



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142481
(43) 공개일자 2024년09월30일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/02</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 471/04</i> (2022.08)
 <i>A61K 31/437</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7028329
 (22) 출원일자(국제) 2023년01월28일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년08월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2023/073579
 (87) 국제공개번호 WO 2023/143520
 국제공개일자 2023년08월03일</p> <p>(30) 우선권주장
 PCT/CN2022/074739 2022년01월28일 중국(CN)
 PCT/CN2022/140318 2022년12월20일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
 인실리코 메디신 아이피 리미티드
 중국 홍콩 콘노트 플레이스 센트럴 8 트리 익스체
 인지 스퀘어 26층 플로어</p> <p>(72) 발명자
 청, 신
 중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드
 2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901
 리우, 잉타오
 중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드
 2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 84 항

(54) 발명의 명칭 **엑토뉴클레오티드 피로포스파타제-포스포디에스테라제 1 (ENPP1) 억제제 및 그의 용도**

(57) 요약

ENPP1 억제제 및 상기 억제제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 대상 화합물 및 조성물은 ENPP1과 연관된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

(72) 발명자

진, 휘형

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드
2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901

런, 평

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드
2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901

유, 화성

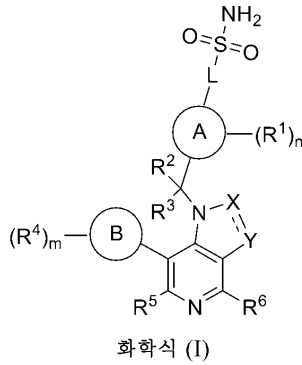
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 진커 로드
2889 창타이 플라자 타워 씨 스위트 901

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서:

고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

L은 결합, -NH-, 또는 -O-이고;

각각의 R^1 은 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, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^1 은 함께 옥소를 형성하고;

n은 0 내지 6이고;

R^2 는 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R^3 은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

== 은 단일 결합 또는 이중 결합이고; 여기서:

== 이 이중 결합인 경우에, X는 N 또는 CR^x이고, Y는 N 또는 CR^y이고;

== 이 단일 결합인 경우에, X는 C(=O)이고, Y는 NR^{y1} 또는 C(R^{y2})₂이고;

R^x는 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;

R^y는 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;

R^{Y1} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;

각각의 R^{Y2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 및 임의로 1개 이상의 R로 치환되고;

고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

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 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^4 는 함께 옥소를 형성하고;

m은 0 내지 4이고;

R^5 는 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -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 히드록시알킬, 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;

R^6 은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -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 히드록시알킬, 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;

각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 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 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴) 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을

형성하고;

각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -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-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나;

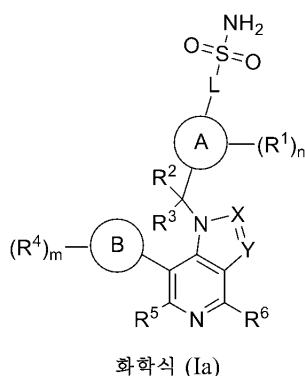
또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 R이 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -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-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R이 옥소를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N이고, Y가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CR^X이고, Y가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N이고, Y가 CR^Y인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CR^X이고, Y가 CR^Y인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^X가 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^X가 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

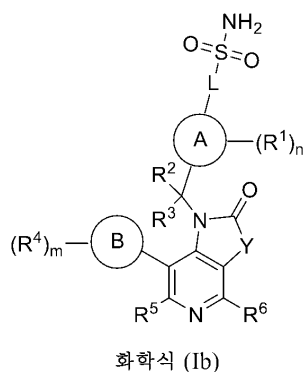
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^Y 가 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬 또는 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^Y 가 수소 또는 C_1 - C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 13

제12항에 있어서, Y 가 NR^{Y1} 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제12항에 있어서, Y 가 $C(R^{Y2})_2$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항, 제2항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y1} 이 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항, 제2항, 제12항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{Y2} 가 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A 가 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A 가 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A 가 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제16항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제16항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐 또는 피리디닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, L이 결합인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, L이 -NH-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, L이 -O-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1 이 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0-2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 42

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 43

제1항 내지 제38항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 44

제43항에 있어서, 고리 B가 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 45

제1항 내지 제38항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 46

제45항에 있어서, 고리 B가 1-3개의 질소 및 0-1개의 산소를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는

그의 제약상 허용되는 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4 가 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, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4 가 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4 가 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4 가 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 0-2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소, $-CN$, $-OR^a$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $-OR^a$ 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 C_1-C_6 알콕실 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^x , R^y , R^{y1} , R^{y2} , R^a , R^b , R^c , 및 R^d 기 중 1개 이상이 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 61

표 1로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 62

치료 유효량의 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 63

대상체에게 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제62항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 고형 종양이 유방암, 폐암, 난소암, 두경부암, 흑색종, 췌장암, 간암, 위암, 결장직장암 또는 육종인 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 암이 혈액 악성종양인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 혈액 악성종양이 백혈병, 림프종 또는 골수종인 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, 혈액 악성종양이 B-세포 악성종양인 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, 혈액 악성종양이 다발성 골수종인 방법.

청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 재발성 또는 불응성 암인 방법.

청구항 71

제63항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 전이성 암인 방법.

청구항 72

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제62항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 감염을 치료하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 감염이 바이러스 감염인 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 바이러스 감염이 DNA 바이러스로 인한 것인 방법.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 바이러스 감염이 헤르페스바이러스로 인한 것인 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 헤르페스바이러스가 단순 헤르페스 바이러스 1 (HSV-1), 단순 헤르페스 바이러스 2 (HSV-2), 바리셀라-조스터 바이러스 (VZV), 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 인간 시토메갈로바이러스 (HCMV), 인간 헤르페스바이러스 6A (HHV-6A), 인간 헤르페스바이러스 6B (HHV-6B), 인간 헤르페스바이러스 7 (HHV-7), 및 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스 (KSHV)로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 헤르페스바이러스가 단순 헤르페스 바이러스 1 (HSV-1)인 방법.

청구항 78

제73항 또는 제74항에 있어서, 바이러스 감염이 레트로바이러스로 인한 것인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 레트로바이러스가 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)인 방법.

청구항 80

제73항 또는 제74항에 있어서, 바이러스 감염이 간염 바이러스로 인한 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 간염 바이러스가 B형 간염 바이러스 (HBV) 또는 D형 간염 바이러스 (HDV)인 방법.

청구항 82

제73항 또는 제74항에 있어서, 바이러스 감염이 백신시아 바이러스 (VACV), 아데노바이러스 또는 인간 유두종바이러스 (HPV)로 인한 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 바이러스 감염이 RNA 바이러스로 인한 것인 방법.

청구항 84

제73항 또는 제74항에 있어서, 바이러스 감염이 뎅기열 바이러스, 황열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 베네수엘라 뇌염 바이러스 또는 지카 바이러스로 인한 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 특허 출원은 2022년 1월 28일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2022/074739 및 2022년 12월 20일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2022/140318의 이익을 주장하며, 상기 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

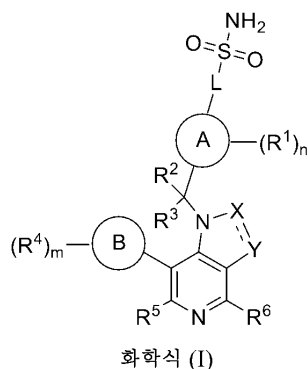
[0002] 엑토뉴클레오타이드 피로포스파타제-포스포디에스테라제 1 (ENPP1) 효소는 광범위한 조직 및 세포 유형, 예컨대 림프구, 대식세포, 간, 뇌, 심장, 신장, 혈관 평활근 세포 및 연골세포에 존재한다. ENPP1은 ATP 및 다른 뉴클레오타이드 트리포스페이트를 가수분해하고, AMP 또는 다른 뉴클레오타이드 모노포스페이트 뿐만 아니라 피로포스페이트 (PPi)를 방출한다. 효소는 또한 다른 뉴클레오타이드 모노포스페이트 에스테르를 가수분해할 수 있다. ENPP1은 배양된 세포, 조직 추출물 및 혈액에서 우세한 2'-3'-cGAMP 히드롤라제로서 확인되었다. ENPP1 녹아웃 마우스로부터의 조직 및 혈액은 2'-3'-cGAMP 히드롤라제 활성이 결여되어 있다. ENPP1의 상승된 수준은 석회성 대동맥 판막 질환 (CAVD) 및 칼슘 피로포스페이트 2수화물 (CPPD) 질환, 관절 및 주위 조직에서의 CPPD 결정 침착물로부터 유발되는 염증성 질환과 연관되었다. ENPP1 발현은 특정 간세포성 암종, 교모세포종, 흑색종, 고환암, 췌장암, 갑상선암 및 유방암에서 상향조절되고, 화학요법에 대한 내성과 연관되었다. ENPP1 상향조절 및 ENPP1의 변이체는 또한 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병과 연관되고, ENPP1의 효소 활성은 인슐린 수용체 신호전달의 억제에 필요한 것으로 보고되었다.

[0003] 시클릭 GMP-AMP 신타제 (cGAS)는 바이러스, 박테리아, 손상된 미토콘드리아 또는 암 세포로부터 유래된 DNA의 존재에 반응하여 ATP 및 GTP로부터 내인성 메신저 분자 cGAMP를 합성하는 패턴 인식 수용체이다. 이어서 cGAMP 분자는 인터페론 유전자의 자극인자 (STING) 단백질에 결합하며, 이는 선천성 면역을 활성화시키고 제I형 인터페론, 항바이러스 및 면역-자극 시토카인의 생산을 유발하는 신호전달 반응을 개시한다. cGAS 효소, cGAMP 메신저 및 STING는 또한 RNA 바이러스에 대한 숙주 방어 및 종양 발생의 면역 제어에 관여한다. ENPP1은 cGAMP를 자연적으로 가수분해하여 감염원, 손상된 세포 및 암 세포에 대한 선천성 면역 반응을 상쇄시키는 효소로서 확인되었다. 기능적 면역 반응을 유도하는 데 있어서 비-가수분해성 cGAMP 유사체의 효능은 천연 가수분해성 cGAMP의 효능보다 더 높다. 바이러스 감염은 ENPP1 과다발현에 의해 촉진되는 것으로 입증되었고, ENPP1의 침묵에 의해 약화된다.

[0004] 따라서, cGAMP 가수분해의 억제제는 암 세포 및 종양에 대한 면역 반응, 및 RNA 또는 DNA 바이러스 또는 박테리아에 의한 감염에 대한 면역 반응의 유효성을 증가시키는 데 사용될 수 있다. ENPP1 및 cGAMP 또는 뉴클레오타이드 트리포스페이트 가수분해의 억제제는 또한 상승된 뉴클레오타이드 수준, 감소된 뉴클레오타이드 트리포스페이트, 감소된 cGAMP 또는 감소된 뉴클레오타이드 모노포스페이트 에스테르 수준과 연관된 염증성 질환 또는 상승된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 모노포스페이트 수준과 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 이유로, ENPP1은 질환, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료를 위한 매력적인 치료 표적이다.

발명의 내용

[0005] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:



[0006]

[0007] 여기서:

[0008] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

- [0009] L은 결합, -NH-, 또는 -O-이고;
- [0010] 각각의 R^1 은 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, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;
- [0011] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^1 은 함께 옥소를 형성하고;
- [0012] n은 0 내지 6이고;
- [0013] R^2 는 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0014] R^3 은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0015] ==은 단일 결합 또는 이중 결합이고; 여기서:
- [0016] ==이 이중 결합인 경우에, X는 N 또는 CR^X이고, Y는 N 또는 CR^Y이고;
- [0017] ==이 단일 결합인 경우에, X는 C(=O)이고, Y는 NR^{Y1} 또는 C(R^{Y2})₂이고;
- [0018] R^X는 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0019] R^Y는 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0020] R^{Y1}은 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0021] 각각의 R^{Y2}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 및 임의로 1개 이상의 R로 치환되고;
- [0022] 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0023] 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, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;
- [0024] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^4 는 함께 옥소를 형성하고;
- [0025] m은 0 내지 4이고;
- [0026] R^5 는 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬,

C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0027] R⁶은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0028] 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴), 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0029] 또는 2개의 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헥테로시클로알킬을 형성하고;

[0030] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴), 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0031] 또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헥테로시클로알킬을 형성하고;

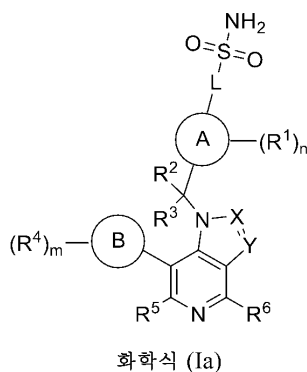
[0032] R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0033] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헥테로시클로알킬을 형성하고;

[0034] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -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-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆테로알킬이거나;

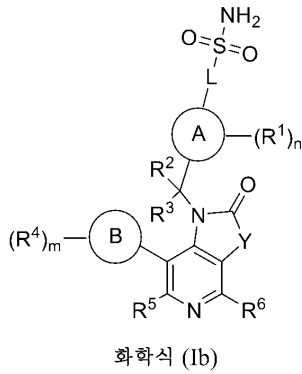
[0035] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

[0036] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 화합물이다:



[0037]

[0038] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 화합물이다:



[0039]

[0040]

또한, 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 유방암, 폐암, 난소암, 두경부암, 흑색종, 췌장암, 간암, 위암, 결장직장암 또는 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 혈액 악성종양은 백혈병, 림프종 또는 골수종이다. 일부 실시양태에서, 혈액 악성종양은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 혈액 악성종양은 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다.

[0041]

또한, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 감염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 감염은 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 DNA 바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 헤르페스바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 헤르페스바이러스는 단순 헤르페스 바이러스 1 (HSV-1), 단순 헤르페스 바이러스 2 (HSV-2), 바리셀라-조스터 바이러스 (VZV), 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 인간 시토메갈로바이러스 (HCMV), 인간 헤르페스바이러스 6A (HHV-6A), 인간 헤르페스바이러스 6B (HHV-6B), 인간 헤르페스바이러스 7 (HHV-7), 및 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스 (KSHV)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤르페스바이러스는 단순 헤르페스 바이러스 1 (HSV-1)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 레트로바이러스는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)이다. 일부 실시양태에서, 레트로바이러스는 HIV-1, HIV-2, 또는 인간 T-림프항성 바이러스 (HTLV)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 간염 바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 간염 바이러스는 B형 간염 바이러스 (HBV) 또는 D형 간염 바이러스 (HDV)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 백시니아 바이러스 (VACV), 아데노바이러스 또는 인간 유두종바이러스 (HPV)로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 RNA 바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 뎅기열 바이러스, 황열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 베네수엘라 뇌염 바이러스 또는 지카 바이러스로 인한 것이다.

[0042]

참조로 포함됨

[0043]

본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044]

정의

[0045]

하기 설명에서, 다양한 실시양태의 철저한 이해를 제공하기 위해 특정의 구체적 세부사항이 제시된다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 이들 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우에, 실시양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 널리 공지된 구조는 상세히 제시되거나 기재되지 않았다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 하기 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 그의 변형, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하나 이에 제한되지는 않는" 것으로 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범주 또는 의미를 해석하지 않는다.

- [0046] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일부 실시양태" 또는 "한 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서의 어구 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로, 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, "및/또는"을 포함한 그의 의미로 사용된다는 것에 주목해야 한다.
- [0047] 본원에 사용된 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다:
- [0048] "옥소"는 =O를 지칭한다.
- [0049] "카르복실"은 -COOH를 지칭한다.
- [0050] "시아노"는 -CN을 지칭한다.
- [0051] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 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 보다 긴 알킬 기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타난 모든 경우에, "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆알킬"과 같은 수치 범위는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 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 "알킬"의 출현도 포함한다. 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 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0052] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중-결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 입체형태일 수 있고, 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예는 에틸 (-CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐 [-C(CH₃)=CH₂], 부틸, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타난 모든 경우에, "C₂-C₆ 알케닐" 또는 "C₂₋₆알케닐"과 같은 수치 범위는 알케닐 기가 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 출현을 포괄한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0053] "알킬닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중-결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 에틸닐, 2-프로피닐, 2-부틸닐, 1,3-부타디닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타난 모든 경우에, "C₂-C₆ 알킬닐" 또는 "C₂₋₆알킬닐"과 같은 수치 범위는 알킬닐 기가 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 출현을 포괄한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐 기는, 예를 들어 옥소,

할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 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.

[0054] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0055] "알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R_a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0056] "아릴"은 6 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우에, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6- 내지 10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6-원 아릴 (페닐)이다. 아릴 라디칼은 안티릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 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.

[0057] "시클로알킬"은 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우에, 시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 부분 또는 완전 포화, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 완전 포화이다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자 (C₃-C₁₅ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₁₅ 시클로알케닐), 3 내지 10개의 탄소 원자 (C₃-C₁₀ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₁₀ 시클로알케닐), 3 내지 8개의 탄소 원자 (C₃-C₈ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알케닐), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C₃-C₆ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알케닐), 3 내지 5개의 탄소 원자 (C₃-C₅ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₅ 시클로알케닐), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자 (C₃-C₄ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₄ 시클로알케닐)를 갖는 시클로알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 10-원 완전 포화 시클로알킬 또는 3- 내지 10-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 6-원 완전 포화 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5- 내지 6-원 완전 포화 시클로알킬 또는 5- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 모노시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화 시클로알킬은, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로

알킬, 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.

[0058] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0059] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다.

[0060] "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 히드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬은, 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 또는 히드록시펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0061] "아미노알킬"은 1개 이상의 아민에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 아민으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 아민으로 치환된다. 아미노알킬은, 예를 들어 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 또는 아미노펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬은 아미노메틸이다.

[0062] "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로부터 선택된 것인 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 측면에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 1개 이상의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어 -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로 구성되고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃, 또는 -CH₂CH₂N(CH₃)₂이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0063] "헤테로시클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자, 및 질소, 산소, 인, 규소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 24-원 부분 또는 완전 포화 고리 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 완전 포화이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소 및 1개의 산소를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우에, 헤테로시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자 (C₂-C₁₅ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₅ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (C₂-C₁₀ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (C₂-C₈ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₈ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 7개의 탄소 원자 (C₂-C₇ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (C₂-C₆ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알케닐), 2 내

지 5개의 탄소 원자 (C_2-C_5 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (C_2-C_4 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_4 헤테로시클로알케닐)를 갖는 헤테로시클로알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우에, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬 (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)을 구성하는 원자의 총수 (헤테로원자 포함)와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 하기 기재된 바와 같이, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0064]

"헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리계 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 질소를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우에, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4 급화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 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, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐 (즉, 티에닐)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한,

헤테로아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0065] 용어 "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있고, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 추가로, 임의로 치환된 기는 비치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₃), 완전 치환될 수 있거나 (예를 들어, -CF₂CF₃), 일치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₂F), 또는 완전 치환 및 일치환 사이의 임의의 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂ 등). 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기에 관하여 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 기가 입체적으로 비실질적이고/거나 합성적으로 비실현가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 보다 전형적으로 약 500 달톤 이하의 최대 분자량을 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0066] 임의적인 치환기를 지칭하는 경우에 용어 "1개 이상"은 대상 기가 1, 2, 3, 4개의 치환기 또는 그 초과치환기로 임의로 치환된 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0067] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 목적하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 단일 용량으로서 또는 일련의 용량의 일부로서 포유동물 대상체에게 투여되는 화합물의 양을 지칭한다.

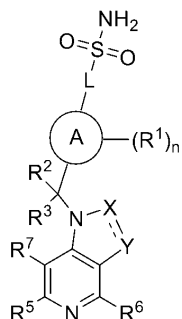
[0068] 개체 (예를 들어 포유동물, 예컨대 인간) 또는 세포의 "치료"는 개체 또는 세포의 자연적 과정을 변경시키려는 시도에서 사용되는 임의의 유형의 개입이다. 일부 실시양태에서, 치료는 병리학적 사건의 개시 또는 병인체와의 접촉 후에 제약 조성물의 투여를 포함하고, 상태의 안정화 (예를 들어, 상태가 악화되지 않음) 또는 상태의 완화를 포함한다.

[0069] 본원에 사용된 "ENPP1과 연관된 질환 또는 장애" 또는 대안적으로 "ENPP1-매개 질환 또는 장애"는 ENPP1 또는 그의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지되어 있거나 의심되는 임의의 질환 또는 다른 유해 상태를 의미한다.

[0070] 화합물

[0071] ENPP1과 연관된 질환 또는 장애의 치료에 유용한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 기재된다.

[0072] 화학식 (A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:



화학식 (A)

[0073] 여기서:

[0074] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0075] L은 결합, -NH-, 또는 -O-이고;

- [0077] 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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 헤테로아릴이거나;
- [0078] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^1 은 함께 옥소를 형성하고;
- [0079] n 은 0 내지 6이고;
- [0080] R^2 는 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬이고;
- [0081] R^3 은 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬이고;
- [0082] == 은 단일 결합 또는 이중 결합이고; 여기서:
- [0083] == 이 이중 결합인 경우에, X 는 N 또는 CR^X 이고, Y 는 N 또는 CR^Y 이고;
- [0084] == 이 단일 결합인 경우에, X 는 $\text{C}(=\text{O})$ 이고, Y 는 NR^{Y1} 또는 $\text{C}(\text{R}^{Y2})_2$ 이고;
- [0085] R^X 는 수소, 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, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0086] R^Y 는 수소, 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, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0087] R^{Y1} 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0088] 각각의 R^{Y2} 는 독립적으로 수소, 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, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 및 임의로 1개 이상의 R 로 치환되고;
- [0089] R^7 은 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^8 로 치환되고;
- [0090] 각각의 R^8 은 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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 헤테로아릴이거나;

- [0091] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^8 은 함께 옥소를 형성하고;
- [0092] R^5 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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;
- [0093] R^6 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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;
- [0094] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0095] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0096] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0097] 또는 2개의 R^b 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0098] R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0099] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0100] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나;
- [0101] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.
- [0102] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^8 로 치환된다.
- [0103] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R로 치환된다.

[0104] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^8 로 치환된다.

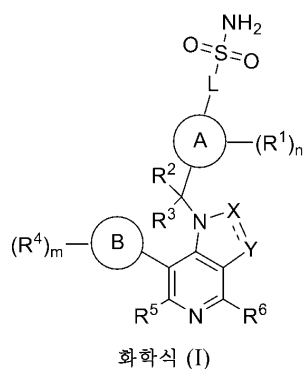
[0105] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬 또는 C_2 - C_6 알키닐이고; 여기서 알킬 및 알키닐은 1개 이상의 R^8 로 치환된다.

[0106] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^8 로 치환된다.

[0107] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^8 로 치환된다.

[0108] 화학식 (A)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^7 은 1개 이상의 R^8 로 치환된 아릴이다.

[0109] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:



[0110]

[0111] 여기서:

[0112] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0113] L은 결합, -NH-, 또는 -O-이고;

[0114] 각각의 R^1 은 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 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

[0115] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^1 은 함께 옥소를 형성하고;

[0116] n은 0 내지 6이고;

[0117] R^2 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0118] R^3 은 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0119] ==은 단일 결합 또는 이중 결합이고; 여기서:

[0120] ==이 이중 결합인 경우에, X는 N 또는 CR^x이고, Y는 N 또는 CR^y이고;

- [0121] $\equiv$ 이 단일 결합인 경우에, X는 C(=O)이고, Y는 NR^{Y1} 또는 $\text{C}(\text{R}^{\text{Y2}})_2$ 이고;
- [0122] R^{X} 는 수소, 할로젠, -CN, -OH, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0123] R^{Y} 는 수소, 할로젠, -CN, -OH, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0124] R^{Y1} 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0125] 각각의 R^{Y2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -OH, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 및 임의로 1개 이상의 R로 치환되고;
- [0126] 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0127] 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, $-\text{NO}_2$, -OH, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, -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, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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 헤테로아릴이거나;
- [0128] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^4 는 함께 옥소를 형성하고;
- [0129] m은 0 내지 4이고;
- [0130] R^5 는 수소, 할로젠, -CN, $-\text{NO}_2$, -OH, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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;
- [0131] R^6 은 수소, 할로젠, -CN, $-\text{NO}_2$, -OH, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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;
- [0132] 각각의 R^{a} 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴), 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0133] 또는 2개의 R^{a} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0134] 각각의 R^{b} 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 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, 헤테로아릴, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로시클로알킬), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(아릴), 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로

알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0135] 또는 2개의 R^b 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

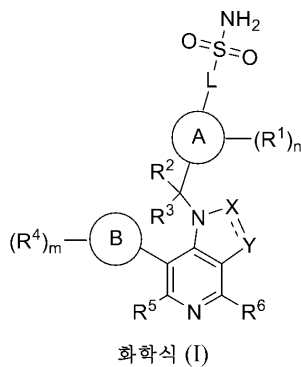
[0136] R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0137] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헥테로시클로알킬을 형성하고;

[0138] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -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-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나;

[0139] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

[0140] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다:



화학식 (I)

[0141]

[0142] 여기서:

[0143] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0144] L은 결합, -NH-, 또는 -O-이고;

[0145] 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, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

[0146] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R¹은 함께 옥소를 형성하고;

[0147] n은 0 내지 6이고;

[0148] R²는 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

[0149] R³은 수소, 할로겐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

[0150] $\Rightarrow$ 은 단일 결합 또는 이중 결합이고; 여기서:

- [0151] $\equiv$ 이 이중 결합인 경우에, X는 N 또는 CR^X 이고, Y는 N 또는 CR^Y 이고;
- [0152] $\equiv$ 이 단일 결합인 경우에, X는 $C(=O)$ 이고, Y는 NR^{Y1} 또는 $C(R^{Y2})_2$ 이고;
- [0153] R^X 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0154] R^Y 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0155] R^{Y1} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0156] 각각의 R^{Y2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 및 임의로 1개 이상의 R로 치환되고;
- [0157] 고리 B는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0158] 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 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;
- [0159] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^4 는 함께 옥소를 형성하고;
- [0160] m은 0 내지 4이고;
- [0161] R^5 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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;
- [0162] R^6 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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;
- [0163] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0164] 또는 2개의 R^a 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0165] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, 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 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬

(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴), 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0166] 또는 2개의 R^b는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

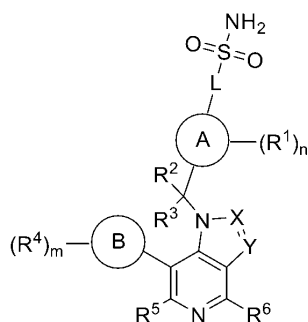
[0167] R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬(시클로알킬), C₁-C₆알킬(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬(아릴) 또는 C₁-C₆알킬(헤테로아릴)이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

[0168] 또는 R^c 및 R^d는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0169] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OCH₃, -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-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이거나;

[0170] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 옥소를 형성한다.

[0171] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 화합물이다:



화학식 (Ia)

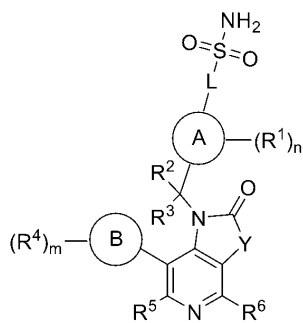
[0172]

[0173] 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 N이고 Y는 N이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 CR^X이고 Y는 N이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 C(C₁-C₃알킬)이고 Y는 N이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 N이고 Y는 CR^Y이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 CR^X이고, Y는 CR^Y이다.

[0174] 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 수소, 할로젠, 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 또는 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 또는 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 메틸이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 CD₃이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 시클로프로필이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^X는 할로젠이다.

[0175] 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^Y 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^Y 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^Y 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^Y 는 수소이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^Y 는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0176] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 화합물이다:



화학식 (Ib)

[0177]

[0178] 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 NR^{Y1} 이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y는 $C(R^{Y2})_2$ 이다.

[0179] 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{Y1} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{Y1} 은 C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{Y1} 은 C_1 - C_3 알킬 또는 C_1 - C_3 할로알킬이다.

[0180] 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{Y2} 는 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{Y2} 는 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0181] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.

[0182] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 3- 내지 12-원 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 또는 6-원 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 3- 내지 7-원 모노시클릭 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 내지 12-원 비시클릭 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 7- 내지 12-원 비시클릭 시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 9- 내지 12-원 비시클릭 시클로알킬이다.

[0183] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 12-원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리

A는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 7- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 9- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클로알킬이다.

[0184] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 아릴이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 헤테로아릴이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 6원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리다지닐이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리미디닐이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 피라지닐이다.

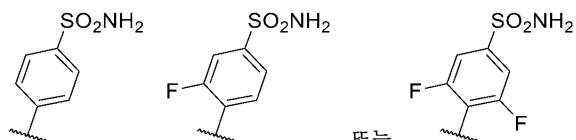
[0185] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 스피로 비시클릭 고리이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A는 융합된 비시클릭 고리이다.

[0186] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, L은 결합이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, L은 -NH-이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, L은 -O-이다.

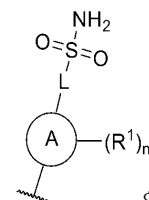
[0187] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 할로젠이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 은 F이다.

[0188] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0-2이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0 또는 1이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 0이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 1이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 2이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 3이다.

[0189] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



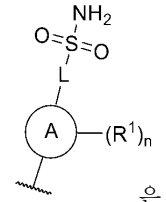
이다.



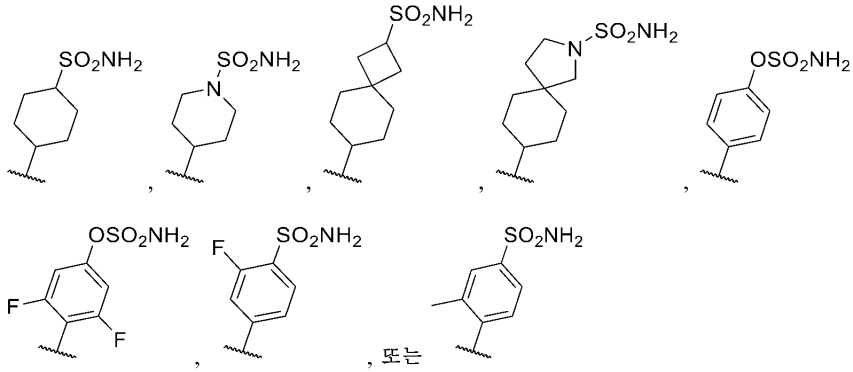
은

[0190]

화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,

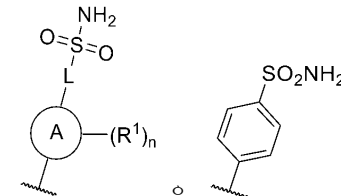


은



이다. 화학식 (A), (I), (Ia),

또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,

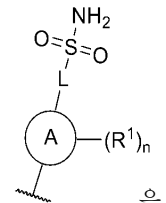


은

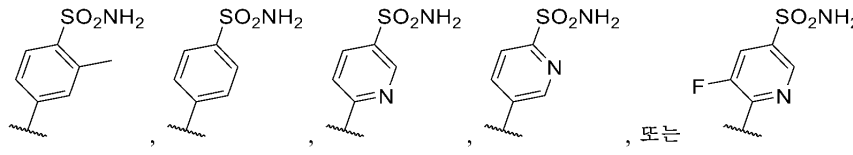
이다.

[0191]

화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



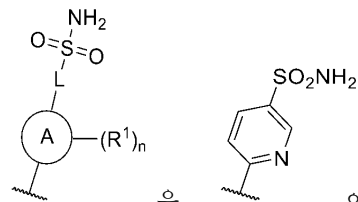
은



이다.

[0192]

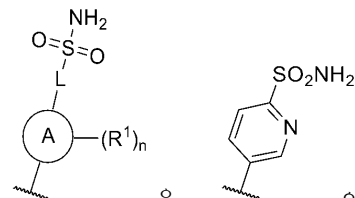
화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



은

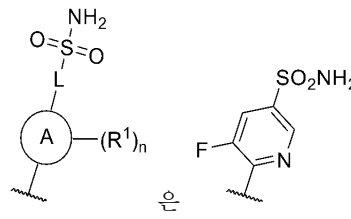
이다. 화학

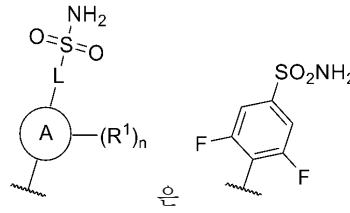
식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



은

이다. 화학식

(A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,  이다. 화학식 (A),

(I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,  이다.

[0193] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0194] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 는 수소이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 는 C_1 - C_6 알킬이다.

[0195] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 5- 또는 6-원 시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 완전 포화 고리이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 부분 포화 고리이다.

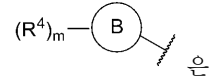
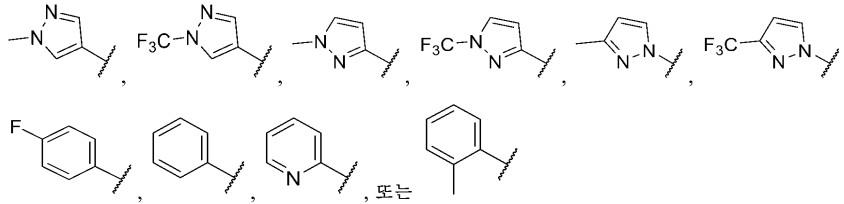
[0196] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 아릴이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 페닐이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 고리 B는 5-원 헤테로아릴이다. 고리 B는 6-원 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 1-3개의 질소 및 0-1개의 산소를 함유하는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 2-4개의 질소를 함유하는 헤테로아릴이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 B는 1 또는 2개의 질소를 함유하는 헤테로아릴이다.

[0197] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)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, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^4 는 독

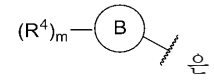
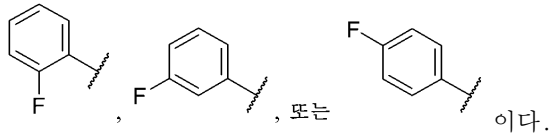
립적으로 C₁-C₆알킬이다.

[0198] 화학식 (I), (Ia), 또는 Ib의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0-2이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 0 또는 1이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 1이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 2이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, m은 3이다.

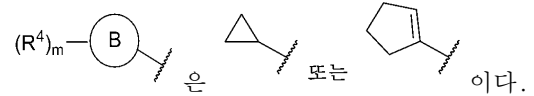
[0199] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



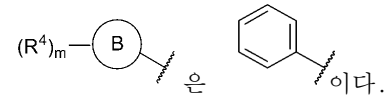
[0200] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



[0201] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



[0202] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,



[0203] 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, 할로젠, -CN, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, -CN, -OR^a, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, -CN, -OR^a, 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, 할로젠, -OR^a, 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -OR^a 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 C₁-C₆알콕실 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 C₁-C₃알콕실 또는 C₁-C₃알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -OR^a이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 C₁-C₆알콕실이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 OCH₃이다. 일부 실시양태에서, OCH₃은 OCD₃이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 C₁-C₃알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 메틸이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁵는 -CN이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서,

태에서, R^5 는 $-O-C_1-C_3$ 알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^5 는 $-OMe$ 이다.

[0204]

화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^6 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^6 은 수소, 할로젠, $-CN$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^6 은 수소, $-CN$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (A), (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이다.

[0205]

본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 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 1개 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 히드록시알킬, 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.

[0206]

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 히드록시알킬, 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, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 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 1개 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 히드록시알킬, 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.

- [0207] 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 히드록시알킬, 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, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 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 1개 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 히드록시알킬, 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 알킬(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.
- [0208] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0209] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.
- [0210] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^X , R^Y , R^{Y1} , R^{Y2} , R^a , R^b , R^c 및 R^d 기 중 1개 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다.
- [0211] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 하기 기 R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^X , R^Y , R^{Y1} , R^{Y2} , R^a , R^b , R^c 및 R^d 중 1개 이상에서 1개 이상의 ^1H 는 1개 이상의 중수소로 대체된다.
- [0212] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^X , R^Y , R^{Y1} , R^{Y2} , R^a , R^b , R^c , 및 R^d 에서의 중수소의 존재비는 독립적으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100 몰%이다.
- [0213] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A 또는 고리 B의 1개 이상의 ^1H 는 1개 이상의 중수소로 대체된다.
- [0214] 다양한 가변기에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의

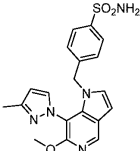
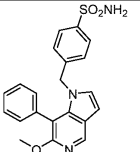
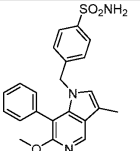
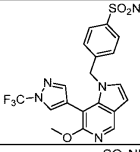
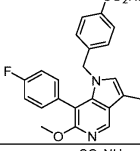
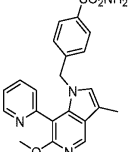
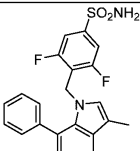
치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

일부 실시양태에서 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 표 1의 화합물 중 하나이다.

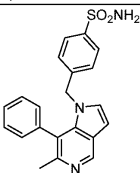
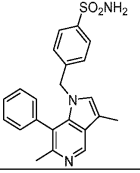
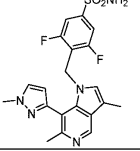
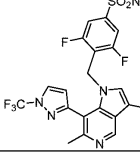
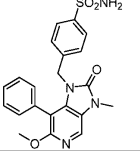
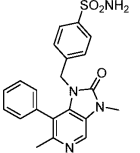
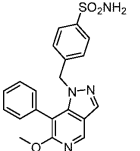
표 1

실시예	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

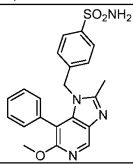
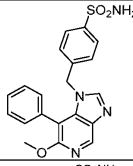
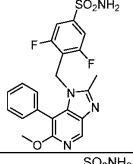
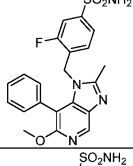
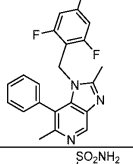
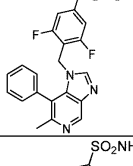
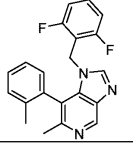
[0217]

실시예	구조
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0218]

실시예	구조
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

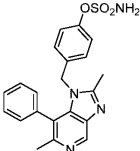
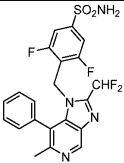
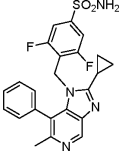
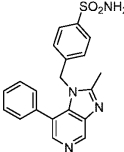
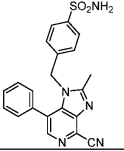
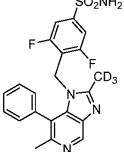
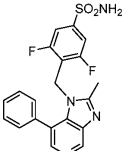
[0219]

실시예	구조
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

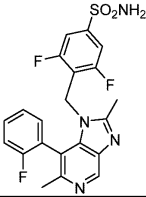
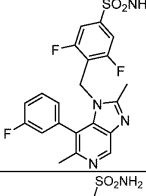
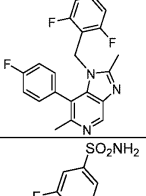
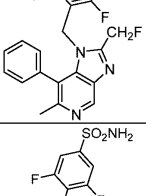
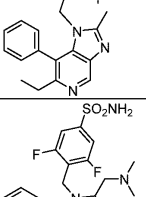
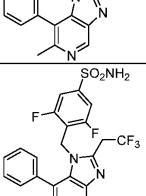
[0220]

실시예	구조
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

[0221]

실시예	구조
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

[0222]

실시예	구조
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

[0223]

실시예	구조
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

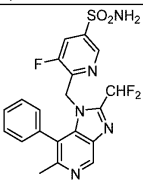
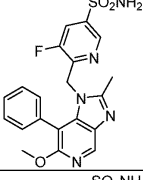
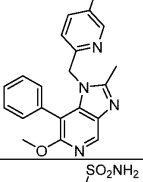
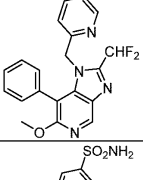
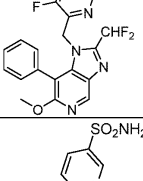
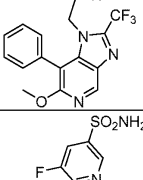
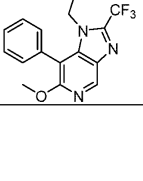
[0224]

실시예	구조
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

[0225]

실시예	구조
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

[0226]

실시예	구조
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

[0227]

실시예	구조
79	
80	
81	
82	
83	
84	

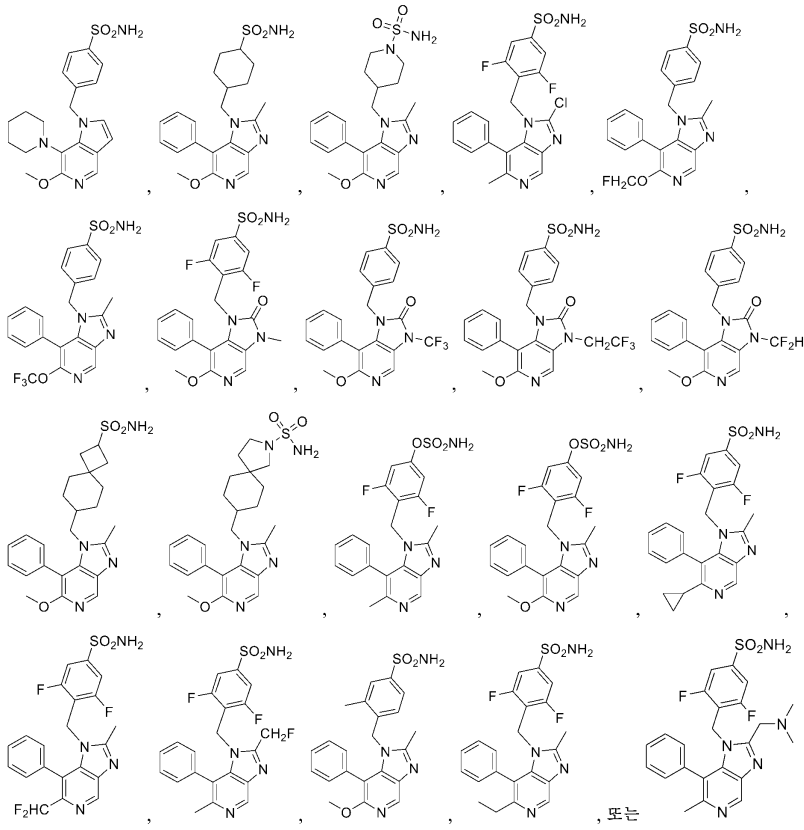
[0228]

실시예	구조
85	
86	

[0229]

[0230]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화합물 중 하나이다:



[0231]

[0232]

[0233]

[0234]

본원에 개시된 화합물의 추가의 형태

이성질체/입체이성질체

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 이중 결합을 보유한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐 (E), 및 주잠멘 (Z) 이성질체 뿐만 아니라 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 보유하고, 각각의 중심은 R 배위 또는 S 배위로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가의 실시양태에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물이 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분해제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 해리가 가능한 복합체가 바람직하다. 일부 실시양태에서, 부분입체 이성질체는 별개의 물리적 특성 (예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 갖고, 이들 비유사성을 이용함으로써 분리된다. 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도에서의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 이어서 라세미화를 유발하지 않을 임의의 실용적 수단에 의해 분해제와 함께 회수된다.

[0235]

[0236]

표지된 화합물

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 제약 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 클로라이드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H (D), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이

성질체는 본 개시내용의 범주 내에 있다. 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다.

[0237] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 각각의 치환기에서의 중수소의 존재비는 독립적으로 물 기준으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치환기 중 1개 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 ^1H 는 본원에 개시된 치환기 중 1개 이상에서 1개 이상의 중수소로 대체된다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0239] 제약상 허용되는 염

[0240] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 제약상 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물로서 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0241] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하고, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 용매화물, 또는 입체이성질체의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서, 또는 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고, 이에 따라 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.

[0242] 제약상 허용되는 염의 예는 본원에 기재된 화합물과 무기, 유기 산 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 염을 포함하며, 이러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 비스파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부탄-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼스페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로술포네이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판술포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 술폰아이드, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트,운데코네이트 및 크실렌술포네이트를 포함한다.

[0243] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔술포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴술포산, 메탄술포산, 에탄술포산, 1,2-에탄디술포산, 2-히드록시에탄술포산, 벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, 4-메틸비스클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 묽은 산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 형성된 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본원에 개시된 화합물, 그의 용매화물 또는 입체이성질체 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 수득하는 데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용된다.

- [0244] 일부 실시양태에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기재된 화합물은 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 술페이트, 암모니아, 또는 제약상 허용되는 유기 1급, 2급, 3급 또는 4급 아민과 반응한다. 대표적인 염은 알칼리 또는 알칼리 토류 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.
- [0245] 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 또한 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소-함유 기의 4급화를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득된다.
- [0246] 용매화물
- [0247] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물을 이러한 용매화물의 형태로 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 이러한 용매화물 형태의 화합물을 포함하는 조성물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 용매와의 결정화 과정 동안 형성된다.
- [0248] 호변이성질체
- [0249] 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환을 동반하는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다.
- [0250] 치료 방법
- [0251] ENPP1에 의해 적어도 부분적으로 조정되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 ENPP1에 의해 적어도 부분적으로 조정되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0252] 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0253] ENPP1의 억제를 필요로 하는 대상체에게 소정량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 ENPP1을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. STING 경로의 조절을 필요로 하는 대상체에게 소정량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, cGAMP를 가수분해하고/거나 면역억제 아데노신을 생성함으로써 상기 대상체에서 STING 경로를 조절하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖는다.
- [0254] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 고형 종양은 유방암, 폐암, 난소암, 두경부암, 흑색종, 췌장암, 간암, 위암, 결장직장암 또는 육종이다.
- [0255] 일부 실시양태에서, 암은 혈액 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 혈액 악성종양은 백혈병, 림프종 또는 골수종이다. 일부 실시양태에서, 혈액 악성종양은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 혈액 악성종양은 다발성 골수종이다.
- [0256] 일부 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다.
- [0257] 일부 실시양태에서, 암은 간세포성 암종, 교모세포종, 흑색종, 고환암, 췌장암, 갑상선암 또는 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 기저 세포 암종, 담도암, 골암, 뇌암 (예를 들어, 다형성 교모세포종, 신경교종, 수모세포종, 원시 신경외배엽 종양 (PNET), 청신경종, 신경교종, 수막종, 뇌하수체 선종, 슈반세포종, CNS 림프종, 원시 신경외배엽 종양, 두개인두종, 척삭종, 수모세포종, 뇌 신경모세포종, 중추 신경세포종, 송과체종, 송과체모세포종, 비정형 기형 횡문근양 종양, 연골육종, 연골종, 맥락종 암종, 맥락종 유두종, 두개인두종, 배아이형성 신경상피종양, 신경절세포종, 배세포종, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 전이성 뇌 종양, 상의세포종, 성상세포종, 핍지교종, 핍지교성상세포종, 소아 모양세포성 성상세포종, 상의하 거대 세포 성상세포종, 신경절교종, 상

의하세포종, 다형성 황색성상세포종, 역형성 성상세포종, 다형성 교모세포종, 뇌간 신경교종, 핼지교종, 상의세포종, 핼지교성상세포종, 소뇌 성상세포종, 결합조직형성 영아 성상세포종, 상의하 거대 세포 성상세포종, 미만성 성상세포종, 혼합형 신경교종, 시신경교종, 대뇌 신경교종증, 다초점성 신경교종성 종양, 다중심성 다형성 교모세포종 종양, 부신경절종, 신경절교종), 유방암, 두경부암, 호흡기계암, 비뇨기계암, 융모막암종, 결장암, 결합 조직암, 자궁내막암, 식도암, 안암, 위암, 위장관암, 비뇨생식관암, 혈액암 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모발상 세포 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 고립 골수종, 국제화 골수종, 골수외 골수종, 소림프구성 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종 및 대 B-세포 림프종), 상피내 신생물, 신장암, 후두암, 폐암, 림프계암, 흑색종, 골수종, 신경모세포종, 구강암 (예를 들어 구순암, 설암, 구강암 및 인두암), 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 횡문근육종, 육종, 피부암, 위암, 고환암 또는 자궁암이다.

[0258] 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 감염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 감염은 바이러스 감염이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 DNA 바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 헤르페스바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 헤르페스바이러스는 단순 헤르페스 바이러스 1 (HSV-1), 단순 헤르페스 바이러스 2 (HSV-2), 바리셀라-조스터 바이러스 (VZV), 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 인간 시토크갈로바이러스 (HCMV), 인간 헤르페스바이러스 6A (HHV-6A), 인간 헤르페스바이러스 6B (HHV-6B), 인간 헤르페스바이러스 7 (HHV-7), 및 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스 (KSHV)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤르페스바이러스는 단순 헤르페스 바이러스 1 (HSV-1)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 레트로바이러스는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)이다. 일부 실시양태에서, 레트로바이러스는 HIV-1, HIV-2, 또는 인간 T-림프항성 바이러스 (HTLV)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 간염 바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 간염 바이러스는 B형 간염 바이러스 (HBV) 또는 D형 간염 바이러스 (HDV)이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 백시니아 바이러스 (VACV), 아데노바이러스 또는 인간 유두종 바이러스 (HPV)로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 RNA 바이러스로 인한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 뎅기열 바이러스, 황열 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 베네수엘라 뇌염 바이러스 또는 지카 바이러스로 인한 것이다.

[0259] 투여

[0260] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 달라진다. 치료 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0261] 예방 용도에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 또는 달리 그의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 예방 유효 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다. 한 측면에서, 예방적 치료는 질환 또는 상태의 증상의 복귀를 방지하기 위해, 치료될 질환의 적어도 하나의 증상 또는 그에 대한 위험 인자를 이전에 경험하였고 현재 완화 상태에 있는 포유동물에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0262] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의사의 판단에 따라, 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어하거나 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자의 삶의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여된다.

[0263] 환자의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지된다 (즉, "휴약기"). 구체적 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년, 예컨대 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과이다. 휴약기 동안의 용량 감소는, 단지 예로서, 10%-100%, 예컨대 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%,

55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%이다.

- [0264] 환자의 상태의 개선이 일어나면, 필요한 경우에 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 구체적 실시양태에서, 투여량, 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발 시 장기간에 걸쳐 간헐적 또는 매일 치료를 필요로 한다.
- [0265] 이러한 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 정체성 (예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 구체적 작용제, 투여 경로, 치료될 상태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함한 경우를 포함한 특정한 상황에 따라 결정된다.
- [0266] 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 1일에 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 한 측면에서, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 1일에 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 한 실시양태에서, 목적하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일에 2, 3, 4회 또는 그 초과와 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.
- [0267] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 적절한 1일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여량, 또는 투여 형태 중 활성제의 양은 개별 치료 요법과 관련하여 다수의 변수를 기준으로 하여, 본원에 나타난 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 상태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료될 질환 또는 상태의 중증도, 및 진료의의 판단을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.
- [0268] 상기 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD₁₀ 및 ED₉₀의 결정을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 세포 배양액 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차에 의해 결정된다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, LD₅₀ 및 ED₅₀ 사이의 비로 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간을 비롯한 포유동물에서 사용하기 위한 치료상 유효한 1일 투여량 범위 및/또는 치료상 유효한 단위 투여량을 체계화하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 1일 투여량은 최소 독성을 갖는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라진다.
- [0269] 상기 언급된 임의의 측면에는 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 (a) 포유동물에게 전신 투여되고/거나; (b) 포유동물에게 경구로 투여되고/거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/거나; (e) 포유동물에게 국소로 투여되고/거나; (f) 포유동물에게 비-전신 또는 국부로 투여되는 것인 추가 실시양태가 있다.
- [0270] 상기 언급된 임의의 측면에는, (i) 화합물을 1일 1회 투여하거나; 또는 (ii) 화합물을 1일의 기간에 걸쳐 다수회 포유동물에게 투여하는 추가 실시양태를 포함한, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다.
- [0271] 상기 언급된 임의의 측면에는, (i) 화합물을 단일 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여하고; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 6시간마다이고; (iii) 화합물을 포유동물에게 8시간마다 투여하고; (iv) 화합물을 대상체에게 12시간마다 투여하고; (v) 화합물을 대상체에게 24시간마다 투여하는 추가 실시양태를 포함한, 유효량의 화합물의 다중 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 휴약기를 포함하며, 여기서 화합물의 투여가 일시적으로 중지되거나 또는 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되고; 휴약기의 종료 시에, 화합물의 투여가 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하다.
- [0272] 투여 경로
- [0273] 적합한 투여 경로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.
- [0274] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 전신 방식보다는 국부로, 예를 들어 기관 내로의 화합물의 직접 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제제로 투여된다. 구체적 실시양태에서, 장기 작용 제제는 이식 (예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 약

물은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관을 표적으로 하고 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 급속 방출 제제의 형태, 연장 방출 제제의 형태, 또는 중간 방출 제제의 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소로 투여된다.

[0275] 제약 조성물/제제

[0276] 본원에 기재된 화합물은 표준 제약 실시예에 따라 이를 필요로 하는 대상체에게 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합되어 제약 조성물로 투여된다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 동물에게 투여될 수 있다. 화합물은 경구로 또는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여 경로를 비롯한 비경구로 투여될 수 있다.

[0277] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 활성 화합물의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 제약 조성물의 요약은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾아볼 수 있으며, 이러한 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함된다.

[0278] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 향산화제, 보존제, 및 그의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0279] 본원에 기재된 제약 조성물은 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적절한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 제약 제제는 수성 액체 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 자기-유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 경구 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 당의정, 발포성 제제, 동결건조 제제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 펄스형 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0280] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 통상적인 방식으로, 예컨대 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조된다.

[0281] 경구 사용을 위한 제약 조성물은 1종 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 화합물 중 1종 이상과 혼합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는, 예를 들어 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당; 셀룰로스 제제, 예컨대 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 또는 다른 것, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 포함한다. 원하는 경우에, 붕해제, 예컨대 가교 크로스카르멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가된다. 일부 실시양태에서, 염료 또는 안료가 활성 화합물 용량의 상이한 조합의 확인 또는 특징화를 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가된다.

[0282] 경구 투여되는 제약 조성물은 젤라틴으로 제조된 푸시-핏 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유한다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁된다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다.

[0283] 비경구 사용을 위한 제약 조성물은 주입 또는 주사로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 주사 또는 주입에 적합한 제약 조성물은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 멸균 수용액, 또는 분산액, 또는 멸균 분말을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 액체 담체를 포함한다. 일부 실시양

태에서, 액체 담체는, 예를 들어 물, 염수, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리 에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스테르 및 그의 임의의 조합을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 추가로 포함한다.

[0284] 조합물

[0285] 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 추가의 치료제와 조합하여 사용하여 ENPP1과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

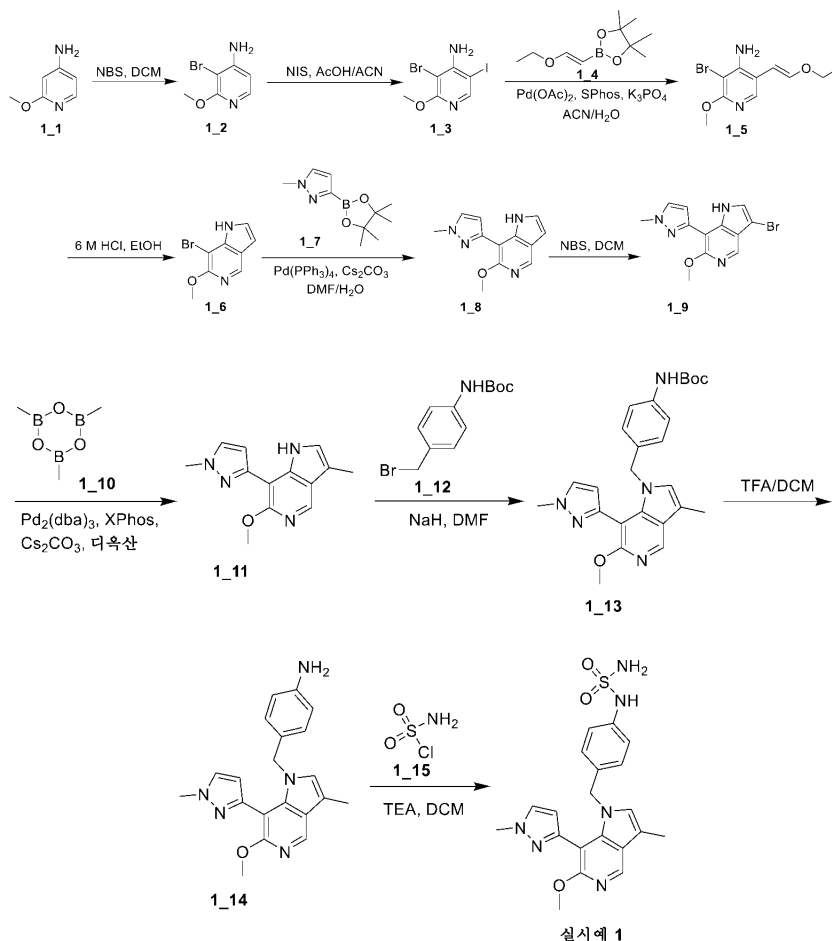
[0286] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 및 본원에 개시된 화합물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물보다 덜 빈번하게 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물보다 더 빈번하게 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물의 투여 후에 투여된다.

[0287] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 항암제이다.

[0288] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 ALK 억제제: 예를 들어 크리조티닙, NVP-TAE684, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 엔트레시닙 또는 볼라티닙; 안드로겐 수용체 억제제: 예를 들어 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 아비라테론 아세테이트, 오르테로넬, 갈레테론, 세비테로넬, 비칼루타미드 또는 플루타미드; 항신생물제: 예를 들어 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 시스플라틴; 아로마타제 억제제: 엑세메스탄, 레트로졸, 아나스트로졸, 풀베스트란트 또는 타목시펜; BCL-2 억제제: 예를 들어 베네토클락스; BCR-ABL 억제제: 예를 들어 이마티닙, 이닐로티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙, 포나티닙, 바페티닙, 다누세르티닙, 사라카티닙 또는 PF03814735; BRAF 억제제: 예를 들어 베무라페닙 또는 다브라페닙; CD20 항체: 예를 들어 리툭시맙, 토시투모맙 또는 오파투무맙; CDK4/6 억제제: 예를 들어 알보시딕, 팔보시클립, 리보시클립, 트릴라시클립 또는 아베마시클립; CTLA-4 억제제: 예를 들어 트레멜리무맙 또는 이필리무맙; DNA 합성 억제제: 예를 들어 카페시타빈, 겐시타빈, 텔라라빈 또는 히드록시카르바미드; 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제: 예를 들어 게피티닙, 오시메르티닙, 세툭시맙 또는 파니투무맙; ERK 억제제: 예를 들어 울리세르티닙, MK 8353 또는 LY 3214996; KRAS 억제제: 예를 들어 AMG-510, MRTX849 또는 ARS-3248; FGFR 억제제: 예를 들어 인피그라티닙, 도비티닙, 에르다피티닙, TAS-120, 페미가티닙, BLU-554 또는 AZD4547; FLT3 억제제: 예를 들어 수니티닙, 미도스타우린, 타누티닙, 소라페닙, 레스타우르티닙, 퀴자르티닙 또는 크레놀라닙; 열 쇼크 단백질 (HSP) 억제제: 예를 들어 타네스피마이신; 헤지호그 길항제: 예를 들어 비스모데깁; HER2 수용체 억제제: 예를 들어 트라스투주맙, 페르투주맙, 네라티닙, 라파티닙 또는 라파티닙; 히스톤 데아세틸라제 억제제 (HDI): 예를 들어 보리노스타트; 면역조절제: 예를 들어 아푸투주맙, 레날리도미드, 탈리도미드 또는 포말리도미드; CD40 억제제: 예를 들어 다세투주맙; MEK 억제제: 예를 들어 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙 또는 셀루메티닙; MET 억제제: 예를 들어 크리조티닙 또는 카보잔티닙; mTOR 억제제: 예를 들어 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 에베롤리무스 또는 시롤리무스; PD1 억제제: 예를 들어 니볼루맙, 또는 캄브롤리주맙; PDL1 억제제: 예를 들어 MSB0010718C; YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105; PI3K 억제제: 예를 들어 픽틸리십, 닥톨리십, 알펠리십, 부파를리십, 타셀리십, 이델라리십, 두벨리십, 또는 움브랄리십; PIK3CA 억제제: 아폼토시스촉진 수용체 효능제 (PARA): 예를 들어 둘라네르민; 프로테아솜 억제제: 예를 들어 보르테조밐; SHP2 억제제; 또는 티로신 키나제 억제제: 예를 들어 에를로티닙, 리니파닙, 수니티닙, 또는 파조파닙이다.

[0289] 실시예

[0290] 실시예 1: N-(4-((6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)페닐)술폰아미드의 합성



실시예 1

단계 1: 3-브로모-2-메톡시피리딘-4-아민의 제조에 대한 일반적 절차

DCM (100 mL) 중 화합물 1_1 (5 g, 40.3 mmol)의 용액에 0℃에서 NBS (7.17 g, 40.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_2 (7 g, 85.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 203.0$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

단계 2: 3-브로모-5-아이오도-2-메톡시피리딘-4-아민 (화합물 1_3)의 제조에 대한 일반적 절차

MeCN/AcOH (70 mL/7 mL) 중 화합물 1_2 (7 g, 34.7 mmol)의 용액에 0°C에서 NIS (8.60 g, 38.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하였다. 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 상응하는 화합물 1_3 (10.3 g, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 사용하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 328.8$.

단계 3: (E)-3-브로모-5-(2-에톡시비닐)-2-메톡시피리딘-4-아민 (화합물 1_5)의 제조에 대한 일반적 절차

MeCN/H₂O (80 mL/20 mL) 중 화합물 1_3 (10 g, 30.5 mmol), 화합물 1_4 (6.65 g, 33.6 mmol), K₃PO₄ (19.40 g, 91.5 mmol), SPhos (1.3 g, 3.1 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (697.5 mg, 3.1 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 10시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_5 (3.5 g, 42% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 273.0.

단계 4: 7-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (화합물 1_6)의 제조에 대한 일반적 절차

EtOH (20 mL) 중 화합물 15 (3.5 g, 12.9 mmol)의 용액에 진한 염산 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에

서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 상응하는 화합물 1_6 (2 g, 69.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0301] LCMS: $[M+H]^+ = 227.0$.

[0302] 단계 5: 6-메톡시-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (화합물 1_8)의 제조에 대한 일반적 절차

[0303] DMF (20 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 화합물 1_6 (2 g, 8.85 mmol), 화합물 1_7 (2.75 g, 13.2 mmol), Cs₂CO₃ (8.66 g, 26.55 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (1.03 g, 0.89 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_8 (500 mg, 25.0% 수율)을 자주색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 229.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 4.00 (s, 6H).

[0304] 단계 6: 3-브로모-6-메톡시-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (화합물 1_9)의 제조에 대한 일반적 절차

[0305] DCM (10 mL) 중 화합물 1_8 (500 mg, 2.19 mmol)의 용액에 0℃에서 NBS (312 mg, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2초 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_9 (180 mg, 26.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 307.0$.

[0306] 단계 7: 6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (화합물 1_11)의 제조에 대한 일반적 절차

[0307] 디옥산 (10 mL) 중 화합물 1_9 (180 mg, 0.59 mmol), 화합물 1_10 (0.5 mL), Cs₂CO₃ (577 mg, 1.77 mmol), XPhos (87 mg, 0.18 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_11 (120 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 243.1$.

[0308] 단계 8: tert-부틸 4-((6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)페닐)카르바메이트 (화합물 1_13)의 제조에 대한 일반적 절차

[0309] DMF (5 mL) 중 화합물 1_11 (120 mg, 0.49 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (59 mg, 1.47 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 N₂ 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 화합물 1_12 (211 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_13 (80 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 448.3$.

[0310] 단계 9: 4-((6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)아닐린 (화합물 1_14)의 제조에 대한 일반적 절차

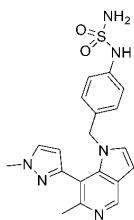
[0311] DCM (5 mL) 및 TFA (1 mL) 중 화합물 1_13 (80 mg, 0.18 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 화합물 1_14 (40 mg, 64.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 348.2$.

[0312] 단계 10: N-(4-((6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)페닐)술팜이드의 제조에 대한 일반적 절차

[0313] DCM (5 mL) 중 화합물 1_14 (40 mg, 0.12 mmol)의 용액에 화합물 1_15 (28 mg, 0.24 mmol) 및 TEA (36 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 1 (1.5 mg, 2.9% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 427$. ¹H

NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

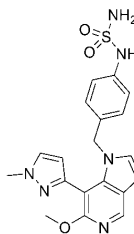
[0314] 실시예 2: N-(4-((6-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)페닐)술폰아미드의 합성



[0315]

[0316] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 397.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 3H), 6.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

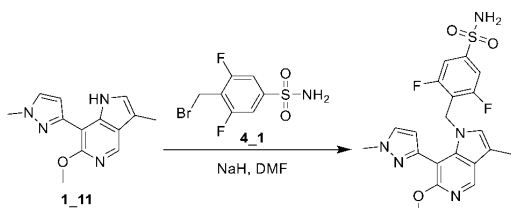
[0317] 실시예 3: N-(4-((6-메톡시-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)페닐)술폰아미드의 합성



[0318]

[0319] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 413.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 - 6.55 (m, 3H), 6.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

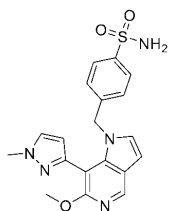
[0320] 실시예 4: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0321]

[0322] DMF (5 mL) 중 화합물 1_11 (90 mg, 0.37 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (44 mg, 1.11 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 화합물 4_1 (116 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석한 후, 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 4 (17 mg, 10.3%)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 448.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

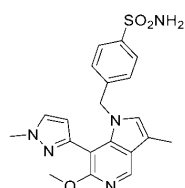
[0323] 실시예 5: 4-((6-메톡시-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0324]

[0325] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 398.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

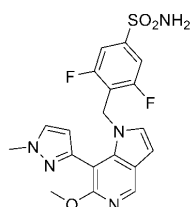
[0326] 실시예 6: 4-((6-메톡시-3-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0327]

[0328] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 412.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

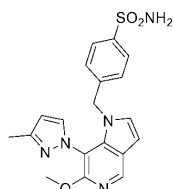
[0329] 실시예 7: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0330]

[0331] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 434.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

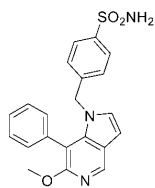
[0332] 실시예 8: 4-((6-메톡시-7-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0333]

[0334] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 398.1$. ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

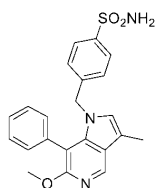
[0335] 실시예 9: 4-((6-메톡시-7-페닐-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0336]

[0337] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 394.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

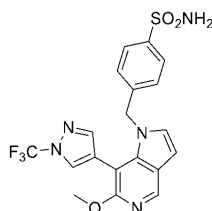
[0338] 실시예 10: 4-((6-메톡시-3-메틸-7-페닐-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0339]

[0340] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 408.1$. ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.560 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

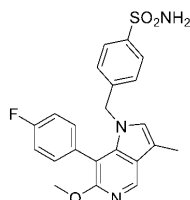
[0341] 실시예 11: 4-((6-메톡시-7-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0342]

[0343] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 452.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

[0344] 실시예 12: 4-((6-메톡시-7-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

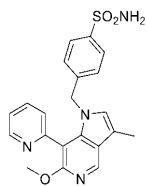


[0345]

[0346] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 426.1$.

[0347] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 5H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

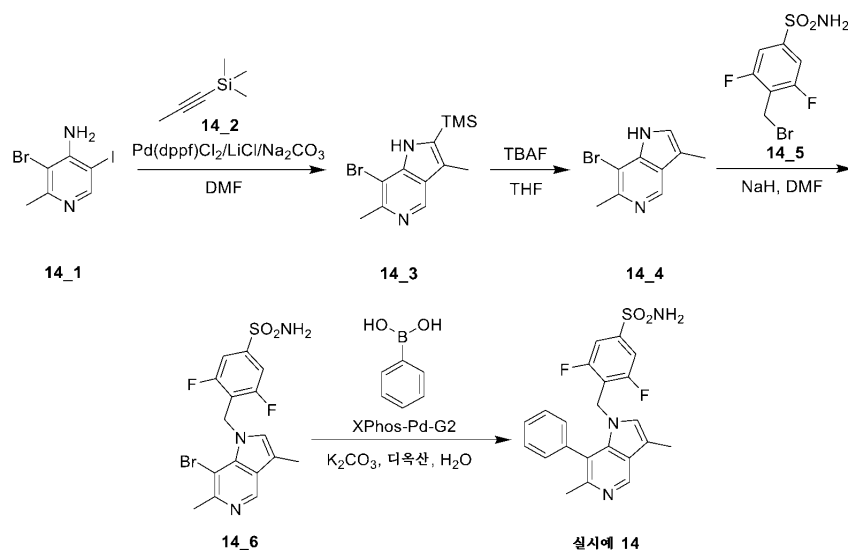
[0348] 실시예 13: 4-((6-메톡시-3-메틸-7-(피리딘-2-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0349]

[0350] 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 409.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[0351] 실시예 14: 4-[(3,6-디메틸-7-페닐피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸]-3,5-디플루오로벤젠-1-술폰아미드의 합성



[0352]

[0353] 단계 1: 7-브로모-3,6-디메틸-2-(트리메틸실릴)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (화합물 14_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0354] DMF (50 mL) 중 화합물 14_1 (4.8 g, 15.4 mmol)의 용액에 LiCl (652.26 mg, 15.4 mmol), Na_2CO_3 (1.6 g, 15.4 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ (1.12 g, 15.4 mmol) 및 화합물 14_2 (5.2 g, 46.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 14_3 (2.7 g, 59.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 299.0$.

[0355] 단계 2: 7-브로모-3,6-디메틸-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (화합물 14_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0356] THF (30 mL) 중 화합물 14_3 (2.7 g, 9.1 mmol)의 용액에 TBAF (7.1 g, 27.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 14_4 (1.2 g, 58.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 226.9$.

[0357] 단계 3: 4-((3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 14_6)의 제조에 대한 일반적 절차

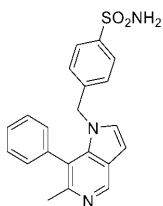
[0358] DMF (8 mL) 중 화합물 14_4 (750.0 mg, 3.3 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (240.0 mg, 10.0 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 화합물 14_5 (953.3 mg, 3.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (3x50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의

해 정제하여 상응하는 화합물 14_6 (330 mg, 23.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 429.9$.

[0359] 단계 4: 4-[(3,6-디메틸-7-페닐피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸]-3,5-디플루오로벤젠-1-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0360] 디옥산 (5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 화합물 14_6 (220.0 mg, 0.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (212.0 mg, 1.5 mmol), XPhos-Pd-G2 (40.2 mg, 0.05 mmol) 및 페닐보론산 (124.7 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 14 (22.7 mg, 10.4% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 428.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[0361] 실시예 15: 4-((6-메틸-7-페닐-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성

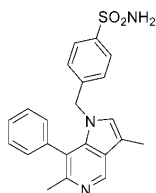


[0362]

[0363] 표제 화합물을 실시예 14에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 378.1$.

[0364] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

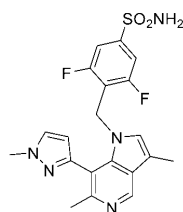
[0365] 실시예 16: 4-((3,6-디메틸-7-페닐-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0366]

[0367] 표제 화합물을 실시예 14에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 392.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.09 - 7.03 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[0368] 실시예 17: 4-((3,6-디메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성

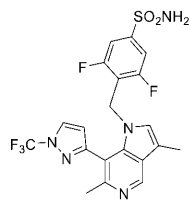


[0369]

[0370] 표제 화합물을 실시예 14에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 432.2$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

[0371] 실시예 18: 4-((3,6-디메틸-7-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)-

3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



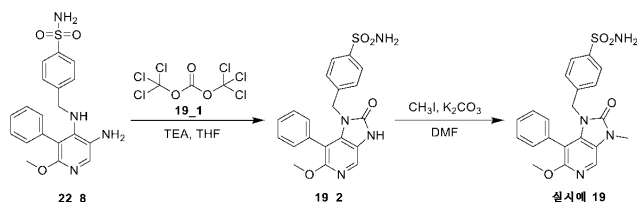
[0372]

[0373]

표제 화합물을 실시예 14에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 486.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).

[0374]

실시예 19: 4-[(6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐이미다조[5,4-c]피리딘-1-일)메틸]벤젠-1-술폰아미드의 합성



[0375]

[0376]

단계 1: 4-[(5-아미노-2-메톡시-3-페닐피리딘-4-일)아미노]메틸]벤젠-1-술폰아미드 (화합물 19_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0377]

THF (3 mL) 중 화합물 22_8 (160.0 mg, 0.42 mmol)의 용액에 TEA (126.3 mg, 1.25 mmol) 및 화합물 19_1 (145.0 mg, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 19_2 (120 mg, 70.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 411.0$.

[0378]

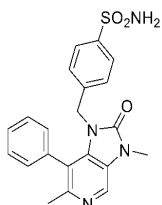
단계 2: 4-[(6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐이미다조[5,4-c]피리딘-1-일)메틸]벤젠-1-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0379]

DMF (2 mL) 중 화합물 19_2 (80.0 mg, 0.20 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (80.8 mg, 0.59 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (30.43 mg, 0.214 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 19 (15.74 mg, 19.0% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 425.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).

[0380]

실시예 20: 4-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

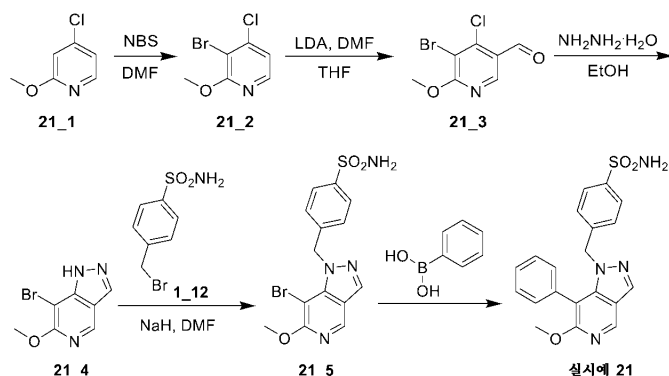


[0381]

[0382]

표제 화합물을 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 409.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 5H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0383] 실시예 21: 4-((6-메톡시-7-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술포나미드의 합성



[0384]

[0385] 단계 1: 3-브로모-4-클로로-2-메톡시피리딘 (화합물 21_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0386] DMF (20 mL) 중 화합물 21_1 (5.0 g, 34.83 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (6.2 g, 34.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)로 켄칭한 후, 생성된 수용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (30 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 21_2 (2.4 g, 31.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0387] 단계 2: 5-브로모-4-클로로-6-메톡시니코틴알데히드 (화합물 21_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0388] N₂ 분위기 하에 -78℃에서 무수 THF (20 mL) 중 화합물 21_2 (1.0 g, 4.5 mmol)의 용액에 n-헥산 중 리튬 디이소프로필아미드 (2M, 3.4 mL, 6.8 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 무수 DMF (1 mL)를 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 포화 NH₄Cl 수용액 (30 mL)으로 켄칭하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 물 (30 mL x 1) 및 염수 (30 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 21_3 (0.32 g, 수율 28.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 10.39 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).

[0389] 단계 3: 7-브로모-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (화합물 21_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0390] EtOH (5 mL) 중 화합물 21_3 (350 mg, 1.40 mmol)의 교반 용액에 히드라진 1수화물 (350 mg, 7.0 mmol, 98%)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하여 혼합물을 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL x 1)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 21_4 (130 mg, 40.8%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 227.9.

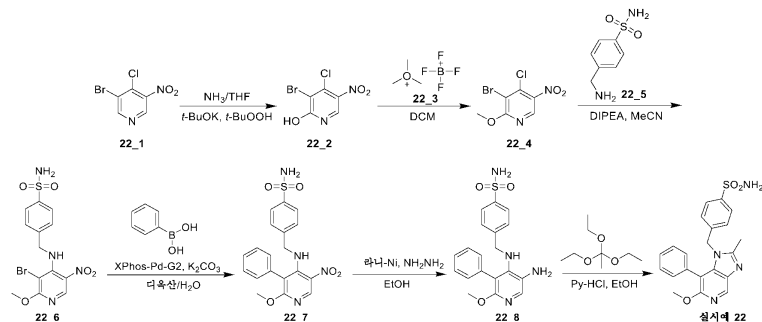
[0391] 단계 4: 4-((7-브로모-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술포나미드 (화합물 21_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0392] DMF (5 mL) 중 화합물 21_4 (130 mg, 0.57 mmol)의 용액에 NaH (35 mg, 0.86 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 화합물 1_12 (171 mg, 0.68 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 21_4 (60 mg, 26.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 396.9.

[0393] 단계 5: 4-((6-메톡시-7-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0394] 디옥산 (5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 화합물 21_5 (60.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (21.8 mg, 0.30 mmol), XPhos-Pd-G2 (40.2 mg, 0.05 mmol) 및 페닐보론산 (36.6 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 21 (8.66 mg, 14.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 395.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.18 (m, 4H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).

[0395] 실시예 22: 4-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0396]

[0397] 단계 1: 3-브로모-4-클로로-5-니트로피리딘-2-올 (화합물 22_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0398] THF (50 mL)를 -78℃로 냉각시키고, 무수 NH₃ (20 mL)를 THF 내로 응축시켰다. 포타슘 t-부톡사이드 (3.1 g, 27.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -35℃로 가온되도록 하였다. THF (20 mL) 중 화합물 22_1 (2.6 g, 11 mmol)을 0℃로 냉각시키고, t-BuOOH의 용액 (데칸 중 5 M, 2.2 mL, 11 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서 이 용액을 KOt-Bu 용액에 0.5시간에 걸쳐 적가한 다음, -35℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl 용액 10 mL로 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서 유기부를 농축시키고, 잔류물을 NH₄Cl 용액으로 산성화시키고, 여과하였다. 고체를 차가운 H₂O로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 22_2 (2.5 g, 92%)를 암갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M-H]⁻ = 250.9.

[0399] 단계 2: 3-브로모-4-클로로-2-메톡시-5-니트로피리딘 (화합물 22_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0400] 디클로로메탄 (10 mL) 중 화합물 22_2 (872 mg, 3.45 mmol)의 용액에 화합물 22_3 (1.02 g, 6.89 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 22_4 (400 mg, 43.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).

[0401] 단계 3: 4-(((3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘-4-일) 아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 22_6)의 제조에 대한 일반적 절차

[0402] 아세트니트릴 (5 mL) 중 화합물 22_4 (400 mg, 1.49 mmol)의 용액에 화합물 22_5 (334 mg, 1.49 mmol) 및 DIPEA (773 mg, 5.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 22_6 (288 mg, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 416.8, 5.

[0403] 단계 4: 4-(((2-메톡시-5-니트로-3-페닐피리딘-4-일) 아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 22_7)의 제조에 대한 일반적 절차

[0404] 디옥산-H₂O (5 mL) 중 화합물 22_6 (288 g, 0.69 mmol)의 용액에 페닐보론산 (168 mg, 1.38 mmol), XPhos-Pd-G2 (54 mg, 0.068 mmol) 및 K₂CO₃ (286 mg, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시킨 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에

의해 정제하여 상응하는 화합물 22_7 (228 g, 79.6% 수율)을 녹색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 415.0$, 5.

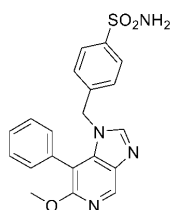
[0405] 단계 5: 4-(((5-아미노-2-메톡시-3-페닐피리딘-4-일) 아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 22_8)의 제조에 대한 일반적 절차

[0406] 에탄올 (5 mL) 중 화합물 22_7 (228 mg, 0.55 mmol)의 용액에 라니-Ni (50 mg) 및 히드라진 1수화물 (138 mg, 2.76 mmol, 98%)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하였다. 수득된 고체를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 22_8 (100 mg, 47.3% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 385.1$.

[0407] 단계 6: 4-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0408] 에탄올 (3 mL) 중 화합물 22_8 (100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (422 mg, 2.6 mmol) 및 Py-HCl (30 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 22 (73 mg, 68.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 409.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

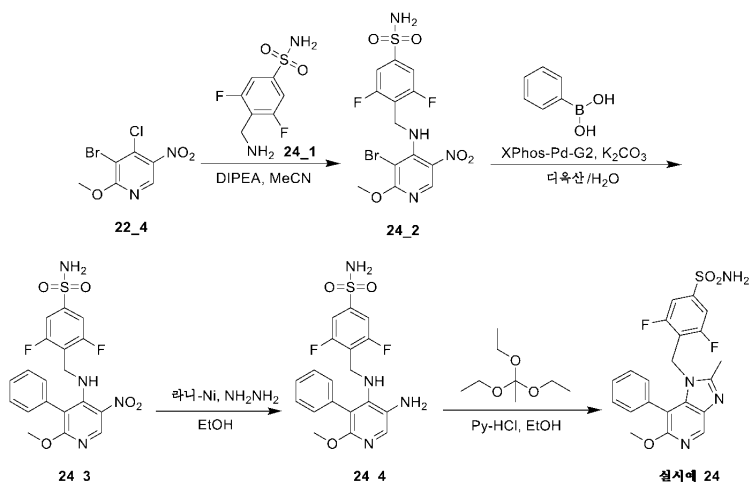
[0409] 실시예 23: 4-((6-메톡시-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0410]

[0411] 표제 화합물을 실시예 22에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 395.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

[0412] 실시예 24: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0413]

[0414] 단계 1: 4-(((3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘-4-일) 아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 24_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0415] 아세트니트릴 (3 mL) 중 화합물 22_4 (128 mg, 0.48 mmol)의 용액에 화합물 24_1 (107 mg, 0.48 mmol) 및

DIPEA (248 mg, 1.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 24_2 (98 mg, 45.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 452.8$.

[0416] 단계 2: 3,5-디플루오로-4-(((2-메톡시-5-니트로-3-페닐 피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 24_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0417] 디옥산-H₂O (3 mL) 중 화합물 24_2 (98 mg, 0.22 mmol)의 용액에 페닐보론산 (53 mg, 0.44 mmol), XPhos-Pd-G2 (17 mg, 0.02 mmol) 및 K₂CO₃ (90 mg, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 24_3 (89 mg, 91.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 450.9$.

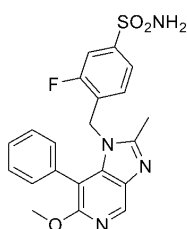
[0418] 단계 3: 4-(((5-아미노-2-메톡시-3-페닐피리딘-4-일) 아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 24_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0419] 에탄올 (2 mL) 중 화합물 24_3 (89 mg, 0.19 mmol)의 용액에 라니-Ni (50 mg) 및 히드라진 1수화물 (49 mg, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하였으며, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 24_4 (28 mg, 33.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 420.9$.

[0420] 단계 4: 3,5-디플루오로-4-(((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0421] 아세트니트릴 (2 mL) 중 화합물 24_4 (28 mg, 0.06 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (108 mg, 0.66 mmol) 및 Py-HCl (1 mg, 0.006 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 24 (20 mg, 66.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 416.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[0422] 실시예 25: 4-(((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

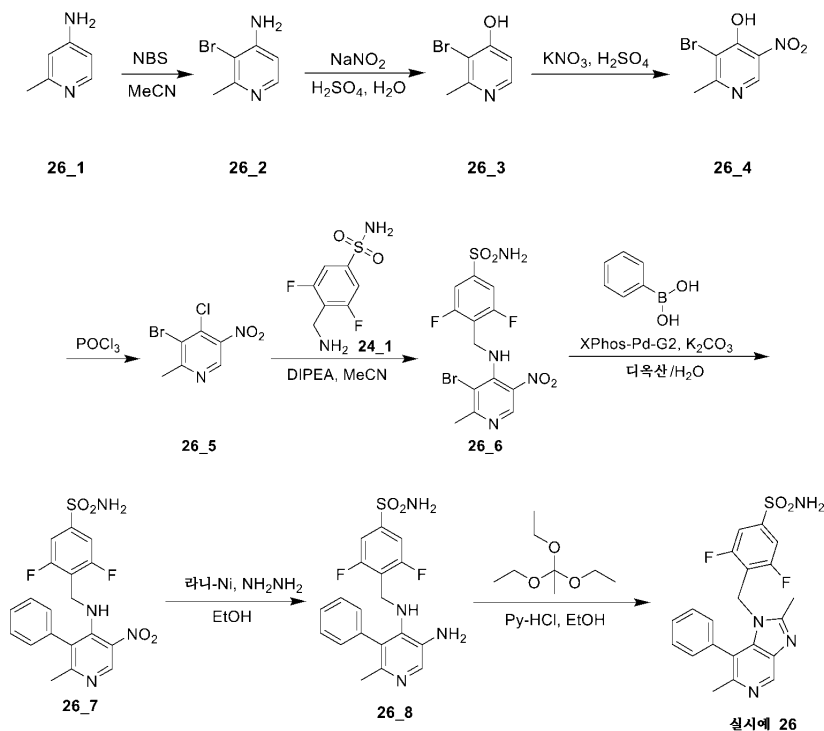


[0423]

[0424] 표제 화합물을 실시예 24에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 427.1$.

[0425] ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

[0426] 실시예 26: 4-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0427]

[0428] 단계 1: 3-브로모-2-메틸피리딘-4-아민 (화합물 26 2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0429] 아세토니트릴 (80 mL) 중 화합물 26_1 (7.6 g, 70.4 mmol)의 용액에 -50℃에서 NBS (37 g, 207.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 26_2 (7.4 g, 56% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

[0430] 단계 2: 3-브로모-2-메틸피리딘-4-올 (화합물 26 3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0431] H₂O (60 mL) 및 H₂SO₄ (30 mL) 중 화합물 26_2 (7.4 g, 39.8 mmol)의 용액에 0°C에서 NaNO₂ (5.5 g, 79.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 100°C에서 6시간 동안 가열한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 26_3 (3.8 g, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0432] 단계 3: 3-브로모-2-메틸-5-니트로피리딘-4-올 (화합물 26_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0433] H₂SO₄ (20 mL) 중 화합물 26_3 (3.8 g, 20.3 mmol)의 용액에 KNO₃ (4.02 g, 40.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 수산화암모늄을 조심스럽게 첨가하여 pH를 약 5-6으로 조정하였다. 표제 화합물이 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하였다. 이어서 수득된 고체를 진공 하에 50℃에서 건조시켜 화합물 26_4 (2.65 g, 48.3% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 232.9$.

[0434] 단계 4: 3-브로모-4-클로로-2-메틸-5-니트로피리딘 (화합물 26_5)의 제조에 대한 일반적 절차

[0435] POCl₃(20 mL) 중 화합물 26_4 (2.65 g, 11.4 mmol)의 용액에 0℃에서 N,N-디메틸아닐린 (1.38 g, 11.4 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 26_5 (1.46 g, 51.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 251.0.

[0436] 단계 5: 4-(((3-브로모-2-메틸-5-니트로피리딘-4-일)아미노) 메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물

26_6)의 제조에 대한 일반적 절차

[0437] 아세트니트릴 (12 mL) 중 화합물 26_5 (1.46 g, 5.84 mmol)의 용액에 화합물 24_2 (1.30 g, 5.84 mmol) 및 DIPEA (2.63 g, 11.68 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 26_6 (624 mg, 24.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 437.0$.

[0438] 단계 6: 3,5-디플루오로-4-(((2-메틸-5-니트로-3-페닐 피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 26_7)의 제조에 대한 일반적 절차

[0439] 디옥산-H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 26_6 (624 mg, 1.43 mmol)의 용액에 페닐보론산 (349 mg, 2.86 mmol), XPhos-Pd-G2 (60 mg, 0.14 mmol), Pd₂(dba)₃ (131 mg, 0.14 mmol) 및 K₂CO₃ (624 mg, 4.29 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 26_9 (372 mg, 0.16 mmol, 42.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 435.3$.

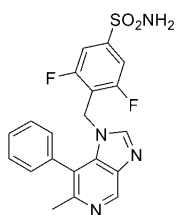
[0440] 단계 7: 4-(((5-아미노-2-메틸-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 26_8)의 제조에 대한 일반적 절차

[0441] 에탄올 (5 mL) 중 화합물 26_7 (372 mg, 0.85 mmol)의 용액에 라니-Ni (100 mg, 1.6 mmol) 및 히드라진 1수화물 (214 mg, 4.25 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하였으며, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 26_8 (173 mg, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 404.9$.

[0442] 단계 8: 4-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0443] 에탄올 (3 mL) 중 화합물 26_8 (173 mg, 0.43 mmol)의 용액에 화합물 24_7 (693 mg, 4.3 mmol) 및 Py-HCl (49 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 26 (40 mg, 0.12 mmol, 21.8% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 429.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

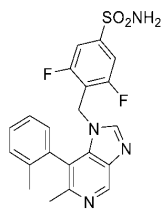
[0444] 실시예 27: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0445]

[0446] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 415.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

[0447] 실시예 28: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-7-(o-톨릴)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



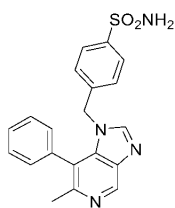
[0448]

[0449]

표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 429.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16–5.06 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

[0450]

실시예 29: 4-((6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



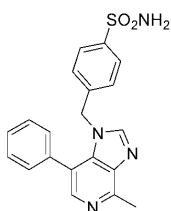
[0451]

[0452]

표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 379.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 4H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

[0453]

실시예 30: 4-((4-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



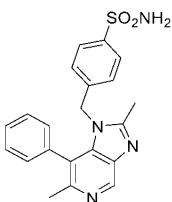
[0454]

[0455]

표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 379.1$. ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

[0456]

실시예 31: 4-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성

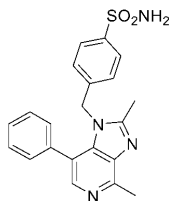


[0457]

[0458]

표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 393.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

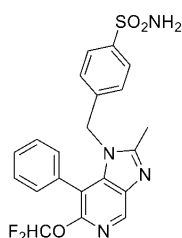
[0459] 실시예 32: 4-((2,4-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0460]

[0461] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 393.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

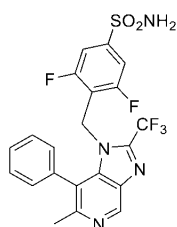
[0462] 실시예 33: 4-((6-(디플루오로메톡시)-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0463]

[0464] 표제 화합물을 실시예 22에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 445.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.81- 7.44 (t, $J = 72.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

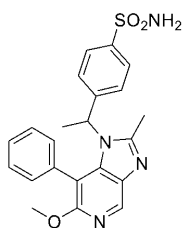
[0465] 실시예 34: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성



[0466]

[0467] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 483.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

[0468] 실시예 35: 4-(1-(6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)에틸)벤젠술폰아미드의 합성

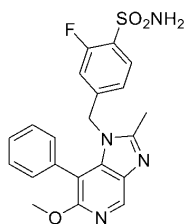


[0469]

[0470] 표제 화합물을 실시예 22에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 423.4$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-

δ 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 7H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.16-5.04 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0471] 실시예 36: 2-플루오로-4-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

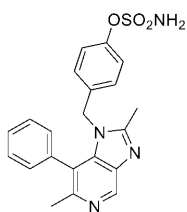


[0472]

[0473] 표제 화합물을 실시예 24에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 427.2$.

[0474] ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.37-6.30 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[0475] 실시예 37: 4-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)페닐 술폰메이트의 합성

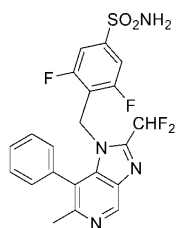


[0476]

[0477] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 409.0$.

[0478] ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 6.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

[0479] 실시예 38: 4-((2-(디플루오로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성

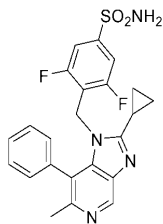


[0480]

[0481] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 465.1$.

[0482] ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.48 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

[0483] 실시예 39: 4-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성

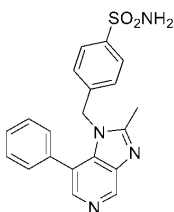


[0484]

[0485] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 455.1$.

[0486] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.22 - 7.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.04 - 0.91 (m, 4H).

[0487] 실시예 40: 4-((2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠 술폰아미드의 합성

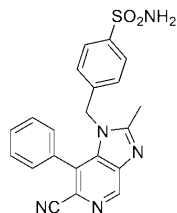


[0488]

[0489] 표제 화합물을 실시예 22에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 379.1$.

[0490] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.12 (bs, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).

[0491] 실시예 41: 4-((6-시아노-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

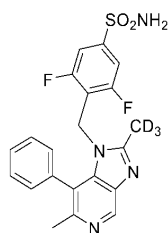


[0492]

[0493] 표제 화합물을 실시예 22에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 404.1$.

[0494] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0495] 실시예 42: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-2-(메틸- d_3)-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

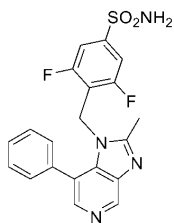


[0496]

[0497] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 432.1$.

[0498] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

[0499] 실시예 43: 3,5-디플루오로-4-((2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

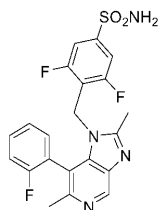


[0500]

[0501] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.1$.

[0502] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

[0503] 실시예 44: 3,5-디플루오로-4-((7-(2-플루오로페닐)-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

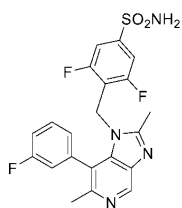


[0504]

[0505] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.2$.

[0506] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 4H), 7.10 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0507] 실시예 45: 3,5-디플루오로-4-((7-(3-플루오로페닐)-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

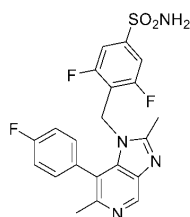


[0508]

[0509] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.2$.

[0510] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 5.23 - 5.06 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[0511] 실시예 46: 3,5-디플루오로-4-((7-(4-플루오로페닐)-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

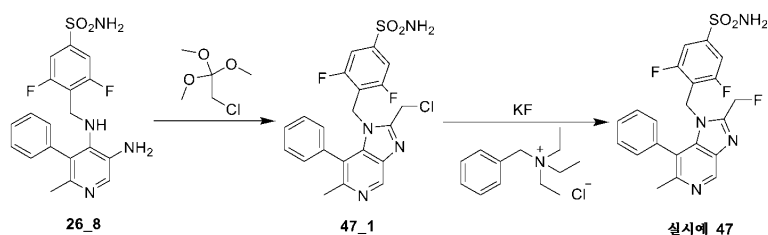


[0512]

[0513] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 447.2$.

[0514] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0515] 실시예 47: 3,5-디플루오로-4-((2-(플루오로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0516]

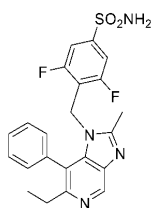
[0517] 단계 1: 4-((2-(클로로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 47_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0518] EtOH (1 mL) 중 화합물 26_8 (200 mg, 0.495 mmol)의 용액에 2-클로로-1,1,1-트리메톡시에탄 (1 mL) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (47.03 mg, 0.247 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 방사선으로 120℃에서 1시간 동안 조사하였다. 반응물을 실온에서 H₂O 적가에 의해 킨칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 47_1 (129 mg, 56.35%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 463.1$.

[0519] 단계 2: 3,5-디플루오로-4-((2-(플루오로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0520] DMSO (1 mL) 중 화합물 47_1 (55 mg, 0.119 mmol)의 용액에 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (2.71 mg, 0.012 mmol) 및 KF (20.71 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 47 (2.1 mg, 3.96%)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 447.1$. ^1H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

[0521] 실시예 48: 4-((6-에틸-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성

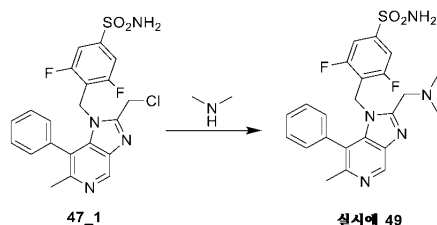


[0522]

[0523] 표제 화합물을 실시예 26에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 443.2$.

[0524] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

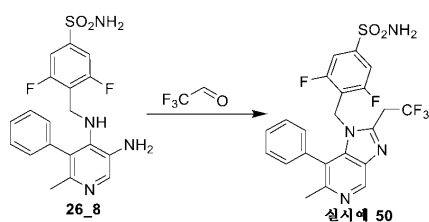
[0525] 실시예 49: 4-((6-에틸-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0526]

[0527] 디메틸아민/THF (3 mL, 2M, 6.0 mmol) 중 화합물 47_1 (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 DIPEA (0.043 mL, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 49 (38 mg, 64.1%)를 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 6.25 (brs, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 6H).

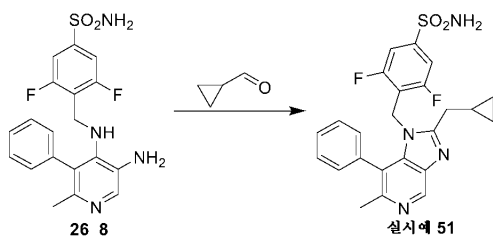
[0528] 실시예 50: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-7-페닐-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0529]

[0530] EtOH (5 mL) 중 화합물 26_8 (100 mg, 0.247 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트알데히드 (121 mg, 1.235 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 상응하는 실시예 50 (0.87 mg, 0.71%)를 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497.2$.

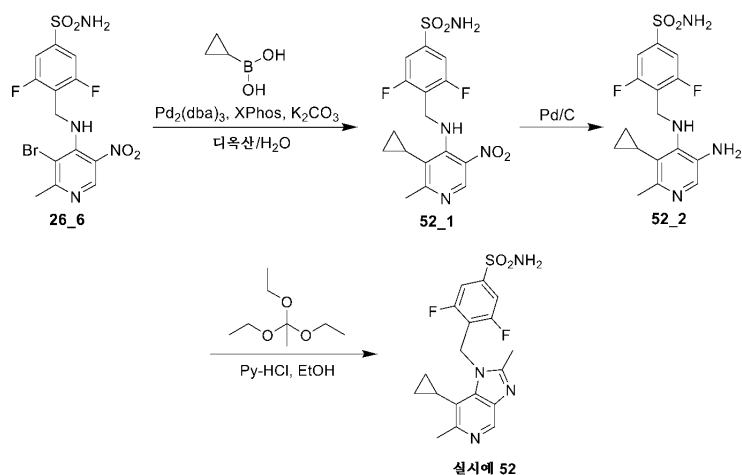
[0531] 실시예 51: 4-((2-(시클로프로필메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0532]

[0533] EtOH/AcOH (5 mL/1mL) 중 화합물 26_8 (100 mg, 0.247 mmol)의 용액에 시클로프로판카르브알데히드 (86 mg, 1.235 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 51 (40 mg, 34.53%)를 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.25 - 1.08 (m, 1H), 0.57 - 0.36 (m, 2H), 0.21 - 0.16 (m, 2H).

[0534] 실시예 52: 4-((7-시클로프로필-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0535]

[0536] 단계 1: 4-(((3-시클로프로필-2-메틸-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 52_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0537] 디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 26_6 (500 mg, 1.14 mmol)의 용액에 시클로프로필보론산 (295 mg, 3.43 mmol), XPhos (57 mg, 0.12 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0.06 mmol) 및 K₂CO₃ (474 mg, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 52_1 (100 mg, 22.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 399.1.

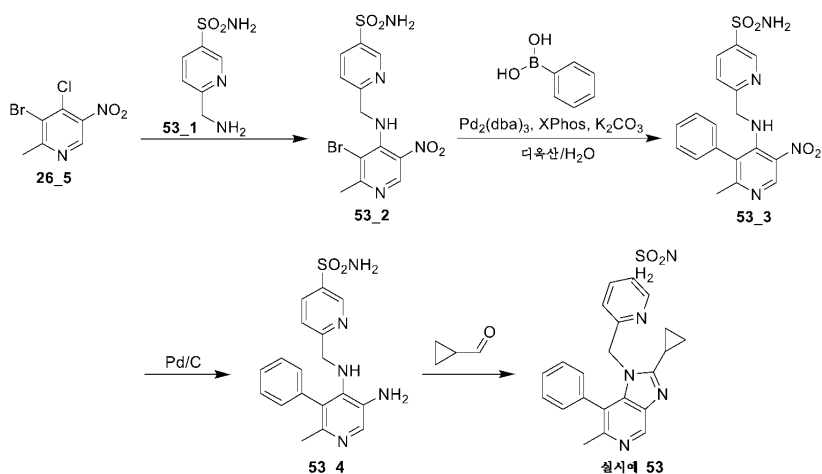
[0538] 단계 2: 4-(((5-아미노-3-시클로프로필-2-메틸피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 52_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0539] 메탄올 (5 mL) 중 화합물 52_1 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 Pd/C (20 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 52_2 (75 mg, 81.1% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 369.1.

[0540] 단계 3: 4-((7-시클로프로필-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0541] 에탄올 (3 mL) 중 화합물 52_2 (75 mg, 0.20 mmol)의 용액에 1,1,1-트리에톡시에탄 (330 mg, 2.04 mmol) 및 Py-HCl (12 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 52 (20 mg, 25.0% 수율)를 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 393.1. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 2H).

[0542] 실시예 53: 6-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0543]

[0544]

단계 1: 6-(((3-브로모-2-메틸-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 53_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0545]

아세트니트릴 (12 mL) 중 화합물 26_5 (500 mg, 1.99 mmol)의 용액에 화합물 53_1 (447 mg, 2.39 mmol) 및 DIPEA (770 mg, 5.97 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 53_2 (530 mg, 66.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 402.0$.

[0546]

단계 2: 6-(((2-메틸-5-니트로-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 53_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0547]

디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 53_2 (530 mg, 1.32 mmol)의 용액에 페닐보론산 (241 mg, 1.98 mmol), XPhos (67 mg, 0.14 mmol), Pd₂(dba)₃ (65 mg, 0.07 mmol) 및 K₂CO₃ (546 mg, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 53_3 (430 mg, 81.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 400.1$.

[0548]

단계 3: 6-(((5-아미노-2-메틸-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 53_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0549]

메탄올 (5 mL) 중 화합물 53_3 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 Pd/C (20 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응 용액을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 53_4 (60 mg, 64.9% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 370.1$.

[0550]

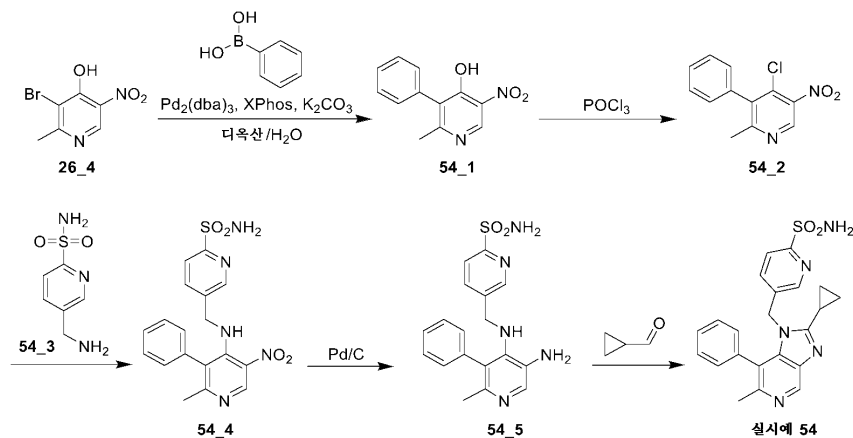
단계 4: 6-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0551]

에탄올 (3 mL) 중 화합물 53_4 (60 mg, 0.16 mmol)의 용액에 시클로프로판카르보알데히드 (56 mg, 0.80 mmol) 및 AcOH (0.05 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 53 (21 mg, 32.9% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 420.2$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H).

[0552]

실시예 54: 5-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-2-술폰아미드의 합성



[0553]

[0554]

[0555]

단계 1: 2-메틸-5-니트로-3-페닐피리딘-4-올 (화합물 54_1)의 제조에 대한 일반적 절차

디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 26_4 (500 mg, 2.15 mmol)의 용액에 페닐보론산 (523 mg, 4.29 mmol), XPhos (105 mg, 0.22 mmol), Pd₂(dba)₃ 101 mg, 0.11 mmol 및 K₂CO₃ (890 mg, 6.45 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 54_1 (154 mg, 31.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 231.1.

[0556]

[0557]

단계 2: 4-클로로-2-메틸-5-니트로-3-페닐피리딘 (화합물 54_2)의 제조에 대한 일반적 절차

POCl₃ (5 mL) 중의 화합물 54_1 (154 mg, 0.67 mmol)의 용액에 N,N-디메틸아닐린 (81 mg, 0.67 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 54_2 (60 mg, 36.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 249.1.

[0558]

[0559]

단계 3: 5-(((2-메틸-5-니트로-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-술폰아미드 (화합물 54_4)의 제조에 대한 일반적 절차

아세토니트릴 (5 mL) 중 화합물 54_2 (60 mg, 0.24 mmol)의 용액에 화합물 54_3 (54 mg, 0.29 mmol) 및 DIPEA (155 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 54_4 (40 mg, 41.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 400.1.

[0560]

[0561]

단계 4: 5-(((5-아미노-2-메틸-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-술폰아미드 (화합물 54_5)의 제조에 대한 일반적 절차

메탄올 (5 mL) 중 화합물 54_4 (40 mg, 0.10 mmol)의 용액에 Pd/C (20 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 54_5 (20 mg, 54.1% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 370.1.

[0562]

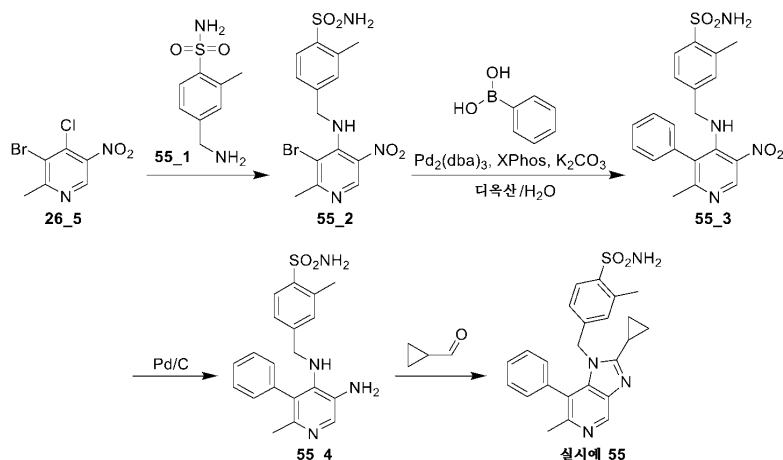
[0563]

단계 4: 5-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-2-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

에탄올 (3 mL) 중 화합물 54_5 (20 mg, 0.054 mmol)의 용액에 시클로프로판카르브알데히드 (19 mg, 0.27 mmol) 및 AcOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 54 (6 mg, 26.4% 수율)를 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 420.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 3H), 5.14 (s,

2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 -1.04 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H).

[0564] 실시예 55: 4-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드의 합성



[0565]

[0566] 단계 1: 4-(((3-브로모-2-메틸-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 55_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0567] 아세트니트릴 (10 mL) 중 화합물 26_5 (400 mg, 1.59 mmol)의 용액에 화합물 55_1 (382 mg, 1.92 mmol) 및 DIPEA (615 mg, 4.77 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 55_2 (480 mg, 72.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 415.0$.

[0568] 단계 2: 2-메틸-4-(((2-메틸-5-니트로-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 55_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0569] 디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 55_2 (480 mg, 1.16 mmol)의 용액에 페닐보론산 (211 mg, 1.73 mmol), XPhos (55 mg, 0.12 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0.06 mmol) 및 K₂CO₃ (480 mg, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 55_3 (380 mg, 79.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 413.1$.

[0570] 단계 3: 4-(((5-아미노-2-메틸-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드 (화합물 55_4)의 제조에 대한 일반적 절차

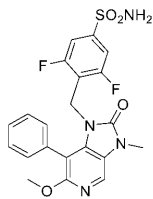
[0571] 메탄올 (5 mL) 중 화합물 55_3 (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 Pd/C (20 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응 용액을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 55_4 (80 mg, 86.3% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 383.1$.

[0572] 단계 4: 4-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0573] 에탄올 (5 mL) 중 화합물 55_4 (80 mg, 0.21 mmol)의 용액에 시클로프로판카르브알데히드 (73 mg, 1.05 mmol) 및 AcOH (1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 55 (32 mg, 35.4% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 433.2$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H).

[0574] 실시예 56: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-

(일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성

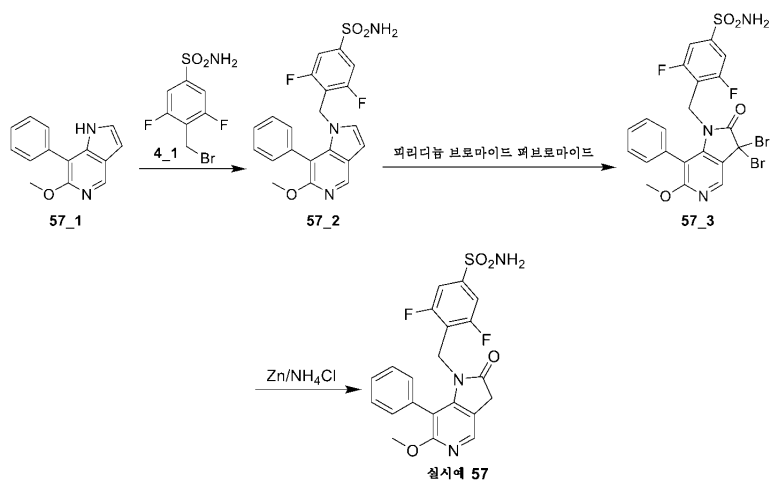


[0575]

[0576] 표제 화합물을 실시예 19에 기재된 바와 같이 합성하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 461.2$.

[0577] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 5H), 7.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

[0578] 실시예 57: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0579]

[0580] 단계 1: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-7-페닐-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 57_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0581] DMF (5 mL) 중 화합물 57_1 (350 mg, 1.56 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (44 mg, 1.11 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 화합물 4_1 (536 mg, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석한 후, 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 57_2 (260 mg, 38.8% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 430.1$.

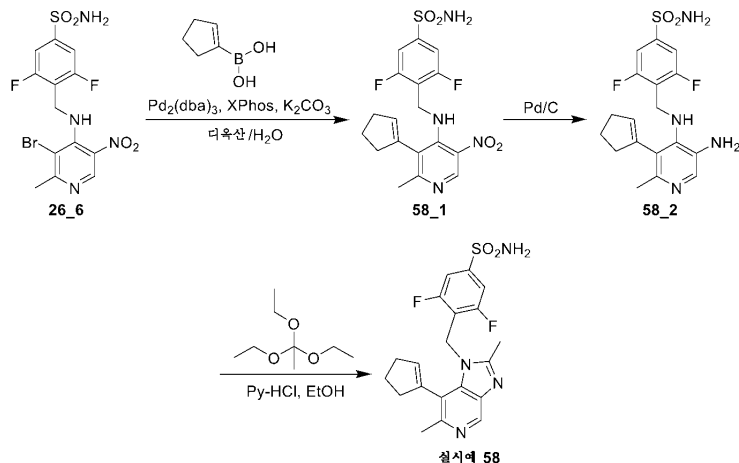
[0582] 단계 2: 4-((3,3-디브로모-6-메톡시-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 57_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0583] i-BuOH (10 mL) 중 화합물 57_2 (260 mg, 0.61 mmol)의 용액에 피리디늄 트리브로마이드 (586 mg, 1.83 mmol)를 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, H_2O (100 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 57_3 (120 mg, 32.9% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 602.1$.

[0584] 단계 3: 3,5-디플루오로-4-((6-메톡시-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0585] THF (10 mL) 중 화합물 57_3 (120 mg, 0.20 mmol)의 용액에 Zn 분말 (130 mg, 2.0 mmol) 및 염화암모늄 (212 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 57 (46 mg, 51.9% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 446.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

[0586] 실시예 58: 4-((7-(시클로헥트-1-엔-1-일)-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0587]

[0588] 단계 1: 4-(((3-(시클로헥트-1-엔-1-일)-2-메틸-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 58_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0589] 디옥산/ H_2O (10 mL/1 mL) 중 화합물 26_6 (500 mg, 1.14 mmol)의 용액에 시클로헥트-1-엔-1-일보론산 (384 mg, 3.43 mmol), XPhos (57 mg, 0.12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0.06 mmol) 및 K_2CO_3 (474 mg, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 58_1 (130 mg, 26.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 425.1$.

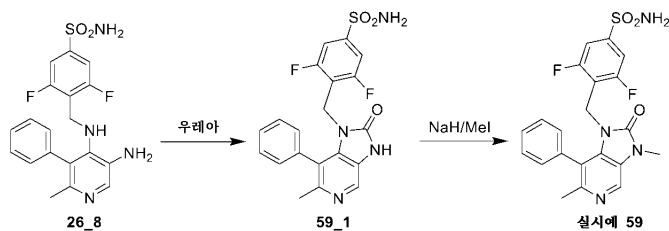
[0590] 단계 2: 4-(((5-아미노-3-(시클로헥트-1-엔-1-일)-2-메틸피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 58_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0591] 메탄올 (5 mL) 중 화합물 58_1 (130 mg, 0.31 mmol)의 용액에 Pd/C (20 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 58_2 (80 mg, 66.2% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 395.2$.

[0592] 단계 3: 4-((7-(시클로헥트-1-엔-1-일)-2,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0593] 에탄올 (3 mL) 중 화합물 58_2 (80 mg, 0.20 mmol)의 용액에 1,1,1-트리에톡시에탄 (330 mg, 2.04 mmol) 및 $Py-HCl$ (12 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 58 (15 mg, 17.6% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 419.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.75 - 5.41 (m, 3H), 2.60 - 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.18 - 1.80 (m, 4H).

[0594] 실시예 59: 4-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0595]

[0596]

단계 1: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 59_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0597]

3구 둥근 바닥 플라스크에 들은 화합물 26_8 (200 mg, 0.49 mmol) 및 우레아 (588 mg, 9.8 mmol)의 혼합물을 150°C로 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 59_1 (70 mg, 32.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 431.1$.

[0598]

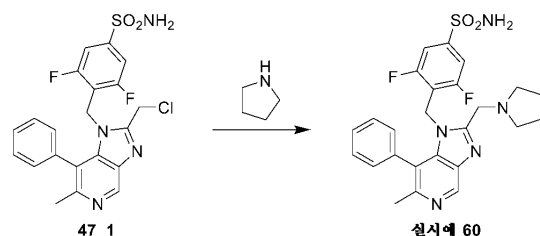
단계 2: 4-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0599]

DMF (5 mL) 중 화합물 59_1 (70 mg, 0.16 mmol)의 용액에 빙조 하에 NaH (13 mg, 0.32 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (50 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 59 (18 mg, 24.9% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 445.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0600]

실시예 60: 3,5-디플루오로-4-((6-메틸-7-페닐-2-(피롤리딘-1-일메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



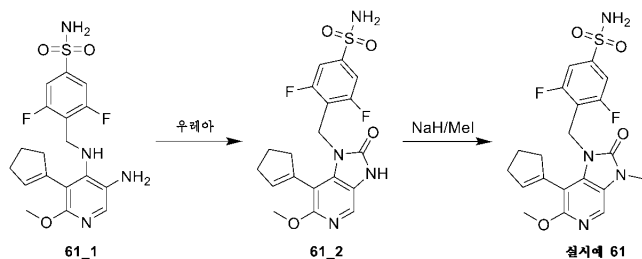
[0601]

[0602]

THF (3 mL) 중 화합물 47_1 (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 피롤리딘 (46 mg, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 60 (30 mg, 46.5%)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 498.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 4H).

[0603]

실시예 61: 4-((7-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-메톡시-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



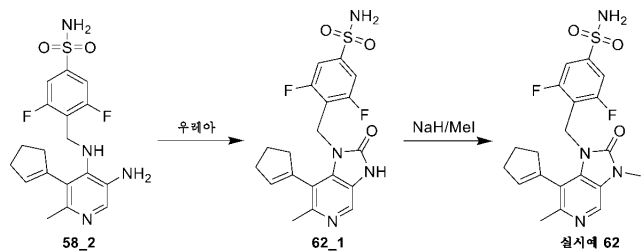
단계 1: 4-((7-(시클로펜트-1-엔-1-일)-6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠설포나미드 (화합물 61_2)의 제조에 대한 일반적 절차

3구 둥근 바닥 플라스크에 들은 화합물 61_1 (75.0 mg, 0.183 mmol) 및 우레아 (109.8 mg, 1.827 mmol)의 혼합물을 160℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 61_2 (40.0 mg, 50.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 437.1$.

단계 2: 4-((7-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3,6-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠설포나미드의 제조에 대한 일반적 절차

DMF (5 mL) 중 화합물 61_2 (40.0 mg, 0.092 mmol)의 용액에 빙조 하에 NaH (8 mg, 0.18 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (39 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 61 (2 mg, 4.8% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 451.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.34 (m, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 2H).

실시예 62: 4-((7-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3,6-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠설포나미드의 합성



단계 1: 4-((7-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3,6-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠설포나미드 (화합물 62_1)의 제조에 대한 일반적 절차

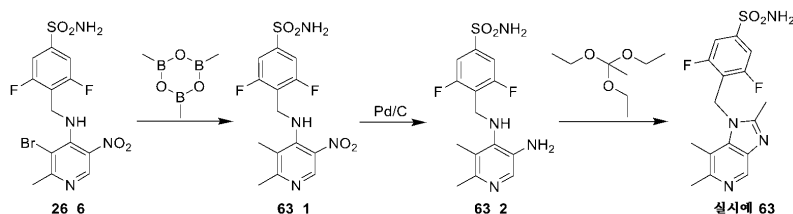
3구 둥근 바닥 플라스크에 들은 화합물 58_2 (80 mg, 0.20 mmol) 및 우레아 (2.4 g, 40 mmol)의 혼합물을 160℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 62_1 (30 mg, 35.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 421.1$.

단계 2: 4-((7-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3,6-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠설포나미드의 제조에 대한 일반적 절차

DMF (5 mL) 중 화합물 62_1 (30 mg, 0.071 mmol)의 용액에 빙조 하에 NaH (6 mg, 0.14 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 메틸 아이오다이드 (20 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고,

무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 62 (8 mg, 25.8% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 435.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 - 1.71 (m, 3H).

[0615] 실시예 63: 3,5-디플루오로-4-((2,6,7-트리메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0616]

[0617] 단계 1: 4-(((2,3-디메틸-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 63_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0618] 디옥산/ H_2O (10 mL/1 mL) 중 화합물 26_6 (500 mg, 1.14 mmol)의 용액에 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리란 (432 mg, 3.43 mmol), XPhos (57 mg, 0.12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0.06 mmol) 및 K_2CO_3 (474 mg, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 63_1 (180 mg, 42.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 373.1$.

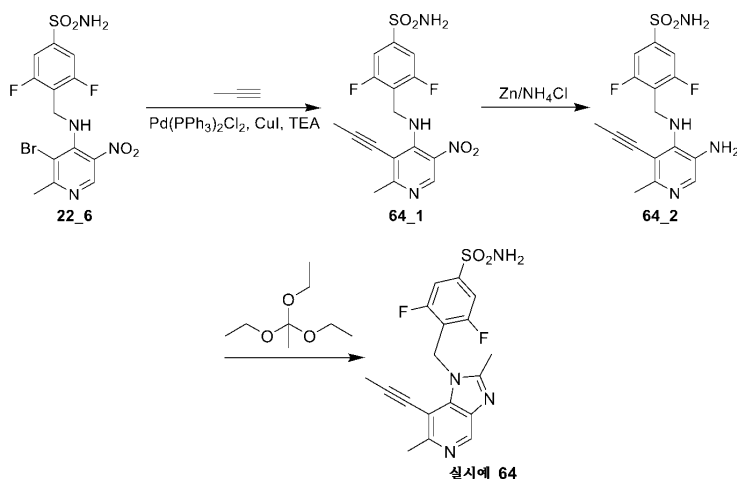
[0619] 단계 2: 4-(((5-아미노-2,3-디메틸피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 63_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0620] 메탄올 (5 mL) 중 화합물 63_1 (180 mg, 0.48 mmol)의 용액에 Pd/C (30 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 63_2 (90 mg, 54.4% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 343.1$.

[0621] 단계 3: 3,5-디플루오로-4-((2,6,7-트리메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0622] 에탄올 (3 mL) 중 화합물 63_2 (90 mg, 0.26 mmol)의 용액에 1,1,1-트리에톡시에탄 (426 mg, 2.63 mmol) 및 Py-HCl (12 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 63 (13 mg, 13.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 367.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0623] 실시예 64: 4-((2,6-디메틸-7-(프로프-1-인-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 합성



[0624]

[0625]

단계 1: 3,5-디플루오로-4-(((2-메틸-5-니트로-3-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 64_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0626]

DMF (10 mL) 중 화합물 26_6 (500 mg, 1.14 mmol)의 용액에 프로프-1-인 (5.7 mL, DMF 중 1M, 5.70 mmol), CuI (108 mg, 0.57 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (106 mg, 0.23 mmol), TBAI (85 mg, 0.23 mmol) 및 TEA (345 mg, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 64_1 (40 mg, 8.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 397.1.

[0627]

단계 2: 4-(((5-아미노-2-메틸-3-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)아미노)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드 (화합물 64_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0628]

에탄올 (5 mL) 중 화합물 64_1 (40 mg, 0.10 mmol)의 용액에 Zn 분말 (33 mg, 0.50 mmol) 및 NH₄Cl (53 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 64_2 (25 mg, 67.6% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 367.1.

[0629]

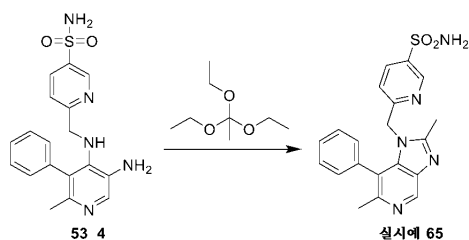
단계 3: 4-((2,6-디메틸-7-(프로프-1-인-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0630]

에탄올 (3 mL) 중 화합물 64_2 (25 mg, 0.068 mmol)의 용액에 1,1,1-트리에톡시에탄 (111 mg, 0.68 mmol) 및 Py-HCl (6 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시에 64 (10 mg, 37.5% 수율)를 수득하였다. LCMS: [M+H]⁺ = 391.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[0631]

실시에 65: 6-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



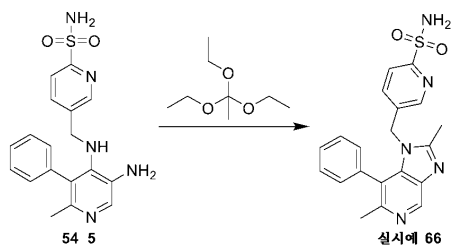
[0632]

[0633]

EtOH (1 mL) 중 화합물 53_4 (33 mg, 0.089 mmol)의 용액에 1,1,1-트리에톡시에탄 (145 mg, 0.89 mmol) 및 피

리딘 히드로클로라이드 (4.45 mg, 0.039 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 65 (12 mg, 34.1%)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 394.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

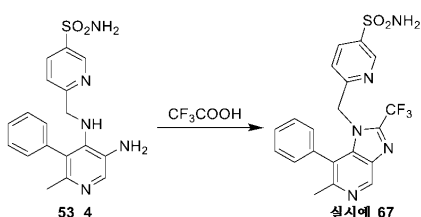
[0634] 실시예 66: 5-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-2-술폰아미드의 합성



[0635]

[0636] EtOH (3 mL) 중 화합물 54_5 (40 mg, 0.11 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (52.7 mg, 0.325 mmol) 및 Py-HCl (1.3 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 66 (10.0 mg, 23.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 394.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

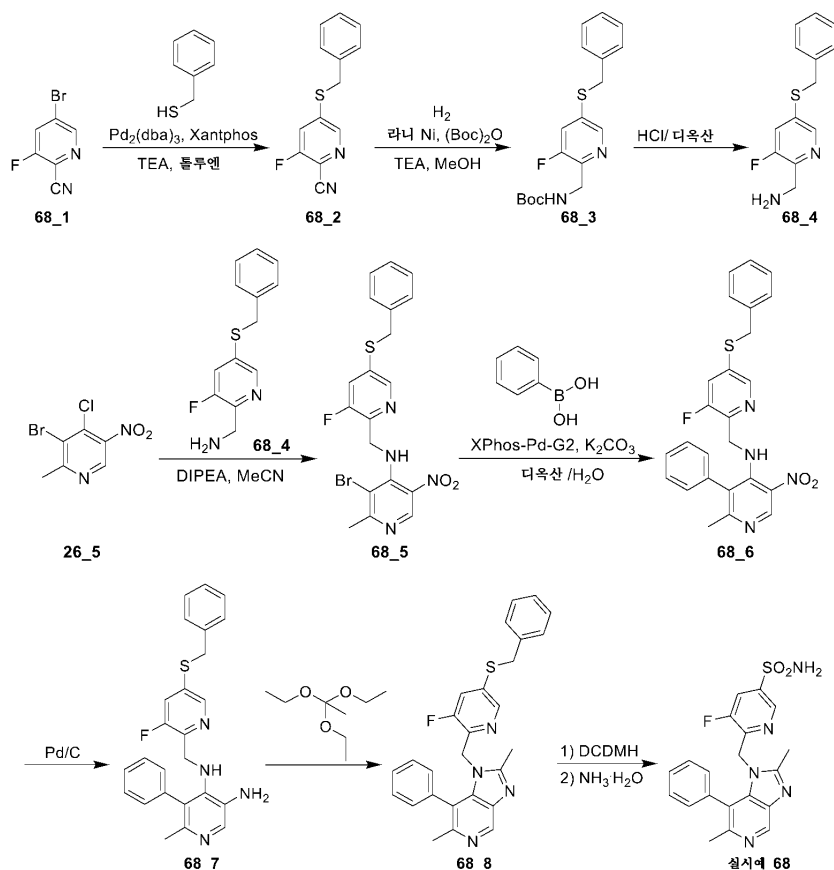
[0637] 실시예 67: 6-((6-메틸-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0638]

[0639] 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 53_4 (100 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 67 (5.0 mg, 4.1%)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 448.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

[0640] 실시예 68: 6-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0641]

[0642]

[0643]

단계 1: 5-(벤질티오)-3-플루오로피리디노리노트릴(화합물 68_2)의 제조에 대한 일반적 절차

톨루엔 (100 mL) 중 화합물 68_1 (10 g, 49.8 mmol)의 용액에 페닐메탄티올 (6.2 g, 49.8 mmol), Xantphos (1.73 g, 2.99 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.40 g, 1.50 mmol) 및 TEA (25.2 g, 249 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 68_2 (10.1 g, 83.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.0$.

[0644]

단계 2: tert-부틸 ((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)카르바메이트 (화합물 68_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0645]

메탄올 (80 mL) 중 화합물 68_2 (10 g, 41.3 mmol)의 용액에 라니-Ni (1 g, 16 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (18 g, 82.6 mmol) 및 TEA (12.5 g, 123.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 (4 Mpa) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (50 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 68_3 (6.2 g, 43.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.1$.

[0646]

단계 3: ((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 (화합물 68_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0647]

DCM (20 mL) 중 화합물 68_3 (6.2 g, 17.8 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 상응하는 화합물 68_4 (4.1 g, 92.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249.1$.

[0648]

단계 4: N-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-브로모-2-메틸-5-니트로피리딘-4-아민 (화합물 68_5)의 제조에 대한 일반적 절차

[0649]

아세트니트릴 (10 mL) 중 화합물 26_5 (200 mg, 0.75 mmol)의 용액에 화합물 68_4 (186 mg, 0.75 mmol) 및 DIPEA (290 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 68_5

(260 mg, 72.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 463.0$.

[0650] 단계 5: N-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-5-니트로-3-페닐피리딘-4-아민 (화합물 68_6)의 제조에 대한 일반적 절차

[0651] 디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 68_5 (200 mg, 0.43 mmol)의 용액에 페닐보론산 (79 mg, 0.65 mmol), XPhos-Pd-G2 (33 mg, 0.043 mmol) 및 K₂CO₃ (178 mg, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 68_6 (160 mg, 80.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 461.1$.

[0652] 단계 6: N⁴-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-5-페닐피리딘-3,4-디아민 (화합물 68_7)의 제조에 대한 일반적 절차

[0653] MeOH (5 mL) 중 화합물 68_6 (160 mg, 0.35 mmol)의 용액에 DCM (5 mL) 및 Pd/C (30 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (5 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 68_7 (150 mg, 89.6% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 431.1$.

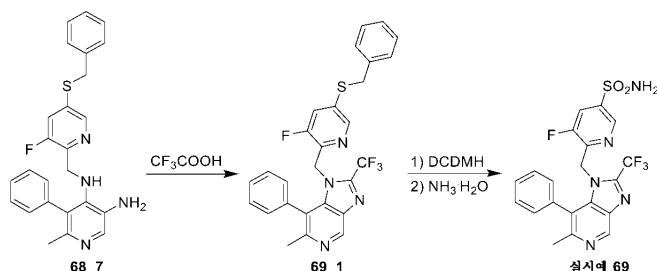
[0654] 단계 7: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 68_8)의 제조에 대한 일반적 절차

[0655] EtOH (5 mL) 중 화합물 68_7 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (565 mg, 3.48 mmol) 및 Py-HCl (4 mg, 0.035 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 68_8 (140 mg, 88.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 455.2$.

[0656] 단계 8: 6-((2,6-디메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0657] 0℃에서 아세트니트릴 (10 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 68_8 (140 mg, 0.31mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/MeCN (153 mg/2 mL, 0.78 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 수산화암모늄 (0.5 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 68 (30 mg, 23.4% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 412.1$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0658] 실시예 69: 5-플루오로-6-((6-메틸-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0659]

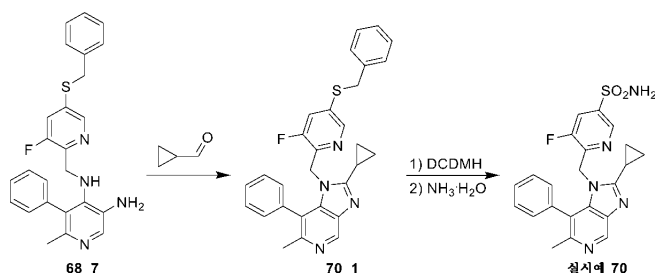
[0660] 단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 69_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0661] 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 68_7 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액에. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 69_1 (120 mg, 67.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ = 509.1.

[0662] 단계 2: 5-플루오로-6-((6-메틸-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0663] 0℃에서 아세트니트릴 (10 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 69_1 (120 mg, 0.24mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트니트릴의 용액 (118 mg/2 mL, 0.60 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 수산화암모늄 (0.5 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 69 (20 mg, 18.2% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ = 466.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

[0664] 실시예 70: 6-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0665]

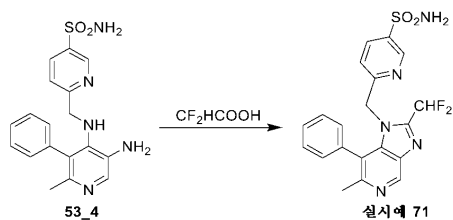
[0666] 단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 70_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0667] 에탄올 (3 mL) 중 화합물 68_7 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 시클로프로판카르브알데히드 (123 mg, 1.75 mmol) 및 AcOH (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 70_1 (80 mg, 47.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ = 481.2.

[0668] 단계 2: 6-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0669] 0℃에서 아세트니트릴 (10 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 70_1 (80 mg, 0.17 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트니트릴의 용액 (84 mg/2 mL, 0.43 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 70 (12 mg, 16.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ = 438.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.07 - 0.90 (m, 4H).

[0670] 실시예 71: 6-((2-시클로프로필-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



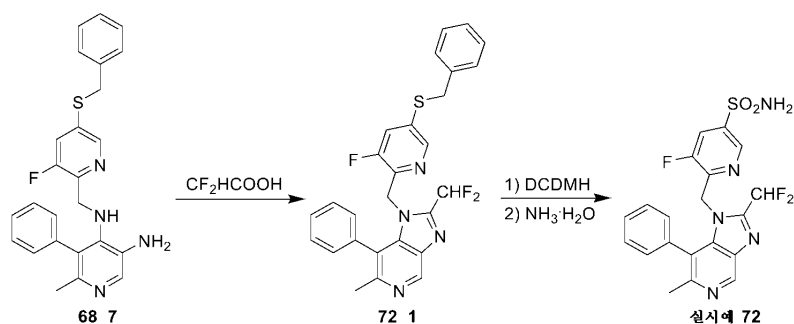
[0671]

[0672]

디플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 53_4 (80 mg, 0.22 mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 화합물 71 (10 mg, 11.0% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 430.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.41 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

[0673]

실시예 72: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0674]

[0675]

단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-(디플루오로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 72_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0676]

디플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 68_7 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 72_1 (60 mg, 35.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 491.1$.

[0677]

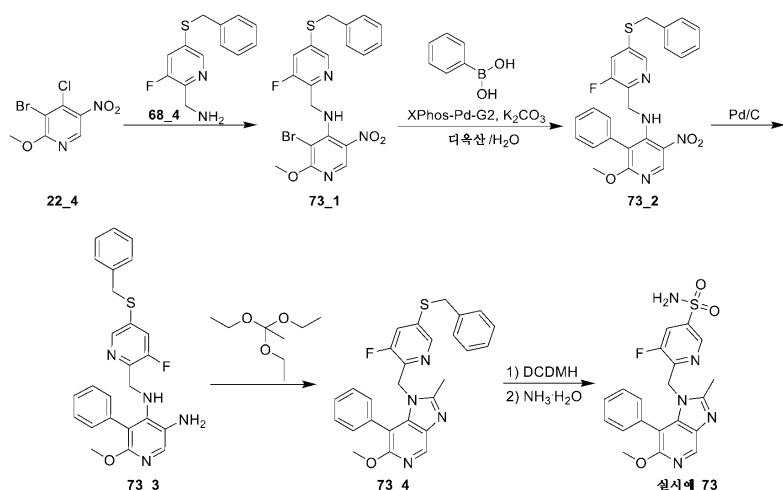
단계 2: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0678]

0℃에서 아세토니트릴 (10 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 72_1 (60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세토니트릴의 용액 (59 mg/2 mL, 0.30 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 수성 층을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 72 (8 mg, 14.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 448.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.39 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

[0679]

실시예 73: 5-플루오로-6-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0680]

[0681]

단계 1: N-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘-4-아민 (화합물 73_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0682]

아세트ونی트릴 (10 mL) 중 화합물 22_4 (500 mg, 1.87 mmol)의 용액에 화합물 68_4 (464 mg, 1.87 mmol) 및 DIPEA (724 mg, 5.61 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 73_1 (620 mg, 69.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 479.0$.

[0683]

단계 2: N-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메톡시-5-니트로-3-페닐피리딘-4-아민 (화합물 73_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0684]

디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 73_1 (620 mg, 1.29 mmol)의 용액에 페닐보론산 (237 mg, 1.94 mmol), XPhos-Pd-G2 (103 mg, 0.13 mmol) 및 K₂CO₃ (534 mg, 3.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 73_2 (540 mg, 87.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 477.1$.

[0685]

단계 3: N⁴-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-5-페닐피리딘-3,4-디아민 (화합물 73_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0686]

MeOH (6 mL)/DCM (6 mL) 중 화합물 73_2 (540 mg, 1.13 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (10 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 73_3 (450 mg, 88.9% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 447.1$.

[0687]

단계 4: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 73_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0688]

EtOH (10 mL) 중 화합물 73_3 (450 mg, 1.01 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (1.63 g, 10.1 mmol) 및 Py-HCl (12 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 73_4 (420 mg, 88.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 471.2$.

[0689]

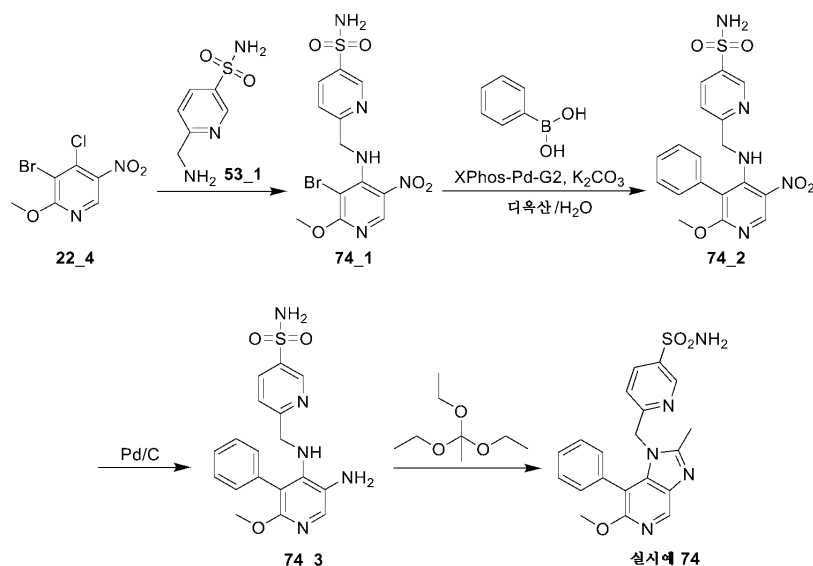
단계 5: 5-플루오로-6-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0690]

0℃에서 아세트ونی트릴 (10 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 73_4 (420 mg, 0.89 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트ونی트릴 (438 mg/3 mL, 0.30 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃

하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (3 mL)을 적가하고, 반응 용액을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 73 (180 mg, 47.2% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 428.3$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

[0691] 실시예 74: 6-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0692]

[0693] 단계 1: 4-((3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 74_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0694] 아세토니트릴 (10 mL) 중 화합물 22_4 (500 mg, 1.87 mmol)의 용액에 화합물 53_1 (350 mg, 1.87 mmol) 및 DIPEA (724 mg, 5.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 74_1 (620 mg, 79.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 418.0$.

[0695] 단계 4: 6-(((2-메톡시-5-니트로-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 74_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0696] 디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 74_1 (620 mg, 1.48 mmol)의 용액에 페닐보론산 (271 mg, 2.22 mmol), XPhos-Pd-G2 (118 mg, 0.15 mmol) 및 K₂CO₃ (613 mg, 4.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 74_2 (520 mg, 84.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 416.1$.

[0697] 단계 5: 6-(((5-아미노-2-메톡시-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 74_3)의 제조에 대한 일반적 절차

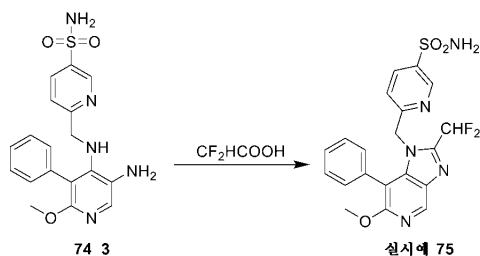
[0698] MeOH (6 mL)/DCM (6 mL) 중 화합물 74_2 (520 mg, 1.25 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (10 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 74_3 (440 mg, 91.3% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 386.1$.

[0699] 단계 3: 6-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한

일반적 절차

[0700] EtOH (5 mL) 중 화합물 74_3 (100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 1,1,1-트리에톡시에탄 (421 mg, 2.59 mmol) 및 피리딘 히드로클로라이드 (3 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 74 (15 mg, 14.1%)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 410.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

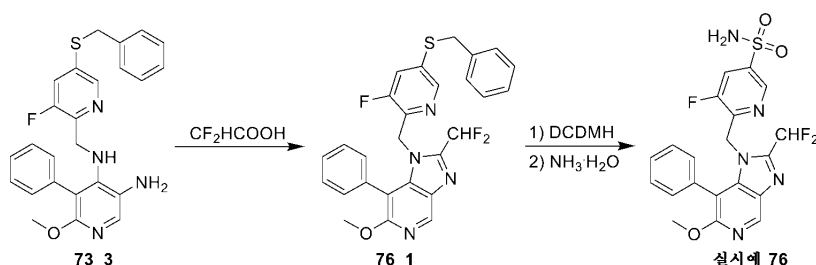
[0701] 실시예 75: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0702]

[0703] 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 74_3 (80 mg, 0.21mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 75 (12 mg, 13.0%)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 446.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

[0704] 실시예 76: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0705]

[0706] 단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-(디플루오로메틸)-6-메톡시-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 76_1)의 제조에 대한 일반적 절차

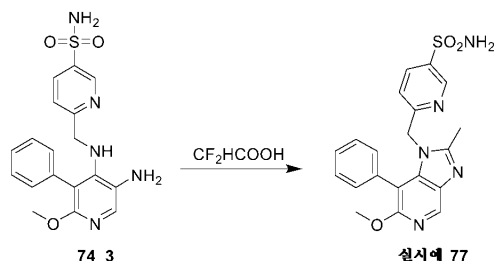
[0707] 2,2-디플루오로아세트산 (3 mL) 중 화합물 73_3 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 76_1 (73 mg, 64.3%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 507.0$.

[0708] 단계 2: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-메톡시-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0709] 0℃에서 아세토니트릴 (5 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 76_1 (73 mg, 0.14 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세토니트릴 (69 mg/1 mL, 0.30 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 토크닝하고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 아세토니트릴(5 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각하였다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 적가하고, 반응 용액을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 76 (10 mg, 15.0% 수율)을 수득하였

다. LCMS: $[M+H]^+ = 416.1$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.37 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

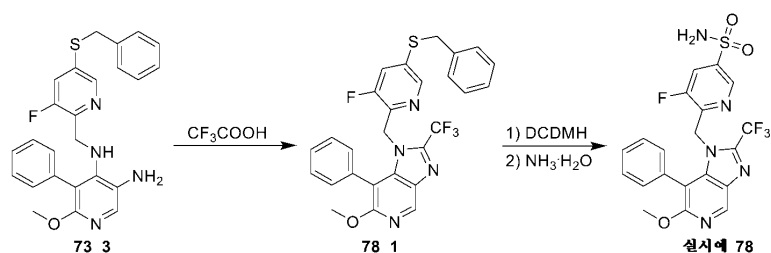
[0710] 실시예 77: 6-((6-메톡시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0711]

[0712] 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 74_3 (80 mg, 0.21mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 77 (13 mg, 15.3%)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 464.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[0713] 실시예 78: 5-플루오로-6-((6-메톡시-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0714]

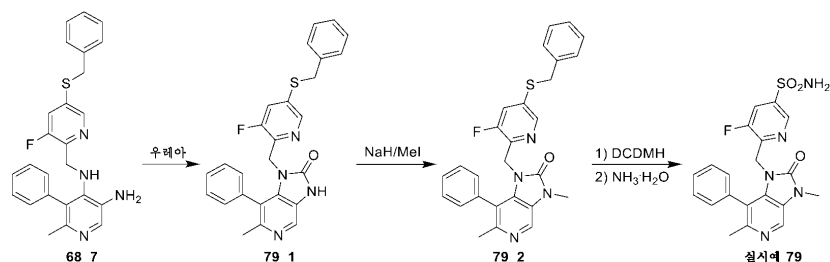
[0715] 단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 78_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0716] 트리플루오로아세트산 (3 mL) 중 화합물 73_3 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 78_1 (80 mg, 68.1%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 525.1$.

[0717] 단계 2: 5-플루오로-6-((6-메톡시-7-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0718] 0℃에서 아세트니트릴 (5 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 78_1 (80 mg, 0.15 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트니트릴 (74 mg/1 mL, 0.38 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 78 (18 mg, 24.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 482.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

[0719] 실시예 79: 6-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0720]

[0721]

단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-7-페닐-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 (화합물 79_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0722]

우레아 (552 mg, 9.2 mmol) 중 화합물 68_7 (200 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 150℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 79_1 (100 mg, 47.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 457.1$.

[0723]

단계 2: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-3,6-디메틸-7-페닐-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온(화합물 79_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0724]

DMF (5 mL) 중 화합물 79_1 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 빙조 하에 NaH (18 mg, 0.44 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 메틸 아이오다이드 (62 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 79_2 (60 mg, 58.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 471.2$.

[0725]

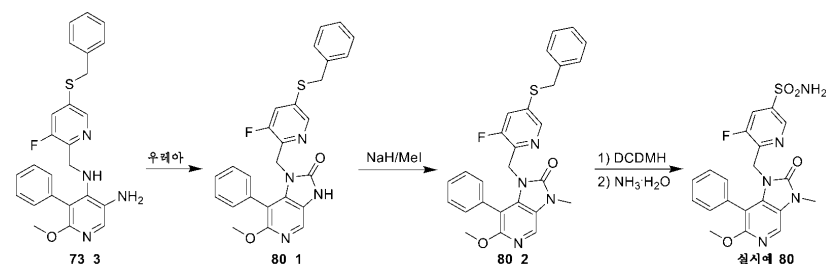
단계 3: 6-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0726]

0℃에서 아세트니트릴 (5 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 79_2 (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트니트릴 (64 mg/1 mL, 0.33 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응 용액을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 79 (8 mg, 14.7% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 428.2$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

[0727]

실시예 80: 5-플루오로-6-((6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0728]

[0729]

단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-7-페닐-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 (화합물 80_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0730]

우레아 (552 mg, 9.2 mmol) 중 화합물 73_3 (200 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 150℃에서 3시간 동안

교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 80_1 (90 mg, 42.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 473.1$.

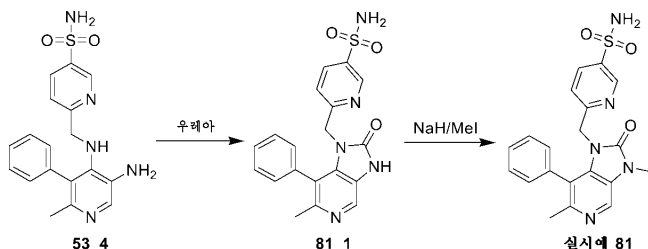
[0731] 단계 2: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-메톡시-3-메틸-7-페닐-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온 (화합물 80_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0732] DMF (5 mL) 중 화합물 80_1 (90 mg, 0.19 mmol)의 용액에 빙조 하에 NaH (15 mg, 0.38 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 메틸 아이오다이드 (62 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 상에 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 80_2 (55 mg, 59.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 487.2$.

[0733] 단계 3: 5-플루오로-6-((6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0734] 0°C에서 아세트니트릴 (5 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 80_2 (55 mg, 0.11 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트니트릴 (43 mg/1 mL, 0.22 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0°C 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응 용액을 0°C에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 80 (9 mg, 18.0% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 444.2$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (s, 3H).

[0735] 실시예 81: 6-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0736]

[0737] 단계 1: 6-((6-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 81_1)의 제조에 대한 일반적 절차

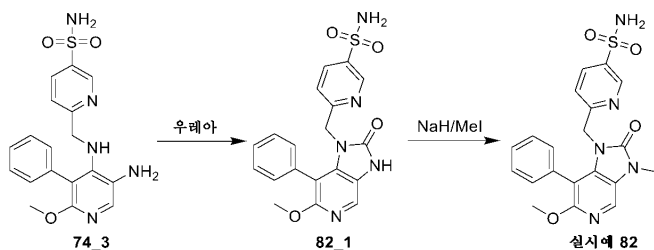
[0738] 우레아 (648 mg, 10.8 mmol) 중 화합물 53_4 (200 mg, 0.54 mmol)의 혼합물을 150°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 81_1 (80 mg, 37.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 396.1$.

[0739] 단계 2: 6-((3,6-디메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0740] DMF (5 mL) 중 화합물 81_1 (80 mg, 0.20 mmol)의 용액에 빙조 하에 NaH (16 mg, 0.40 mmol, 오일 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 메틸 아이오다이드 (62 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 상에 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실

시에 81 (9 mg, 10.9% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 410.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0741] 실시예 82: 6-((6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0742]

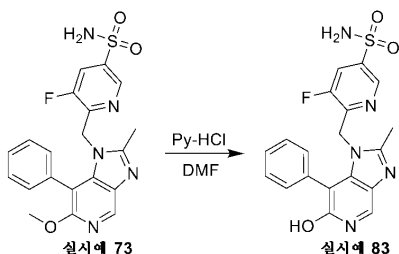
[0743] 단계 1: 6-((6-메톡시-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 82_1)의 제조에 대한 일반적 절차

[0744] 우레아 (624 mg, 10.4 mmol) 중 화합물 74_3 (200 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 150°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 조 생성물 화합물 82_1 (110 mg, 51.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 412.1$.

[0745] 단계 2: 6-((6-메톡시-3-메틸-2-옥소-7-페닐-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0746] DMF (5 mL) 중 화합물 82_1 (110 mg, 0.27 mmol)의 용액에 NaH (22 mg, 0.54 mmol, 오일 중 60%)를 빙조 하에 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 메틸 아이오다이드 (77 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 82 (23 mg, 20.2% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 426.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

[0747] 실시예 83: 5-플루오로-6-((6-히드록시-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성

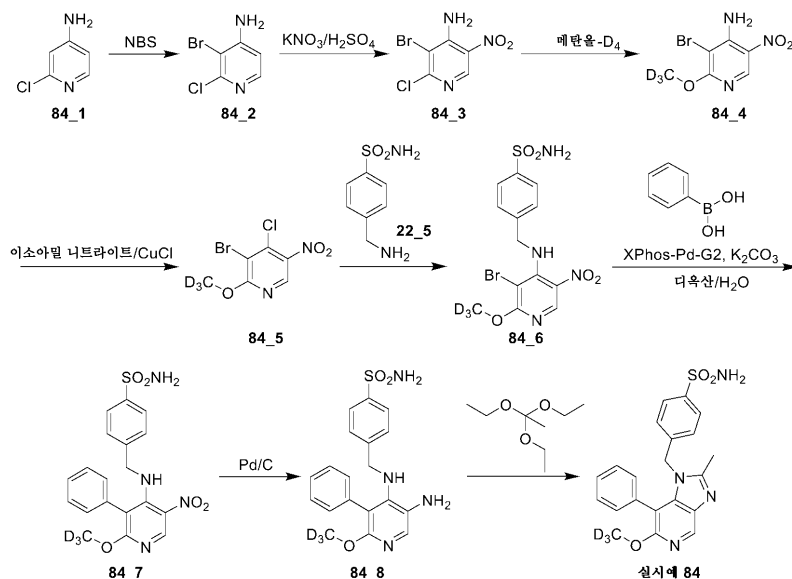


[0748]

[0749] DMF (5 mL) 중 실시예 73 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 피리딘 히드로클로라이드 (257 mg, 3.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 83 (75 mg, 51.7% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 414.2$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 9.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.04

(s, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0750] 실시예 84: 4-((6-(메톡시-d3)-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 합성



[0751]

[0752] 단계 1: 3-브로모-2-클로로피리딘-4-아민 (화합물 84_2)의 제조에 대한 일반적 절차

[0753] 아세트니트릴 (120 mL) 중 화합물 84_1 (20 g, 156 mmol)의 용액에 NBS (29 g, 163 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 84_2 (21 g, 65.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 207.0$.

[0754] 단계 2: 3-브로모-2-클로로-5-니트로피리딘-4-아민 (화합물 84_3)의 제조에 대한 일반적 절차

[0755] H₂SO₄ (100 mL) 중 화합물 84_2 (21 g, 101 mmol)의 용액을 N₂ 하에 5분 동안 교반하였다. 이어서 KNO₃ (20.4 g, 202 mmol)를 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (300 mL)로 희석하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 물 (50 mL x 3)로 세척하고, 건조시켜 화합물 84_3 (18 g, 70.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 252.0$.

[0756] 단계 3: 3-브로모-2-(메톡시-d3)-5-니트로피리딘-4-아민 (화합물 84_4)의 제조에 대한 일반적 절차

[0757] 메탄올-D4 (80 mL) 중 화합물 84_3 (18 g, 71 mol)의 용액에 K₂CO₃ (29.4 g, 213 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 84_4 (10.5 g, 59.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 251.1$.

[0758] 단계 4: 3-브로모-4-클로로-2-(메톡시-d3)-5-니트로피리딘 (화합물 84_5)의 제조에 대한 일반적 절차

[0759] MeCN (50 mL) 중 화합물 84_4 (5 g, 20 mmol)의 용액에 이소아밀 니트라이트 (7 g, 60 mmol) 및 CuCl (6 g, 600 mol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 84_5 (3 g, 59.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 270.0$.

[0760] 단계 5: 6-(((3-브로모-2-(메톡시-d3)-5-니트로피리딘-4-일)아미노)메틸)피리딘-3-술폰아미드 (화합물 84_6)의

제조에 대한 일반적 절차

[0761] 아세토니트릴 (20 mL) 중 화합물 84_5 (2 g, 7.4 mmol)의 용액에 화합물 22_5 (1.38 g, 7.4 mmol) 및 DIPEA (2.9 g, 22.2 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 84_6 (2.6 g, 83.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 421.0$.

[0762] 단계 6: 4-(((2-(메톡시-d3)-5-니트로-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 84_7)의 제조에 대한 일반적 절차

[0763] 디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 84_6 (200 mg, 0.47 mmol)의 용액에 페닐보론산 (86 mg, 0.71 mmol), XPhos-Pd-G2 (37 mg, 0.047 mmol) 및 K₂CO₃ (195 mg, 1.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 84_7 (160 mg, 80.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 418.1$.

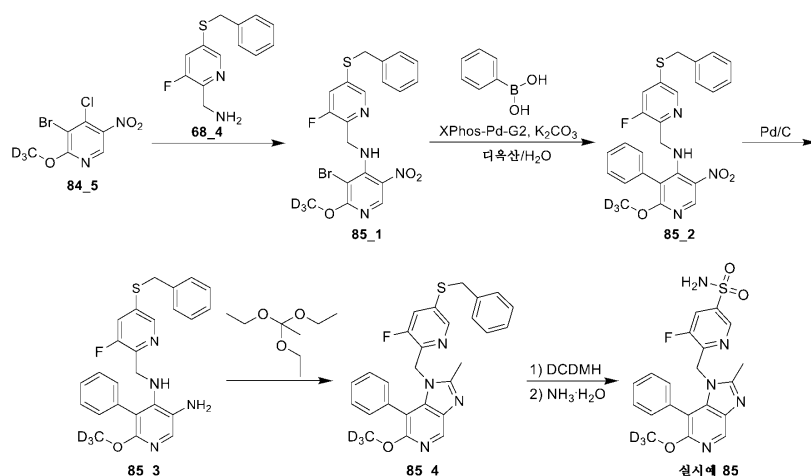
[0764] 단계 7: 4-(((5-아미노-2-(메톡시-d3)-3-페닐피리딘-4-일)아미노)메틸)벤젠술폰아미드 (화합물 84_8)의 제조에 대한 일반적 절차

[0765] MeOH (3 mL)/DCM (3 mL) 중 화합물 84_7 (160 mg, 0.38 mmol)의 용액에 Pd/C (30 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응 용액을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (5 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 84_8 (110 mg, 74.1% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 388.1$.

[0766] 단계 8: 4-(((6-(메톡시-d3)-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)벤젠술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

[0767] EtOH (5 mL) 중 화합물 84_8 (110 mg, 0.28 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (461 mg, 2.8 mmol) 및 Py-HCl (3 mg, 0.028 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 84 (23 mg, 19.7% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 412.2$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

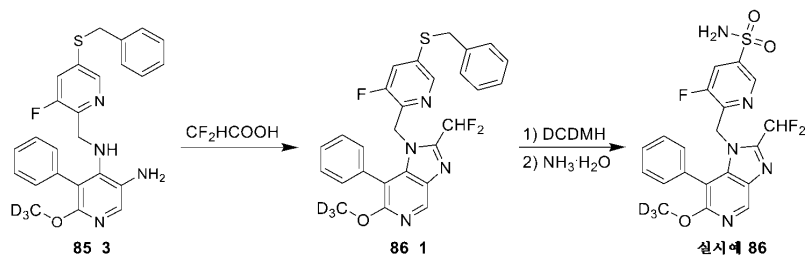
[0768] 실시예 85: 5-플루오로-6-(((6-(메톡시-d3)-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 합성



[0769]

[0770] 단계 1: N-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-브로모-2-(메톡시-d3)-5-니트로피리딘-4-아민 (화합물 85_1)의 제조에 대한 일반적 절차

- [0771] 아세트니트릴 (10 mL) 중 화합물 83_5 (1 g, 3.7 mmol)의 용액에 화합물 68_4 (918 mg, 3.7 mmol) 및 DIPEA (1.5 g, 11.1mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 85_1 (1.3 g, 72.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 482.0$.
- [0772] 단계 2: N-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-(메톡시-d3)-5-니트로-3-페닐피리딘-4-아민 (화합물 85_2)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0773] 디옥산/H₂O (10 mL/1 mL) 중 화합물 85_1 (500 mg, 1.04 mmol)의 용액에 페닐보론산 (190 mg, 1.55 mmol), XPhos-Pd-G2 (86 mg, 0.11 mmol) 및 K₂CO₃ (431 mg, 3.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃ 하에 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 85_2 (420 mg, 84.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 480.1$.
- [0774] 단계 3: N4-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시-d3)-5-페닐피리딘-3,4-디아민 (화합물 85_3)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0775] MeOH (8 mL)/DCM (8 mL) 중 화합물 85_2 (420 mg, 0.88 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 10%wt)를 첨가하였다. 반응물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (15 mL x 3)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 85_3 (320 mg, 81.3% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 450.1$.
- [0776] 단계 4: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시-d3)-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 85_4)의 제조에 대한 일반적 절차
- [0777] EtOH (5 mL) 중 화합물 85_3 (160 mg, 0.36 mmol)의 용액에 트리에틸 오르토아세테이트 (577 mg, 3.56 mmol) 및 Py-HCl (4 mg, 0.036 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 85_4 (130 mg, 77.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 474.1$.
- [0778] 단계 5: 5-플루오로-6-((6-(메톡시-d3)-2-메틸-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차
- [0779] 0℃에서 아세트니트릴 (5 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 85_4 (130 mg, 0.27 mmol)의 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인/아세트니트릴 (133 mg/2 mL, 0.68 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 85 (40 mg, 33.9% 수율)를 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+ = 431.3$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).
- [0780] 실시예 86: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-(메톡시-d3)-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 합성



단계 1: 1-((5-(벤질티오)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-(디플루오로메틸)-6-(메톡시-d3)-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (화합물 86_1)의 제조에 대한 일반적 절차

트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 화합물 85_3 (160 mg, 0.36 mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 화합물 86_1 (80 mg, 44.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510.2$.

단계 2: 6-((2-(디플루오로메틸)-6-(메톡시-d3)-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)메틸)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드의 제조에 대한 일반적 절차

0℃에서 아세트니트릴 (5 mL)/AcOH (0.3 mL)/H₂O (0.2 mL) 중 화합물 86_1 (80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 아세트니트릴 (79 mg/2 mL, 0.40 mmol) 중 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 키텅하고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 상응하는 실시예 86 (17 mg, 23.2% 수율)을 수득하였다. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.3$. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (brs, 2H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H).

실시예 A: 효소적 검정

ATP-글로(Glo) 검정:

1. 화합물을 DMSO 중에서 수동으로 11 포인트, 3배 희석으로 희석하였다. 이어서 0.02 μL 화합물을 ECHO에 의해 384 검정 플레이트로 옮겼다.
2. 명시된 농도의 ENPP1 2 μL을 384 검정 플레이트에 첨가하였다. 1000 RPM에서 1분 동안 원심분리하였다.
3. 명시된 농도의 ATP 2 μL을 검정 플레이트에 첨가하였다. 1000 RPM에서 1분 동안 원심분리하였다.
4. 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.
5. 4 μL AMP-글로 시약을 검정 플레이트에 첨가하였다.
6. 1000 RPM에서 1분 동안 원심분리하고, 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.
7. 8 μL 키나제 검출 시약을 검정 플레이트에 첨가하였다.
8. 1000 RPM으로 1분 동안 원심분리하고, 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 최종 검정 반응 혼합물은 50 mM 트리스 pH 8.8, 250 mM NaCl 및 0.1% BSA의 완충제를 함유하였다.
9. 엔비전 상에서 US LUM으로 RLU로서 판독하였다.
10. 식 (V. 데이터 분석)을 사용하여 미가공 데이터를 분석하였다.

cGAMP-글로 검정:

1. 화합물을 DMSO 중에서 수동으로 11 포인트, 3배 희석으로 희석하였다. 이어서 0.02 μL 화합물을 ECHO에 의해 384 검정 플레이트로 옮겼다.
2. 명시된 농도의 ENPP1 2 μL을 384 검정 플레이트에 첨가하고, 1000 RPM으로 1분 동안 원심분리하였다.

- [0801] 3. 명시된 농도의 2'3'-cGAMP 2 μ L를 검정 플레이트에 첨가하고, 1000 RPM에서 1분 동안 원심분리하였다.
- [0802] 4. 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.
- [0803] 5. 4 μ L AMP-글로 시약을 검정 플레이트에 첨가하였다.
- [0804] 6. 1000 RPM으로 1분 동안 원심분리하고, 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0805] 7. 8 μ L 키나제 검출 시약을 검정 플레이트에 첨가하였다.
- [0806] 8. 1000 RPM에서 1분 동안 원심분리하고, 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 최종 검정 반응 혼합물은 50 mM 트리스 pH 8.8, 250 mM NaCl 및 0.1% BSA의 완충제를 함유하였다.
- [0807] 9. 엔비전 상에서 US LUM으로 RLU로서 관독하였다.
- [0808] 10. 식 (V. 데이터 분석)을 사용하여 미가공 데이터를 분석하였다.
- [0809] 데이터를 표 2에 나타내었다.
- [0810] 표 2

Ex.	2',3'-cGAMP AMP-Glo IC ₅₀ (nM)	ATP AMP-Glo IC ₅₀ (nM)
1	C	D
2	D	E
3	D	E
4	A	B
5	B	C
6	B	B
7	B	B
8	C	C
9	A	A
10	A	A
11	D	D
12	C	C
13	B	B
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	B	B
18	C	D
19	A	A
20	A	A
21	B	C
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	C	C
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	B	B
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	A	A
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	A	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A

[0811]

52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A

[0812]

[0813] IC₅₀ (nM): 0<A≤1; 1<B≤10; 10<C≤100; 100<D≤1000; 1000<E