하고, 1.5 N HCl을 사용하여 산성화시켜 pH를 ~3.0으로 조절하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였고, 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 화합물 1-6을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 202.1.
- [0354] DMF (50 mL) 중의 화합물 1-6 (920 mg, 4.57 mmol)의 용액에 Et₃N (1388 mg, 5.49 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-*N*-페닐-*N*-((트리플루오로메틸)설폰닐)메탄설폰아미드 (1.96 g, 5.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 18시간 동안 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (30 mL×3)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1-7을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.2.
- [0355] 화합물 1-8 (5 g, 38.71 mmol) 및 화합물 1-9 (5.01 g, 40.65 mmol)의 혼합물에 PPA (25 g, 73.98 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 180℃에서 교반하였다. 20℃로 냉각시킨 후, 반응을 물로 켄칭시켰다. 혼합물을 50% 수산화칼륨 수용액을 사용하여 pH=12로 조정하였고, 이후 메틸렌 클로라이드 (2×200 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 증발시켜 화합물 1-10을 수득하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 217.0.
- [0356] DMSO (10 mL) 중의 화합물 1-7 (80 mg, 0.230 mmol)의 용액에 화합물 1-10 (59.56 mg, 0.275 mmol) 및 에틸디이소프로필아민 (0.190 mL, 1.148 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 실시예 1을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 400.2.
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m,

2H).

[0357] 실시예 2: 6-클로로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온



[0358]

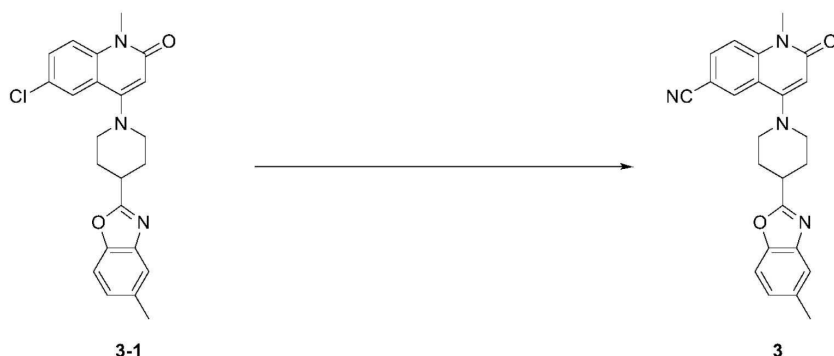
[0359] DCM (200 mL) 중의 화합물 2-1 (5 g, 35.31 mmol)의 용액에 0℃에서 화합물 2-2 (5.77 g, 36.02 mmol)을 첨가하였고, 이후 EDCI (6.90 g, 36.02 mmol)을 여러 배치(batch)로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M NaOH (50 mL×3)로 세척하고, 이후 1 M HCl (50 mL×3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 2-3을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z (M-56+H)⁺ = 228.1.

[0360] 메탄설폰산 (50 mL) 중의 화합물 2-3 (10 g, 32.72 mmol)의 용액에 오산화인 (6.97 g, 49.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 그리고 110℃에서 추가 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 빙수 (150 mL)에 부었다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였고, 이후 여과시켰다. 필터 케이크를 감압하에서 건조시켜 화합물 2-4를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+CH₃CN+H)⁺ = 251.1.

[0361] POCl₃ (30 mL) 중의 화합물 2-4 (2 g, 9.14 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 빙수 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 pH=8.0으로 조절하였고, DCM (100 mL×3)을 사용하여 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 2-5를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.1

[0362] DMSO (4 mL) 중의 화합물 2-5 (100 mg, 0.438 mmol) 및 화합물 1-10 (142.25 mg, 0.658 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.362 mL, 2.192 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 130℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (2×15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (3×30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 2를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 408.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H).

[0363] 실시예 3: 1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-카르보닐릴



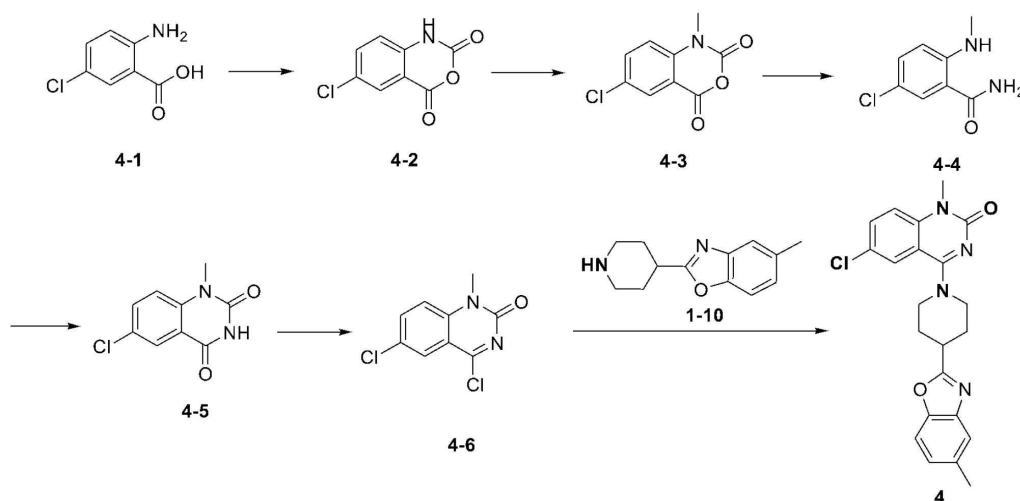
[0364]

[0365]

DMA (1 mL) 중의 화합물 3-1 (실시예 2) (30 mg, 0.057 mmol)의 혼합물에 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (13.44 mg, 0.114 mmol), Zn (3.74 mg, 0.057 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.48 mg, 0.011 mmol), $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (2.10 mg, 0.011 mmol) 및 DPPF (6.35 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로파하에서 1시간 동안 150℃에서 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL)로 희석시키고, 여과시키고, 이후 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 3을 얻었다. MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 399.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 – 2.10 (m, 5H).

[0366]

실시예 4: 6-클로로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2(1H)-온



[0367]

[0368]

디옥산 (100 mL) 중의 화합물 4-1 (10 g, 58.28 mmol)의 혼합물에 트리클로로메틸 클로로메타노에이트 (86.47 g, 437.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 감압하에서 건조시켜 화합물 4-2를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[0369]

DMF (100 mL) 중의 화합물 4-2 (10 g, 50.62 mmol)의 혼합물에 Na_2CO_3 (6.44 g, 60.74 mmol) 및 CH_3I (5 mL, 75.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 12시간 동안 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL)로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 감압하에서 건조시켜 화합물 4-3을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H).

[0370]

THF (10 mL) 중의 화합물 4-3 (1500 mg, 7.09 mmol)의 혼합물에 수산화암모늄 (0.546 mL, 14.178 mmol)을 첨가

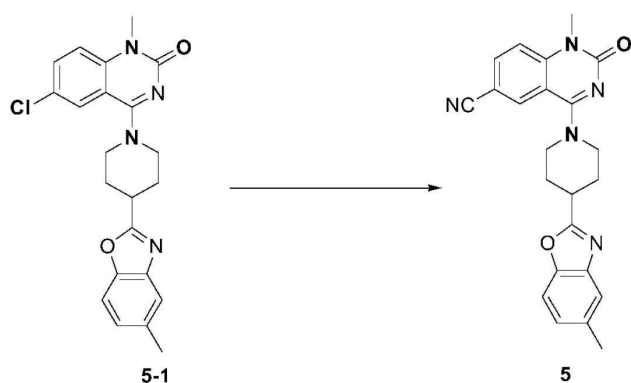
하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA (30 ml)로 희석시켰다. 유기층을 물 (30 mL) 및 포화 염수 (2×30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 4-4를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 185.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

[0371] DMF (15 mL) 중의 화합물 4-4 (1000 mg, 5.417 mmol)의 혼합물에 N₂하에서 0℃에서 NaH (1083.31 mg, 27.08 mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂하에서 1시간 동안 0℃-20℃에서 교반하였다. CDI (1317.44 mg, 8.125 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 DCM (15 ml)로 희석시키고, 1 M HCl을 사용하여 pH=4-5로 조절하였고, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 H₂O (20 mL)로 세척하고, 감압하에서 건조시켜 화합물 4-5를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H).

[0372] 톨루엔 (5 mL) 중의 화합물 4-5 (100 mg, 0.475 mmol)의 혼합물에 POCl₃ (0.221 mL, 2.374 mmol) 및 DIEA (0.392 mL, 2.374 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 화합물 4-6을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.9.

[0373] 디옥산 (5 mL) 중의 화합물 4-6 (100 mg, 0.437 mmol) 및 화합물 1-10의 혼합물에 DIEA (0.072 mL, 0.437 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 2시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 실시예 4를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 409.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.2Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H).

[0374] 실시예 5: 1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴나졸린-6-카르보니트릴

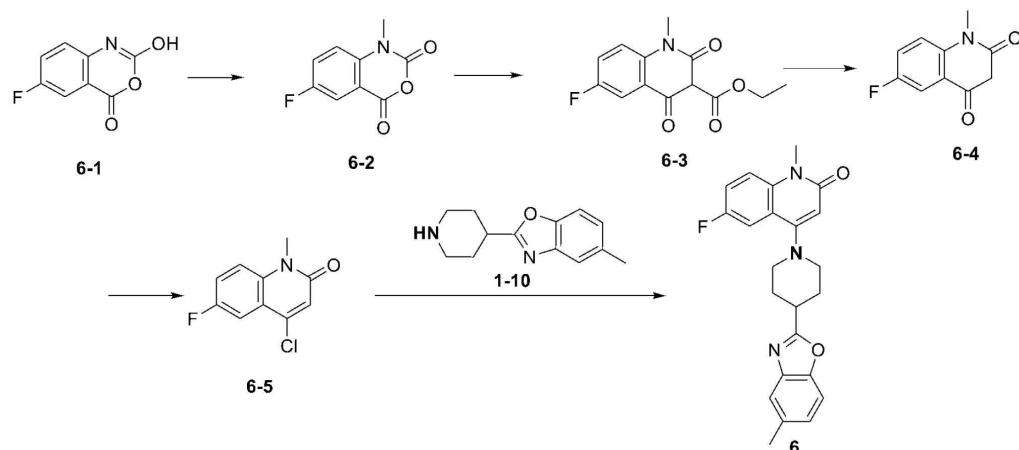


[0375]

[0376] DMF (5 mL) 중의 화합물 5-1 (실시예 4) (100 mg, 0.245 mmol) 및 Zn (15.99 mg, 0.245 mmol)의 혼합물에 아연 비스(아세테이트) (4.49 mg, 0.024 mmol), Zn(CN)₂ (57.43 mg, 0.489 mmol), DPPF (40.82 mg, 0.049 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (22.40 mg, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로파하에서 1시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 HPLC (유량 20ml/min; 이동상: 0.1% FA 용액, 아세토니트릴; 구배: 43%-53% 아세토니트릴 컬럼: C18)에 의해 정제하여 실시예 5를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 400.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27

(s, 2H).

[0377] 실시예 6: 6-플루오로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온



[0378]

[0379] DMF (20 mL) 중의 화합물 6-1 (3 g, 16.56 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (6.867 g, 49.69 mmol) 및 MeI (3.53 g, 24.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O (50 mL)로 켄칭시켰고, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 H_2O (20 mL)로 세척하고, 감압하에서 건조시켜 화합물 6-2를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.41 (m, 1H), 3.47 (s, 3H).

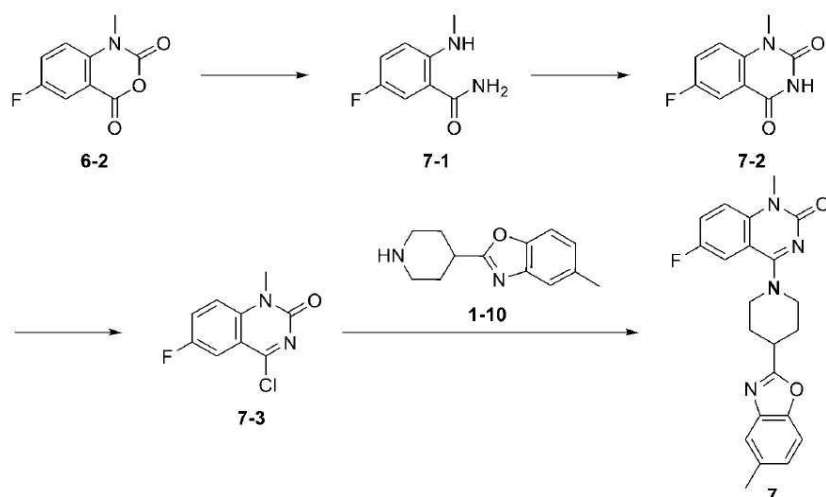
[0380] NMP (10 mL) 중의 화합물 6-2 (500 mg, 2.562 mmol)의 혼합물에 디에틸 말로네이트 (451.41 mg, 2.818 mmol) 및 NaH (122.98 mg, 3.075 mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 PE/EtOAc (150 mL/30 mL)로 희석시키고, 염수 (3×150 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 6-3을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M-H) $^+$ = 264.0

[0381] 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (2 mL) 중의 화합물 6-3 (286 mg, 1.078 mmol)의 혼합물에 NaOH (431.31 mg, 10.783 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 16시간 동안 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 HCl 수용액 (1 M)을 사용하여 pH=4-5로 조절하였고, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 H_2O (20 mL)로 린스하고, 감압하에 건조시켜 화합물 6-4를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 194.0

[0382] $POCl_3$ (4 mL) 중의 화합물 6-4 (193 mg, 0.999 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 90℃에서 교반하였다. 잔류물을 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH=7-8로 조절하였고, DCM (150 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (3×150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 6-5를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 211.9

[0383] IPA (10 mL) 중의 화합물 6-5 (146 mg, 0.69 mmol)의 혼합물에 화합물 1-10 (149.23mg, 0.69 mmol) 및 DIEA (445.86 mg, 3.45mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 6을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ = 392.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 - 7.39 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.05 (m, 4H).

[0384] 실시예 7: 6-플루오로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2(1H)-온



[0385]

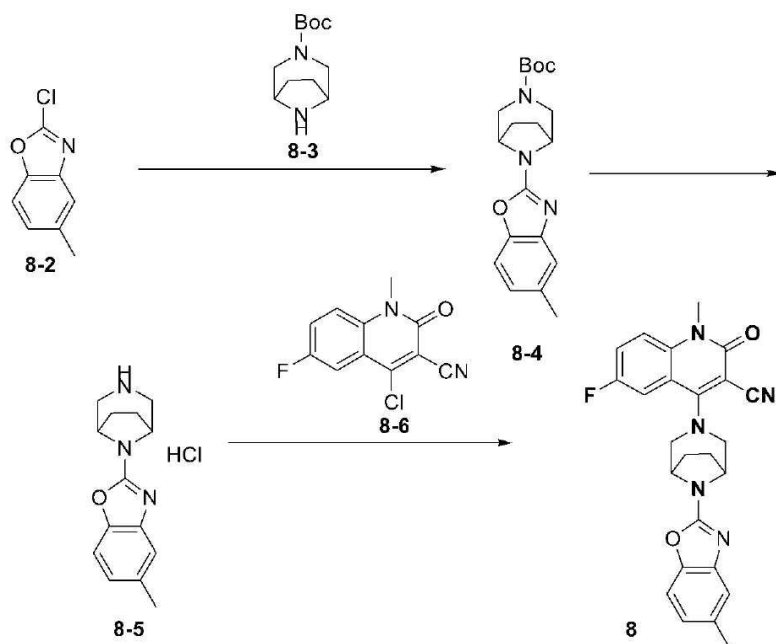
[0386] THF (7 mL) 중의 화합물 6-2 (600 mg, 3.08 mmol)의 혼합물에 수산화암모늄 (3.5 mL, 25.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 15℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. MeOH 중의 HCl (4 M)의 용액을 잔류물에 첨가하였고, 혼합물을 16시간 동안 15℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 NaHCO₃ 수용액을 사용하여 pH=8-9로 조절하였고, DCM (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (3 × 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 7-1을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 169.0

[0387] THF (5 mL) 중의 화합물 7-1 (440 mg, 2.62 mmol)의 혼합물에 NaH (313.92 mg, 13.08 mmol, 광유 중 60%) 및 CDI (636.28 mg, 3.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 3시간 동안 15℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 (30 mL)로 켄칭시켰고, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 DCM (30 mL)로 린스하고, 감압하에서 건조시켜 화합물 7-2를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 195.0.

[0388] 톨루엔 (5 mL) 중의 화합물 7-2 (356 mg, 1.83 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.52 mL, 9.17 mmol) 및 POCl₃ (0.85 mL, 9.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 3시간 동안 110℃에서 교반하였다. 잔류물을 NaHCO₃ 수용액을 사용하여 pH=7-8로 조절하였고, DCM (30 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (3×30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 7-3을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 212.9.

[0389] IPA (5 mL) 중의 화합물 7-3 (200 mg, 0.94 mmol)의 혼합물에 화합물 1-10 (122.07mg, 0.56 mmol) 및 DIEA (607.92 mg, 4.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 7을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 393.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H).

[0390] 실시예 8: 6-플루오로-1-메틸-4-((1R,5S)-8-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르보니트릴



[0391]

[0392]

DMSO (30 mL) 중의 화합물 8-2 (500 mg, 2.596 mmol)의 혼합물에 DIEA (2.145 mL, 12.97 mmol) 및 화합물 8-3 (551.02 mg, 2.596 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)에 부었고, DCM (3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 조물질을 얻었고, 이를 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1을 사용하여 용출되는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 8-4를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 344.2.

[0393]

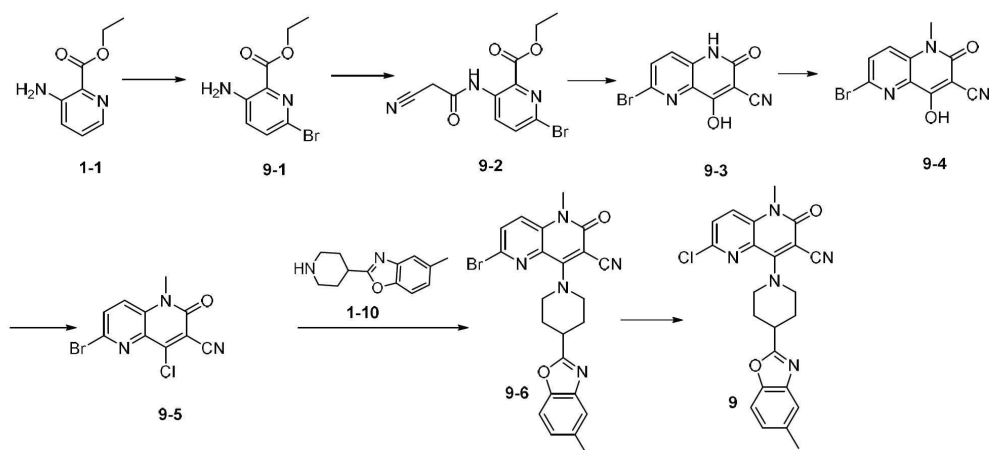
HCl/디옥산 (50 mL, 4 M) 중의 화합물 8-4 (900 mg, 2.530 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 화합물 8-5를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 244.1.

[0394]

DMSO (20 mL) 중의 화합물 8-6 (150 mg, 0.628 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.037 mL, 6.276 mmol) 및 화합물 8-5 (240.15 mg, 0.816 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 130℃에서 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)에 부었고, DCM (3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 조물질을 얻었고, 이를 분취-HPLC로 정제하여 실시예 8을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 444.4. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 2H), 3.97 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 5H), 2.37 - 2.25 (m, 2H).

[0395]

실시예 9: 6-클로로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



[0396]

[0397]

ACN (120 mL) 중의 화합물 1-1 (10 g, 60.18 mmol) 및 NBS (10.82 g, 60.78 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 20 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석시켰고, 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 9-1을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 245.

[0398]

DMF (100 mL) 중의 화합물 9-1 (12.065 g, 49.23 mmol)의 혼합물에 2-시아노아세트산 (5.86 g, 68.92 mmol), DIEA (24.476 mL, 148.10 mmol) 및 T₃P (EA 중 50%, 62.9 g, 197.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석시켰고, 염수 (3×300 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 9-2를 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 313.

[0399]

THF (100 mL) 중의 화합물 9-2 (3.8 g, 12.17 mmol)의 혼합물에 N₂하에서 -78°C에서 KHMDs (14.2 mL, 14.19 mmol, 1 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C로 가온시키고, N₂하에서 1.5시간 동안 20°C에서 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂SO₄ 용액 (14 mL)로 킨칭시켰다. 혼합물을 여과시키고, 여과물을 감압하에서 농축시켜 화합물 9-3을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

[0400]

DMF (20 mL) 중의 화합물 9-3 (1000 mg, 3.76 mmol)의 혼합물에 0°C에서 NaH (601.39 mg, 15.03 mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였고, 이후 혼합물을 N₂하에서 0.5시간 동안 0°C에서 교반하였다. CH₃I (0.936 mL, 15.03 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 N₂하에서 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석시키고, 1 M HCl 용액을 사용하여 pH=3로 조절하였고, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 H₂O (20 mL)로 린스하였다. 필터 케이크를 수집하고, 감압하에서 건조시켜 화합물 9-4를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 279.9.

[0401]

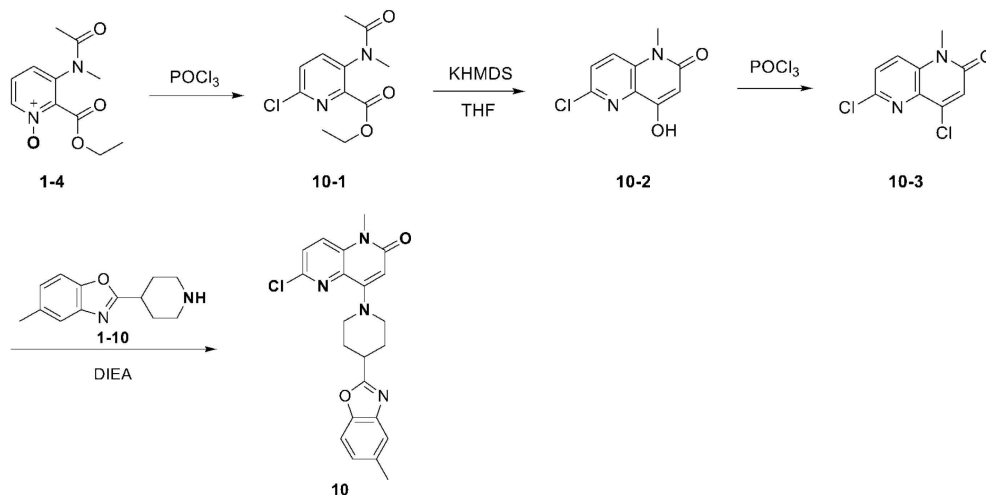
POCl₃ (10 mL) 중의 화합물 9-4 (500 mg, 1.79 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.770 mL, 10.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂하에서 4시간 동안 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 9-4를 수득하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 299.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (dd, *J* = 47.4, 9.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 37.2, 9.0 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

[0402]

IPA (5 mL) 중의 화합물 9-5 (100 mg, 0.335 mmol) 및 화합물 1-10 (21.54 mg, 0.087 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.332 mL, 2.010 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 킨칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 9-6을 얻었다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 478.2.

[0403] HCl/디옥산 (5 mL, 4 M) 중의 화합물 9-6 (50 mg, 0.108 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 85℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 실시예 9를 얻었다. MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 434.1. ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 4H).

[0404] 실시예 10: 6-클로로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0405]

[0406] POCl₃ (15 mL) 중의 1-4 (2.0 g, 8.40 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 65℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH=8.0으로 조절하였다. 혼합물을 DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 10-1을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [$M+H$]⁺ = 257.2.

[0407]

THF (100 mL) 중의 KHMDS (THF 중 1M) (6.68 mL, 6.68 mmol)의 용액에 -78℃에서 THF (10 mL) 중의 10-1 (1.4 g, 4.45 mmol)의 용액을 N₂하에서 적하하였다. 첨가 이후, 혼합물을 15℃까지 서서히 가온시켰고, 2시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH=6.0으로 조절하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 10-2를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [$M+H$]⁺ = 211.2.

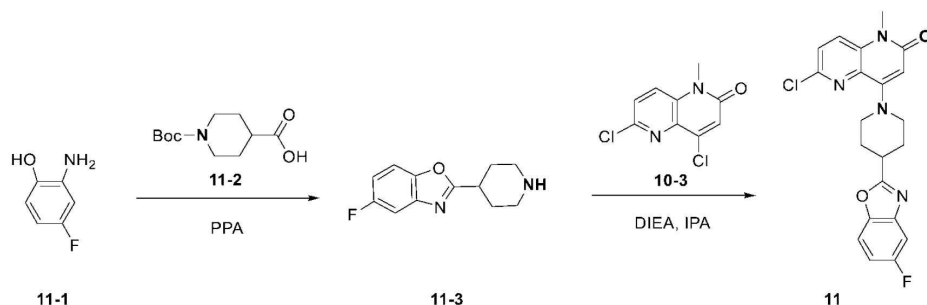
[0408]

POCl₃ (20 mL) 중의 10-2 (680 mg, 2.50 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (50 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH=8.0으로 조절하였다. 혼합물을 DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 10-3을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [$M+H$]⁺ = 229.1.

[0409]

이소프로필 알코올 (3 mL) 중의 10-3 (40 mg, 0.18 mmol), 1-10 (41.6 mg, 0.19 mmol) 및 DIEA (0.14 mL, 0.87 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰고, 생성된 잔류물을 분취-HPLC 분리기에 의해 정제하여 실시예 10을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [$M+H$]⁺ = 409.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.44 - 3.07 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H).

[0410] 실시예 11: 6-클로로-4-(4-(5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

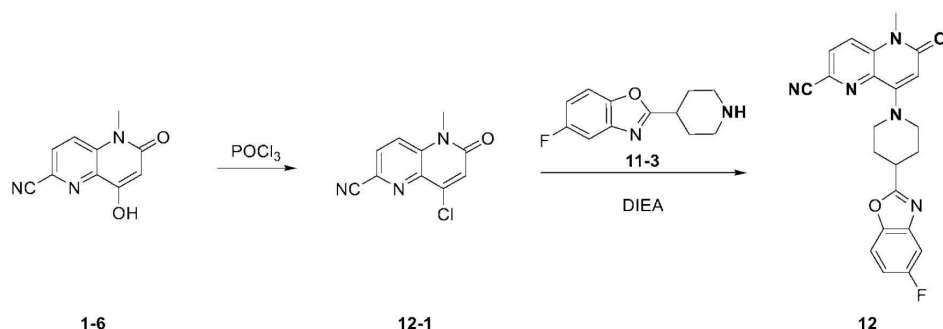


[0411]

[0412] 폴리인산 (100 mL) 중의 11-2 (9.0 g, 39.25 mmol)의 혼합물에 11-1 (4.99 g, 39.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 200℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (200 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 NaOH 수용액 (50% w/w)으로 염기성화시켰고, 침전물이 형성되었다. 여과에 의해 침전물을 수집하였고, 필터 케이크를 물로 린스하고, 감압하에서 건조시켜 11-3을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 221.0$.

[0413] 이소프로필 알코올 (3 mL) 중의 10-3 (50 mg, 0.22 mmol), 11-3 (57.7 mg, 0.26 mmol) 및 DIEA (0.18 mL, 1.09 mmol)의 혼합물에 36시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰고, 생성된 잔류물을 분취-HPLC 분리기에 의해 정제하여 실시예 11을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 413.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.12 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H).

[0414] 실시예 12: 8-(4-(5-플루오로벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

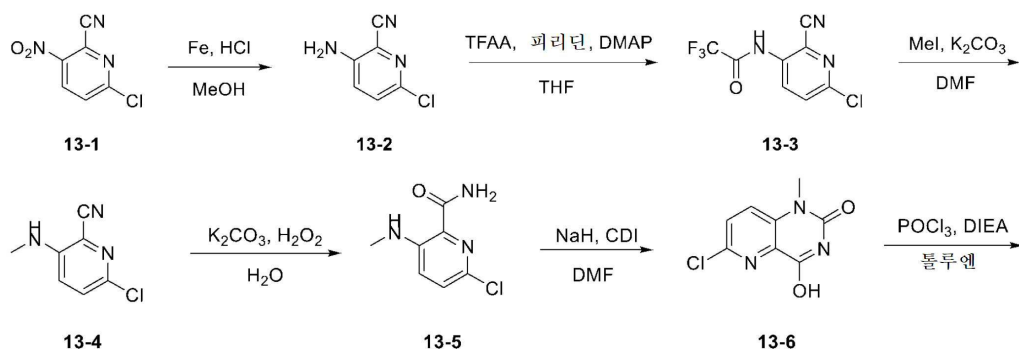


[0415]

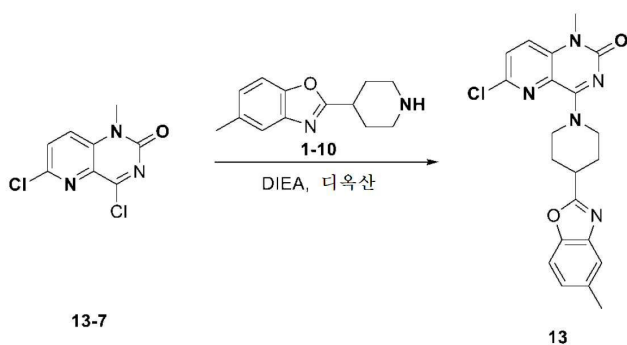
[0416] POCl₃ (10 mL) 중의 1-6 (900 mg, 4.47 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 85℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL)로 켄칭시켰고, DCM (3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 12-1을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 220.1$

[0417] DMSO (10 mL) 중의 12-1 (100 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 11-3 (239 mg, 0.90 mmol) 및 DIEA (0.75 mL, 4.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 130℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물에 MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 수집하고, 건조시켜 실시예 12를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 404.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H).

[0418] 실시예 13: 6-클로로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



[0419]



[0420]

[0421] MeOH (60 mL) 및 HCl (25 mL, 37% w/w) 중의 13-1 (5.0 g, 27.2 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Fe (1.07 g, 19.1 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 80℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 DCM (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 DCM (100 mL × 2)로 세척하였다. 조합된 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 13-2를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0422] THF (50 mL) 중의 13-2 (3.3 g, 21.5 mmol)의 현탁액에 DMAP (1.31 g, 10.75 mmol), 피리딘 (6.84 mL, 86 mmol) 및 TFAA (5.50 mL, 43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과물을 감압하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (80 mL)에 용해시키고, 혼합물을 물 (80 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 13-3을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접적으로 사용하였다.

[0423] DMF (15 mL) 중의 13-3 (2.5 g, 10.0 mmol)의 용액에 MeI (2.63 g, 18.5 mmol) 및 K₂CO₃ (4.15 g, 30.1 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 20℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 13-4를 수득하였다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 168.2.

[0424] DMSO (20 mL) 및 H₂O (5.0 mL) 중의 13-4 (1.4 g, 8.35 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.31 g, 16.71 mmol) 및 H₂O₂ (1.89 g, 16.71 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 20℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 희석시켰고, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 감압하에서 건조시켜 13-5를 얻었다.

[0425] DMF (5 mL) 중의 13-5 (580 mg, 3.13 mmol)의 용액에 N₂하에서 0℃에서 NaH (375 mg, 9.37 mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, DMF (3 mL) 중의 CDI (760.04 mg, 4.687 mmol)의 용액을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가온될 수 있게 하였고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물이 형성되었고, 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 물로 세척하였고, 감압하에서 건조시켜 13-6을 수득하였고, 이는 LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 212.0로 확인되었다.

[0426] 무수 톨루엔 (8 mL) 중의 13-6 (200 mg, 0.95 mmol)의 현탁액에 실온에서 POCl₃ (0.44 mL, 4.73 mmol) 및 DIEA

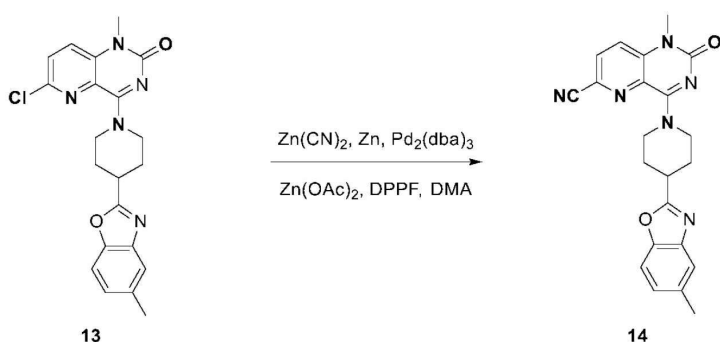
(0.78 mL, 4.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂하에서 2시간 동안 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 13-7을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 직접적으로 사용하였다.

[0427]

CH₃CN (5 mL) 중의 13-7 (100 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 1-10 (188 mg, 0.87 mmol) 및 DIEA (0.72 mL, 4.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC 분리기에 의해 정제하여 실시예 13을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 410.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H).

[0428]

실시예 14: 1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



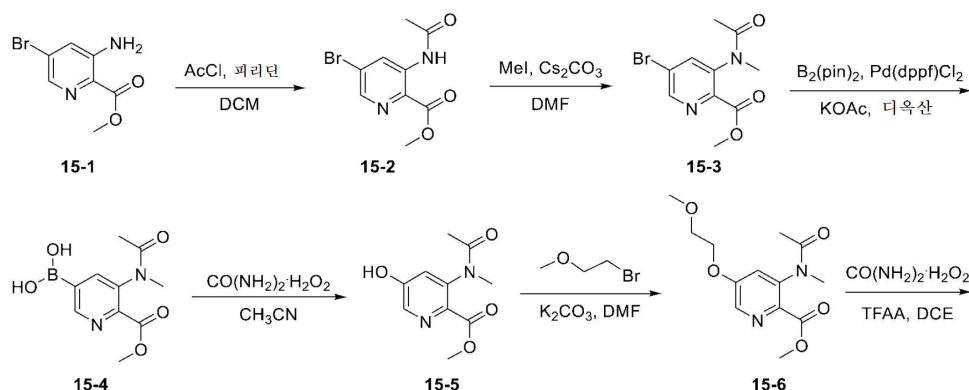
[0429]

[0430]

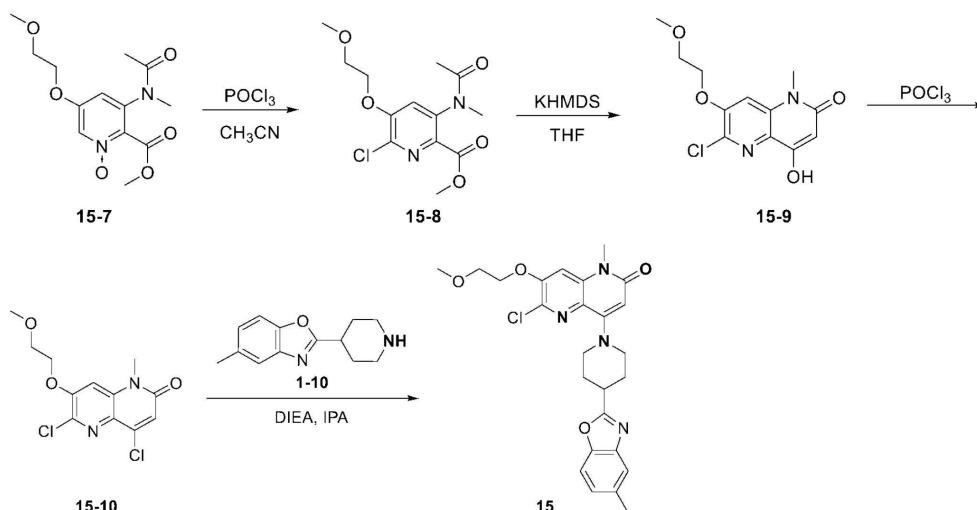
DMA (2 mL) 중의 화합물 13 (50 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 Zn (8.0 mg, 0.12 mmol), Zn(OAc)₂ (2.7 mg, 0.012 mmol), Zn(CN)₂ (28.7 mg, 0.24 mmol), DPPF (13.8 mg, 0.024 mmol) 및 Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (11.2 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파하에서 1시간 동안 150℃에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드 (celite pad)를 통해 여과시켰고, 여과물을 분취-HPLC 분리기에 의해 정제하여 실시예 14를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 401.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75-3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H).

[0431]

실시예 15: 6-클로로-7-(2-메톡시에톡시)-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0432]



[0433]

[0434]

DCM (300 mL) 중의 15-1 (10.0 g, 43.28 mmol)의 혼합물에 피리딘 (10.45 mL, 129.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰고, AcCl (4.62 mL, 64.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 18시간 동안 15℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 15-2를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272.9$.

[0435]

DMF (150 mL) 중의 15-2 (11.0 g, 40.26 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (26.23 g, 80.52 mmol) 및 MeI (8.57 g, 60.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 조합된 유기층을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 15-3을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.1$.

[0436]

디옥산 (150 mL) 중의 15-3 (3.2 g, 10.59 mmol)의 혼합물에 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (4.03 g, 15.88 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.55 g, 2.12 mmol), KOAc (3.12 g, 31.77 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 3시간 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 15-4를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252.5$.

[0437]

CH_3CN (300 mL) 중의 15-4 (3.0 g, 11.31 mmol)의 혼합물에 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (2.13 g, 22.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 15-5를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225.0$.

[0438]

DMF (20 mL) 중의 15-5 (830 mg, 3.30 mmol)의 용액에 1-브로모-2-메톡시에탄 (1.37 g, 9.89 mmol) 및 K_2CO_3 (2.73 g, 19.78 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 18시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 부었고, DCM (3×30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 15-6을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283.0$.

[0439]

DCE (50 mL) 중의 15-6 (500 mg, 1.77 mmol)의 용액에 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (1.58 g, 16.83 mmol) 및 TFAA (3.53 g, 16.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 pH=8.0으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 15-7을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.0$.

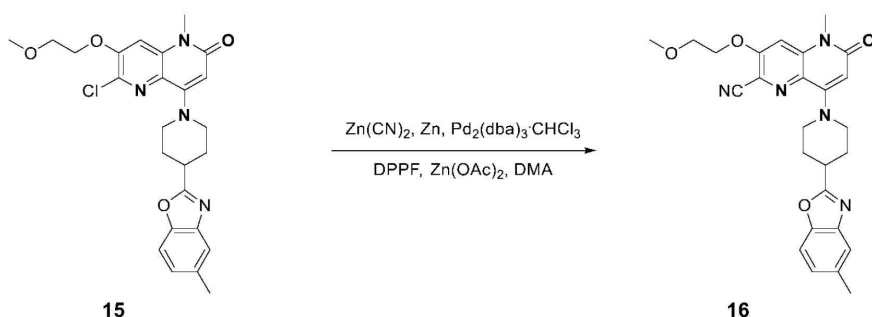
[0440] CH₃CN (50 mL) 중의 15-7 (370 mg, 1.18 mmol)의 용액에 POCl₃ (1.10 mL, 11.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH=8.0으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 15-8을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 316.9.

[0441] THF (50 mL) 중의 15-8 (300 mg, 0.88 mmol)의 용액에 N₂하에서 -78℃에서 KHMDs (1.32 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 N₂하에서 3시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 pH=5.0으로 조절하였고, 생성된 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 15-9를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 284.9.

[0442] POCl₃ (5 mL) 중의 15-9 (180 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 N₂하에서 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH=8.0으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 15-10을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 302.9.

[0443] 이소프로필 알코올 (3 mL) 중의 15-10 (170 mg, 0.54 mmol)의 용액에 1-10 (129 mg, 0.60 mmol) 및 DIEA (0.90 mL, 5.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 30시간 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취 HPLC 분리에 의해 정제하여 실시예 15를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 483.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H).

[0444] 실시예 16: 3-(2-메톡시에톡시)-5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

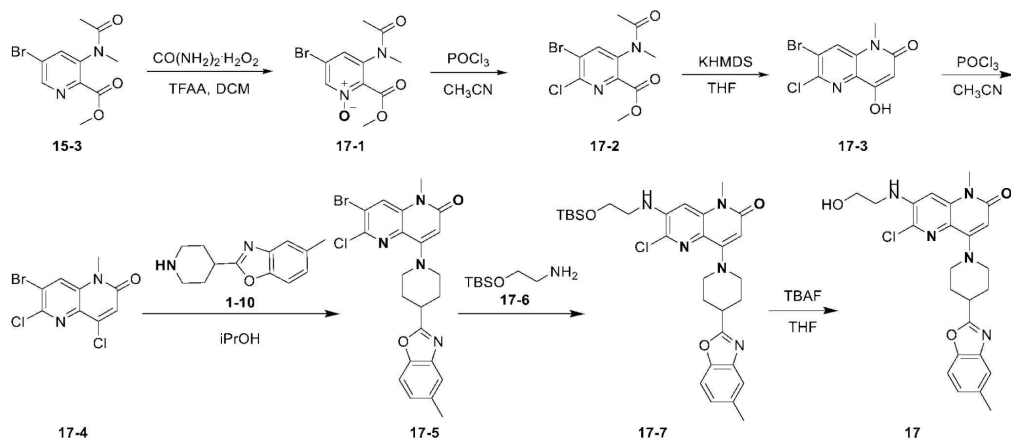


[0445]

[0446] DMA (1 mL) 중의 화합물 15 (30 mg, 0.062 mmol)의 혼합물에 Zn(CN)₂ (36.5 mg, 0.31 mmol), Zn (4.1 mg, 0.062 mmol), Zn(OAc)₂ (11.4 mg, 0.062 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (32.2 mg, 0.031 mmol) 및 DPPF (17.5 mg, 0.031 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로파하에서 2시간 동안 160℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 부었고, DCM (3 × 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취 HPLC 분리에 의해 정제하여 실시예 16을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 474.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.14 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H).

[0447] 실시예 17: 6-클로로-7-((2-하이드록시에틸)아미노)-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-

1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0448]

[0449]

DCM (20 mL) 중의 15-3 (2.0 g, 6.97 mmol)의 혼합물에 0℃에서 TFAA (2.19 g, 10.45 mmol) 및 요소 과산화수소 (0.98 g, 10.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온될 수 있게 하였고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 (150 mL)에 부었고, DCM (150 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜 17-1을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 303.1.

[0450]

CH₃CN (10 mL) 중의 17-1 (1.10 g, 3.63 mmol)의 혼합물에 POCl₃ (1 mL, 10.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜 17-2를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 321.1.

[0451]

THF (20 mL) 중의 17-2 (1.00 g, 3.11 mmol)의 혼합물에 N₂하에서 -78℃에서 KHMDs (3.73 mL, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반하였고, 이후 실온으로 가온될 수 있게 하였고, N₂하에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, HCl (1 M, aq)을 사용하여 pH ~ 4로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜 17-3을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 288.8.

[0452]

CH₃CN (5 mL) 중의 17-3 (400 mg, 1.38 mmol)의 혼합물에 POCl₃ (1 mL, 10.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 18시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜 17-4를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+MeCN+H]⁺ = 347.8.

[0453]

이소프로필 알코올 (5 mL) 중의 17-4 (200 mg, 0.65 mmol), 1-10 (182.6 mg, 0.84 mmol) 및 DIEA (0.54 mL, 3.25 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 17-5를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 486.9.

[0454]

디옥산 (3 mL) 중의 17-5 (180 mg, 0.37 mmol), 17-6 (64.7 mg, 0.37 mmol), Pd₂(dba)₃ (16.9 mg, 0.018 mmol), Xantphos (21.4 mg, 0.037 mmol) 및 Cs₂CO₃ (360.7 mg, 1.11 mmol)의 혼합물을 N₂하에서 18시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 17-7을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 582.4.

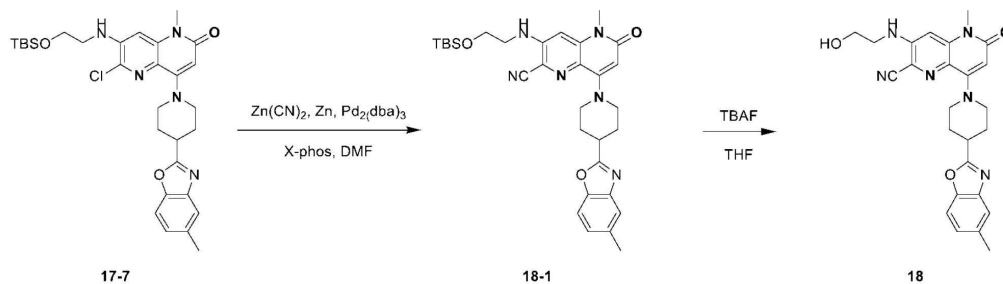
[0455]

THF (3 mL) 중의 17-7 (60 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 TBAF 용액 (0.21 mL, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, H₂O (3 × 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC 분리해 정제하여 실시예 17을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 468.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J

= 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H).

[0456]

실시예 18: 3-((2-하이드록시에틸)아미노)-5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[0457]

[0458]

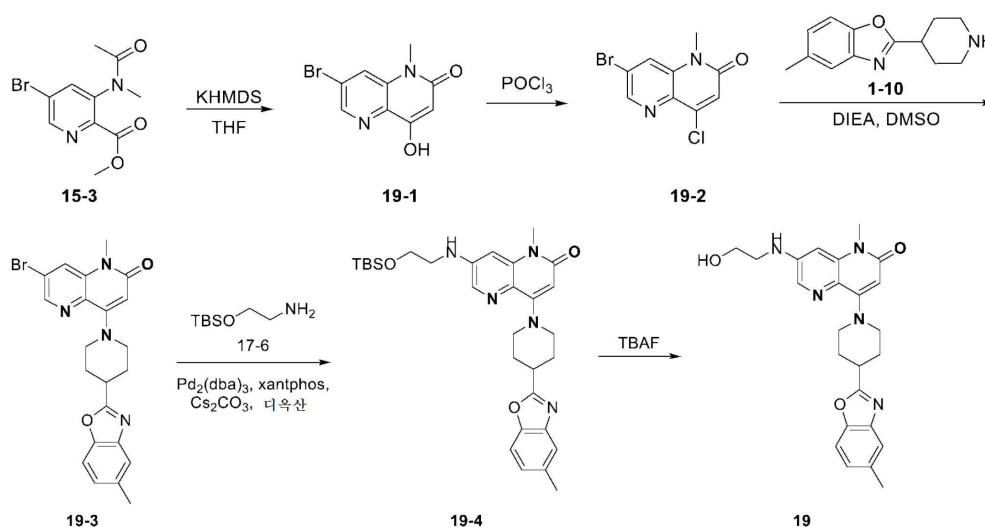
DMF (5 mL) 중의 17-7 (100 mg, 0.17 mmol)의 혼합물에 X-phos (16.4 mg, 0.034 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (40.3 mg, 0.34 mmol), Zn (11 mg, 0.17 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.7 mg, 0.017 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파하에서 1시간 동안 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석시키고, H_2O (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 18-1을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573.3$.

[0459]

THF (10 mL) 중의 18-1 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 TBAF (0.83 mL, THF 중 1.0 M)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 18시간 동안 25°C에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취 HPLC 분리기에 의해 정제하여 실시예 18을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.10 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

[0460]

실시예 19: 7-((2-하이드록시에틸)아미노)-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0461]

[0462]

THF (20 mL) 중의 15-3 (2.0 g, 6.97 mmol)의 혼합물에 -78°C에서 KHMDS (8.36 mL, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (30 mL)로 채팅시키고, EtOAc

(40 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜 19-1을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+ = 295.9$.

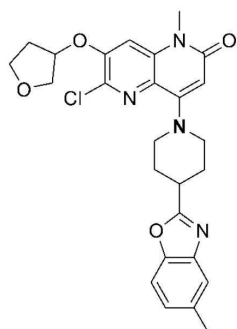
[0463] POCl_3 (15 mL) 중의 19-1 (1.2 g, 4.71 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 85°C 에서 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액 (30mL)을 사용하여 pH=8-9로 조절하였고, DCM (30 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켜 19-2를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.0$.

[0464] DMSO (10 mL) 중의 19-2 (500 mg, 1.83 mmol) 및 1-10 (474.5 mg, 2.19 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.81 mL, 10.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 130°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고, 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 19-3을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.2$.

[0465] 디옥산 (10 mL) 중의 19-3 (240 mg, 0.53 mmol), 17-6 (185.7 mg, 1.06 mmol) 및 Cs_2CO_3 (517.5 mg, 1.59 mmol)의 혼합물에 xantphos (61.3 mg, 0.11 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97.0 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고, 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 19-4를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.4$.

[0466] THF (3 mL) 중의 19-4 (50 mg, 0.091 mmol)의 혼합물에 TBAF (0.18 mL, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, 물 (3×20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC 분리기에 의해 정제하여 실시예 19를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H).

[0467] 실시예 20: 6-클로로-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



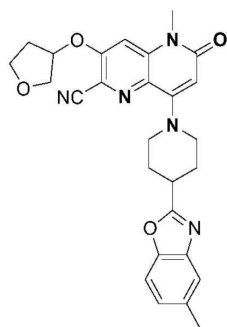
20

[0468]

[0469] 실시예 20의 제조는 실시예 15와 유사한 절차를 참조하였으며 중간체 1-브로모-2-메톡시에탄을 3-브로모테트라하이드로푸란으로 대체하였다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.76 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H).

[0470] 실시예 21: 5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-3-((테트라하이드로푸란-3-일)옥

시)-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



21

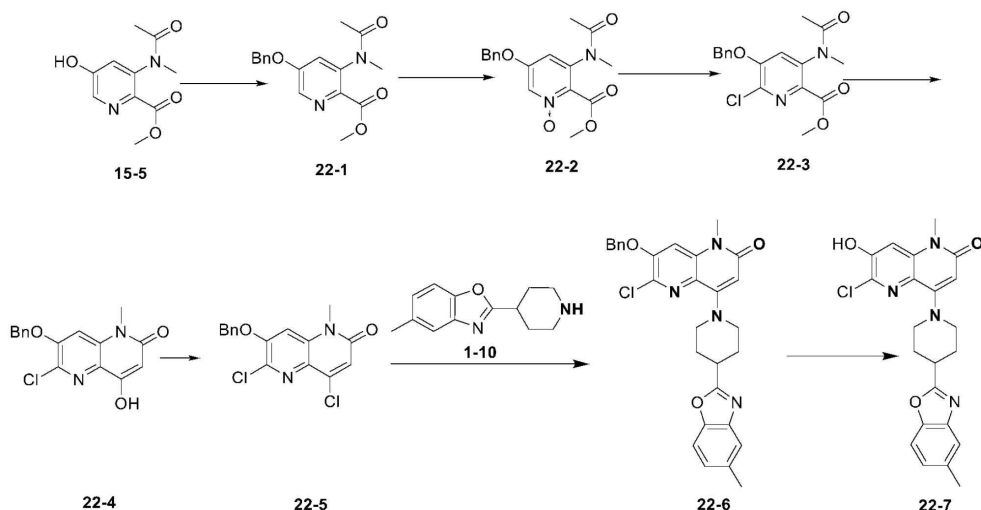
[0471]

[0472]

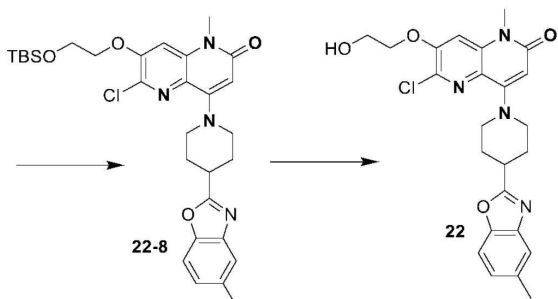
실시예 21의 제조는 실시예 16과 유사한 절차를 참조하였으며 반응물 (실시예 15)를 실시예 20으로 대체하였다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 486.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 3H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 3H).

[0473]

실시예 22: 6-클로로-7-(2-하이드록시에톡시)-1-메틸-4-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0474]



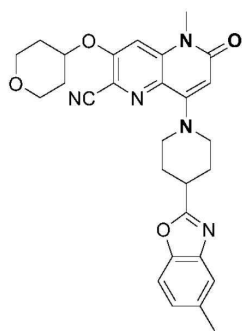
[0475]

[0476]

DMF (100 mL) 중의 15-5 (7.0 g, 29.34 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (15.06 g, 88.04 mmol), K_2CO_3 (40.56 g, 293.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 혼합물을 물 (80 mL)에 부었고, DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 22-1 (9.0 g, 97.6%)를 얻었다. LCMS:

MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 315.2$.

- [0477] DCE (200 mL) 중의 22-1 (9 g, 27.200 mmol)의 용액에 요소 과산화수소 (17.91 g, 190.4 mmol), TFAA (39.99 g, 190.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)를 사용하여 pH = 8.0으로 조절하였고, DCM (3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 22-2 (8.0 g, 84.6%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 331.1$.
- [0478] CH₃CN (100 mL) 중의 22-2 (8.0 g, 23.01 mmol)의 용액에 POCl₃ (10.69 mL, 115.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 3시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켰고, 포화 NaHCO₃ (aq)를 사용하여 pH = 8.0으로 조절하였고, DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 22-3 (7.0 g, 78.5%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 349.0$.
- [0479] THF (30 mL) 중의 22-3 (1.1 g, 3.00 mmol)의 용액에 KHMDS (0.72 g, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂하에서 10분 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH = 6.0으로 조절하였고, 감압하에서 농축시켜 22-4 (950 mg, 95.1%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 317.0$.
- [0480] POCl₃ (10 mL) 중의 22-4 (950 mg, 2.85 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 85℃에서 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)에 부었고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH = 8.0으로 조절하였다. 생성된 혼합물을 DCM (50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 22-5 (600 mg, 59.7%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 334.8$.
- [0481] *i*-PrOH (10 mL) 중의 22-5 (600 mg, 1.70 mmol)의 용액에 1-10 (735.6 mg, 3.40 mmol) 및 DIPEA (2.81 mL, 17.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 32시간 동안 110℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고, DCM (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 22-6 (440 mg, 47.7%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 515.0$.
- [0482] DCM (5 mL) 중의 22-6 (550 mg, 1.03 mmol)의 용액에 -78℃에서 BBr₃ (5.13 mL, 5.13 mmol)을 첨가하였다. N₂하에서 18시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 MeOH (10 mL)로 켄칭시키고, NH₃·H₂O (0.5 mL)를 사용하여 pH = 8~9로 조절하였다. 생성된 혼합물을 감압하에서 농축시켜 조물질을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 22-7 (300 mg, 66.8%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 425.0$.
- [0483] DMF (10 mL) 중의 22-7 (100 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란 (169 mg, 0.72 mmol) 및 Cs₂CO₃ (383 mg, 1.18 mmol)을 첨가하였다. 3시간 동안 100℃에서 교반한 후, 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (2 × 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (3 × 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 22-8 (50 mg, 36.4%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 583.2$.
- [0484] THF (0.5 mL) 중의 22-8 (40 mg, 0.069 mmol)의 혼합물에 TBAF (0.34 mL, 0.34 mmol)을 첨가하였다. N₂하에서 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석시키고, 물 (3 × 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 22 (2.37 mg)을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 469.1$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.40 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.19 - 3.02 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H).
- [0485] 실시예 23: 3-(2-(하이드록시에톡시)-5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-5,6-디하이드



25

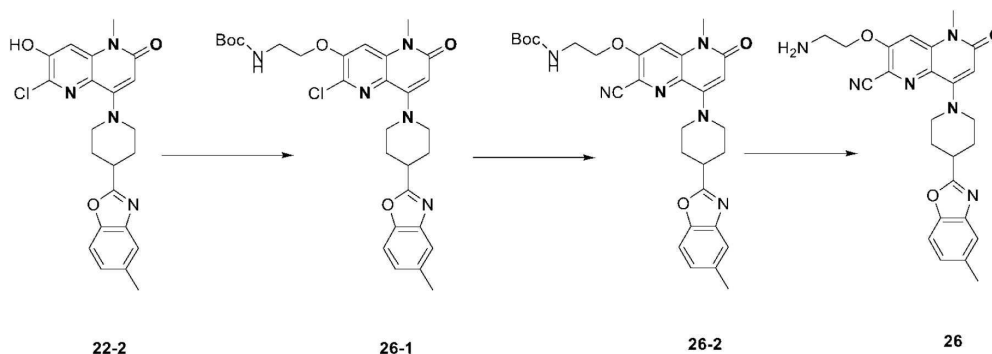
[0493]

[0494]

실시예 25의 제조는 실시예 23과 유사한 절차를 참조하였으며 반응물 1-(2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란을 4-브로모테트라하이드로-2H-피란으로 대체하였다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 500.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 4H), 1.78 – 1.66 (m, 2H).

[0495]

실시예 26: 3-(2-아미노에톡시)-5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐



22-2

26-1

26-2

26

[0496]

[0497]

DMF (15 mL) 중의 22-2 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (245 mg, 1.09 mmol) 및 CS_2CO_3 (428 mg, 1.31 mmol)을 첨가하였다. N_2 하에서 2시간 동안 100°C에서 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, H_2O (3×20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 26-1 (80 mg, 62.4%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 568.2$.

[0498]

DMA (2 mL) 중의 26-2 (70 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 $Zn(CN)_2$ (68.7 mg, 0.59 mmol), Zn (1.53 mg, 0.023 mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (24.23 mg, 0.023 mmol), $Zn(OAc)_2$ (4.30 mg, 0.023 mmol) 및 DPPF (13.22 mg, 0.023 mmol)을 첨가하였다. N_2 하에서 1시간 동안 120°C에서 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, H_2O (3×20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 26-2 (30 mg, 41.3%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 559.3$.

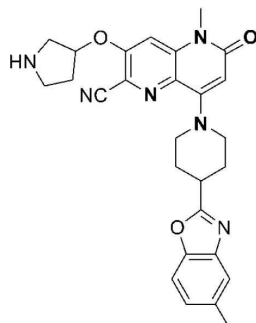
[0499]

DCM (1 mL) 중의 26-2 (30 mg, 0.051 mmol)의 용액에 TFA (116 mg)을 첨가하였다. 18시간 동안 25°C에서 교반한 후, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH = 8.0으로 조절하였고, DCM (3×15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 26 (7.7 mg)을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 459.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d,

$J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H).

[0500]

실시예 27: 5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-3-(피롤리딘-3-일옥시)-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



27

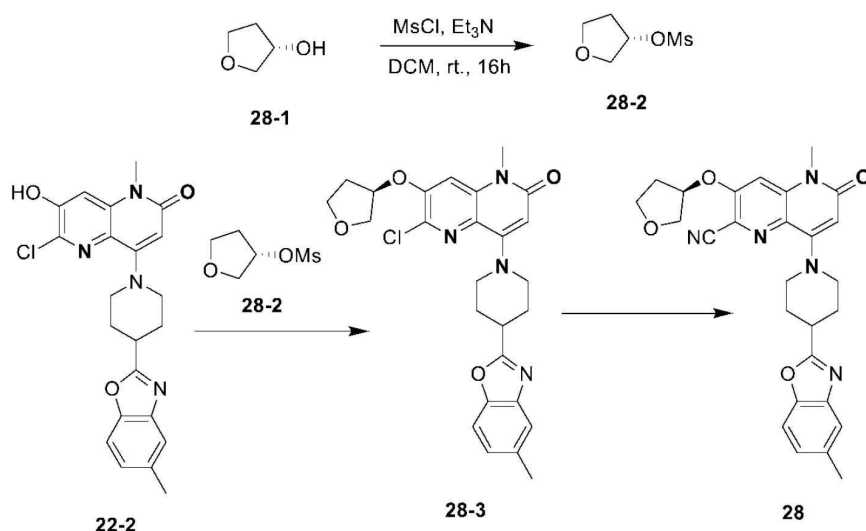
[0501]

[0502]

실시예 27의 제조는 실시예 26과 유사한 절차를 참조하였고 반응물 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트를 tert-부틸 3-브로모피롤리딘-1-카르복실레이트로 대체하였다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 485.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.04 - 5.91 (m, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 3H).

[0503]

실시예 28: (R)-5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-3-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[0504]

[0505]

무수 DCM (15 mL) 중의 28-1 (500 mg, 5.68 mmol)의 용액에 N_2 하에서 Et_3N (1.72 g, 2.37 mL, 17.0 mmol) 및 $MsCl$ (975 mg, 8.51 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물에 DCM (20 mL)을 첨가하고, 물 (20 mL $\times$ 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 화합물 28-2 (900 mg)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다.

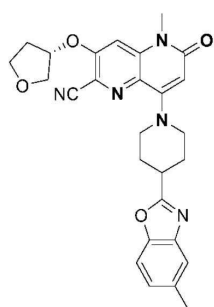
[0506]

DMF (5 mL) 중의 22-2 (100 mg, 0.24 mmol) 및 28-2 (117 mg, 0.71 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (460 mg, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 3시간 동안 100°C에서 교반한 후, 반응 혼합물을 $EtOAc$ (20 mL)로 희석시키고, 물 (20 mL $\times$ 3) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 28-3 (65 mg, 55.8%)를 얻었다. LCMS:

MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 495.3$.

[0507] DMA (2 mL) 중의 28-3 (70 mg, 0.14 mmol), Zn (9.25 mg, 0.14 mmol), $Zn(CN)_2$ (16.6 mg, 0.14 mmol), $Zn(OAc)_2$ (25.9 mg, 0.14 mmol), dppf (77.9 mg, 0.14 mmol) 및 $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (146.2 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 마이크로파 조건하에서 150℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 28 (26.5 mg, 38.6%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 486.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.42 (s, 3 H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2 H), 2.12-2.00 (m, 3H).

[0508] 실시예 29: (S)-5-메틸-8-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)-6-옥소-3-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

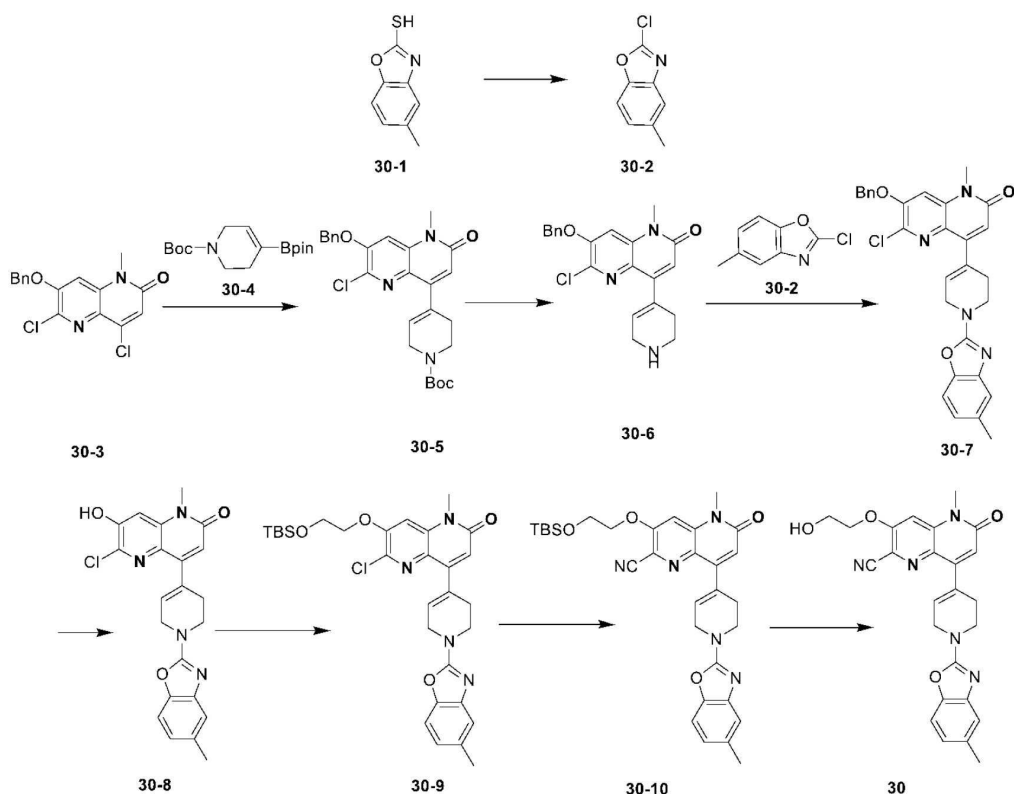


29

[0509]

[0510] 실시예 29의 제조는 실시예 28과 유사한 절차를 참조하였으며 반응물 (S)-테트라하이드로푸란-3-올을 (R)-테트라하이드로푸란-3-올로 대체하였다. LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 486.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 3H).

[0511] 실시예 30: 3-(2-하이드록시에톡시)-5-메틸-8-(1-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-5,6-디하이드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[0512]

[0513]

중간체 30-3의 제조는 중간체 15-10과 유사한 절차를 참조하였으며 반응물 1-브로모-2-메톡시에탄을 벤질 브로마이드로 대체하였다.

[0514]

SOCl_2 (12 mL, 165.4 mmol) 중의 30-1 (2.0 g, 12.1 mmol)의 용액에 0°C 에서 DMF (0.9 mL, 12.1 mmol)을 적하였다. 0.5시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (30 mL)에 용해시키고, 포화 Na_2CO_3 를 사용하여 pH = 7로 중화시켰다. 유기층을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 30-2 (1.2 g, 59.2%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168.0$.

[0515]

디옥산 (8 mL) 및 H_2O (0.8 mL) 중의 30-3 (500 mg, 1.49 mmol), 30-4 (369 mg, 1.19 mmol), K_2CO_3 (618 mg, 4.48 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (54.6 mg, 0.075 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물에 H_2O (10 mL)를 첨가하고, EtOAc (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 C18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 30-5 (200 mg, 27.8%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482.2$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 - 7.26 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (s, 9H).

[0516]

DCM (2.5 mL) 중의 30-5 (170 mg, 0.35 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축시켜 화합물 30-6 (170 mg)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.0$.

[0517]

DMF (3 mL) 중의 30-6 (170 mg, 0.31 mmol) 및 30-2 (105 mg, 0.63 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.52 mL, 3.12 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 70°C 에서 교반한 후, 혼합물에 물 (10 mL)를 첨가하고, EtOAc (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (10 mL $\times$ 2) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 30-7 (120 mg, 75.1%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513.3$.

- [0518] DCM (5 mL) 중의 30-7 (195 mg, 0.38 mmol)의 용액에 0℃에서 BBr₃ (1.0 mL, DCM 중 1M)을 적하하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 DCM (20 mL)로 희석시키고, -78℃에서 MeOH (1 mL)를 적하하여 켄칭시켰다. 혼합물을 물 (2 × 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 30-8 (120 mg, 74.7%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 423.0.
- [0519] DMF (8 mL) 중의 30-8 (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (462 mg, 1.42 mmol) 및 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (170 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 3시간 동안 100℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL × 3) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 30-9 (55 mg, 40.0%)를 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 581.3.
- [0520] DMA (1 mL) 중의 30-9 (50 mg, 0.086 mmol), Zn (6 mg, 0.092 mmol), Zn(CN)₂ (20 mg, 0.171 mmol), Zn(OAc)₂ (15 mg, 0.082 mmol), dppf (40 mg, 0.087 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 150℃에서 마이크로파 조건하에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석시키고, 물 (10 mL × 2) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜 조 생성물 30-10을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 515.4.
- [0521] THF (2 mL) 중의 30-10 (50 mg, 0.052 mmol)의 용액에 TBAF (0.15 mL, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석시키고, 이후 H₂O (10 × 2) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 실시예 30 (6.9 mg)을 얻었다. LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 458.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.42 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).
- [0522] **실시예 A: DGKA 억제 ADP-Glo 검정**
- [0523] DGKA 억제 반응을 ADP-Glo 검정을 사용하여 수행하였다. 50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 0.005% TritonX-100 및 1mM DTT (작업 용액용 (pH=7.5))에서 반응을 실시하였다. 각 시험 화합물의 30 nL DMSO 용액 (각 화합물에 대해 10 포인트, 4배의 희석 시리즈를 사용한 최고 농도 0.4 μM)을 Echo를 사용하여 384 웰 플레이트로 이송하였고, 2x 최종 반응 농도의 5 μL DGKA (SignalChem, D21-10BG) 효소 작업 용액을 각 웰에 첨가하였다. 15분 동안 25℃에서 인큐베이션시킨 후, 5 μL 기질 작업 용액은 40 μM ATP (Promega, V915B)을 포함하며 200 μM DLG (SignalChem, D430-59)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 60분 동안 25℃에서의 효소 반응 후, ADP Glo 검정 시약 (Promega, V9102)을 첨가하였고, 매뉴얼의 지침에 따라 EnVision을 사용하여 발광을 기록하였다. 100% 억제의 경우는 효소 조절 반응이 없는 것을 기준으로 하고 그리고 0% 억제의 경우는 DMSO 단독 반응을 기준으로 하여 발광으로부터 억제 백분율을 계산하였다. 억제율의 회귀 분석을 통해 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [0524] 실시예 A에 대한 데이터는 표 3에 나타나 있다.

[0525] [표 3]

실시예	DGKA IC ₅₀ (nM)
1	1.99
2	0.47
3	2.35
4	4.43
5	103
6	1.23
7	15.97
8	7.74
9	2.04
10	0.36
11	0.66
12	1.35
13	4.11
14	143.0
15	0.19
16	0.35
17	0.12
18	0.10
19	2.36
20	0.13
21	0.23
22	0.15
23	0.27
24	0.31
25	5.29
26	3.34
27	13.6
28	0.14
29	0.70
30	0.65

[0526]

[0527] 실시예 B: IL-2 방출 검출 검정(release detection assay)

[0528] T 세포 분리 키트 (Stemcell, 17951)에 따라 PBMC로부터 인간 Pan T 세포를 분리한다. 3×10^6 세포/웰/3ml의 밀도의 10% FBS, 1%PS 및 $55 \mu\text{M}$ β -Mer를 함유하는 RPMI 1640 배지 중의 현탁 T 세포를 6 웰 플레이트에 시딩(seeding)하고, 37°C & 5% CO_2 에서 밤새 회수하였다. 밤새 회수된 T 세포를 수확하여 10% FBS, 1%PS 및 $55 \mu\text{M}$ β -Mer를 함유하는 새로운 RPMI1640 배지에 현탁시키고, 항- CD_3 사전 코팅된 96 웰 플레이트에 1×10^5 /웰/200 μl 세포를 시딩하였다. 화합물의 희석액을 세포에 첨가하고, 24시간 동안 37°C & 5% CO_2 에서 인큐베이션시켰다. 세포 상층액에서의 IL-2를 ELISA 키트 (R&D, DY202)를 사용하여 검출하였다. 다음의 비-선형 회귀 방정식에 화합물 EC_{50} 을 피팅한다: $Y = \text{바텀}(\text{Bottom}) + (\text{탑}(\text{Top}) - \text{바텀}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{힐기울기}(\text{HillSlope})))}$, X = 화합물 농도, Y = 활성화%. 탑 및 바텀: Y 와 동일한 단위의 평탄부(Plateaus). LogEC_{50} : X 와 동일한 log 단위. 활성화 배수: 탑 활성화/DMSO 대조군. 100nM에서의 활성화%: 100nM의 농도에서의 비-선형 회귀 방정식 곡선의 활성화/DMSO 대조군*100%.

[0529] 실시예 B에 대한 데이터는 표 4에 나타나 있다.

[0530] [표 4]

실시예	EC ₅₀ (nM)	활성화 배수	100 nM에서의 활성화%
1	452	17.7	416
2	326	5.3	234
3	174	7.8	370
4	200	3.5	211
9	476	7.7	206
10	1246	7.3	143
11	832	6.1	169
12	262	8.5	340
15	963	6.5	214
16	346	6.29	253
17	1204	8.2	159
18	123	6.9	355
21	132	10.1	520
23	294	24.5	931
24	512	25.6	679
29	446	8.5	292
30	682	11.0	244

[0531]

[0532] 실시예 C: 약동학적 프로파일 평가

[0533]

종 및 균주: SPF의 CD-1 마우스. 공급처: Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd, Shanghai. 3마리 마우스에 주어진 화합물 (제형: 5% DMSO + 10% Solutol + 85% 식염수)를 정맥내로 투여하거나 또는 주어진 화합물 (제형: 5% DMSO + 10% Solutol + 85% 식염수)를 경구 투여하였다. 정맥내 투여 후 0.083 시간, 0.25 시간, 0.5 시간, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간 및 24 시간 시점에 또는 경구 투여 후 0.25 시간, 0.5 시간, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간 및 24 시간 시점에, 30 μ L/시점으로 혈액 샘플을 요측피정맥(cephalic vein)을 통해 채취하였다. 혈액 샘플을 K2-EDTA를 포함하는 튜브에 배치하고, 원심분리할 때까지 얼음 위에 보관하였다. 수집된 후 1시간 이내에 2-8°C에서 6분 동안 혈액 샘플을 6800 g에서 원심분리하였고, 대략 -80°C에서 냉동 보관하였다. 10 μ L 혈장 샘플의 분취액을 10 ng/mL 베라파밀(Verapamil) (IS)을 포함하는 200 μ L MeOH로 단백질을 침전시켰다. 혼합물을 1분 동안 진탕시킨 후 18000g에서 7분 동안 원심분리한다. 180 μ L 상층액을 96웰 플레이트로 이송시킨다. 6 μ L 상층액의 분취액을 LC-MS/MS-04 (API4000) 기기에 의한 LC-MS/MS 분석을 위해 주입하였다. 분석 결과는 검정 내 변화에 대한 품질 관리 샘플을 사용하여 확인되었다. 품질 관리 샘플의 >66.7%의 정확도는 알려진 값(들)의 80~120%의 범위이어야 한다. 곡선하 면적(AUC(0-t) 및 AUC(0- ∞)), 제거 반감기 (T_{1/2}), 최대 혈장 농도(C_{max})를 포함하는 표준 파라미터 세트는 FDA 인증 약동학 프로그램 Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, 미국 소재)의 비구획 분석 모듈을 사용하여 계산될 것이다.

[0534]

실시예 C에 대한 데이터는 표 5에 나타나 있다.

[0535]

[표 5]

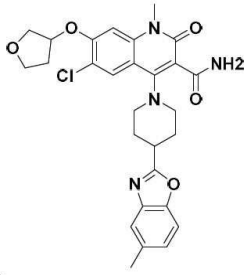
5 mg/kg의 경구 투여 이후의 마우스 PK 프로파일

실시예	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng*h/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)
1	1.46	1885	5975	6148
12	3.56	1096	5464	5942
23	3.51	1823	11970	12108
28	2.67	677	3413	3463
Ex570	1.66	749	2395	2500

[0536]

[0537]

본원에 개시된 화합물의 마우스 PK 데이터는 기존 화합물 (실시예 570, W02021105117에서의



)과 비교하여 특히 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대해 훨씬 개선된 PK 특성을 입증하였다.