(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005125
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/5025* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/5025 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034096
(22) 출원일자(국제) 2023년03월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064967
(87) 국제공개번호 WO 2023/183943
국제공개일자 2023년09월28일
(30) 우선권주장
17/704,983 2022년03월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)

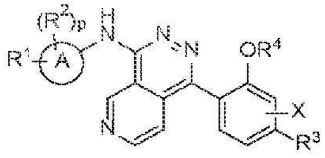
(71) 출원인
벤투스 테라퓨틱스 유에스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02453 월섬 비버 스트리트 100 스위트 201
(72) 발명자
도리치 스테판
캐나다 퀘벡 에이치9알 1에이치6 포인트-클레어 애비뉴 펜데니스 124
셰프손 아만딘
캐나다 퀘벡 에이치4이 2더블유8 몬트리올 뤼 조그스 868
시블라트 스테판
캐나다 퀘벡 에이치2제이 0에이2 몬트리올 뤼 폴린느-쥴리앙 1260
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **NLRP3 유도체로서 유용한 피리도-[3,4-d]피리다진 아민 유도체**

(57) 요 약

본 개시내용은 단백질에 의해 저해되는 질환 및 장애의 치료에서 유용한, 화학식 (I)의 NLRP3 저해



(I)

제: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그에 관한 것이며, 식 중, 고리 A는 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함하는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이고, p는 0 또는 1이며, R^1, R^2, R^3, R^4 및 X는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(30) 우선권주장
63/420,930 2022년10월31일 미국(US)
63/443,874 2023년02월07일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:



(I)

식 중:

A는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 상기 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함하고;

R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며;

R^2는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께 3- 내지 4-원 카보사이클릭 고리를 형성하며;

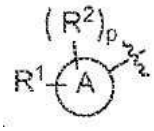
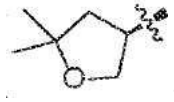
R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

X는 H, -OH, 할로겐, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$ 또는 C_1-C_6 알킬이며; 그리고

R^4는 H, C_1-C_6 알킬 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이고; 그리고

p는 0 또는 1이며,

각각의 알킬, 알크- 또는 카보사이클릭은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환되고,

R^3이 Cl일 때,  는  이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, A는 1개의 O 고리 원자를 포함하는 5-원 단환식 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A는 1개의 O 고리 원자를 포함하는 6-원 단환식 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1이고; R^1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며; R^2는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 할로겐이 아닌, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 Cl, 메틸, $-CF_3$, $-CHF_2$ 또는 $-OCHF_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 9

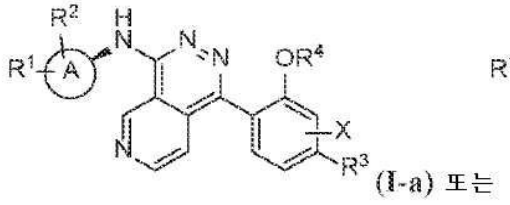
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 10

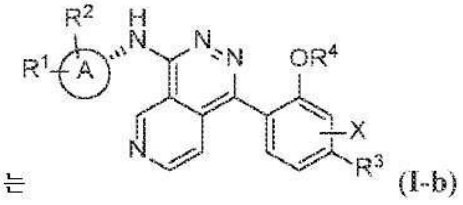
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, X는 H 또는 F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:



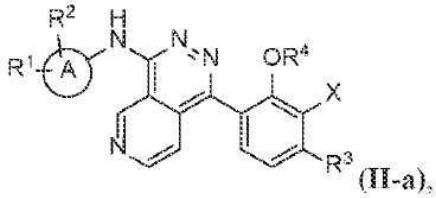
(I-a) 또는

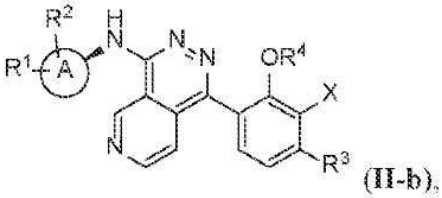


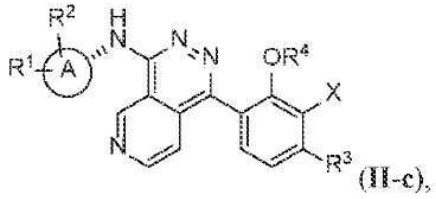
(I-b)

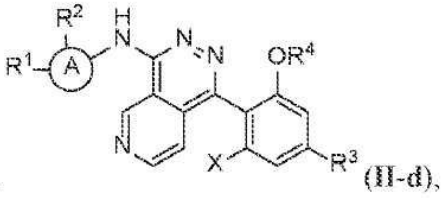
청구항 12

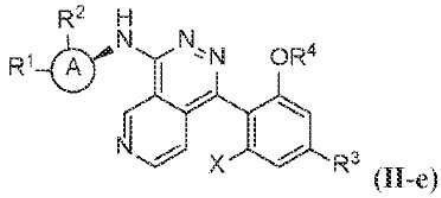
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e) 또는 (II-f)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

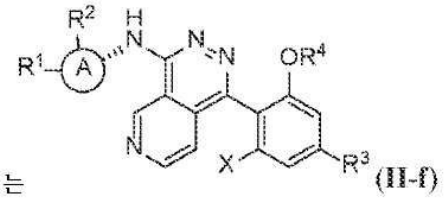

(II-a),


(II-b),


(II-c),

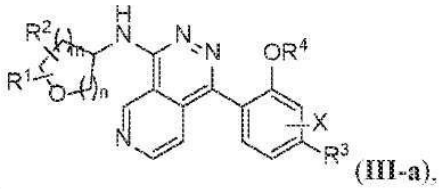

(II-d),

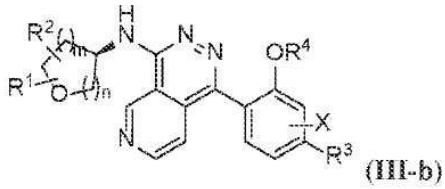

(II-e) 또는

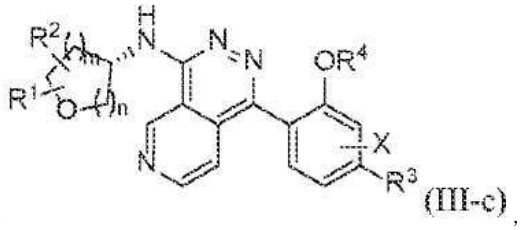

(II-f)

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 **(III-a), (III-b)** 또는 **(III-c)**의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:


(III-a),


(III-b) 또는


(III-c),

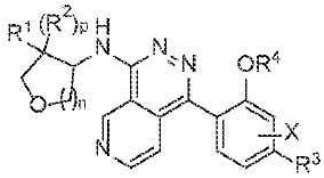
식 중:

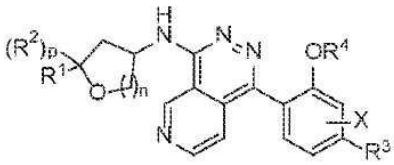
m은 0 내지 2의 정수이고;

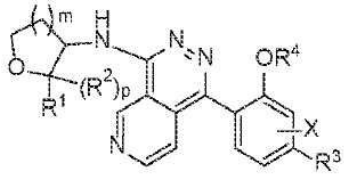
n은 1 내지 2의 정수이다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 **(III-d), (III-e)** 또는 **(III-f)**의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:


(III-d),


(III-e) 또는


(III-f),

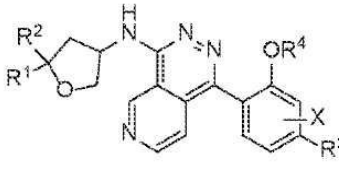
식 중:

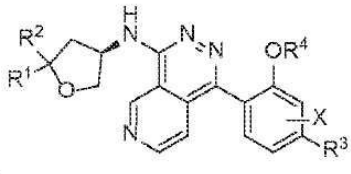
m은 0 내지 2의 정수이고;

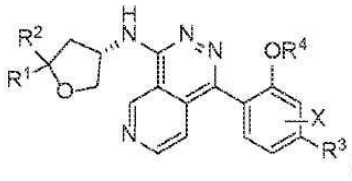
n은 1 내지 2의 정수이다.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (IV-a), (IV-b) 또는 (IV-c)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

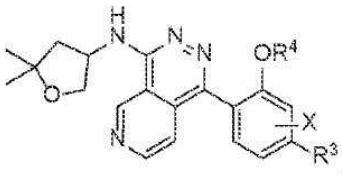

(IV-a),

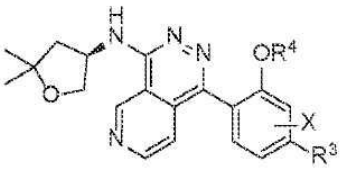

(IV-b) 또는

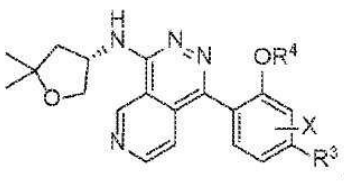

(IV-c)

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (IV-a1), (IV-b1) 또는 (IV-c1)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

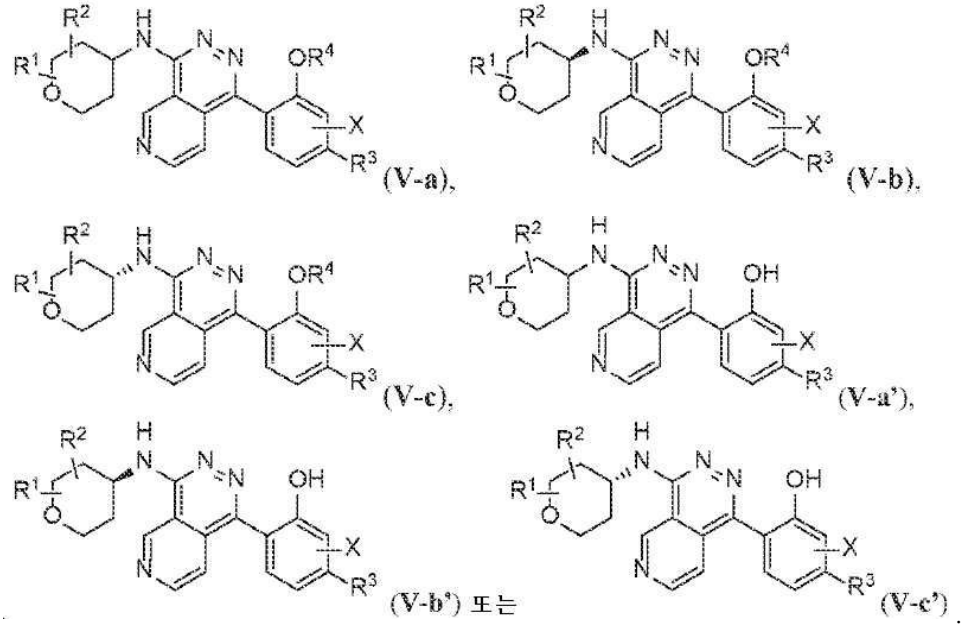

(IV-a1),


(IV-b1) 또는


(IV-c1)

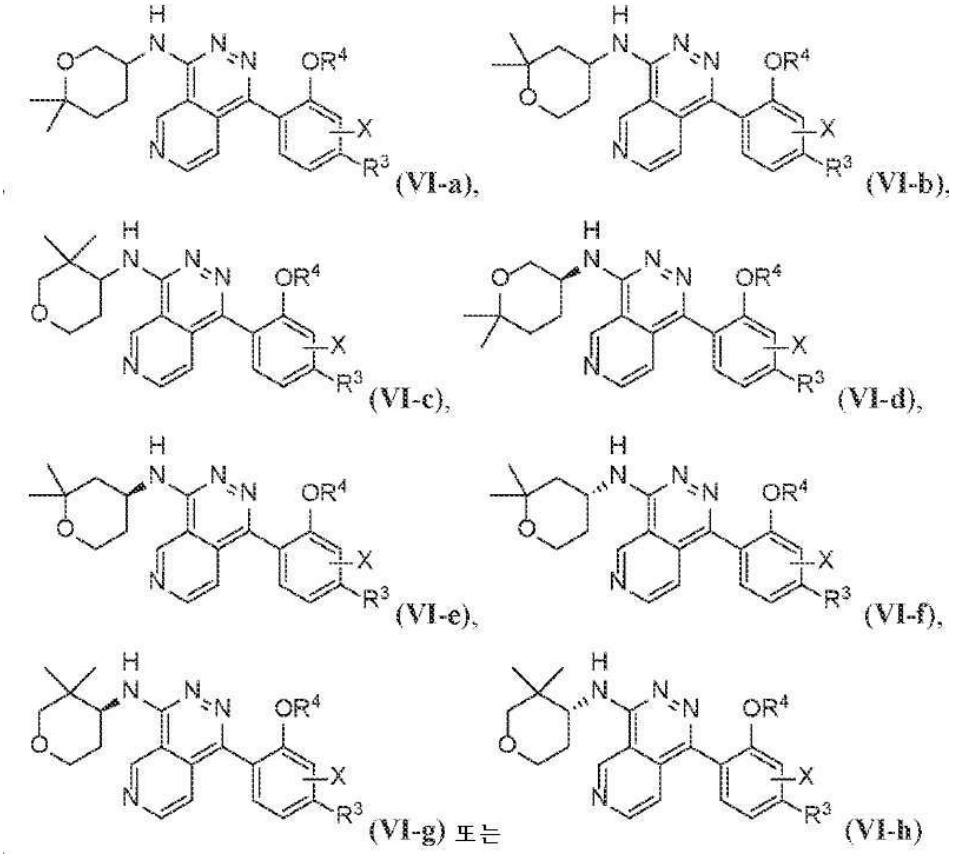
청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 **(V-a), (V-b), (V-c), (V-a'), (V-b')** 또는 **(V-c')**의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:



청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 **(VI-a), (VI-b), (VI-c), (VI-d), (VI-e), (VI-f), (VI-g)** 또는 **(VI-h)**의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:



청구항 19

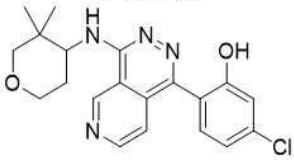
제1항에 있어서 하기 화학식의 화합물:

1A



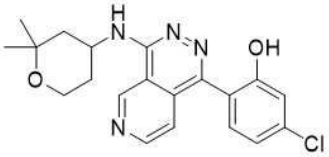
5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3A



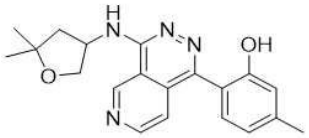
5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4A



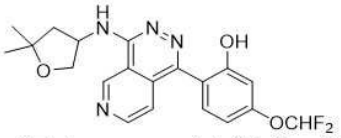
5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

5A



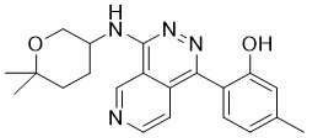
2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

9A



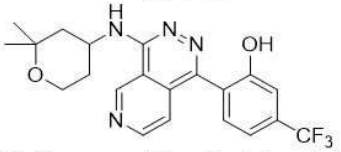
5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

10A



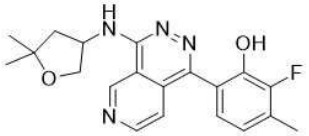
2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

11A



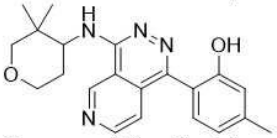
2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

12A



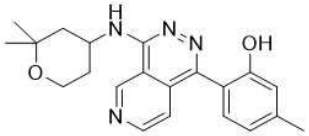
6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀;

13A



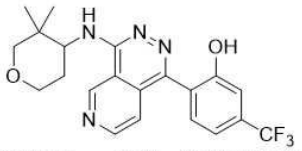
2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

14A



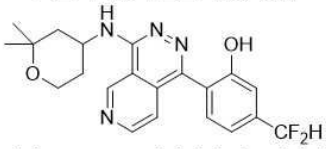
2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

15A



2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

16A



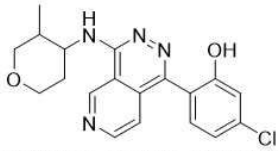
5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

17A



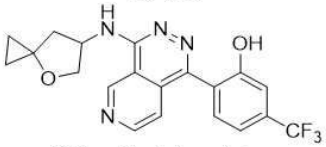
5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18B



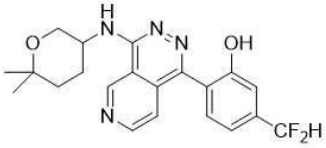
5-클로로-2-(4-((3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

19A



2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

20A



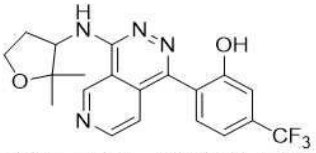
5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

21A



2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀;

22A



2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

청구항 20

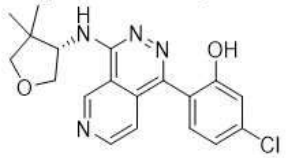
제1항에 있어서, 하기의 화합물:

1*



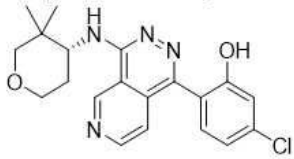
®-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

1B



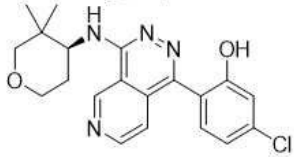
(S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3B*



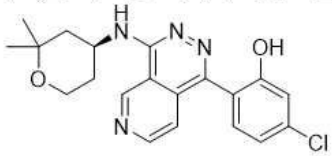
(R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3*



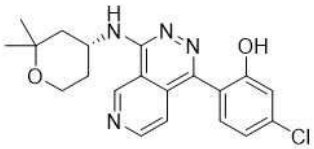
(S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4*



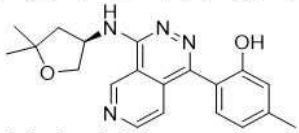
(S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4B*



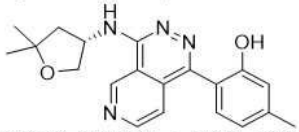
(R)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

5



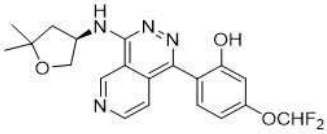
(R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

5B



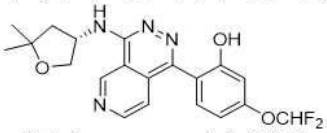
(S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

9B*



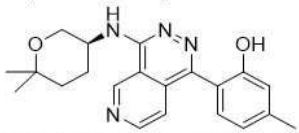
(R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

9*



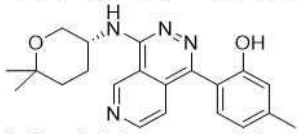
(S)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

10*



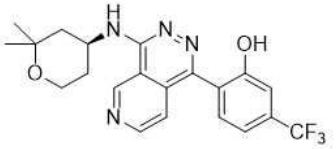
(S)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

10B*



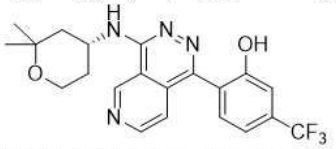
(R)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

11*



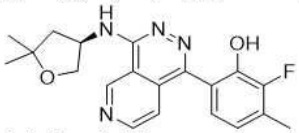
(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

11B*



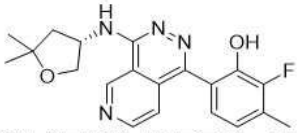
(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

12*



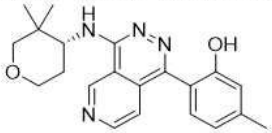
(R)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀;

12B*



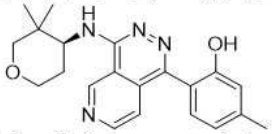
(S)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀;

13B*



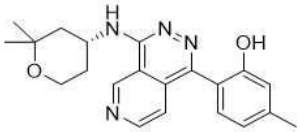
(R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

13*



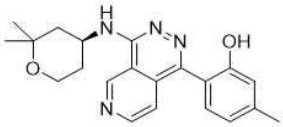
(S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

14B*



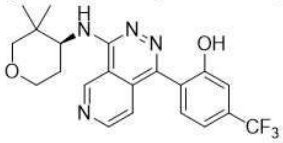
(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

14*



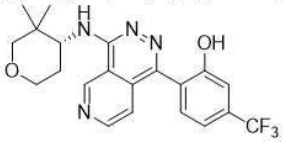
(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

15*



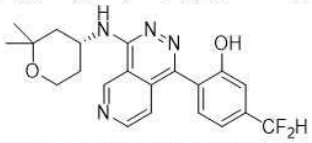
(S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

15B*



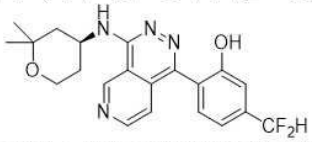
(R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

16B*



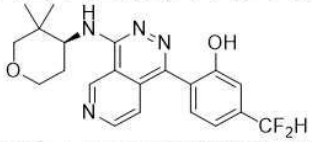
(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

16*



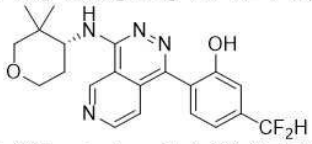
(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

17*



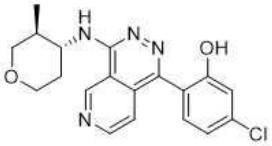
(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

17B*



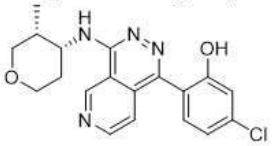
(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18A*



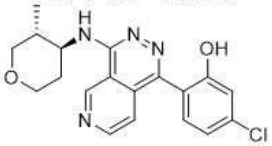
5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18*



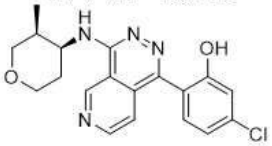
5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18C*



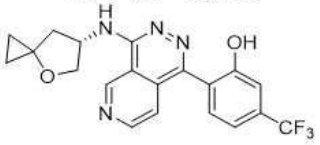
5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18D*



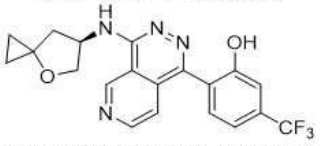
5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

19B*



(S)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

19*



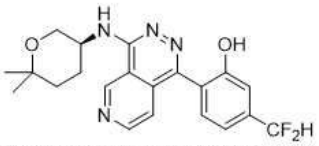
(R)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

20B*



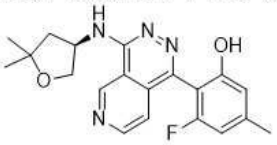
(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

20*



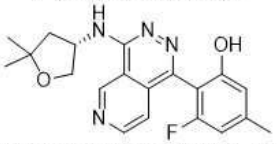
(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

21*



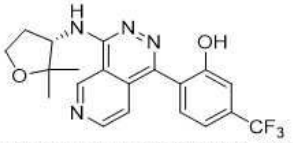
2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀;

21B*



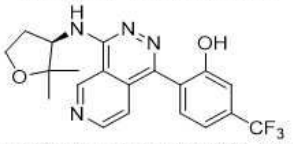
2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀;

22B*



(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

22*



(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

청구항 21

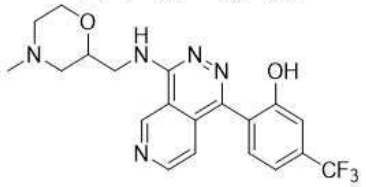
하기 화학식의 화합물:

2



5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

6A



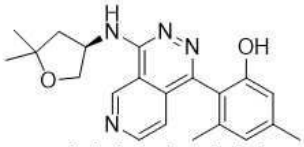
2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

청구항 22

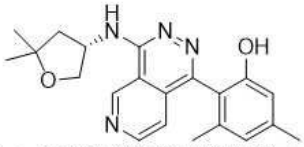
제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:

24*



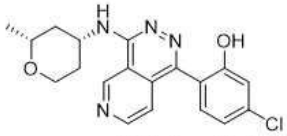
2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀;

24B*



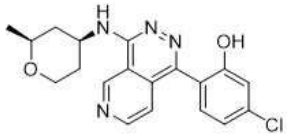
2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀;

25A*



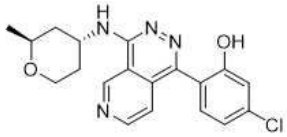
5-클로로-2-(4-(((2R,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

25B*



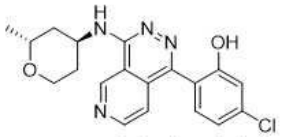
5-클로로-2-(4-(((2S,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

25C*



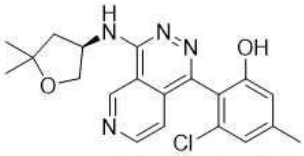
5-클로로-2-(4-(((2S,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

25D*



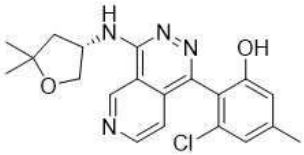
5-클로로-2-(4-(((2R,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

26*



3-클로로-2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

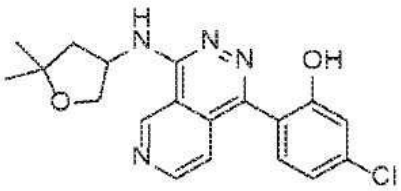
26B*



3-클로로-2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

청구항 23



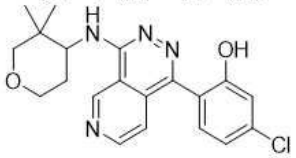
제1항에 있어서, 상기 화합물은 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그가 아닌, 화합물.

청구항 24

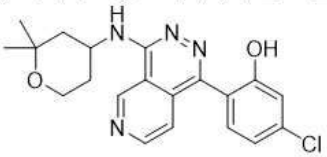
제1항에 있어서, 상기 화합물은:

1A 

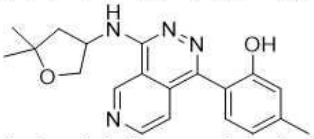
5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3A 

5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4A 

5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀; 또는

5A 

2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물이 아닌, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제21항, 제23항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 Kpu,u가 0.3 초과인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제21항, 제23항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 Kpu,u가 0.3 초과 내지 약 10인, 화합물.

청구항 27

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

NLRP3을 조절하는 방법으로서, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 제27항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합

물 또는 프로드러그 또는 제27항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 제27항의 약제학적 조성물.

청구항 31

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그의 용도.

청구항 32

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그의 용도.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 NLRP3-관련 질환 또는 장애인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 36

제35항에 있어서, 중추신경계의 질환 또는 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 외상성 뇌손상, 척수손상, 근위축성 축삭경화증 또는 다발성 경화증인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 신장 질환은 급성 신장 질환, 만성 신장 질환 또는 희귀 신장 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 피부 질환은 건선, 화농성 한선염(HS) 또는 아토피 피부염인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 39

제35항에 있어서, 상기 류마티스 질환은 피부근염, 스틸병 또는 소아 특발성 관절염인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 40

제35항에 있어서, 상기 NLRP3-관련 질환은 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 NLRP3-관련 질환은 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 질환이고, 크라이오피린-연관 자가염증 증후군인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 크라이오피린-연관 자가염증 증후군은 가족성 한랭 자가염증 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다발계 염증성 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 25일자로 출원된 미국 특허 정규 출원 제17/704,983호, 2022년 10월 31일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/420,930호 및 2023년 2월 7일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/443,874호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시내용은 NLR 패밀리 피린 도메인 함유 3(NLRP3) 단백질의 저해제에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 저해제는 NLRP3 단백질의 조절과 관련된 질환 및 장애의 치료에서 유용하다. 특히, 본 발명은 NLRP3을 저해하는 화합물 및 약제학적 조성물, 상기 화합물 및 약제학적 조성물을 이용하여 NLRP3과 관련된 질환 및 장애를 치료하는 방법, 및 상기 화합물 및 조성물을 합성하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

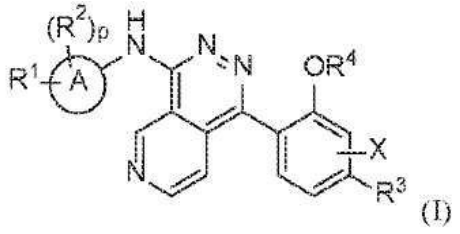
[0005] 선천성 면역 반응은 패턴-인식 수용체(pattern-recognition receptor: PRR)로 칭해지는 상이한 유형의 수용체에 의해 매개된다. PRR은 병원체-관련 분자 패턴(PAMP) 및 손상-관련 분자 패턴(DAMP)의 존재를 인식한다. 일단 관여되면, 이런 수용체는 손상을 해결하는 데 도움이 되는 하류 염증 경로의 활성화를 촉발한다. 그러나, 다수의 예에서, 이런 활성화는 제어될 수 없고, 질환으로 이어진다.

[0006] 인플라마좀(inflammasome)은 선천성 면역 반응의 중요한 구성성분인 PRR의 부류를 나타낸다. 인플라마좀은 활성화는 IL-1β, IL-18을 방출하는 사건의 캐스케이드를 촉발하고, 개스더민(Gasdermin)의 활성화에 의해 유도되는 파이롭토시스(pyroptosis)로 불리는 세포사의 염증 형태를 촉진시킨다. 파이롭토시스는 사이토카인뿐만 아니라 선천성 면역계와 후천성 면역계 둘 다의 더 광범위한 면역 반응을 촉진시키는 다른 세포내 구성성분의 방출을 야기하는 염증 세포사의 독특한 형태이다. 따라서, 인플라마좀 활성화는 염증 캐스케이드의 주된 조절이다.

[0007] NLRP3은 가장 특성규명된 인플라마좀이고, 선천성 면역 및 염증 반응에서 중요한 것으로 나타났다. 여러 다른 NLR 복합체, 예컨대, NLRC4는 매우 특이적인 환경 하에서 활성화되지만, NLRP3은 수많은 자극에 의해 활성화될 수 있고, 세포내 항상성 불균형의 센서로서 보여야 한다. 따라서, 이의 정확한 기능화는 필수적이다. 숙주 면역 방어에서 어떤 역할을 하는 것에 추가로, NLRP3의 조절 장애는 다수의 염증 장애의 발병과 연관되었다. 이들은 NLRP3 유전자에서 기능획득 돌연변이에 의해 야기되는 유전적 질환, 예컨대, 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS)뿐만 아니라 다수의 우세한 신경학적 및 전신 질환을 포함한다. 중요하게는, NLRP3 과활성화는 NASH, 죽상동맥경화증 및 기타 심혈관 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 당뇨병, 통풍, 및 수많은 다른 자가면역 질환을 포함하는 과다 염증성 및 퇴행성 질환에서 어떤 역할을 하는 것으로 전임상적으로 입증되었다. 따라서, 다양한 질환 및 장애를 치료하기 위해 NLRP3 활성을 조절하기 위한 소분자를 개발하는 분야에서의 충족되지 않은 요구가 있다.

발명의 내용

[0008] 일 양상에서, 본 개시내용은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0009] 
(I)
,

[0010] 식 중:

[0011] A는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함하고;

[0012] R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며;

[0013] R^2는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

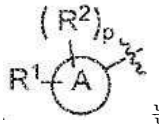
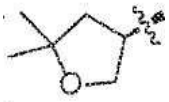
[0014] 또는 R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 원자와 함께, 3- 또는 4-원 카보사이클릭 고리를 형성하며;

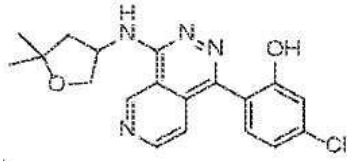
[0015] R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0016] X는 H, -OH, 할로겐, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$ 또는 C_1-C_6 알킬이며; 그리고

[0017] R^4는 H, C_1-C_6 알킬 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이고; 그리고

[0018] p는 0 또는 1이며,

[0019] 각각의 알킬, 알크- 또는 카보사이클릭은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 독립적으로 치환되고, R^3이 Cl인 경우,  는  이 아니다.

[0020] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은  이 아니다.

[0021] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 0.3 초과이다.

[0022] 다른 양상에서, 본 개시내용은, 특히, 표 1 또는 표 2로부터 선택된 적합한 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접 화합물, 수화물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 제공한다.

[0023] 다른 양상에서, 본 개시내용은, 특히,

[0024] (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0025] 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0026] (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0027] (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0028] (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀; 및

[0029] (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀로부터 선택되는 적합한 화합물

[0030] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접 화합물, 수화물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 제

공한다.

[0031] 본 개시내용의 다른 양상은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0032] 본 개시내용의 다른 양상은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0033] 본 개시내용의 다른 양상은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0034] 본 개시내용의 다른 양상은 약제학적 조성물(S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체에 관한 것이다.

[0035] 본 개시내용의 다른 양상은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0036] 본 개시내용의 다른 양상은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0037] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법(예를 들어, 반응식 1 및 2에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 방법)에 의해 얻을 수 있거나 이에 의해 얻은 화합물을 제공한다.

[0038] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0039] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하기 위한 방법에서 사용하는 데 적합한 본 명세서에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다(예를 들어, 중간체는 실시예 1 내지 11에 기재된 중간체로부터 선택된다).

[0040] 일부 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0041] 일부 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0042] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0043] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0044] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0045] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0046] 일부 양상에서, 본 개시내용은 NLRP3-관련 질환 또는 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성경화증, 난치성 뇌전증, 뇌졸중, ALS, 두통/통증 및 외상성 뇌손상으로부터 선택된 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 적어도 1종의 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0047] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정

된 대상체에서의 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주 질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환이다.

[0048] 일부 실시형태에서, 중추신경계의 질환 또는 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 외상성 뇌손상, 척수손상, 근위축성 축삭경화증 또는 다발성 경화증이다.

[0049] 일부 실시형태에서, 신장 질환은 급성 신장 질환, 만성 신장 질환 또는 희귀 신장 질환이다.

[0050] 일부 실시형태에서, 피부 질환은 건선, 화농성 한선염(HS) 또는 아토피 피부염이다.

[0051] 일부 실시형태에서, 류마티스 질환은 피부근염, 스틸병 또는 소아 특발성 관절염이다.

[0052] 일부 실시형태에서, NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3-관련 질환은 크라이오피린-연관 자가염증 증후군이다.

[0053] 일부 실시형태에서, 크라이오피린-연관 자가염증 증후군은 가족성 한랭 자가염증 증후군, 머클-웰스 증후군, 또는 신생아 발병 다발계 염증성 질환이다.

[0054] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0055] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0056] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥에 달리 분명하게 나타나지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동일한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질을 아래에 기재한다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참조에 의해 원용된다. 본 명세서에 인용된 참고문헌이 특허청구된 본 발명에 대한 선생기술이라는 용인은 아니다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서로 조절할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서에 개시된 화학적 구조와 화합물의 명칭 간에 상충되는 경우에, 화학적 구조로 조절할 것이다.

[0057] 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명하게 될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 본 개시내용은 NLRP3 활성을 저해할 수 있고 따라서 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 유용한 프탈라진 유도체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체(예를 들어, 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 또는 라세미 입체이성질체의 혼합물), 호변이성질체, 프로드러그, 및 이의 동위원소 표지된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 뇌 침투와 관련하여 놀랍고 예상치 못한 우세함을 입증한다. 본 개시내용은 또한 이런 화합물의 제조 방법, 이들을 포함하는 약제학적 조성물, 및 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서 NLRP3이 관련된 장애, 예컨대, 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0059] **정의**

[0060] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 다음의 용어는 아래에 제시되는 다음의 의미를 갖는다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6 알킬" 또는 "C_1-C_6 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6 직쇄(선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C_3, C_4, C_5 또는 C_6 분지형 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알킬기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, n-펜틸, i-펜틸 또는 n-헥실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 6개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6)를 갖고, 다

른 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0062] 알킬기는 "선택적으로 치환된 알킬"일 수 있으며, 이는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상에서 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환체를 갖는 알킬 또는 비치환된 알킬을 지칭한다. 이러한 치환체는, 예를 들어, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로겐, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 유레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설핀일, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0063] 다른 선택적으로 치환된 모이어티(예컨대, 선택적으로 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클로알킬)는 비치환된 모이어티와 지정된 치환체 중 하나 이상을 갖는 모이어티를 둘 다 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 알킬기로 치환된 것, 예컨대, 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘일 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일을 포함한다.

[0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알켄일"은 위에 기재한 알킬과 길이가 유사하고 치환이 가능하지만 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 불포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알켄일"은 직쇄 알켄일기(예를 들어, 에텐일, 프로펜일, 뷰텐일, 펜텐일, 헥센일, 헵텐일, 옥텐일, 노넨일, 데센일) 및 분지형 알켄일기를 포함한다. 특정 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 알켄일기는 이의 골격에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 용어 "C_2-C_6"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알켄일기를 포함한다. 용어 "C_3-C_6"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알켄일기를 포함한다.

[0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된 알켄일"은 1개 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상에서 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환체를 갖는 알켄일 또는 비치환된 알켄일을 지칭한다. 이러한 치환체는, 예를 들어, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로겐, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 유레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설핀일, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0066] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킨일"은 위에 기재한 알킬과 길이가 유사하고 치환이 가능하지만 적어도 1개의 삼중 결합을 포함하는 불포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, "알킨일"은 직쇄 알킨일기(예를 들어, 에틴일, 프로핀일, 뷰틴일, 펜틴일, 헥신일, 헵틴일, 옥틴일, 노닌일, 데신일) 및 분지형 알킨일기를 포함한다. 특정 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 알킨일기는 이의 골격에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 본 명세서에서 사용되는 용어 "C_2-C_6"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킨일기를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "C_3-C_6"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킨일기를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "C_2-C_6 알켄일렌 링커" 또는 "C_2-C_6 알킨일렌 링커"는 C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6 쇄(선형 또는 분지형) 2가 불포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C_2-C_6 알켄일렌 링커는 C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알켄일렌 링커기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된 알킨일"은 1개 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상에서 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환체를 갖는 알킨일 또는 비치환된 알킨일을 지칭한다. 이러한 치환체는, 예를 들어, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로겐, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 유레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설핀일, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸,

사이아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0068] 다른 선택적으로 치환된 모이어티(예컨대, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴)는 비치환된 모이어티와 지정된 치환체 중 하나 이상을 갖는 모이어티를 둘 다 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 알킬기로 치환된 것, 예컨대, 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘일 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일을 포함한다.

[0069] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사이아노"는 나이트릴 라디칼(예를 들어, -CN)을 지칭한다.

[0070] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬" 또는 "카보사이클릭" 또는 "카보사이클릴"은 3 내지 30개의 탄소 원자(C_3-C_{12}, C_3-C_{10} 또는 C_3-C_8)를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 탄화수소 단환식 또는 다환식(예를 들어, 축합, 가교 또는 스피로 고리) 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일 및 아다만틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0071] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자(예컨대 O, N, S, P 또는 Se), 예를 들어, 1 또는 1 내지 2 또는 1 내지 3 또는 1 내지 4 또는 1 내지 5 또는 1 내지 6개의 고리 헤테로원자, 또는, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 3 내지 8원 단환식, 7 내지 12원 이환식(축합, 가교 또는 스피로 고리), 또는 11 내지 14원 삼환식 고리계(축합, 가교 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 피페리딘일, 피페라진일, 피롤리딘일, 다이옥산일, 테트라하이드로퓨란일, 아이소인돌린일, 인돌린일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 트라이아조리딘일, 옥시란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 피란일, 몰폴린일, 테트라하이드로티오피란일, 1,4-다이아제판일, 1,4-옥사제판일, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄일, 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일, 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸일, 1-옥사스피로[4.5]데칸일, 1-아자스피로[4.5]데칸일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-아이소벤조퓨란]-일, 7'H-스피로[사이클로헥산-1,5'-퓨로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-퓨로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도[4,3-d]피리미딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄일, 2-아자스피로[3.5]노난일, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노난일, 2-아자스피로[4.5]데칸일, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데칸일, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오페닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다환식 헤테로사이클로알킬의 경우에, 헤테로사이클로알킬에서 고리 중 하나만이 비-방향족(예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]아이소옥사졸릴)이 될 필요가 있다.

[0072] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬"은 1개 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상에서 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환체를 갖는 비치환된 헤테로사이클로알킬을 지칭한다. 이러한 치환체는, 예를 들어, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로겐, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 유레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설핀일, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0073] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 $-O^-$를 갖는 기를 포함한다.

[0074] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알콕실의 알

킬 또는 알크-모이어티를 지칭한다.

[0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유적으로 연결된 치환 및 비치환된 알킬기를 포함한다. 알콕시기 또는 알콕실 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 프로폭시, 뷰톡시 및 펜톡시기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 치환된 알콕시기의 예는 할로겐화된 알콕시기를 포함한다. 알콕시기는 알켄일, 알킨일, 할로겐, 하이드록실, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 다이알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 유레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설핀일, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로겐 치환된 알콕시기의 예는 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 클로로메톡시, 다이클로로메톡시 및 트라이클로로메톡시를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0077] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 용어 "아릴"은 단환식 또는 이환식기, 예컨대, 페닐, 바이페닐 또는 나프틸을 포함하는 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 환식, 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 2개의 방향족 고리(이환식 등)를 함유하는 경우에, 아릴기의 방향족 고리는 단일 지점에서 결합되거나(예를 들어, 바이페닐), 또는 축합될 수 있다(예를 들어, 나프틸). 아릴기는 임의의 부착지점에서 1개 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 치환체는 -H, -할로겐, -O-(C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬, -O-(C_2-C_6) 알켄일, -O-(C_2-C_6) 알킨일, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, -OC(O)(C_1-C_6) 알킬, -C(O)(C_1-C_6) 알킬, -OC(O)O(C_1-C_6) 알킬, $-NH_2$, NH((C_1-C_6) 알킬), N((C_1-C_6) 알킬)$_2$, $-S(O)_2$-(C_1-C_6) 알킬, -S(O)NH(C_1-C_6) 알킬 및 -S(O)N((C_1-C_6) 알킬)$_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 치환체는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다. 더 나아가, 둘 이상의 축합된 고리를 함유할 때, 본 명세서에 정의된 아릴기는 완전 불포화 방향족 고리와 축합된 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리를 가질 수 있다. 이들 아릴기의 예시적인 고리계는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라센일, 펜알렌일, 페난트렌일, 인단일, 인덴일, 테트라하이드로나프탈렌일, 테트라하이드로벤조아눌렌일, 10,11-다이하이드로-5H-다이벤조[a,d][7]아눌렌일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0078] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"은 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하며 나머지 고리 원자가 C인, 5 내지 24개의 고리 원자의 1가 단환식 또는 다환식 방향족 라디칼을 의미한다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 이환식 헤테로방향족기를 의미하되, 헤테로원자는 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된다. 본 명세서의 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 삼환식 헤테로방향족기를 의미한다. 방향족 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 예는 퓨릴, 티엔일, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 피리미딘일, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피라진일, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀린일, 벤조피란일, 아이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아다이아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트라이아졸릴, 트라이아진일, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 퓨로[2,3-c]피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 인다졸릴, 피롤로[2,3-c]피리딘일, 피롤로[3,2-c]피리딘일, 피라졸로[3,4-c]피리딘일, 티에노[3,2-c]피리딘일, 티에노[2,3-c]피리딘일, 티에노[2,3-b]피리딘일, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인돌린일, 인돌리노닐, 다이하이드로벤조티오페닐, 다이하이드로벤조퓨란일, 벤조퓨란, 크로만일, 티오크로만일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤조티아진, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 1,6-나프티리딘일, 벤조[데]아이소퀴놀린일, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리딘일, 티에노[2,3-b]피라진일, 퀴나졸린일, 테트라졸로[1,5-a]피리딘일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘일, 아이소인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리딘일, 피롤로[3,4-b]피리딘일, 피롤로[3,2-b]피리딘일, 이미다조[5,4-b]피리딘일, 피롤로[1,2-a]피리미딘일, 테트라하이드로 피롤로[1,2-a]피리미딘일, 3,4-다이하이드로-2H-1λ^2-피롤로[2,1-b]피리미딘, 다이벤조[b,d] 티오펜, 피리딘-2-온, 퓨로[3,2-c]피리딘일, 퓨로[2,3-c]피리딘일, 1H-피리도[3,4-b][1,4] 티아진일, 벤족사졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 퓨로[2,3-b]피리딘일, 벤조티오페닐, 1,5-나프티리딘일, 퓨로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘일, 벤조 [1,2,3]트라이아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미딘일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-b]피리다진일, 벤조[c][1,2,5]티아다이아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸, 1,3-다이하이드로-2H-벤조[d]이미다졸1-2-온, 3,4-다이하이드로-2H-피라졸로 [1,5-b][1,2]옥사진일, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘일, 티아졸

로[5,4-d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아다이아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌릴 및 이들의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 더 나아가, 둘 이상의 축합 고리를 함유할 때, 본 명세서에 정의된 헤테로아릴기는 완전 불포화 방향족 고리와 축합된 하나 이상의 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리, 예를 들어, N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로방향족 고리, 또는 1 내지 3개의 질소를 함유하는 6-원 헤테로방향족 고리를 가질 수 있되, 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리는 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 옥소로 선택적으로 치환된다. 2개 초과의 축합 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리계에서, 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리는 본 명세서에 기재된 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리와 추가로 축합될 수 있다. 이런 헤테로아릴기의 예시적 고리계는, 예를 들어, 인돌린일, 인돌리노닐, 다이하이드로벤조티오페닐, 다이하이드로벤조퓨란, 크로만일, 티오크로만일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤조티아진, 3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조퓨라논일, 인돌린일, 옥신돌릴, 인돌릴, 1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온일, 7,8-다이하이드로-6H-피리도[3,2-b]피롤리진일, 8H-피리도[3,2-b]피롤리진일, 1,5,6,7-테트라하이드로사이클로펜타[b]피라졸로[4,3-e]피리딘일, 7,8-다이하이드로-6H-피리도[3,2-b]피롤리진, 피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온일, 3,4-다이하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온일, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 또는 벤조[*c*][1,2]옥사보롤-1(*3H*)-올일을 포함한다.

[0079] 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 위에 기재한 바와 같은 이러한 치환체, 예를 들어, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트, 알킬카보닐, 알킬아미노카보닐, 아랄킬아미노카보닐, 알켄일아미노카보닐, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 아랄킬카보닐, 알켄일카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 다이알킬아미노, 아릴아미노, 다이아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일 및 유레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트, 설페이트, 알킬설핀일, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 갖는 하나 이상의 위치(예를 들어, 고리 형성 탄소 또는 헤테로원자, 예컨대, N)에서 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기는 또한 방향족이 아닌 비환식 또는 복소환식과 축합 또는 가교되어 다환식 시스템(예를 들어, 테트랄린, 메틸렌다이옥시페닐, 예컨대, 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)을 형성할 수 있다.

[0080] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 표현 "A, B 또는 C 중 하나 이상", "A, B 또는 C 중 하나 이상", "A, B 및 C 중 하나 이상", "A, B 및 C 중 하나 이상", "A, B 및 C로 이루어진 군으로부터 선택된", "A, B 및 C로 이루어진 군으로부터 선택된" 등은 상호 호환 가능하게 사용되고, 달리 표시되지 않는 한, 모두 A, B 및/또는 C로 이루어진 군으로부터의 선택, 즉, 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C 또는 이들의 임의의 조합을 지칭한다.

[0081] 치환체에 대한 결합이 고리에서 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타날 때, 이러한 치환체는 고리에서 임의의 원자에 결합될 수 있다. 이러한 치환체가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 원자를 표시하는 일 없이 치환체가 열거될 때, 이러한 치환체는 이러한 화학식에서 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환체 및/또는 변수의 조합이 가능하지만, 이러한 조합이 안정적인 화합물을 생성하는 경우에만 가능하다.

[0082] 임의의 변수(예를 들어, R)가 화합물에 대한 임의의 치환체 또는 화학식에서 1회 초과로 일어날 때, 각 경우에 이의 정의는 모든 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0 내지 2개의 R 모이어티로 치환되는 것으로 나타나는 경우, 기는 선택적으로 최대 2개의 R 모이어티로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합이 가능하지만, 이러한 조합이 안정적인 화합물을 생성하는 경우에만 가능하다.

[0083] 본 개시내용이 본 명세서에 기재된 임의의 화학식의 화합물의 합성 방법을 제공한다는 것이 이해될 것이다. 본 개시내용은 또한 다음의 반응식에 따른 본 개시내용의 다양한 개시된 화합물뿐만 아니라 실시예에 나타낸 화합물의 합성 방법의 상세한 방법을 제공한다.

[0084] 설명 전체적으로, 화합물이 특정 구성성분을 갖거나, 포함하거나(including) 또는 포함하는(comprising) 것으로 기재된 경우, 조성물이 또한 열거된 구성성분으로 이루어지거나, 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어지는 것으로 상정된다는 것이 이해될 것이다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 포함하는 것으로

기재된 경우, 공정은 또한 인용된 가공 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진다. 추가로, 본 발명이 작동 가능하게 유지된다면 단계의 순서 특정 작용을 수행하기 위한 순서는 중요하지 않다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 둘 이상의 단계 또는 작용은 동시에 수행될 수 있다.

[0085] 본 개시내용의 합성 공정은 매우 다양한 작용기를 용인할 수 있고, 따라서 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 상기 공정은 일반적으로 전체 공정의 종료 시 또는 근처에서 목적하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 예에서 화합물을 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 추가로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0086] 본 개시내용의 화합물이 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 이용해서 다양한 방법으로, 또는 용이하게 제조된 중간체로부터, 당업자에게 공지되거나 본 명세서의 교시에 비추어 당업자에게 자명한 표준 합성 방법 및 절차를 이용함으로써 제조될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 유기 분자의 제조 및 작용기 전환 및 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차가 관련 과학 문헌으로부터 또는 당업계의 표준 교재로부터 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 공급원으로 제한되지는 않지만, 고전적인 교재, 예컨대, 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)]이 유용하며, 당업자에게 알려진 유기 합성의 인식되는 참고문헌 교재이다.

[0087] 당업자라면, 본 명세서에 기재된 반응 순서 및 합성 반응식 동안에, 특정 단계 순서, 예컨대, 보호기의 도입 및 제거가 바뀔 수 있다는 것을 주목할 것이다. 당업자라면, 특정 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터 보호를 필요로 할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 보호기는 또한 분자에서 유사한 작용기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이들 기를 도입하고 제거하는 방법은 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾을 수 있다.

[0088] 달리 언급되지 않는 한, 치료 또는 예방 방법의 임의의 설명은 본 명세서에 기재된 바와 같이 이러한 치료 또는 예방을 제공하는 화합물의 용도를 포함한다는 것이 이해될 것이다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 또는 예방 방법의 임의의 설명은 이러한 조건을 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함한다는 것이 추가로 이해될 것이다. 치료 또는 예방은 설치류 및 기타 질환 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료 또는 예방을 포함한다.

[0089] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 설명은 본 명세서에 기재된 바와 같이 이러한 치료를 제공하는 화합물의 용도를 포함한다는 것이 이해될 것이다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 예방 방법의 임의의 설명은 이러한 조건을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함한다는 것이 추가로 이해될 것이다. 치료는 설치류 및 기타 질환 모델을 포함하는 인간 또는 비인간 동물의 치료를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 "이를 필요로 하는 대상체"라는 용어와 상호 호환 가능하며, 이들 둘 다 질환을 갖거나 또는 질환이 발생할 증가된 위험을 갖는 대상체를 지칭한다. "대상체"는 포유류를 포함한다. 포유류는, 예를 들어, 인간 또는 적절한 비-인간 포유류, 예컨대, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 일 실시형태에서, 포유류는 인간이다. 이를 필요로 하는 대상체는 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 이전에 진단 또는 확인된 적이 있는 대상체일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 또한 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 거대 집단에 비해 이러한 질환 또는 장애가 발생될 증가된 위험을 갖는 대상체(즉, 거대 집단에 비해 이러한 장애가 발생되는 성향이 있는 대상체)일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애(즉, 치료에 반응하지 않는 또는 치료에 아직 반응한 적이 없는 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애)에 불응성 또는 저항성을 가질 수 있다. 대상체는 치료 개시 시 저항성이 있을 수 있거나 또는 치료 동안 저항성이 될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애에 대한 모든 알려진 효과적인 요법을 받았고 실패하였다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 사전 요법을 받았다.

[0090] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 병태 또는 장애와 싸울 목적을 위

한 환자의 관리 및 케어를 설명하고, 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 또는 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위한 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다"는 또한 시험관내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다. "치료하는" 또는 "치료"에 관한 언급은 병태의 확립된 증상의 경감을 포함한다는 것이 인식될 것이다. 따라서 상태, 장애 또는 병태를 "치료하는" 또는 "치료"는 하기를 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 병태를 앓고 있거나 성향이 있을 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 병태의 임상 또는 하위 임상 증상을 경험 또는 나타내지 않는 인간에서 발생되는 상태, 장애 또는 병태의 임상 증상의 출현의 방지 또는 지연, (2) 상태, 장애 또는 병태의 저해, 즉, (유지 치료의 경우에) 질환 또는 이의 재발 또는 이의 적어도 하나의 임상 또는 하위임상 증상의 저지, 감소 또는 지연, 또는 (3) 질환의 완화 또는 약화, 즉, 상태, 장애 또는 병태의 퇴행 또는 이의 임상 또는 하위임상 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 야기함.

[0091] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 다형체 또는 용매화물이 또한 관련 질환, 병태 또는 장애를 예방하기 위해 사용될 수 있거나, 또는 이러한 목적을 위한 적합한 후보를 확인하기 위해 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0092] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "에 대해 보호하는"은 이러한 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소 또는 제거하는 것을 설명한다.

[0093] 당업자라면 본 명세서에서 논의되는 공지된 기법 또는 동등한 기법의 상세한 설명에 대한 일반적 참고문헌을 언급할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 이런 문헌은 문헌[Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]을 포함한다. 이런 문헌은 또한 본 개시내용의 양상의 제조 또는 이용에서 언급될 수 있다.

[0094] 본 개시내용은 또한 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 조합하여 본 명세서에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다는 것이 이해될 것이다.

[0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태의 본 개시내용의 화합물을 함유하는 제형이다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대량이거나 단위 투약 형태이다. 단위 투약 형태는, 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 또는 바이알 상의 단일 펌프를 포함하는 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량에서 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량이고, 관련된 특정 치료에 따라 달라진다. 당업자라면 환자의 연령 및 병태에 따라 투약량에 일상적인 변형을 하는 것이 때때로 필요하다는 것을 인식할 것이다. 투약량은 또한 투여 경로에 따를 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 척추강내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 상정된다. 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일 실시형태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용 가능한 담체와, 그리고 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 합리적인 유해/유익비와 비례하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 해당 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[0097] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 하나 이상의 이러한 부형제를 모두 포함한다.

[0098] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화된다는 것이 이해될 것이다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 진피내, 피하, 경구(예를 들어, 섭취), 흡입, 경피(국소) 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 진피내 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 구성성분을 포함

할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 등장성의 조절을 위한 제제, 예컨대, 염화나트륨 또는 덱스트로스. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기에 의해 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 용량 바이알에 밀봉될 수 있다.

[0099] 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적 조성물은 화학치료를 위해 현재 사용되는 다수의 잘 공지된 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 혈류 또는 체강에 주사될 수 있거나 또는 경구로 복용하거나 패치로 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 용량은 유효 치료를 구성하는 데 충분하지만, 허용 가능하지 않은 부작용을 야기하지는 않아야 한다. 환자의 질환 병태(예를 들어, 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애) 및 건강상태는 바람직하게는 치료 동안에 그리고 치료 후 합리적인 기간 동안에 면밀하게 모니터링되어야 한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료하거나, 개선시키거나, 예방하거나 또는 검출 가능한 치료 또는 저해 효과를 나타내기 위해 약제학적 제제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 분석 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강상태; 병태의 특성 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료 또는 치료의 조합에 따를 것이다. 주어진 상황을 위한 치료적 유효량은 임상의의 기술 및 판단 내인 일상적 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0101] 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은, 예를 들어, 신생물 세포의 세포 배양물 분석에서, 또는 동물 모델, 보통 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 처음에 추정될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 이러한 정보는 인간에서 투여를 위한 유용한 용량 및 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차, 예를 들어, ED_{50}(집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량) 및 LD_{50}(집단의 50%에 치명적인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량비는 치료 지수이고, LD_{50}/ED_{50}인 비로서 표현될 수 있다. 거대 치료 지수를 나타내는 약제학적 조성물이 바람직하다. 투약량은 사용되는 투약 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다.

[0102] 투약량 및 투여는 충분한 수준의 활성 제제(들)를 제공하도록 또는 목적하는 효과를 유지하도록 조절된다. 고려될 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 일반적 건강상태, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이요법, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 요법에 대한 내약성/반응을 포함한다.

[0103] 본 개시내용의 활성 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 일반적으로 알려진 방식, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조, 분쇄, 유화, 캡슐화, 포집 또는 동결건조 공정으로 제작될 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 이용해서 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따른다.

[0104] 주사 가능한 용도에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 수용액(수용성의 경우) 또는 분산액 또는 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 식염수, 정균수, Cremophor EL™(BASF, 뉴저지주 파시패니 소재) 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균이어야 하고, 용이한 주사능이 존재하는 정도로 유체이어야 한다. 이는 제조 및 보관 조건 하에서 안정적이어야 하고, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 다수의 경우에, 조성물에 등장제, 예를 들어, 당, 다가알코올, 예컨대, 만니톨 및 솔비톨, 및 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0105] 멸균 주사용 용액은 적절한 용매 중에서 필요한 양의 활성 화합물을 필요한 경우 위에 열거한 성분 중 하나 또

는 조합물과 함께 혼입하고, 멸균 여과시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 위에 열거한 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조는 활성 성분의 분말에 이의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가적인 목적하는 성분을 더한 것을 수득하는 진공 건조 및 냉동 건조이다.

[0106] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 마우스워시로서 사용하기 위해 유체 담체를 이용해서 제조될 수 있되, 유체 담체 중 화합물은 경구로 적용되고, 가글하고 뱉거나 또는 삼킨다. 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 임의의 다음의 성분 또는 유사한 특성의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질 셀룰로스, 트래거캔스 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대, 콜로이드 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향.

[0107] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 이산화탄소와 같은 가스를 함유하는 압축 용기 또는 디스펜서로부터 에어로졸 스프레이, 또는 네뷸라이저의 형태로 전달된다.

[0108] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 침투될 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 경점막 투여, 세정제, 담즙염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌약의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 알려진 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화된다.

[0109] 활성 화합물은 신체로부터의 빠른 제거에 대해 화합물을 보호할 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오쏘에스터 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc로부터 상업적으로 얻을 수 있다. 리포좀 현탁액(바이러스 항원에 대한 단클론성 항체를 이용해서 감염 세포에 표적화된 리포좀을 포함)이 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0110] 투여의 용이함 및 투약량의 균일함을 위해 투약 단위 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 투약 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생산하도록 계산된 활성 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다. 본 개시내용의 투약 단위 형태에 대한 세부사항은 활성 화합물의 고유 특징 및 달성될 특정 치료 효과에 의해 그리고 이에 따라 직접적으로 지시된다.

[0111] 치료적 적용에서, 본 개시내용에 따라 사용되는 약제학적 조성물의 투약량은 제제, 수용 환자의 연령, 체중 및 임상적 병태, 및 요법을 투여하는 임상의 또는 담당의의 경험 및 판단, 특히 선택된 투약량에 영향을 미치는 다른 인자에 따라 다르다. 일반적으로, 용량은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 증상을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 질환 또는 장애의 완전한 퇴행을 야기하는 것을 초래하는 데 충분하여야 한다. 투약량은 1일당 약 0.01㎎/㎏ 내지 1일당 약 5000㎎/㎏의 범위일 수 있다. 약제학적 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격있는 관찰자에 의해 주목되는 객관적으로 식별 가능한 개선을 제공하는 것이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투약 효과적 방식"은 대상체 또는 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0112] 약제학적 조성물은 투여를 위한 지침과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0113] 추가로 염을 형성할 수 있는 본 개시내용의 화합물에 대해, 이런 형태 모두 특허청구된 개시내용의 범주 내에 상정된다는 것이 이해될 것이다.

[0114] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 개시내용의 화합물의 유도체를 지칭하되, 모 화합물은 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 아

민과 같은 염기성 잔기의 무기염 또는 유기산염, 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성염은 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시에탄 설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 다이설폰산, 1,2-에탄 설폰산, 퓨마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜릴아르사닐산, 헥실레조르신산, 하이드라밤산, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프톤산, 아이세타이온산, 락트산, 락토바이온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 납실산, 질산, 옥살산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 석신산, 설팜산, 설파닐산, 황산, 탄산, 타르타르산, 톨루엔 설폰산, 및 통상적으로 생기는 아민산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 알기닌 등으로부터 선택된 무기산 및 유기산으로부터 유래된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0115] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 다이에틸아민염, 콜린염, 메글루민염, 벤자틴염, 트로메타민염, 암모니아염, 아르기닌염 또는 라이신염이다.

[0116] 약제학적으로 허용 가능한 염의 다른 예는 헥산산, 사이클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캠퍼설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 뷰틸아세트산, 뮤콘산 등을 포함한다. 본 개시내용은 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등으로 배위될 때 형성된 염을 포괄한다. 염 형태로, 화합물 대 염의 양이온 또는 음이온의 비가 1:1, 또는 1:1이 아닌 임의의 비, 예를 들어, 3:1, 2:1, 1:2 또는 1:3일 수 있다는 것이 이해된다.

[0117] 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의 본 명세서에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함한다는 것이 이해될 것이다.

[0118] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구로, 비강으로, 경피로, 폐, 흡입, 협측으로, 설하로, 복강내, 피하로, 근육내, 정맥내, 직장내, 흉막내, 척추강내 및 비경구로 투여된다. 일 실시형태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자라면 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.

[0119] 화합물을 이용하는 투약 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 보통의 숙련된 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 방지하거나, 대응하거나 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 보통의 숙련된 의사 또는 수의사는 병태의 진행에 대응하거나 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0120] 본 개시내용의 개시된 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기법은 문헌[Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾을 수 있다. 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 약제학적 제제에서 사용된다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본 명세서에 기재된 범위의 목적하는 투약량을 제공하는 데 충분한 양으로 이러한 약제학적 조성물에 존재할 것이다.

[0121] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 백분율 및 비는 중량이다. 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 상이한 실시예로부터 자명하다. 제공된 실시예는 본 개시내용을 실행하는 데 유용한 상이한 구성성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 특허청구된 개시내용을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기반하여, 당업자라면 본 개시내용을 실행하는 데 유용한 다른 구성성분 및 방법을 확인하고 사용할 수 있다.

[0122] 본 명세서에 기재된 합성 반응식에서, 단순함을 위해 하나의 특정 입체배치를 갖는 화합물을 도시할 수 있다. 이러한 특정 입체배치는 하나 또는 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체에 대해 본 개시내용을 제한하는 것으로 해석되어서도 안 되고, 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체의 혼합물을 제외해서도 안되지만; 그러나, 주어진 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체는 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

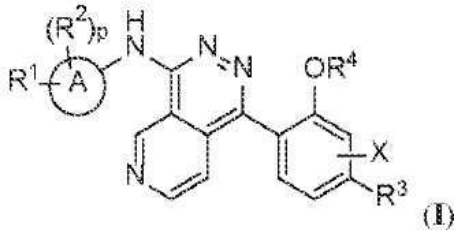
[0123] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은 각각의 이러한 간행물 또는 문헌이 본 명세서에 참조에 의해

원용되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시되는 것과 같이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 적절한 선행기술이라는 용인으로서 의도되지도 않고, 이의 내용 또는 일자에 대한 임의의 용인을 구성하지도 않는다. 본 발명은 이제 기재된 설명에 의해 기재되었지만, 당업자라면 본 발명은 다양한 실시형태로 실행될 수 있다는 것과, 아래의 앞서 언급한 설명 및 실시예는 예시의 목적을 위한 것이며 다음의 청구범위의 제한이 아니라는 것을 인식할 것이다.

[0124] 본 명세서에 사용된 바와 같은 어구 "본 개시내용의 화합물"은 일반적 및 구체적으로 본 명세서에 개시된 해당 화합물을 지칭한다.

[0125] **본 개시내용의 화합물**

[0126] 일 양상에서, 본 개시내용은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그를 제공한다:



(I)

[0127]

[0128] 식 중:

[0129] A는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함하고;

[0130] R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며;

[0131] R^2는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

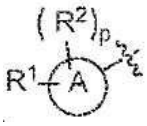
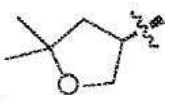
[0132] 또는 R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 원자와 함께, 3- 또는 4-원 카보사이클릭 고리를 형성하며;

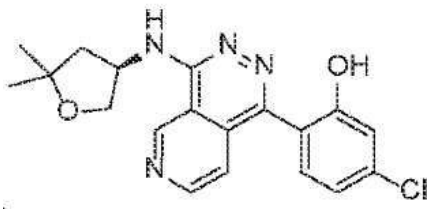
[0133] R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0134] X는 H, -OH, 할로겐, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$ 또는 C_1-C_6 알킬이며; 그리고

[0135] R^4는 H, C_1-C_6 알킬 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이고; 그리고

[0136] p는 0 또는 1이며,

[0137] 각각의 알킬, 알크- 또는 카보사이클릭은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 독립적으로 치환되고, R^3이 Cl인 경우,  는  이 아니다.

[0138] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로

드러그가 아니다.

[0139] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 화합물이되, p는 1이고; R^1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며; R^2는 C_1-C_6 알킬이다.

[0140] 일부 실시형태에서, A는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, A는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 1개의 O 고리 원자를 포함한다.

[0141] 일부 실시형태에서, A는 5-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, A는 5-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 1개의 O 고리 원자를 포함한다.

[0142] 일부 실시형태에서, A는 6-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, A는 6-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 1개의 O 고리 원자를 포함한다.

[0143] 일부 실시형태에서, A는 7-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, A는 7-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 1개의 O 고리 원자를 포함한다.

[0144] 일부 실시형태에서, A는 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, A는 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 1개의 O 고리 원자를 포함한다.

[0145] 일부 실시형태에서, p는 0 또는 1이다.

[0146] 일부 실시형태에서, p는 0이다. 일부 실시형태에서, p는 1이다.

[0147] 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이되, 알킬 또는 알콕시는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 독립적으로 치환된다.

[0148] 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이되, 알킬 또는 알콕시는 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된다.

[0149] 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.

[0150] 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐이다.

[0151] 일부 실시형태에서, R^1은 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0152] 일부 실시형태에서, R^1은 F이다. 일부 실시형태에서, R^1은 Cl이다. 일부 실시형태에서, R^1은 Br이다. 일부 실시형태에서, R^1은 I이다.

[0153] 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0154] 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0155] 일부 실시형태에서, R^1은 C_1-C_6 알킬이다.

[0156] 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된

헥실이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 tert-뷰틸이다.

[0157] 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥실이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 tert-뷰틸이다.

[0158] 일부 실시형태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 헥실이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^1은 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 tert-뷰틸이다.

[0159] 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.

[0160] 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.

[0161] 일부 실시형태에서, R^1은 C_1-C_6 알콕시이다.

[0162] 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_2 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_3 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_4 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_5 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_6 알콕시이다.

[0163] 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_2 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_3 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_4 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1

은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_5 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_6 알콕시이다.

[0164] 일부 실시형태에서, R^1은 C_1알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 C_2알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 C_3알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 C_4알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 C_5알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 C_6알콕시이다.

[0165] 일부 실시형태에서, R^2는 할로겐이거나 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0166] 일부 실시형태에서, R^2는 할로겐이거나 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0167] 일부 실시형태에서, R^2는 할로겐 또는 C_1-C_6이다.

[0168] 일부 실시형태에서, R^2는 할로겐이다.

[0169] 일부 실시형태에서, R^2는 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0170] 일부 실시형태에서, R^2는 F이다. 일부 실시형태에서, R^2는 Cl이다. 일부 실시형태에서, R^2는 Br이다. 일부 실시형태에서, R^2는 I이다.

[0171] 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0172] 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0173] 일부 실시형태에서, R^2는 C_1-C_6 알킬이다.

[0174] 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 tert-뷰틸이다.

[0175] 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는

1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 tert-뷰틸이다.

[0176] 일부 실시형태에서, R^2는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 tert-뷰틸이다.

[0177] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 3- 또는 4-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0178] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 3- 또는 4-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0179] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 원자와 함께, 3- 또는 4-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0180] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 3-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0181] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 3-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0182] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 3-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0183] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 4-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0184] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된 4-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0185] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 원자와 함께, 4-원 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0186] 일부 실시형태에서, p는 1이고, R^1 및 R^2의 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, p는 1이고, R^1 및 R^2의 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이되, R^1 및 R^2는 고리 A 상의 동일한 탄소 원자에 부착된다.

[0187] 일부 실시형태에서, p는 1이고, R^1 및 R^2의 각각은 메틸이다. 일부 실시형태에서, p는 1이고, R^1 및 R^2의 각각은 메틸이되, R^1 및 R^2는 고리 A 상의 동일한 탄소 원자에 부착된다.

[0188] 일부 실시형태에서, R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이되, 알킬 또는 알콕시는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 독립적으로 치환된다.

[0189] 일부 실시형태에서, R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이되, 알킬 또는 알콕시는 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된다.

[0190] 일부 실시형태에서, R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.

[0191] 일부 실시형태에서, R^3은 -OH이다.

[0192] 일부 실시형태에서, R^3은 할로겐이다.

[0193] 일부 실시형태에서, R^3은 Br이다. 일부 실시형태에서, R^3은 Cl이다. 일부 실시형태에서, R^3은 F이다. 일부 실시형태에서, R^3은 I이다.

[0194] 일부 실시형태에서, R^3은 할로겐이 아니다.

[0195] 일부 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다.

[0196] 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0197] 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0198] 일부 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬이다.

[0199] 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 tert-뷰틸이다.

[0200] 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 tert-뷰틸이다.

[0201] 일부 실시형태에서, R^3은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3은 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는

독립적으로 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^3은 tert-뷰틸이다.

[0202] 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.

[0203] 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알콕시이다.

[0204] 일부 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알콕시이다.

[0205] 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥속시이다.

[0206] 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 뷰톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 펜톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 1, 2 또는 3개의 할로겐으로 치환된 헥속시이다.

[0207] 일부 실시형태에서, R^3은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 뷰톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 펜톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 헥속시이다.

[0208] 일부 실시형태에서, R^3은 Cl, 메틸, $-CF_3$, $-CHF_2$ 또는 $-OCHF_2$이다.

[0209] 일부 실시형태에서, R^3은 $-CF_3$, $-CHF_2$ 또는 $-OCHF_2$이다.

[0210] 일부 실시형태에서, R^3은 $-CF_3$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-CHF_2$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-OCHF_2$이다.

[0211] 일부 실시형태에서, X는 H, -OH, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬$)_2$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0212] 일부 실시형태에서, X는 -OH, 할로겐, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬$)_2$ 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0213] 일부 실시형태에서, X는 H이다.

[0214] 일부 실시형태에서, X는 할로겐이다.

[0215] 일부 실시형태에서, X는 Br, Cl, F 또는 I이다.

[0216] 일부 실시형태에서, X는 Br이다. 일부 실시형태에서, X는 Cl이다. 일부 실시형태에서, X는 F이다. 일부 실시형태에서, X는 I이다.

[0217] 일부 실시형태에서, X는 -OH이다.

[0218] 일부 실시형태에서, X는 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, X는 $-NH(C_1$-C_6 알킬)이다.

[0219] 일부 실시형태에서, X는 $-NH(C_1$ 알킬)이다. 일부 실시형태에서, X는 $-NH(C_2$ 알킬)이다. 일부 실시형태에서, X는 $-NH(C_3$ 알킬)이다. 일부 실시형태에서, X는 $-NH(C_4$ 알킬)이다. 일부 실시형태에서, X는 $-NH(C_5$ 알킬)이다. 일부

실시형태에서, X는 -NH(C_6 알킬)이다.

[0220] 일부 실시형태에서, X는 -N(C_1-C_6 알킬)$_2$이다.

[0221] 일부 실시형태에서, X는 -N(C_1 알킬)$_2$이다. 일부 실시형태에서, X는 -N(C_2 알킬)$_2$이다. 일부 실시형태에서, X는 -N(C_3 알킬)$_2$이다. 일부 실시형태에서, X는 -N(C_4 알킬)$_2$이다. 일부 실시형태에서, X는 -N(C_5 알킬)$_2$이다. 일부 실시형태에서, X는 -N(C_6 알킬)$_2$이다.

[0222] 일부 실시형태에서, X는 C_1-C_6 알킬이다.

[0223] 일부 실시형태에서, X는 메틸이다. 일부 실시형태에서, X는 에틸이다. 일부 실시형태에서, X는 프로필이다. 일부 실시형태에서, X는 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, X는 펜틸이다. 일부 실시형태에서, X는 헥실이다. 일부 실시형태에서, 각각의 X는 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, X는 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, X는 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, X는 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, X는 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, X는 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, X는 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, X는 tert-뷰틸이다.

[0224] 일부 실시형태에서, X는 H 또는 F이다.

[0225] 일부 실시형태에서, R^4는 H, C_1-C_6알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6알킨일 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이다.

[0226] 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_6알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6알킨일 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이다.

[0227] 일부 실시형태에서, R^4는 H이다.

[0228] 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_6 알킬이다.

[0229] 일부 실시형태에서, R^4는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4는 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 헥실이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^4는 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아이소뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아이소펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아이소헥실이다. 일부 실시형태에서, R^4는 sec-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 sec-펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 sec-헥실이다. 일부 실시형태에서, R^4는 tert-뷰틸이다.

[0230] 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이다.

[0231] 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_1 알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_2 알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_3 알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_4 알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_5 알킬)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C(O)(C_6 알킬)이다.

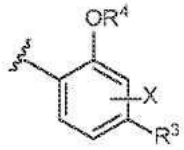
[0232] 일부 실시형태에서, 각각의 알킬, 알크- 또는 카보사이클릭은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된다.

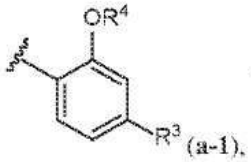
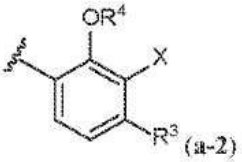
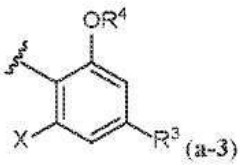
[0233] 일부 실시형태에서, 각각의 알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된다.

[0234] 일부 실시형태에서, 각각의 알크-는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된다.

[0235] 일부 실시형태에서, 각각의 카보사이클릭은 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환된다.

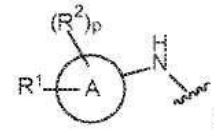
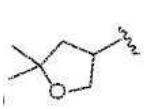
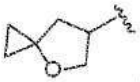
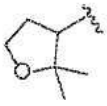
[0236] 특정 실시형태에서, 화학식 (a):

[0237]  (a)의 페닐 고리계는 하기 화학식:

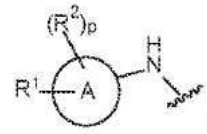
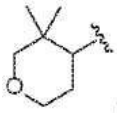
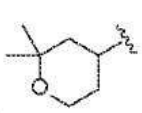
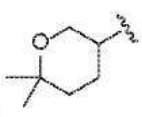
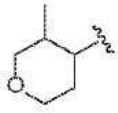
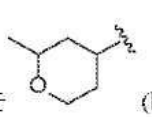
[0238]  (a-1),  (a-2) 또는  (a-3)의 화합물이며,

[0239] 식 중, X는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다.

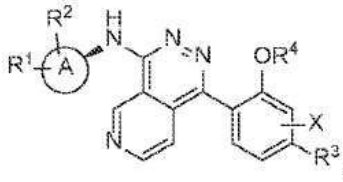
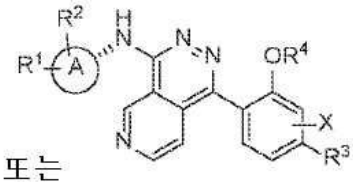
[0240] 특정 실시형태에서, 화학식 (b):

[0241]  (b)의 아민 고리계는 화학식:  (b-1),  (b-2),  (b-3) 또는  (b-4)의 화합물이다.

[0242] 특정 실시형태에서, 화학식:

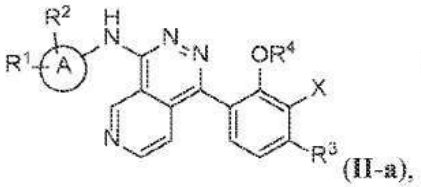
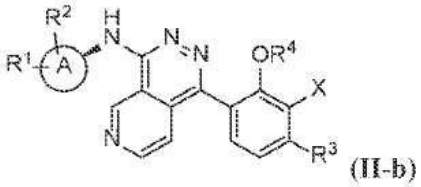
[0243]  (b)의 아민 고리계는 화학식:  (b-5),  (b-6),  (b-7),  (b-8) 또는  (b-9)의 화합물이다.

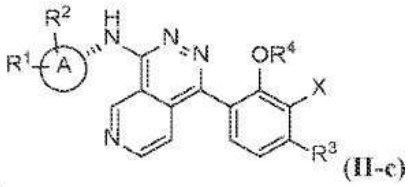
[0244] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물:

[0245]  (I-a) 또는  (I-b), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)을 갖되, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시

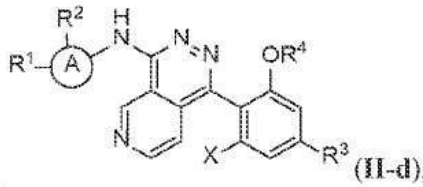
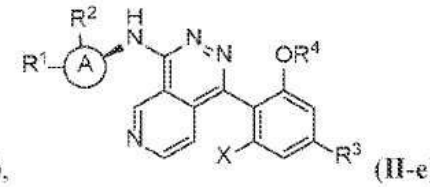
형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (b)의 아민 고리계는 화학식 (b-1)를 갖는다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

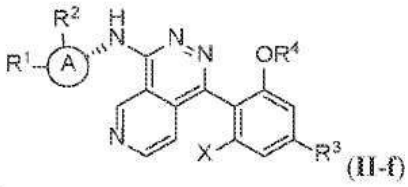
[0246] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II-a), (II-b) 또는 (II-c)의 화합물:

[0247]  (II-a),  (II-b) 또는

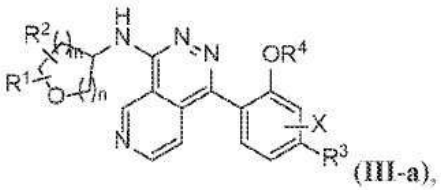
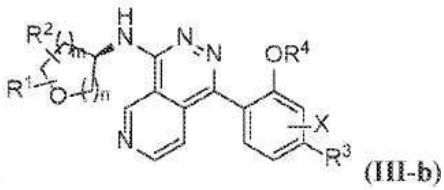
[0248]  (II-c) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, X는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (b)의 아민 고리계는 화학식 (b-1)의 화합물이다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

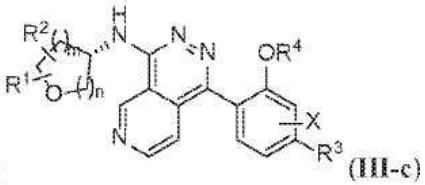
[0249] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-d), (II-e) 또는 (II-f)의 화합물:

[0250]  (II-d),  (II-e) 또는

[0251]  (II-f) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, X는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (b)의 아민 고리계는 화학식 (b-1)를 갖는다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

[0252] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 화합물:

[0253]  (III-a),  (III-b) 또는

[0254]  (III-c) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이고, 식 중, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 1 내지 2의 정수이다.

[0255] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, m은 0, 1 또는 2이다.

[0256] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, m은 1 또는 2이다.

[0257] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, m은 0이다. 일부 실시형태에서, m은 1이다. 일부 실시형태에서, m은 2이다.

[0258] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, n은 0, 1 또는 2이다.

[0259] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, n은 1 또는 2이다.

[0260] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다.

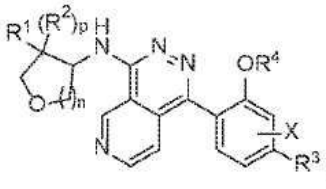
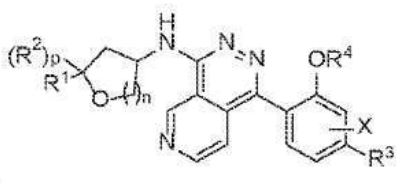
[0261] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, m 및 n 중 하나는 0이고, m 및 n 중 다른 하나는 1 또는 2이다.

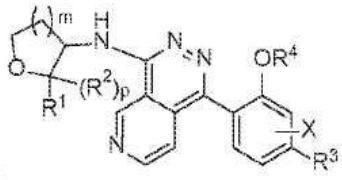
[0262] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, m 및 n 중 하나는 0이고, m 및 n 중 다른 하나는 1이다.

[0263] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 일부 실시형태에서, m 및 n 중 하나는 0이고, m 및 n 중 다른 하나는 2이다.

[0264] 화학식 (III-a), (III-b) 또는 (III-c)의 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)을 갖되, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

[0265] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III-d), (III-e) 또는 (III-f)의 화합물:

[0266]  (III-d),  (III-e) 또는

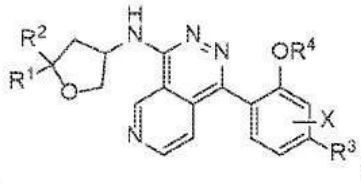


(III-f)

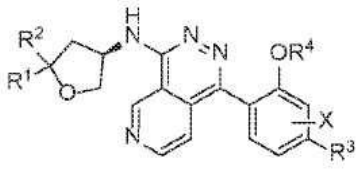
[0267] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이며, 식 중, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 1 내지 2의 정수이다.

[0268] 화학식 (III-d), (III-e) 또는 (III-f)의 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)을 갖되, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, (p = 1인 경우) R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, (p = 0인 경우) R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 존재하지 않는다.

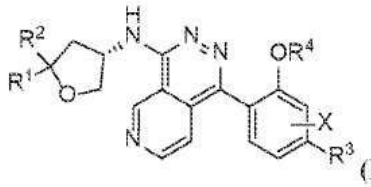
[0269] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV-a), (IV-b) 또는 (IV-c)의 화합물:

[0270] 

(IV-a),



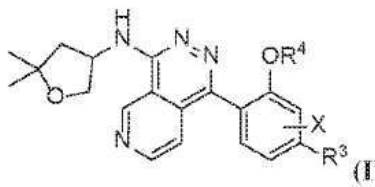
(IV-b) 또는



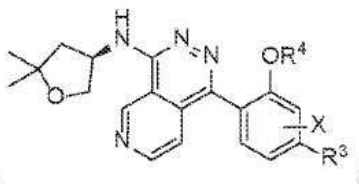
(IV-c)

[0271] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)의 화합물이며, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

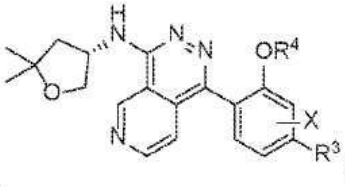
[0272] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV-a1), (IV-b1) 또는 (IV-c1)의 화합물:

[0273] 

(IV-a1),



(IV-b1) 또는



[0274] (IV-c1) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)의 화합물이며, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다.

[0275] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (V-a), (V-b) 또는 (V-c)의 화합물:

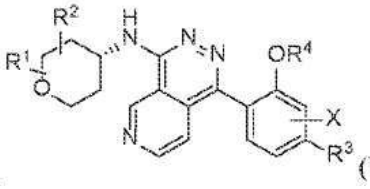


(V-a),



(V-b)

[0276] 또는



[0277] (V-c) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다.

[0278] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (V-a'), (V-b') 또는 (V-c')의 화합물:

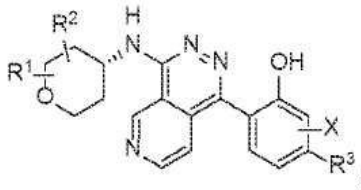


(V-a'),



(V-b')

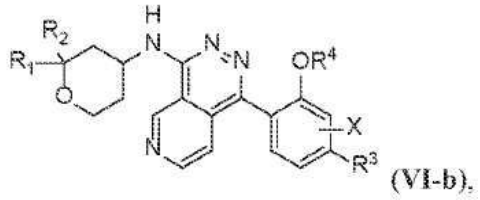
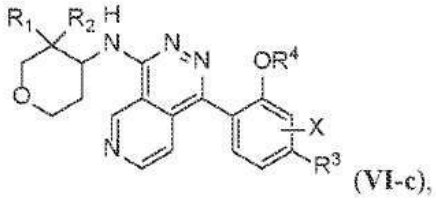
[0279] 또는

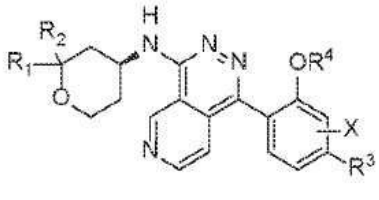
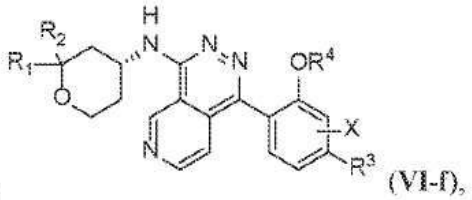
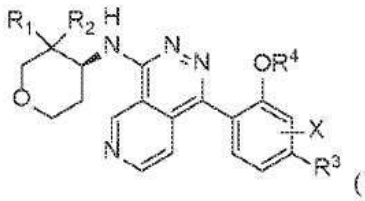
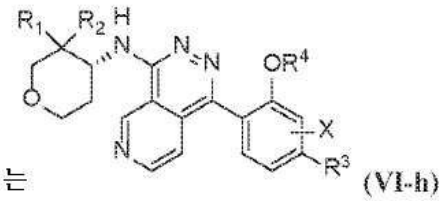


[0280] (V-c') 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)의 화합물이며, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는

$-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

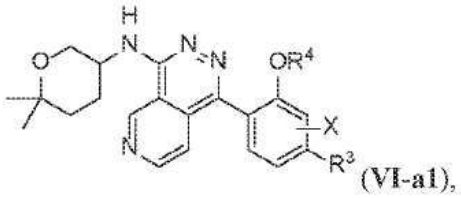
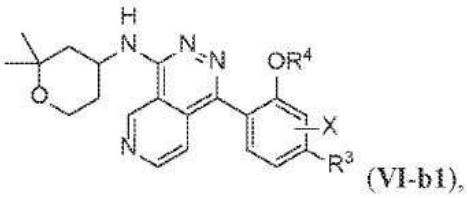
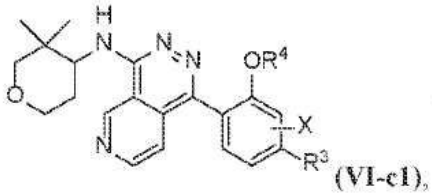
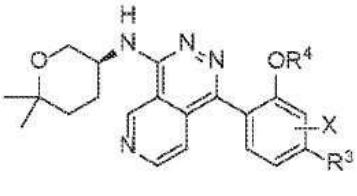
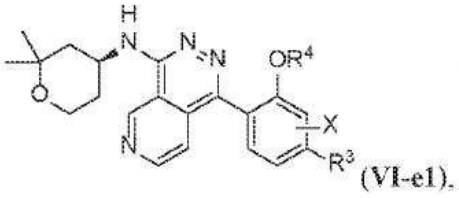
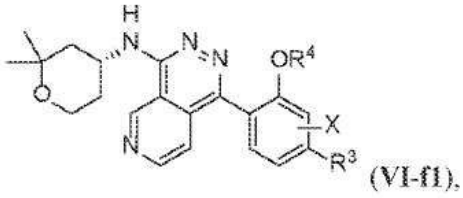
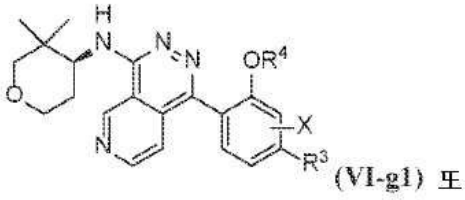
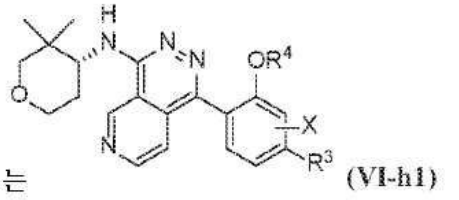
[0281] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VI-a), (VI-b), (VI-c), (VI-d), (VI-e), (VI-f), (VI-g) 또는 (VI-h)의 화합물:

[0282] 
(VI-a),

(VI-b),

(VI-c),

(VI-d),

(VI-e),

(VI-f),

(VI-g) 또는

(VI-h)

[0283] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)의 화합물이며, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^1은 $-CH_3$이고 R^2는 $-CH_3$이다.

[0284] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI-a1), (VI-b1), (VI-c1), (VI-d1), (VI-e1), (VI-f1), (VI-g1) 또는 (VI-h1)의 화합물:

[0285] 
(VI-a1),

(VI-b1),

(VI-c1),

(VI-d1),

(VI-e1),

(VI-f1),

(VI-g1) 또는

(VI-h1)

[0286] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (a)의 페닐 고리계는 화학식 (a-1), (a-2) 또는 (a-3)의 화합물이며, X는 수소, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이다. 특정 실시형태에서, R^4는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, -Cl, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCHF_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 C_1-C_6 알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CF_3$ 또는 $-CH_3$이다.

[0287] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프러드러그로부터 선택된다.

[0288] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0289] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 용매화물로부터 선택된다.

[0290] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 포접화합물로부터 선택된다.

[0291] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 수화물로부터 선택된다.

[0292] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 입체이성질체로부터 선택된다.

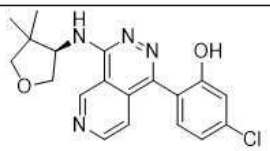
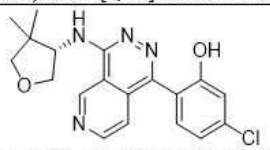
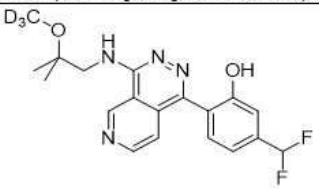
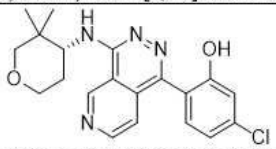
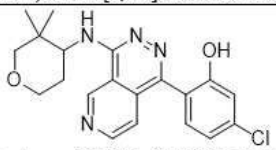
[0293] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 호변이성질체로부터 선택된다.

[0294] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 또는 이의 동위원소 표지된 화합물로부터 선택된다.

[0295] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 프로드러그로부터 선택된다.

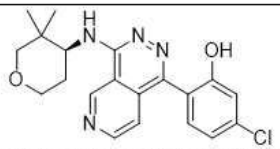
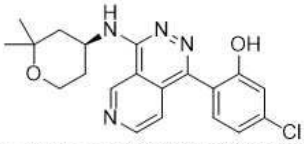
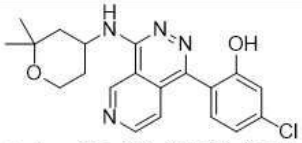
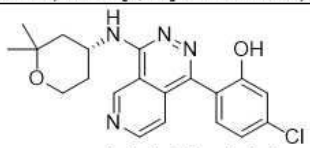
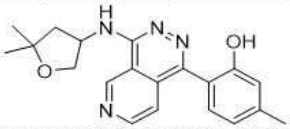
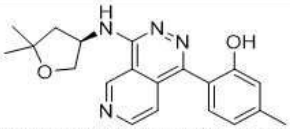
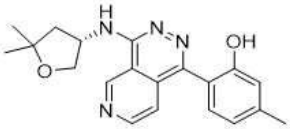
[0296] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다. 임의로 배정된 입체화학은 별표(*)로 표시한다.

표 1

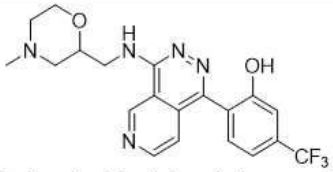
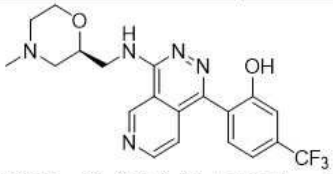
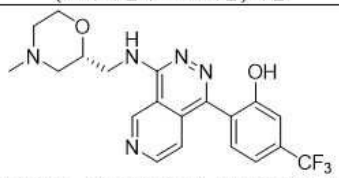
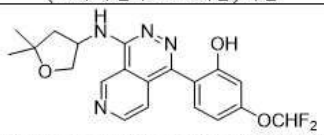
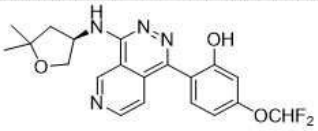
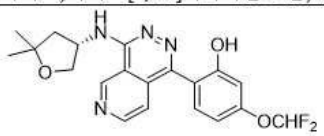
화합물 번호	화합물 명칭/구조
1*	 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
1A	 5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
1B*	 (S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
2	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
3B*	 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
3A	 5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

[0297]

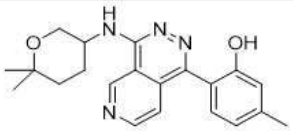
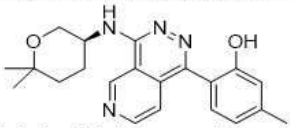
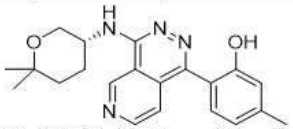
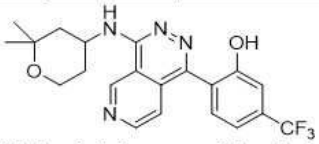
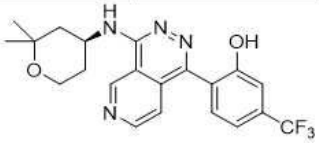
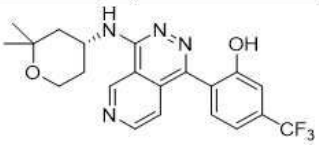
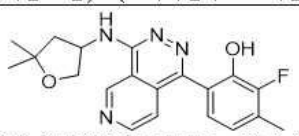
[0298]

화합물 번호	화합물 명칭/구조
3*	 (S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
4*	 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
4A	 5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
4B*	 (R)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
5A	 2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
5	 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
5B	 (S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀

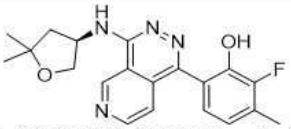
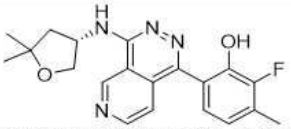
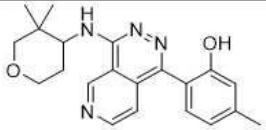
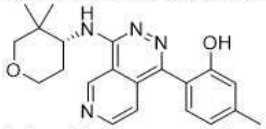
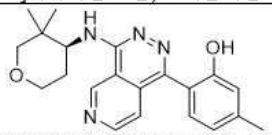
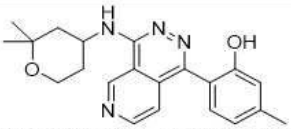
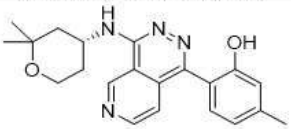
[0299]

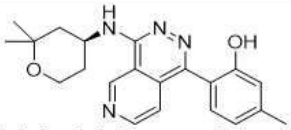
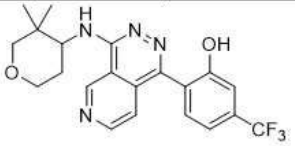
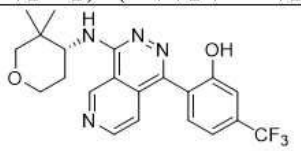
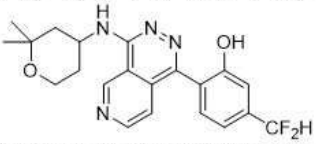
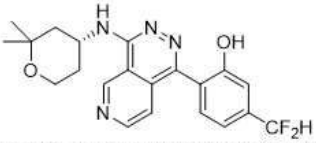
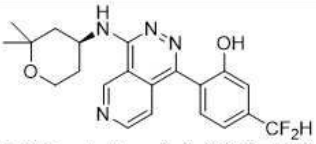
화합물 번호	화합물 명칭/구조
6A	 2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
6*	 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
6B*	 (R)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
9A	 5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
9B*	 (R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
9*	 (S)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

[0300]

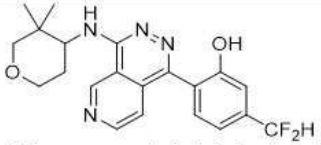
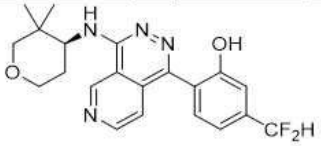
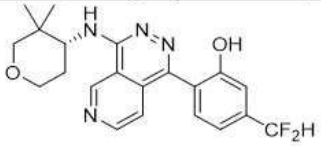
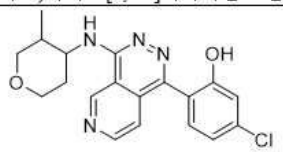
화합물 번호	화합물 명칭/구조
10A	 2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
10*	 (S)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
10B*	 (R)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
11A	 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
11*	 (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
11B*	 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
12A	 6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀

[0301]

화합물 번호	화합물 명칭/구조
12*	 (R)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀
12B*	 (S)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀
13A	 2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
13B*	 (R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
13*	 (S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
14A	 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
14B*	 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀

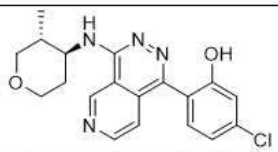
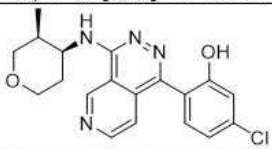
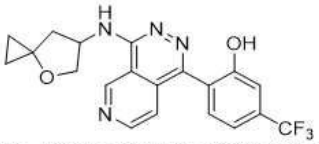
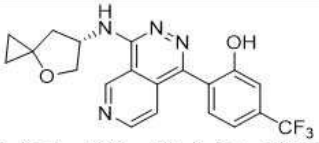
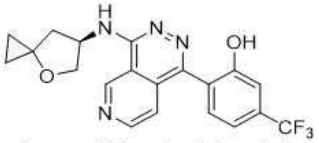
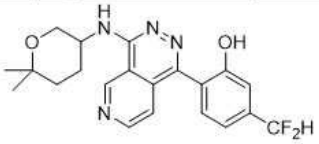
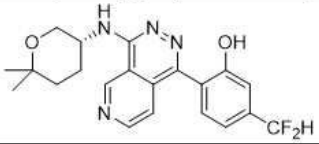
화합물 번호	화합물 명칭/구조
14*	 (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
15A	 2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
15*	 (S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
15B*	 (R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
16A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
16B*	 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
16*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-

[0302]

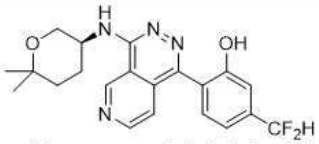
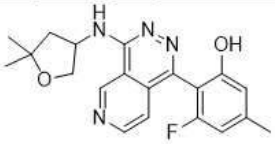
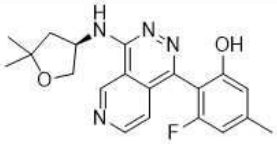
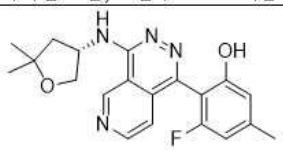
화합물 번호	화합물 명칭/구조
	일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
17A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
17*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
17B*	 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
18B	 5-클로로-2-(4-((3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
18A*	 5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
18*	 5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

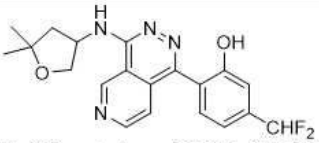
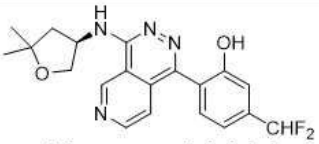
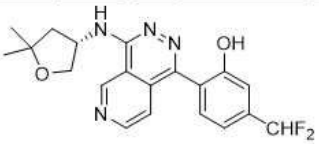
[0303]

[0304]

화합물 번호	화합물 명칭/구조
18C*	 5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
18D*	 5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
19A	 2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
19B*	 (S)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
19*	 (R)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
20A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
20B*	

[0305]

화합물 번호	화합물 명칭/구조
	(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
20*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
21A	 2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀
21*	 2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀
21B*	 2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀
22A	 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
22B*	 (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀

화합물 번호	화합물 명칭/구조
22*	 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀
23A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
23*	 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
23B*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

[0306]

[0307] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0308] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물의 프로드러그이다.

[0309] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체, 또는 이들의 프로드러그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0310] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0311] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 프로드러그의 동위원소 유도체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0312] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0313] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프러드러그로부터 선택된다.

[0314] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0315] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 용매화물로부터 선택된다.

[0316] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 포접화합물로부터 선택된다.

[0317] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 수화물로부터 선택된다.

[0318] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 입체이성질체로부터 선택된다.

[0319] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 호변이성질체로부터 선택된다.

[0320] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 또는 이의 동위원소 표지된 화합물로부터 선택된다.

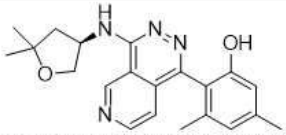
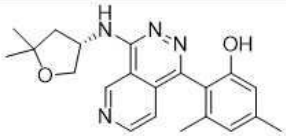
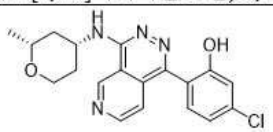
[0321] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물, 또는 이의 프로드러그로부터 선택된다.

[0322] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물로부터 선택된다.

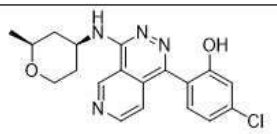
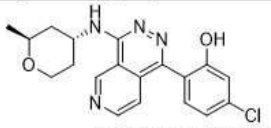
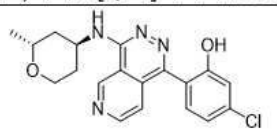
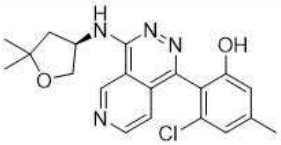
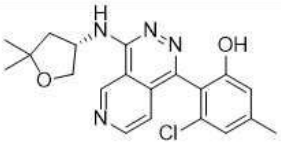
[0323] 임의로 배정된 입체화학은 별표(*)로 표시한다.

표 2

[0324]

화합물 번호	화합물 명칭/구조
24*	 2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀
24B*	 2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀
25A*	 5-클로로-2-(4-(((2R,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

[0325]

화합물 번호	화합물 명칭/구조
25B*	 5-클로로-2-(4-(((2S,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
25C*	 5-클로로-2-(4-(((2S,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
25D*	 5-클로로-2-(4-(((2R,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀
26*	 3-클로로-2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀
26B*	 3-클로로-2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀

[0326] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0327] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물의 프로드러그이다.

[0328] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체, 또는 이들의 프로드러그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0329] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0330] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 프로드러그의 동위원소 유도체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0331] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0332] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체(예를 들어, 동위원소 표지 화합물)인 화합물을 제공한다.

[0333] 다른 양상에서, 본 개시내용은, 특히, 하기로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[0334] (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0335] 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0336] (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0337] (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0338] (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀; 및

[0339] (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀.

[0340] 일부 실시형태에서, 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀이다.

[0341] 일부 실시형태에서, 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀이다.

[0342] 일부 실시형태에서, 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀이다.

[0343] 일부 실시형태에서, 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀이다.

[0344] 일부 실시형태에서, 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀이다.

[0345] 일부 실시형태에서, 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀이다.

[0346] 일부 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0347] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체인 화합물(본 명세서에서 동위원소 표지 화합물로도 지칭됨)을 제공한다.

[0348] 일부 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 프로드러그 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0349] 일부 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0350] 일부 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물의 프로드러그 중 어느 하나의 동위원소 유도체 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0351] 일부 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0352] 동위원소 유도체는 다양한 당업계에 인식된 기법 중 어느 것을 이용하여 제조될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로 비동위원소 표지 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 본 명세서의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0353] 일부 실시형태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지 화합물이다.

[0354] 일부 실시형태에서, 동위원소 유도체는 본 명세서에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지 화합물이다.

[0355] 본 명세서에서 사용되는 용어 "동위원소 유도체"는 하나 이상의 원자가 동위원소 풍부화되거나 표지된 화합물의 유도체를 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물의 동위원소 유도체는 상응하는 개시된 화합물에 대해 동위원소가 풍부하거나, 상응하는 개시된 화합물과 비교할 때 하나 이상의 동위원소로 표지된다. 일부 실시형태에서, 동위원소 유도체는 ^{2}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{29}Si, ^{31}P 및 ^{34}S로부터 선택된 하나 이상의 원자가 풍부하거나 또는 이들로 표지된다. 일부 실시형태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지 화합물이다(즉, 이의 하나 이상의 원자에 관해 ^{2}H가 풍부화됨). 일부 실시형태에서, 화합물은 ^{18}F 표지 화합물이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 ^{123}I 표지 화합물, ^{124}I 표지 화합물, ^{125}I 표지 화합물, ^{129}I 표지 화합물, ^{131}I 표지 화합물, ^{135}I 표지 화합물 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 ^{33}S 표지 화합물, ^{34}S 표지 화합물, ^{35}S 표지 화합물, ^{36}S 표지 화합물, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0356] ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{32}S, ^{34}S, ^{35}S 및/또는 ^{36}S 표지 화합물이 임의의 당업계에서 인식된 기법을 이용해서 제조될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 중수소 표지 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지 시약을 ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{32}S, ^{34}S, ^{35}S 및/또는 ^{36}S 표지 시약으로 치환하여 본 명세서의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0357] 앞서 언급한 ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{32}S, ^{34}S, ^{35}S 및 ^{36}S 원자(들) 중 하나 이상을 함유하는 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물은 본 발명의 범주 이내이다. 추가로, 동위원소(예를 들어, ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{32}S, ^{34}S, ^{35}S 및/또는 ^{36}S)와의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 필요로부터 초래된 특정 치료적 이점을 얻을 수 있다.

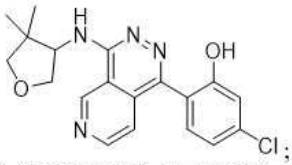
[0358] 의심을 피하기 위해, 본 명세서에서 기가 "본 명세서에 기재된"이라는 자격이 부여된 경우, 상기 기는 처음 나타나고 가장 광범위한 정의뿐만 아니라 해당 기에 대한 각각의 그리고 모든 특정 정의를 포괄한다는 것이 이해될 것이다.

[0359] 본 개시내용의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 충분히 염기성인 본 개시내용의 화합물의 산-부가염, 예를 들어, 무기 또는 유기산, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 트라이플루오로아세트산, 폼산, 시트르산 메탄 설포네이트 또는 말레산과의 산-부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 개시내용의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예를 들어, 칼슘염 또는 마그네슘염, 암모늄염 또는 약제학적으로 허용 가능한 양이온을 얻는 유기 염기와의 염, 예를 들어, 메틸아민, 다이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이메틸아민, 피페리딘, 몰폴린 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과의 염이다.

[0360] 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 및 이의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염은 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 상기 화합물의 모든 이성질체 형태의 다형체를 포함한다는 것이 이해될 것이다.

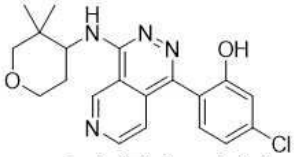
[0361] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은:

1A



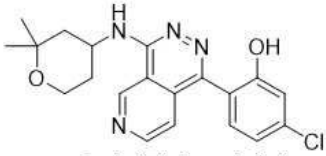
5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3A



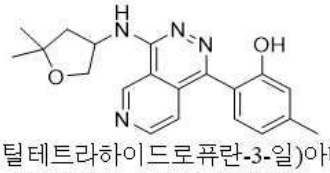
5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4A



5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀; 또는

5A



2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀

[0362]

[0363] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그가 아니다.

[0364] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "이성질 현상"은 동일한 분자식을 갖지만 이들의 원자 결합의 순서 및 공간 내에서 이들의 원자 배열의 순서가 상이한 화합물을 의미한다. 공간 내 이들의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 포개지지 않는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체로 지칭된다. 반대의 키랄성의 개개 거울상이성질체 형태의 동일한 양을 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 지칭된다.

[0365] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "카이랄 중심"은 4개의 동일하지 않은 치환체에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0366] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "카이랄 이성질체"는 적어도 하나의 카이랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 하나 초과의 카이랄 중심을 갖는 화합물은 개개 부분입체이성질체로서 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 지칭되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 하나의 카이랄 중심이 존재하는 경우, 입체이성질체는 해당 카이랄 중심의 절대 입체배치의 절대 입체배치(R 또는 S)를 특징으로 할 수 있다. 절대 입체배치는 카이랄 중심에 부착된 치환체의 공간 내 배열을 지칭한다. 고려 중인 카이랄 중심에 부착된 치환체는 칸, 인골드 및 프렐로그의 순위 규칙(Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog)에 따라 순위가 정해진다(Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

[0367] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 사이클로알킬 링커(예를 들어, 1,3-사이클로뷰틸)에 대해 입체장애가 있는 회전 때문에 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이런 입체배치는 이들의 명칭이 접두사 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 의해 구별되며, 이는 기가 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따라 분자에서 이중 결합의 동일한 또는 마주보는 측면 상에 있다는 것을 나타낸다.

[0368] 본 개시내용의 화합물은 상이한 카이랄 이성질체 또는 기하 이성질체로서 도시될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한 화합물이 카이랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 가질 때, 모든 이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 의도되며, 화합물의 명칭은 임의의 이성질체 형태를 배제하지 않는다는 것이 이해될 것이며, 모든 이성질체가 동일한 활성 수준을 갖지 않을 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0369] 본 개시내용에서 논의되는 구조 및 다른 화합물은 이의 모든 회전장애 이성질체를 포함한다는 것이 이해될 것이다. 또한 모든 회전장애 이성질체가 동일한 활성 수준을 갖지 않을 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0370] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 평형상태로 존재하는 둘 이상의 구조적 이성질체 중 하나이고, 하나의 이성질체 형태로부터 서로 용이하게 전환된다. 이 전환은 인접한 접합된 이중 결합의 전환을 수반하는 수소 원자의 형식적 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학 평형상태에 도달될 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따른다. 호변이성질체화에 의해 상호전환 가능한 호변이성질체의 개념은 호변이성질체화로 불린다. 가능한 다양한 유형의 호변이성질체화 중에서, 2가지가 통상적으로 관찰된다. 케토-엔올 호변이성질체화에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 일어난다. 고리-사슬 호변이성질체화는 당 사슬 분자의 알데하이드기(-CHO)가 동일한 분자의 하이드록시기(-OH) 중 하나와 반응하는 결과로서 일어나서 글루코스에 의해 나타나는 환식(고리-형상) 형태를 제공한다.

[0371] 본 개시내용의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한 화합물이 호변이성질체 형태를 가질 때, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 의도되며, 화합물의 명칭은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 특정 호변이성질체는 다른 것보다 더 높은 활성 수준을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0372] 동일한 분자식을 갖지만 공간 내 원자의 결합 또는 원자의 배열의 특성 또는 순서가 다른 화합물은 "이성질체"로 지칭된다. 공간 내 이들의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다". 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되며, 서로 포개지지 않는 거울상인 것은 "거울상 이성질체"로 지칭된다". 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 4개의 상이한 기에 결합되며, 거울상 이성질체의 쌍이 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대충 중심의 절대 입체배치에 의해 특성규명될 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순위 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전하고 우회전성 또는 좌회전성으로(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로) 표기되는 방식으로 기재된다. 카이랄 화합물은 개개 거울상 이성질체로서 또는 이의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0373] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고; 따라서 이러한 화합물은 개개 (R)- 또는 (S)-입체이성질체 또는 이의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개개 거울상 이성질체와 혼합물, 라세미체 또는 다른 것을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미 형태의 분해능에 의한 입체이성질체의 입체화학의 결정 및 분리를 위한 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다(문헌[Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 논의 참조). 본 개시내용의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심(E- 및 Z- 이성질체)을 가질 수 있다. 본 개시내용은 인플라마좀 저해 활성을 갖는 모든 광학, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 및 혼합물을 포괄한다는 것이 이해될 것이다.

[0374] 본 명세서에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 화합물 그 자체뿐만 아니라, 적용 가능한 경우, 이들의 염 및 이들의 용매화물을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 염은, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 치환된 화합물 상에서 음이온과 양으로 하전된 기(예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트라이플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말리에이트, 석시네이트, 퓨마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트 및 아세테이트(예를 들어, 트라이플루오로아세테이트)를 포함한다.

[0375] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 음이온"은 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 데 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 본 명세서에 개시된 치환된 화합물 상에서 양이온과 음으로 하전된 기(예를 들어, 카복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온 및 암모늄 양이온, 예컨대, 테트라메틸암모늄 이온 또는 다이에틸아민 이온을 포함한다. 본 명세서에 개시된 치환된 화합물은 또한 4차 질소 원자를 함유하는 해당 염을 포함한다.

[0376] 본 개시내용의 화합물, 예를 들어, 화합물의 염은 수화 또는 비수화된 (무수) 형태로 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 수화물의 비제한적 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.

[0377] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 용매의 화학량론 또는 비화학량론적 양을 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 몰비의 용매 분자를 가두는 경향이 있고, 따라서 용매화물을 형성한다. 용매가 물이라면, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알코올이라면, 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 하나의 물질 분자의 조합에 의해 형성되며, 이때 물은 H2O로서 이의 분자 상태를 유지한다.

[0378] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유사체"는 다른 것과 구조적으로 유사하지만 조성이 약간 다른 화학적 화합물을 지칭한다(하나의 원자의, 상이한 원소의 원자에 의한 또는 특정 작용기의 존재 하의 대체, 또는 하나의 작용기의 다른 작용기에 의한 대체와 같음). 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 유사하거나 비슷하지만 기준 화합물과 구조 또는 유래가 유사하지 않은 화합물이다.

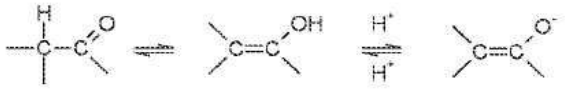
[0379] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유도체"는 공통 코어 구조를 갖고 본 명세서에 기재된 바와 같은 다양한 기로 치환되는 화합물을 지칭한다.

[0380] 또한 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물이 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태, 예를 들어, 수화된 형태로 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 용매화물은, 예를 들어, 수화물, 예컨대, 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물이다. 본 개시내용은 인플라마좀 저해 활성을 갖는 모든 이러한 용매화된 형태를 포괄한다는 것이 이해될 것이다.

[0381] 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물이 다형체화를 나타낼 수 있고, 본 개시내용이 인플라마좀 저해 활성을 갖는 모든 이러한 형태, 또는 이의 혼합물을 포괄한다는 것이 이해될 것이다. 일반적으로 결정질 물질은 통상적인 기법, 예컨대, X-선 분말 회절 분석, 시차주사 열량측정법, 열 중량 분석, 확산 반사율 적외선 퓨리에 변환(DRIFT) 분광학, 근적외선(NIR) 분광학, 용액 및/또는 고체 상태 핵자기 공명 분광학을 이용해서 분석될 수 있다는 것이 알려져 있다. 이러한 결정질 물질의 물 함량은 칼 피셔(Karl Fischer) 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0382] 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 언급은 모든 이러한 형태를 포함한다. 명확히 하기 위해, 화합물이 여러 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있

고 하나만이 구체적으로 기재되거나 나타난 경우, 그럼에도 불구하고 모든 다른 것이 화학식 (I)에 의해 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는, 예를 들어, 다음의 호변이성질체 쌍에서와 같은 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태를 포함한다: 케토/엔올(아래에 도시), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 나이트로소/옥심, 티오케톤/엔티올 및 나이트로/아시-나이트로.



케토 엔올 엔올레이트

[0383]

[0384] 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 본 개시내용의 화합물을 방출하기 위해 인간 또는 동물 신체에서 분해되는 프로드러그 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그는 본 개시내용의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약물동태학 특성을 변경시키기 위해 사용될 수 있다. 프로드러그는, 본 개시내용의 화합물이 특성-변형기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유할 때 형성될 수 있다. 프로드러그의 예는 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 에스터 또는 아마이드기에서 생체내 절단 가능한 알킬 또는 아실 치환체를 함유하는 유도체를 포함한다.

[0385] 따라서, 본 개시내용은 유기 합성에 의해 이용 가능하게 될 때 그리고 이의 프로드러그의 절단에 의해 인간 또는 동물 신체 내에서 이용 가능하게 될 때 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같은 본 명세서에 기재된 화학식 중 어느 하나의 해당 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 유기 합성 수단에 의해 생성된 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 해당 화합물 및 또한 전구체 화합물의 대사에 의해 인간 또는 동물 신체에서 생성된 이러한 화합물을 포함하며, 즉, 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 합성에 의해 생성된 화합물 또는 대사에 의해 생성된 화합물일 수 있다.

[0386] 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그는 바람직하지 않은 약리학적 활성 없이 그리고 과도한 독성 없이 인간 또는 동물 신체에 투여하기에 적합한 합리적인 의학적 판단에 기반하는 것이다. 다양한 프로드러그 형태가, 예를 들어, 다음의 문헌에 기재되어 있다: a) 문헌[Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)]; b) 문헌[Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)]; c) 문헌[A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; d) 문헌[H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)]; e) 문헌[H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; f) 문헌[N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)]; g) 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14]; 및 h) 문헌[E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987].

[0387] 하이드록시기를 갖는 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그는, 예를 들어, 생체내 절단 가능한 에스터 또는 이의 에터이다. 하이드록시기를 함유하는 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 절단 가능한 에스터 또는 에터는, 예를 들어, 모 하이드록시 화합물을 생성하기 위해 인간 또는 동물 신체에서 절단된 약제학적으로 허용 가능한 에스터 또는 에터이다. 하이드록시기에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스터 형성기는 무기 에스터, 예컨대, 포스페이트 에스터(포스포르아미드 환식 에스터 포함)를 포함한다. 하이드록시기에 대한 추가적인 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스터 형성기는 C_1-C_{10} 알칸오일기, 예컨대, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기, C_1-C_{10} 알콕시카보닐기, 예컨대, 에톡시카보닐, N,N-(C_1-C_6 알킬)$_2$카바모일, 2-다이알킬아미노아세틸 및 2-카복시아세틸기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-다이알킬아미노메틸, 몰폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 하이드록시기에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에터 형성기는 α-아실옥시알킬기, 예컨대, 아세트옥시메틸 및 피발로일옥시메틸기를 포함한다.

[0388] 카복시기를 갖는 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그는, 예를 들어, 이의 생체내 절단 가능한 아마이드, 예를 들어, 아민, 예컨대 암모니아, C_1-$_4$알킬아민, 예컨대, 메틸아민, (C_1-C_4 알킬)$_2$-아민, 예컨대, 다이메틸아민, N-에틸-N-메틸아민 또는 다이에틸아민, C_1-C_4 알콕시-

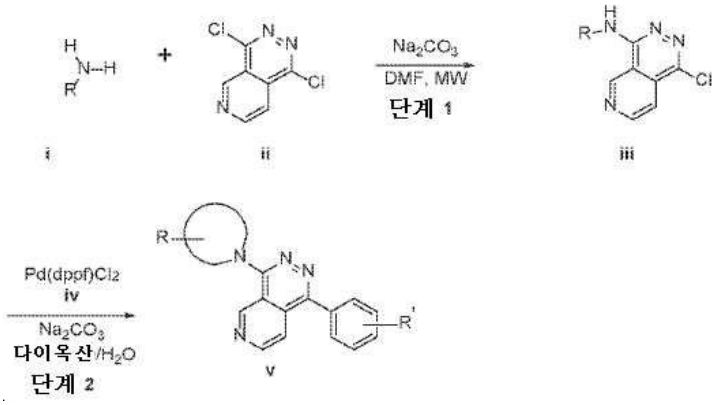
C_2-C_4 알킬아민, 예컨대, 2-메톡시에틸아민, 페닐-C_1-C_4 알킬아민, 예컨대, 벤질아민 및 아미노산, 예컨대, 글리신 또는 이의 에스터에 의해 형성된 아마이드이다.

[0389] 아미노기를 갖는 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그는, 예를 들어, 이의 생체내 절단 가능한 아마이드 유도체이다. 아미노기로부터의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 아마이드는, 예를 들어, C_1-C_{10} 알칸오일기, 예컨대, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기에 의해 형성된 아마이드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-다이알킬아미노메틸, 몰폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0390] 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물 신체 내에서 형성된 하나 이상의 대사물질에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 또한 전구체 화합물(프로드러그)의 대사에 의해 발휘될 수 있다.

[0391] 출원 화합물의 제조를 위한 적합한 일반 경로는 **프로토콜 A**를 사용하는 것이며, 본 명세서의 **반응식 1**에 기재될 수 있다.

[0392] **반응식 1**

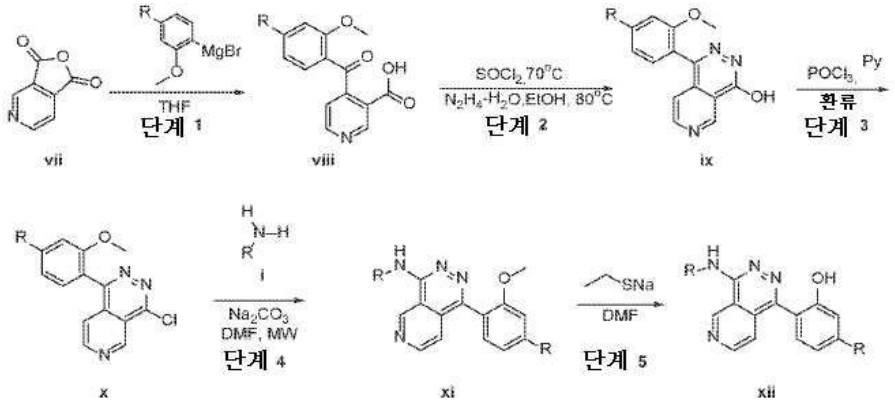
[0393] 

[0394] 본 명세서에 제시된 실시예는, 달리 언급되지 않는 한, **반응식 1**에 제시된 일반 절차에 따라 합성된다.

[0395] 단계 1은 아민(**i**)과 아릴 다이클로라이드(**ii**) 사이의 S_NAr 반응으로 목표 클로로아릴 중간체(**iii**)를 제공하는 것을 수반한다. 단계 2는, 화학식 (**v**)의 목적하는 화합물을 생성하기 위해, 중간체 (**iii**)와 목적하는 보론산 또는 보로네이트 (**iv**) 사이의 가교 결합 다음에 선택적으로 페닐 고리 상의 알킬 에터(예를 들어, 메틸 에터)의 탈보호를 수반한다. 아민(**i**), 아릴 다이클로라이드(**ii**) 및 보론산 또는 보로네이트(**iv**)는 달리 표시되지 않는 한, 상업적으로 입수 가능하거나 화학 문헌에 알려져 있다.

[0396] 본 개시내용의 화합물의 제조를 위한 다른 적합한 일반 경로는 본 명세서의 반응식 2에서 **프로토콜 B**를 사용하는 것이다.

[0397] **반응식 2**



[0398]

[0399] 단계 1은 상업적으로 입수 가능한 3,4-피리딘다이카복실산 무수물(**vii**)을 그리냐르 시약으로 열어서 카복실산(**viii**)을 얻는 단계를 수반한다. 단계 2는 염소처리, 이어서, 하이드라진과의 축합으로 피리다진올(**ix**)을 제공하는 것을 특징으로 한다. 이어서, 단계 3은 다른 염소처리로 중요한 중간체 (**x**)를 제공하고, 이는 결국 단계 4에서 아민(**i**)과의 SNAr 반응으로서 관여되어 아자프탈라진(**xi**)를 형성할 수 있는 것을 수반한다. 이어서, 단계 5는 메틸 에터 탈보호 다음에 유사체 (**xii**)을 제공하는 것을 특징으로 한다.

[0400] **생물학적 분석**

[0401] 위에 기재되고 본 명세서에 기재된 방법에 의해 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은, 일단 생성되면, 화합물이 생물학적 활성을 갖는지의 여부를 결정하기 위해 당업자에게 알려진 다양한 분석을 이용해서 특성규명될 수 있다. 예를 들어, 분자는, 이들이 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지의 여부를 결정하기 위해 아래에 기재하는 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 통상적인 분석에 의해 특성규명될 수 있다.

[0402] 더 나아가, 고속대량 선별을 사용해서 이러한 분석을 이용하는 분석의 속도를 높일 수 있다. 그 결과, 당업계에 공지된 기법을 이용해서 활성에 대해 본 명세서에 기재된 분자를 빠르게 선별할 수 있다. 고속대량 선별을 수행하기 위한 일반적 방법은, 예를 들어, 문헌[Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 제5,763,263호에 기재되어 있다. 고속대량 분석은 아래에 기재된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 상이한 분석 기법을 사용할 수 있다.

[0403] 다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석은 본 개시내용의 화합물의 효과를 검출하는 데 적합할 수 있다. 이러한 시험관내 또는 생체내 생물학적 분석은 효소 활성 분석, 전기영동 이동성 변화분석법, 리포터 유전자 분석, 시험관내 세포 생존도 분석, 결합 분석, 세포 분석(세포주, 1차 세포 및 전혈), 시험관내 세포 생존도 분석뿐만 아니라 NLRP3 효력, 비결합 클리어런스, 용해도, 투과성, (예를 들어, 간세포에서의) 대사 안정성을 결정하기 위한 분석, 및 CYP 저해 및 시간-의존적 저해(TDI) 분석(예를 들어, 생체내 약물-약물 상호작용의 잠재적인 부작용의 위험 제거를 위함)을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0404] 일부 실시형태에서, 생물학적 분석은 본 명세서의 실시예, ***분석 방법*** 부문에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, ***분석 방법*** 부문은 실시예 12를 지칭한다.

[0405] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 알려진 절차, 예컨대, 문헌[Coll *et al. Nat Med.* (2015) **21**(3):248-255]에 보고된 방법을 사용하여 이들의 인간-NLRP3 저해 활성에 대해 시험될 수 있다. 또한 실시예, ***분석 방법*** 부문을 참조한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 알려진 절차를 사용하여 이들의 인간 NLRP3 효력에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어, 인간 전혈 NLRP3 분석은 실시예의 ***분석 방법*** 부문에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 뇌 침투에 대해 추가로 시험될 수 있다. 예를 들어, kp 및 kpu,u NLRP3 분석은 실시예의 ***분석 방법*** 부문에 기재되어 있다.

[0406] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 문헌[Miller *et al., J. Med. Chem.* (2020)63:12156-12170]에 기재된 것과 같은 알려진 절차에 따라 비결합 클리어런스(Clu)에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어, 비결합 클리어런스(Clu)는 혈액 또는 혈장에서 측정된 총 클리어런스('CL'(㎖/min/kg))를 혈장 중 비결합 분획(fu)으로 나눔으로써 계산될 수 있다.

[0407] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물의 투과성은 문헌[Wang *et al. J Mass Spectrom.* (2000) **35**:71-

76]에 기재된 것과 같은 알려진 절차에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 세포막에 걸친 투과성은 정점과 기저 챔버 모두에서의 화합물을 측정한 후에 트랜스웰(Transwell) 플레이트에서 Caco-2 또는 MDCK-MDR1 세포주 중 하나를 사용하여 측정될 수 있고, 10^{-6}cm/s에서의 겉보기 투과성 Papp A-B로 보고된다.

[0408] 추가 실시형태에서, 본 개시내용의 용해도는 문헌[Alsenz and Kansy, *Advanced Drug Delivery Reviews (2007)* 59:546-567, 및 Wang *et al. J Mass Spectrom.* (2000) 35:71-76]에 기재된 것과 같은 알려진 절차에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, 인산염 완충 용액(PBS, pH 7.4) 또는 모의 위액(SGF)과 같은 생리학적 관련 배지에서의 동력학 용해도는 연속 희석 및 2시간 인큐베이션 기간 다음에 여과에 의해 측정될 수 있고, LC-MS/MS에 의해 μM로 보고된다. 생리학적 관련 배지에서의 열역학적 용해도는 24시간 인큐베이션 다음에 여과에 의해 LC-MS/MS에 의해 측정될 수 있고, mg/mℓ로 보고된다. 최적화된 용해도는 화합물의 제조 및 추가 가공에 유리할 수 있다. 더 나아가, 최적화된 용해도는 화합물 안전성, 약물-약물 상호작용, 효력, 선택성, 대사 및 투과성에 대한 데이터 수집을 포함하여, 화합물의 더 효율적인 시험관내 분석을 가능하게 한다.

[0409] **약제학적 조성물**

[0410] 일부 양상에서, 본 개시내용은 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표 1에 기재된 화학식 각각의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표 2에 기재된 화학식 각각의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화학식 각각의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 담체, 충전제, 비히클, 부형제, 용해도 증강제, 킬레이트화제 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 표 1에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 표 2에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0411] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 표 1에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0412] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 표 2에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0413] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0414] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0415] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0416] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0417] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0418] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테

트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0419] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0420] 본 개시내용의 화합물은 정제, 캡슐(이들 각각은 지속 방출 또는 시간 방출 제형을 포함), 알약, 분말, 과립, 엘릭서, 팅크, 현탁액, 시럽 및 에멀션과 같은 형태로 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 정맥내(볼루스 또는 주입물), 복강내, 국수, 피하, 근육내 또는 경피(예를 들어, 패치) 투여용으로 제형화될 수 있으며, 모두 약제 분야에서 당업자에게 잘 공지된 형태를 이용한다.

[0421] 본 개시내용의 제형은 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 구성성분은 물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 허용 가능한 부형제는 용해도 향상제, 킬레이트제, 보존제, 등장제, 점성/현탁제, 완충제, 및 pH 변형제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0422] 임의의 적합한 용해도 향상제가 사용될 수 있다. 용해도 향상제의 예는 사이클로덱스트린, 예컨대, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 메틸-β-사이클로덱스트린, 무작위로 메틸화된-β-사이클로덱스트린, 에틸화된-β-사이클로덱스트린, 트라이아세틸-β-사이클로덱스트린, 퍼아세틸화된-β-사이클로덱스트린, 카복시메틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시에틸-β-사이클로덱스트린, 2-하이드록시-3-(트라이메틸암모니오)프로필-β-사이클로덱스트린, 글루코실-β-사이클로덱스트린, 설페이트화된 β-사이클로덱스트린(S-β-CD), 말토실-β-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린 설포뷰틸 에터, 분지형-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-ɣ-사이클로덱스트린, 무작위로 메틸화된-ɣ-사이클로덱스트린, 및 트라이메틸-ɣ-사이클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0423] 임의의 적합한 킬레이트제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트제의 예는 에틸렌다이아민테트라아세트산 및 이의 금속 염, 에데트산이나트륨, 에데트산 삼나트륨, 및 에데트산 사나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0424] 임의의 적합한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 4차 암모늄염, 예컨대, 벤즈아코늄 할로겐화물(바람직하게는 염화벤즈알코늄), 클로르헥시딘 글루코네이트, 벤즈에토늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질브로마이드, 페닐머큐리 나이트레이트, 페닐머큐리 아세테이트, 페닐머큐리 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 솔브산, 솔브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 바이구아나이드 및 뷰틸-p-하이드록시벤조에이트, 및 솔브산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0425] 수성 비히클은 또한 등장성(삼투압)을 조절하기 위해 등장제를 포함할 수 있다. 등장제는 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜, 다이에틸렌 글리콜, 트라이에틸렌 글리콜), 글리세롤, 덱스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0426] 수성 비히클은 또한 점성도/현탁제를 함유할 수 있다. 적합한 점성도/현탁제는 셀룰로스 유도체, 예컨대, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 가교된 아크릴산 중합체(카보머), 예컨대, 폴리알켄일 에터 또는 다이비닐 글리콜과 가교된 아크릴산의 중합체(카보폴(Carbopol) - 예컨대, 카보폴 934, 카보폴 934P, 카보폴 971, 카보폴 974 및 카보폴 974P), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0427] 허용 가능한 pH(전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 더 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 제형을 조절하기 위해, 제형은 pH 변형제를 함유할 수 있다. pH 변형제는 전형적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨, 및 염산, 및 이들의 혼합물, 및 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산의 군으로부터 선택된 무기산 또는 수산화금속 염기이다. 제형을 목표 허용 가능 pH 범위로 조절하기 위해 이런 산성 및/또는 염기성 pH 변형제가 첨가된다. 따라서, 산과 염기를 둘 다 사용하는 것이 필수는 아닐 수 있으며 - 제형에 따라서, 산 또는 염기 중 하나의 첨가는 혼합물이 목적하는 pH 범위가 되게 하는 데 충분할 수 있다.

[0428] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키기 위해 완충제를 함유할 수 있다. 사용되는 경우, 완충제는 인산염 완충제

(예컨대, 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 붕산염 완충제(예컨대, 붕산, 또는 사붕산이나트륨을 포함하는 이들의 염), 시트르산염 완충제(예컨대, 시트르산, 또는 시트르산나트륨을 포함하는 이의 염), 및 ε-아미노카프로산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0429] 제형은 습윤제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 부류의 습윤제는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체(폴록사머), 피마자유의 폴리에톡실화된 에터, 폴리옥시에틸렌화된 솔비탄 에스터(폴리솔베이트), 옥시에틸화된 옥틸 페놀의 중합체(틸록사폴), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스터, 지방산 글리세릴 에스터, 수크로스 지방 에스터, 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스터, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0430] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 마우스워시로서 사용하기 위해 유체 담체를 이용해서 제조될 수 있되, 유체 담체 중 화합물은 경구로 적용되고, 가글하고 뱉거나 또는 삼킨다. 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 임의의 다음의 성분 또는 유사한 특성의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질 셀룰로스, 트래거캔스 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향.

[0431] 본 개시내용의 추가 양상에 따르면, 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0432] 본 개시내용의 조성물은 경구 용도(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀션, 분산 가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서로서), 국소 용도(예를 들어, 크림, 연고, 겔 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여(예를 들어, 미세하게 분할된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 흡입에 의한 투여(예를 들어, 미세하게 분할된 분말로서) 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투약을 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투약을 위한 좌약으로서) 적합한 형태일 수 있다.

[0433] 본 개시내용의 조성물은 당업계에 잘 공지된 통상적인 약제학적 부형제를 이용해서 통상적인 절차에 의해 얻을 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도되는 조성물은, 예를 들어, 1종 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0434] 요법에서 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본 명세서에 언급되는 인플라마좀 관련 병태를 치료 또는 예방하고/하거나, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 병태와 관련된 증상을 감소시키는 데 충분한 양이다.

[0435] 요법에서 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본 명세서에 언급되는 인플라마좀 관련 병태를 치료하고/하거나, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 병태와 관련된 증상을 감소시키는 데 충분한 양이다.

[0436] 본 명세서에 개시된 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 규모는 의학의 잘 알려진 원칙에 따라서, 병태의 특성 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여 경로에 따라 당연히 변화될 것이다.

[0437] **사용 방법**

[0438] 일부 양상에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) NLRP3 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0439] 일부 양상에서, 본 개시내용은 세포를 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) NLRP3 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0440] 일부 양상에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) NLRP3 활성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0441] 일부 양상에서, 본 개시내용은 세포를 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) NLRP3 활성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0442] 일부 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 NLRP3에 의해 저해되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0443] 일부 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0444] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 NLRP3에 의해 저해되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0445] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 NLRP3 활성이 관련된 질환 또는 장애이다.

[0446] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주 질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환이다.

[0447] 일부 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, NLRP3의 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 적이 있는 대상체에서 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증, 또는 NLRP3-관련 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 이의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0448] 일부 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, NLRP3의 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 적이 있는 대상체에서 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증, 또는 NLRP3-관련 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 이의 치료 방법을 제공한다.

[0449] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, NLRP3의 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 적이 있는 대상체에서 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증, 또는 NLRP3-관련 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 이의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0450] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, NLRP3의 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 적이 있는 대상체에서 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증, 또는 NLRP3-관련 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 이의 치료 방법을 제공한다.

[0451] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3 활성을 조절하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그를 제공한다.

[0452] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3 활성을 저해하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0453] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3을 저해하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0454] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3에 대한 길항제로서 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0455] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0456] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0457] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3 활성을 조절하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0458] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3을 조절하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0459] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3 활성을 저해하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0460] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3을 저해하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0461] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0462] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0463] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3 활성을 조절하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0464] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3 활성을 저해하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0465] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3을 조절하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0466] 일부 양상에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) NLRP3을 저해하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0467] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0468] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0469] 본 개시내용의 화합물의 유효성은 표준 실행에 따라 산업-허용 분석/질환 모델에 의해 결정될 수 있고, 현재의 일반 지식에서 찾을 수 있다.

[0470] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 관련된 NLRP3 활성과 연관된다.

[0471] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계

질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주 질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환이다.

[0472] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 염증이다.

[0473] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 자가-면역 질환이다.

[0474] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0475] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 감염이다.

[0476] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 중추 신경계의 질환 또는 장애이다.

[0477] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 대사성 질환이다.

[0478] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 심혈관계 질환이다.

[0479] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 호흡기 질환이다.

[0480] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 신장 질환이다.

[0481] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 간 질환이다.

[0482] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 안질환이다.

[0483] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 피부 질환이다.

[0484] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 림프 질환이다.

[0485] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 류마티스 질환이다.

[0486] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 정신병이다.

[0487] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 이식편대숙주질환이다.

[0488] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 이질통증이다.

[0489] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 NLRP3-관련 질환이다.

[0490] 일부 실시형태에서, 중추신경계의 질환 또는 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 외상성 뇌손상, 척수손상, 근위축성 축삭경화증 또는 다발성 경화증이다.

[0491] 일부 실시형태에서, 호흡기 질환은 스테로이드는 스테로이드-저항성 천식이다.

[0492] 일부 실시형태에서, 호흡기 질환은 중증의 스테로이드-저항성 천식이다.

[0493] 일부 실시형태에서, 신장 질환은 급성 신장 질환, 만성 신장 질환 또는 희귀 신장 질환이다.

[0494] 일부 실시형태에서, 피부 질환은 건선, 화농성 한선염(HS) 또는 아토피 피부염이다.

[0495] 일부 실시형태에서, 류마티스 질환은 피부근염, 스틸병 또는 소아 특발성 관절염이다.

[0496] 일부 실시형태에서, NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3-관련 질환은 크라이오피린-연관 자가염증 증후군이다.

[0497] 일부 실시형태에서, 크라이오피린-연관 자가염증 증후군은 가족성 한랭 자가염증 증후군, 머클-웰스 증후군, 또는 신생아 발병 다발계 염증성 질환이다.

[0498] 일부 실시형태에서, 화합물은, 예를 들어, Kpu,u가 0.3 초과인 뇌 침투물이다.

[0499] Kpu,u가 0.3 이하인 화합물은 뇌 침투물이 아니다. 일부 실시형태에서, 화합물은 뇌 침투물이 아니다.

[0500] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 10이다.

[0501] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 9이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 8이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 7이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 6이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 5이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 4이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 3

이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 2이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u이 0.3 초과 내지 약 1이다.

[0502] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 0.3이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 0.4이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 0.5이다.

[0503] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 1이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 1.5이다.

[0504] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 2이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 2.5이다.

[0505] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 3이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 3.5이다.

[0506] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 4이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 4.5이다.

[0507] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 5이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 5.5이다.

[0508] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 6이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 6.5이다.

[0509] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 7이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 7.5이다.

[0510] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 8이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 8.5이다.

[0511] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 9이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 9.5이다.

[0512] 일부 실시형태에서, 화합물은 Kpu,u가 약 10이다.

[0513] 특정 실시형태에서, 화합물은 대사적으로 안정하며, 예를 들어, 20분 초과, 30분 초과, 40분 초과, 50분 초과, 60분 초과 또는 약 30분 내지 약 120분의 마우스 또는 인간 간 마이크로솜 또는 간세포에서의 반감기를 갖는다.

[0514] **투여 경로**

[0515] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그는 유일한 요법으로서 단독으로 투여될 수도 있거나, 1종 이상의 다른 물질 및/또는 치료에 추가로 투여될 수 있다. 이러한 합동 치료(conjoint treatment)는 치료의 개개 구성성분의 동시, 순차적 또는 별개의 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0516] 예를 들어, 치료적 유효성은 아쥬반트의 투여에 의해 향상될 수 있다(즉, 단독으로 아쥬반트는 최소 치료적 이점만을 가질 수 있지만, 다른 치료제와 병용하여, 개체에 대한 전반적인 치료적 이점이 향상됨). 대안적으로, 단지 예로서, 개체에 의해 경험되는 이점은 본 개시내용의 화합물을 치료적 이점을 갖는 다른 치료제(또한 치료 요법을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다.

[0517] 본 개시내용의 화합물이 다른 치료제와 병용하여 투여되는 경우에, 본 개시내용의 화합물은 다른 치료제와 동일한 경로를 통해 투여될 필요는 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징 때문에, 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 양호한 혈액 수준을 생성하고 이를 유지하기 위해 경구 투여될 수 있는 반면, 다른 치료제는 정맥내로 투여될 수 있다. 초기 투여는 당업계에 알려진 확립된 프로토콜에 따라 이루어질 수 있고, 이어서, 관측 효과에 기반하여, 투약량, 투여 방식 및 투여 시간은 당업자에 의해 변형될 수 있다.

[0518] 다른 치료제의 특정 선택은 담당의의 진단 및 개체 병태의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따를 것이다. 개시내용의 이 양상에 따르면, 본 명세서에서 앞서 정의한 바와 같은 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 다른 적합한 제제를 포함하는, 인플라마좀 활성이 관련된 질환의 치료에서 사용하기 위한 조합물이 제공된다.

[0519] 본 개시내용의 추가 양상에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 적합하게 조합된 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0520] 본 개시내용의 임의의 위에 언급한 약제학적 조성물, 공정, 방법, 용도, 의약 및 제조 특징에서, 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물의 임의의 대안의 실시형태를 또한 적용한다.

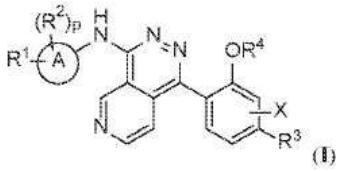
[0521] 본 개시내용의 화합물 또는 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 편리한 투여 경로에 의해, 전신으로든/말초 또는 국소로든(즉, 목적하는 작용 부위에서) 대상체에게 투여될 수 있다.

[0522] 투여 경로는 경구(예를 들어, 섭취에 의함); 협측; 설하; 경피(예를 들어, 패치, 소석고 등 포함); 경점막(예를 들어, 패치, 소석고 등 포함); 비강내(예를 들어, 비강 스프레이에 의함); 안구(예를 들어, 점안액에 의함); 폐

(예를 들어, 에어로졸을 통한, 예를 들어, 입 또는 코를 통한 흡입 또는 통기 요법에 의함); 직장(예를 들어, 좌약 또는 관장제에 의함); 질(예를 들어, 페서리에 의함); 비경구, 예를 들어, 피하, 진피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척주내, 낭내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 피하, 관절내, 지주막하 및 흉골내를 포함하는 주사에 의함; 데포 또는 저장소의 이식물(예를 들어, 피하 또는 근육내에 의함)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0523] *예시적인 실시형태*

[0524] **예시적인 실시형태 1.** 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

[0525] 

(I)

[0526] 식 중:

[0527] A는 5- 내지 8-원 단환식 헤테로사이클로알킬이되, 헤테로사이클로알킬은 적어도 1개의 O 고리 원자를 포함하고;

[0528] R^1은 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며;

[0529] R^2는 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이거나;

[0530] 또는 R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 원자와 함께, 3- 내지 4-원 카보사이클릭 고리를 형성하며;

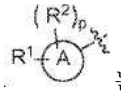
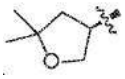
[0531] R^3은 -OH, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

[0532] X는 H, -OH, 할로겐, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$ 또는 C_1-C_6 알킬이며; 그리고

[0533] R^4는 H, C_1-C_6 알킬 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)이고; 그리고

[0534] p는 0 또는 1이며,

[0535] 각각의 알킬, 알크- 또는 카보사이클릭은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환되고,

[0536] R^3이 Cl일 때,  는  이 아니다.

[0537] **예시적인 실시형태 2.** 예시적인 실시형태 1에 있어서, A는 1개의 O 고리 원자를 포함하는 5-원 단환식 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0538] **예시적인 실시형태 3.** 예시적인 실시형태 1 또는 예시적인 실시형태 2에 있어서, A는 1개의 O 고리 원자를 포함하는 6-원 단환식 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0539] **예시적인 실시형태 4.** 예시적인 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, p는 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0540] **예시적인 실시형태 5.** 예시적인 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, p는 1이고; R^1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이며; R^2는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물,

수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0541] **예시적인 실시형태 6.** 예시적인 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, R^3은 할로겐이 아닌, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

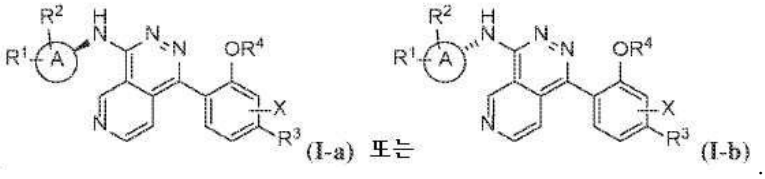
[0542] **예시적인 실시형태 7.** 예시적인 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^3은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0543] **예시적인 실시형태 8.** 예시적인 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, R^3은 Cl, 메틸, $-CF_3$, $-CHF_2$ 또는 $-OCHF_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

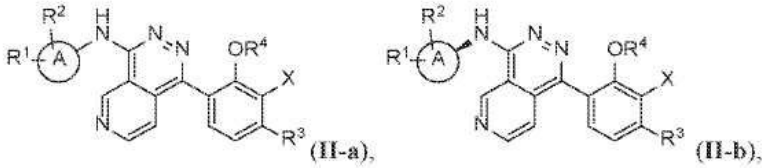
[0544] **예시적인 실시형태 9.** 예시적인 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^4는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

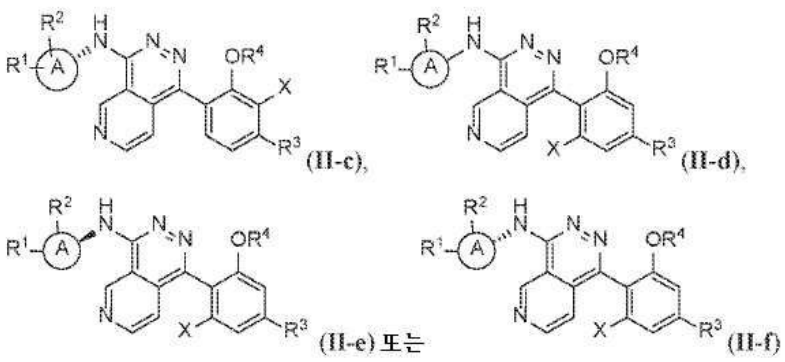
[0545] **예시적인 실시형태 10.** 예시적인 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, X는 H 또는 F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0546] **예시적인 실시형태 11.** 선행하는 예시적인 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

[0547] 
(I-a) 또는 (I-b)

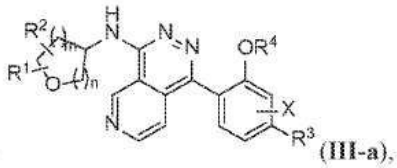
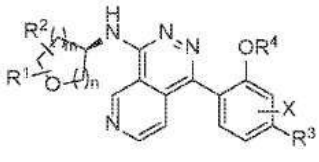
[0548] **예시적인 실시형태 12.** 선행하는 예시적인 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e) 또는 (II-f)의 화합물인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

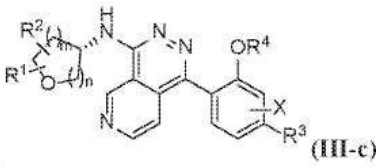
[0549] 
(II-a), (II-b),

[0550] 
(II-c), (II-d), (II-e) 또는 (II-f)

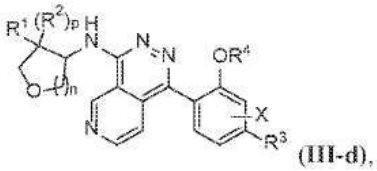
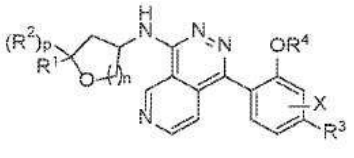
[0551] **예시적인 실시형태 13.** 선행하는 예시적인 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III-a),

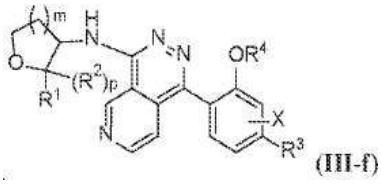
(III-b) 또는 (III-c)의 화합물인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

[0552]  (III-a),  (III-b) 또는

[0553]  (III-c), 식 중, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 1 내지 2의 정수이다.

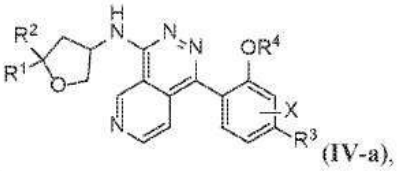
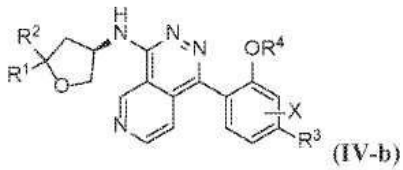
[0554] **예시적인 실시형태 14.** 선행하는 예시적인 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (III-d), (III-e) 또는 (III-f)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

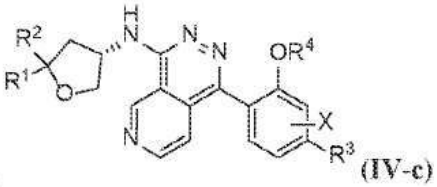
[0555]  (III-d),  (III-e) 또는

[0556]  (III-f)

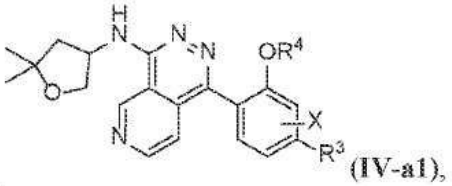
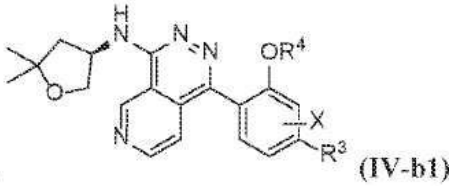
[0557] 식 중, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 1 내지 2의 정수이다.

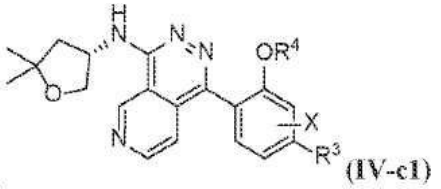
[0558] **예시적인 실시형태 15.** 선행하는 예시적인 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (IV-a), (IV-b) 또는 (IV-c)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

[0559]  (IV-a),  (IV-b) 또는

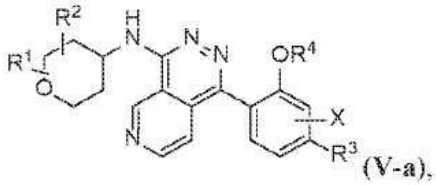
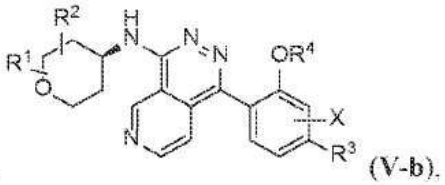
[0560]  (IV-c).

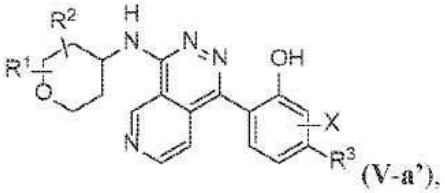
[0561] **예시적인 실시형태 16.** 선행하는 예시적인 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (IV-a1), (IV-b1) 또는 (IV-c1)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

[0562]  (IV-a1),  (IV-b1) 또는

[0563]  (IV-c1).

[0564] **예시적인 실시형태 17.** 예시적인 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식 **(V-a), (V-b), (V-c), (V-a'), (V-b')** 또는 **(V-c')**의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

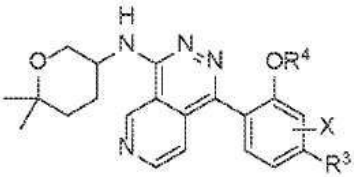
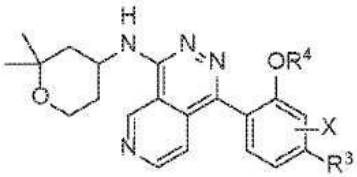
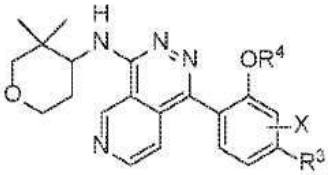
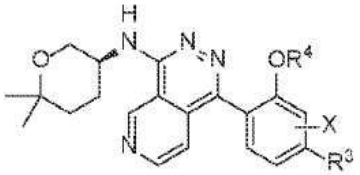
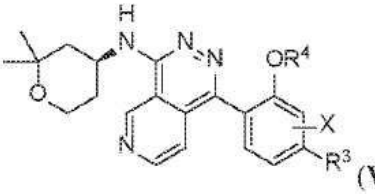
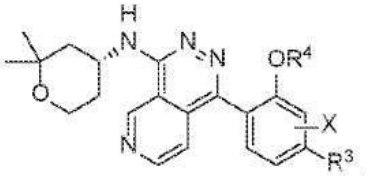
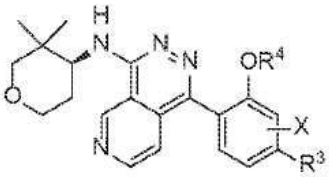
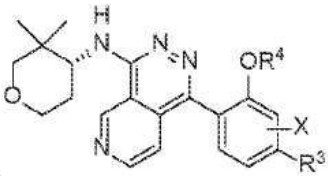
[0565]  (V-a),  (V-b),

 (V-c),  (V-a'),

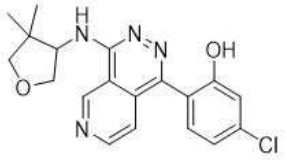
 (V-b') 또는  (V-c').

[0566]

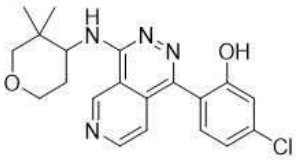
[0567] **예시적인 실시형태 18.** 예시적인 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 화학식 **(VI-a), (VI-b), (VI-c), (VI-d), (VI-e), (VI-f), (VI-g)** 또는 **(VI-h)**의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그:

[0568]  (VI-a),  (VI-b),  (VI-c),  (VI-d),  (VI-e),  (VI-f),  (VI-g) 또는  (VI-h) .

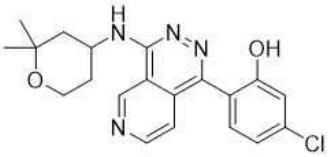
[0569] **예시적인 실시형태 19.** 예시적인 실시형태 1에 있어서 하기 화학식의 화합물:

1A 

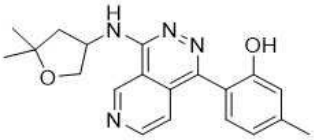
5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3A 

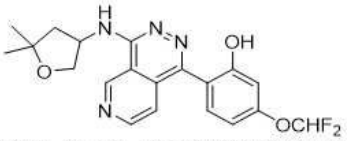
5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4A 

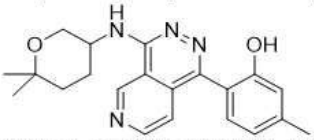
5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

5A 

2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

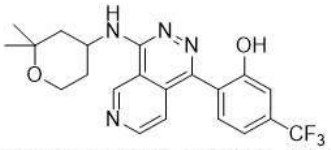
9A 

5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

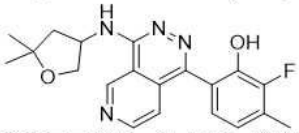
10A 

2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

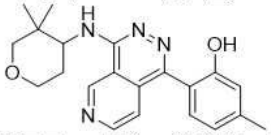
[0570]

11A 

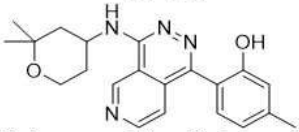
2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

12A 

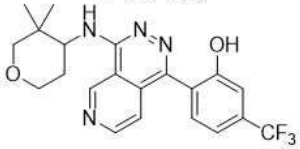
6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀;

13A 

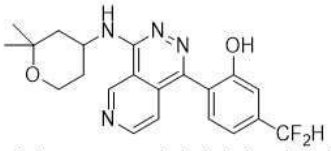
2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

14A 

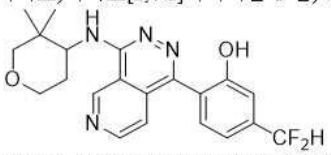
2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

15A 

2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

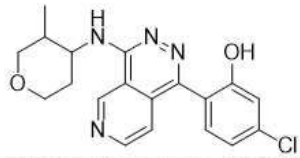
16A 

5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

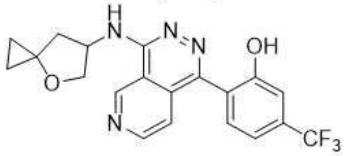
17A 

5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

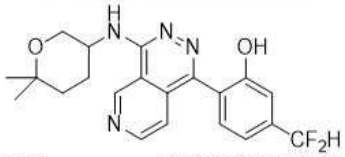
[0571]

18B 

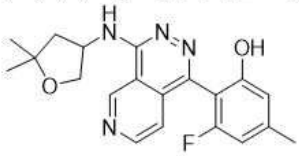
5-클로로-2-(4-((3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

19A 

2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

20A 

5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

21A 

2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀;

22A 

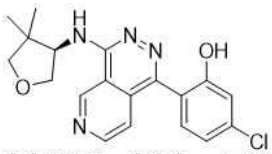
2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

[0572]

[0573] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

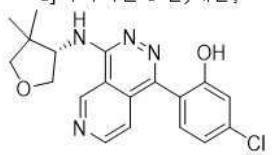
[0574] **예시적인 실시형태 20.** 예시적인 실시형태 1에 있어서 하기 화학식의 화합물:

1*



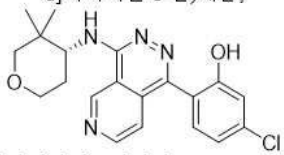
(R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

1B*



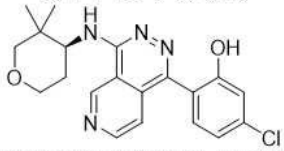
(S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3B*



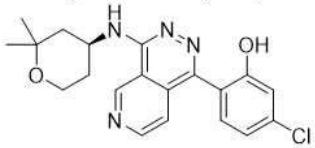
(R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3*



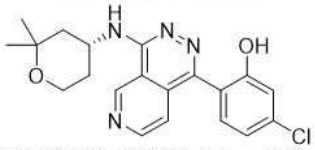
(S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4*



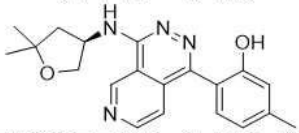
(S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4B*



(R)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

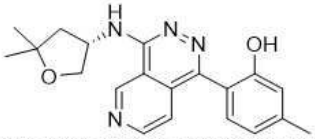
5



(R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

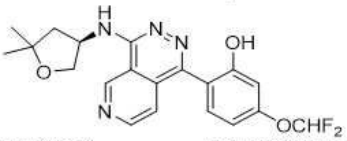
[0575]

5B



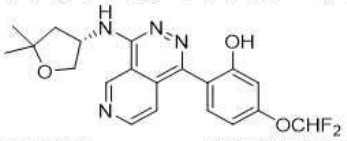
(S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

9B*



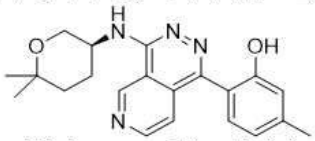
(R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

9*



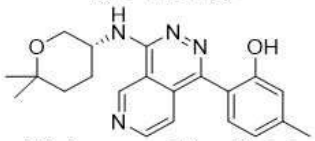
(S)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

10*



(S)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

10B*



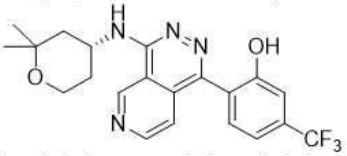
(R)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

11*



(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

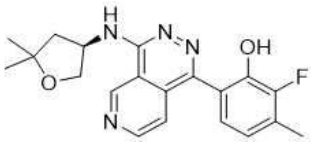
11B*



(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

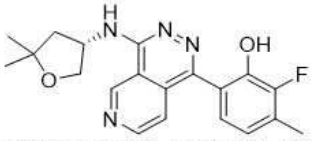
[0576]

12*



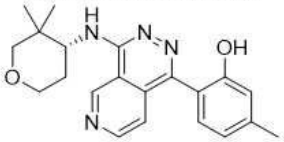
(R)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀;

12B*



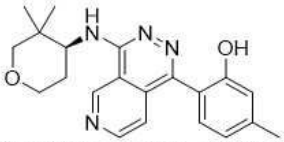
(S)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀;

13B*



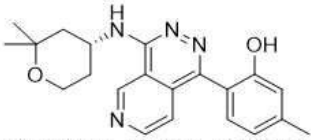
(R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

13*



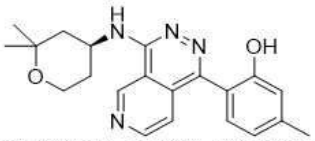
(S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

14B*



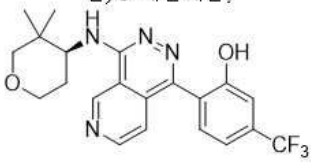
(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

14*



(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

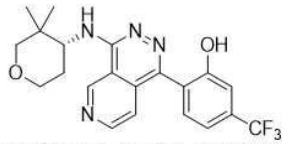
15*



(S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

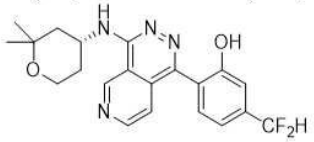
[0577]

15B*



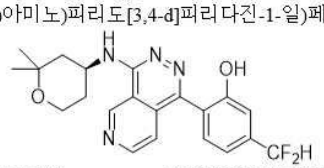
(R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

16B*



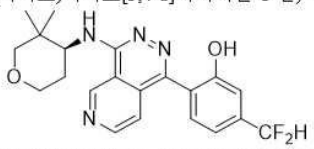
(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

16*



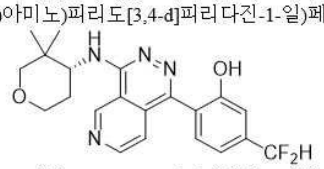
(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

17*



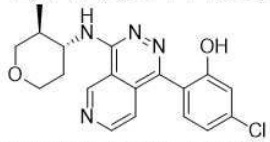
(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

17B*



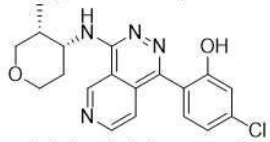
(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18A*



5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

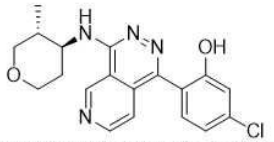
18*



5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

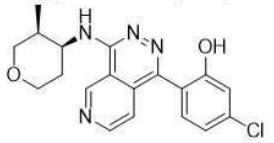
[0578]

18C*



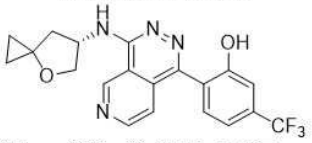
5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

18D*



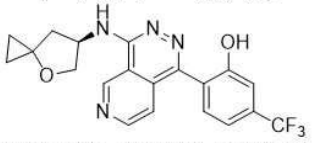
5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

19B*



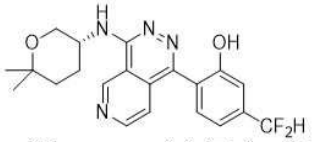
(S)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

19*



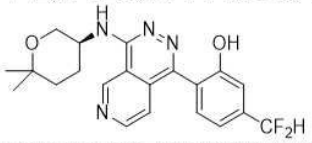
(R)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

20B*



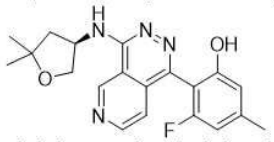
(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

20*



(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

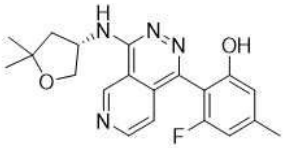
21*



2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀;

[0579]

21B*



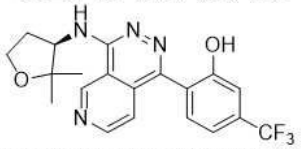
2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀;

22B*



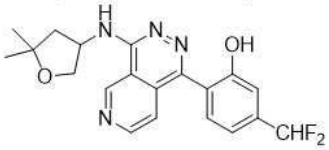
(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

22*



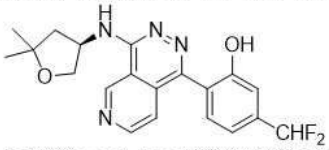
(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

23A



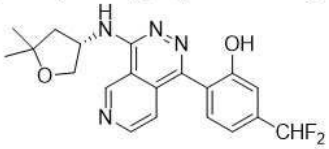
5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

23*



(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

23B*



(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀

[0580]

[0581] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

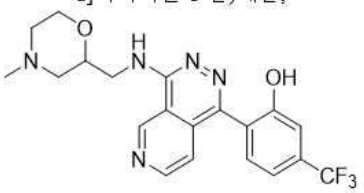
[0582] **예시적인 실시형태 21.** 하기 화학식의 화합물:

2



5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

6A



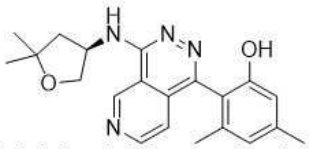
2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

[0583]

[0584] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

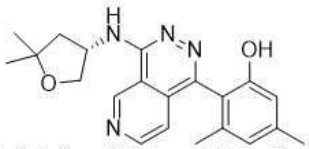
[0585] **예시적인 실시형태 22.** 예시적인 실시형태 1에 있어서 하기 화학식의 화합물:

24*



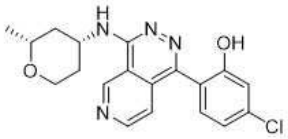
2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀;

24B*



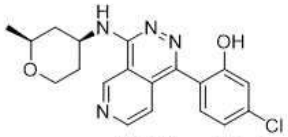
2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀;

25A*



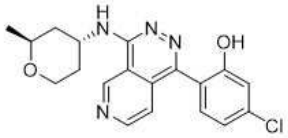
5-클로로-2-(4-(((2R,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

25B*



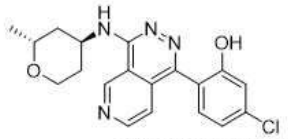
5-클로로-2-(4-(((2S,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

25C*



5-클로로-2-(4-(((2S,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

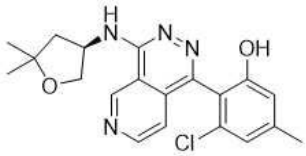
25D*



5-클로로-2-(4-(((2R,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

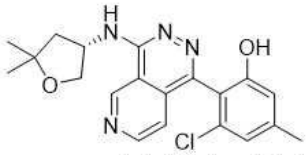
[0586]

26*



3-클로로-2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

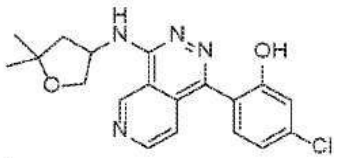
26B*



3-클로로-2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀;

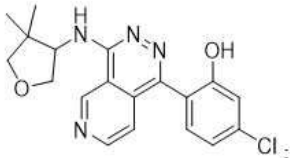
[0587]

[0588] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물.

[0589] **예시적인 실시형태 23.** 예시적인 실시형태 1에 있어서, 상기 화합물은 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그가 아닌, 화합물.

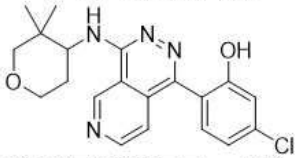
[0590] **예시적인 실시형태 24.** 예시적인 실시형태 1에 있어서, 상기 화합물은:

1A



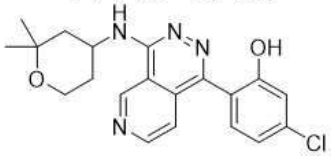
5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

3A



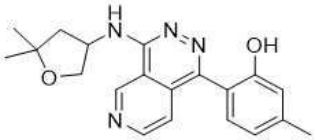
5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

4A



5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀; 또는

5A



2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀,

[0591]

[0592] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 동위원소 표지된 화합물이 아닌, 화합물.

[0593] **예시적인 실시형태 25.** 예시적인 실시형태 1 내지 21, 23 및 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 Kpu,u가 0.3 초과인, 화합물.

[0594] **예시적인 실시형태 26.** 예시적인 실시형태 1 내지 21, 23 또는 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 Kpu,u가 0.3 내지 약 10 초과인, 화합물.

[0595] **예시적인 실시형태 27.** 약제학적 조성물로서, 예시적인 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0596] **예시적인 실시형태 28.** NLRP3을 조절하는 방법으로서, 예시적인 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 예시적인 실시형태 27의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0597] **예시적인 실시형태 29.** 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 예시적인 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 또는 예시적인 실시형태 27의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0598] **예시적인 실시형태 30.** 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 예시적인 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그, 또는 예시적인 실시형태 27의 약제학적 조성물.

[0599] **예시적인 실시형태 31.** 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 예시적인 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그의 용도.

[0600] **예시적인 실시형태 32.** 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, 예시적인 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그의 용도.

[0601] **예시적인 실시형태 33.** 예시적인 실시형태 29 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 장애는 NLRP3-관련 질환 또는 장애인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0602] **예시적인 실시형태 34.** 예시적인 실시형태 28 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0603] **예시적인 실시형태 35.** 예시적인 실시형태 28 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 장애는 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0604] **예시적인 실시형태 36.** 예시적인 실시형태 35에 있어서, 중추신경계의 질환 또는 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 외상성 뇌손상, 척수손상, 근위축성 축삭경화증 또는 다발성 경화증인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0605] **예시적인 실시형태 37.** 예시적인 실시형태 35에 있어서, 상기 신장 질환은 급성 신장 질환, 만성 신장 질환 또는 희귀 신장 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0606] **예시적인 실시형태 38.** 예시적인 실시형태 35에 있어서, 상기 피부 질환은 건선, 화농성 한선염(HS) 또는 아토피 피부염인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0607] **예시적인 실시형태 39.** 예시적인 실시형태 35에 있어서, 류마티스 질환은 피부근염, 스틸병 또는 소아 특발성 관절염인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0608] **예시적인 실시형태 40.** 예시적인 실시형태 35에 있어서, NLRP3-관련 질환은 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0609] **예시적인 실시형태 41.** 예시적인 실시형태 40에 있어서, NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 NLRP3-관련 질환은 크라이오피린-연관 자가염증 증후군인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0610] **예시적인 실시형태 42.** 예시적인 실시형태 35에 있어서, 크라이오피린-연관 자가염증 증후군은 가족성 한랭 자

가염증 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다발계 염증성 질환인, 방법, 화합물 또는 용도.

[0611] **예시적인 실시형태 43.** 하기로부터 선택된 화합물:

[0612] (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0613] 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0614] (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0615] (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0616] (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀; 및

[0617] (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀;

[0618] 및 앞서 언급한 것 중 어느 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 프로드러그.

[0619] **예시적인 실시형태 44.** 예시적인 실시형태 43에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0620] **예시적인 실시형태 45.** 예시적인 실시형태 43에 있어서, 상기 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0621] **예시적인 실시형태 46.** 예시적인 실시형태 43에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0622] **예시적인 실시형태 47.** 예시적인 실시형태 43에 있어서, 상기 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0623] **예시적인 실시형태 48.** 예시적인 실시형태 43에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0624] **예시적인 실시형태 49.** 예시적인 실시형태 43에 있어서, 상기 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그.

[0625] **예시적인 실시형태 50.** 예시적인 실시형태 43의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0626] **예시적인 실시형태 51.** 예시적인 실시형태 44의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0627] **예시적인 실시형태 52.** 예시적인 실시형태 45의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0628] **예시적인 실시형태 53.** 예시적인 실시형태 46의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0629] **예시적인 실시형태 54.** 예시적인 실시형태 47의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포

접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0630] **예시적인 실시형태 55.** 예시적인 실시형태 48의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0631] **예시적인 실시형태 56.** 예시적인 실시형태 49의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0632] **예시적인 실시형태 57.** NLRP3-관련 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 치료적 유효량의 예시적인 실시형태 43의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0633] **예시적인 실시형태 58.** 예시적인 실시형태 57에 있어서, NLRP3-관련 질환 또는 장애는 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환인, 방법.

[0634] **예시적인 실시형태 59.** 예시적인 실시형태 58에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0635] **예시적인 실시형태 60.** 예시적인 실시형태 58에 있어서, 상기 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0636] **예시적인 실시형태 61.** 예시적인 실시형태 58에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0637] **예시적인 실시형태 62.** 예시적인 실시형태 58에 있어서, 상기 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0638] **예시적인 실시형태 63.** 예시적인 실시형태 58에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0639] **예시적인 실시형태 64.** 예시적인 실시형태 58에 있어서, 상기 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0640] **예시적인 실시형태 65.** 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성경화증, 난치성 뇌전증, 뇌졸중, ALS, 두통/통증 및 외상성 뇌손상으로부터 선택된 NLRP3-관련 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 상기 방법은 적어도 1종의 치료적 유효량의 예시적인 실시형태 43의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0641] **예시적인 실시형태 66.** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0642] **예시적인 실시형태 67.** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 상기 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0643] **예시적인 실시형태 68.** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0644] **예시적인 실시형태 69.** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 상기 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0645] **예시적인 실시형태 70.** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0646] **예시적인 실시형태 71.** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 상기 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소 표지된 화합물 또는 프로드러그인, 방법.

[0647] **예시적인 실시형태 72.** 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성경화증, 난치성 뇌전증, 뇌졸중, ALS, 두통/통증 및 외상성 뇌손상으로부터 선택된 NLRP3-관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 1종의 치료적 유효량의 예시적인 실시형태 50의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0648] **예시적인 실시형태 A1.** 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

[0649] (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0650] 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0651] (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0652] (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀;

[0653] (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀; 및

[0654] (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀.

[0655] **예시적인 실시형태 A2.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물.

[0656] **예시적인 실시형태 A3.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, 상기 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물.

[0657] **예시적인 실시형태 A4.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물.

[0658] **예시적인 실시형태 A5.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, 상기 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 화합물.

[0659] **예시적인 실시형태 A6.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀인, 화합물.

[0660] **예시적인 실시형태 A7.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, 상기 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀인, 화합물.

[0661] **예시적인 실시형태 A8.** 예시적인 실시형태 A1의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0662] **예시적인 실시형태 A9.** 예시적인 실시형태 A2의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0663] **예시적인 실시형태 A10.** 예시적인 실시형태 A3의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제

학적 조성물.

[0664] **예시적인 실시형태 A11.** 예시적인 실시형태 A4의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0665] **예시적인 실시형태 A12.** 예시적인 실시형태 A5의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0666] **예시적인 실시형태 A13.** 예시적인 실시형태 A6의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0667] **예시적인 실시형태 A14.** 예시적인 실시형태 A7의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0668] **예시적인 실시형태 A15.** NLRP3-관련 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 적어도 1종의 치료적 유효량의 실시형태 A1의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0669] **예시적인 실시형태 A16.** 예시적인 실시형태 A1에 있어서, NLRP3-관련 질환 또는 장애는 NLRP3에서 생식계열 또는 체세포 비침묵 돌연변이를 지니는 것으로 결정된 대상체에서의 염증, 자가-면역 질환, 암, 감염, 중추 신경계의 질환 또는 장애, 대사성 질환, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 간 질환, 안질환, 피부 질환, 림프 질환, 류마티스 질환, 정신병, 이식편대숙주질환, 이질통증 또는 NLRP3-관련 질환인, 방법.

[0670] **예시적인 실시형태 A17.** 예시적인 실시형태 A16에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0671] **예시적인 실시형태 A18.** 예시적인 실시형태 A16에 있어서, 상기 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0672] **예시적인 실시형태 A19.** 예시적인 실시형태 A16에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0673] **예시적인 실시형태 A20.** 예시적인 실시형태 A16에 있어서, 상기 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0674] **예시적인 실시형태 A21.** 예시적인 실시형태 A16에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀인, 방법.

[0675] **예시적인 실시형태 A22.** 예시적인 실시형태 A16에 있어서, 상기 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀인, 방법.

[0676] **예시적인 실시형태 A23.** 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성경화증, 난치성 뇌전증, 뇌졸중, ALS, 두통/통증 및 외상성 뇌손상으로부터 선택된 NLRP3-관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 1종의 치료적 유효량의 예시적인 실시형태 A1의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0677] **예시적인 실시형태 A24.** 예시적인 실시형태 A23에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0678] **예시적인 실시형태 A25.** 예시적인 실시형태 A23에 있어서, 상기 화합물은 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0679] **예시적인 실시형태 A26.** 예시적인 실시형태 A23에 있어서, 상기 화합물은 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0680] **예시적인 실시형태 A27.** 예시적인 실시형태 A23에 있어서, 상기 화합물은 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀인, 방법.

[0681] **예시적인 실시형태 A28.** 예시적인 실시형태 A23에 있어서, 상기 화합물은 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀인, 방법.

[0682] **예시적인 실시형태 A29.** 예시적인 실시형태 A23에 있어서, 상기 화합물은 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀인, 방법.

[0683] **예시적인 실시형태 A30.** 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성경화증, 난치성 뇌전증, 뇌졸중, ALS, 두통/통증 및 외상성 뇌손상으로부터 선택된 NLRP3-관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 1종의 치료적 유효량의 예시적인 실시형태 A8의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0684] **실시예**

[0685] 예시적인 목적을 위해, 본 명세서에 기재된 중성(유리 염기) 화합물을 합성하고, 실시예에서 시험한다. 본 명세서에 개시된 중성 화합물은 당업계의 일상적인 기법을 이용해서 화합물의 상응하는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있다(예를 들어, 에스터의 카복실산염으로의 비누화에 의해, 또는 아마이드의 가수분해에 의해 상응하는 카복실산을 형성하고, 이어서, 카복실산을 카복실산 염으로 전환함)는 것이 이해된다.

[0686] 달리 언급되지 않는 한, 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 언급한 바와 같이 400㎒에서 그리고 300.3K에서 보고하였고; 화학적 이동(δ)을 백만분율(ppm)로 보고한다. 8, 16 또는 32 스캔으로 Bruker Avance 400 기기를 이용해서 스펙트럼을 기록하였다.

[0687] LC-MS 크로마토그램 및 스펙트럼을 Shimadzu LCMS-2020을 이용해서 기록하였다. 주입 용적은 0.7 내지 8.0㎕였고, 유속은 전형적으로 0.8 또는 1.2㎖/분이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 또는 증발 광산란(ELSD)뿐만 아니라 양이온 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000Da이었다. 용매는 트라이플루오로아세트산 또는 탄산암모늄과 같은 개질제(전형적으로 0.01 내지 0.04%)를 함유하는 물과 아세토나이트릴의 구배였다.

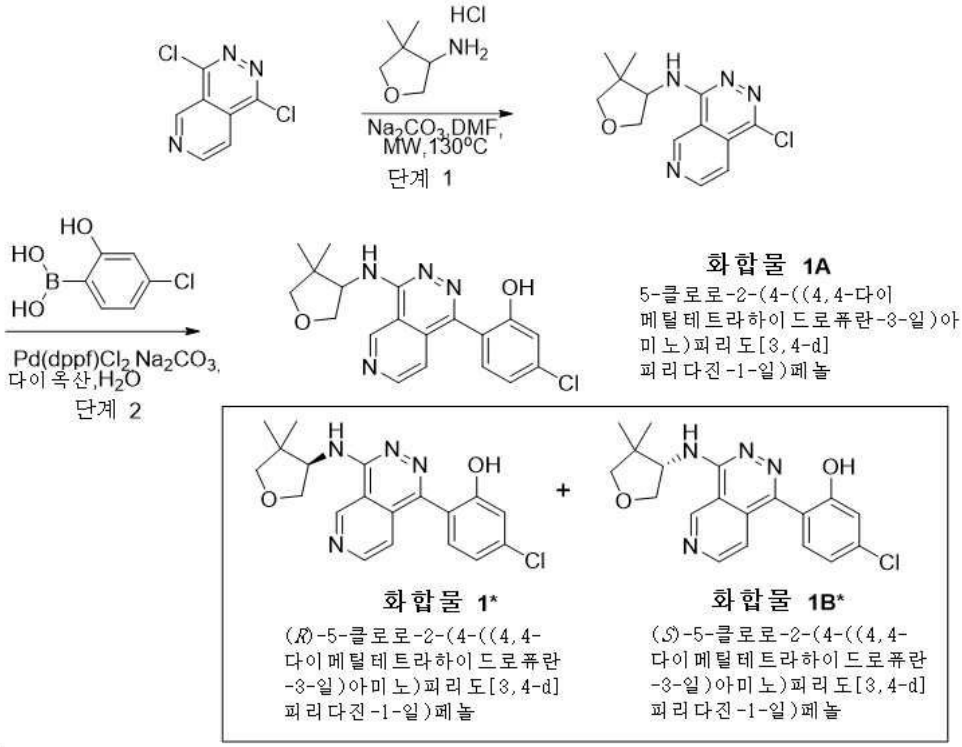
[0688] 약어:

DCM	다이클로로메탄
DMF	N,N-다이메틸폼아마이드
DMSO	다이메틸설폭사이드
dppf	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
ESI	전기분무 이온화
EtOAc 또는 EA	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FA	폼산
h	시간(들)
Hex	헥산
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	아이소프로판올
LCMS	액체 크로마토그래피 - 질량 분석법
MeCN 또는 ACN	아세토나이트릴
MeOH	메탄올
min	분(들)
mw	마이크로웨이브
m/z	질량/전하
PE	석유 에터
분취-HPLC	분취 고성능 액체 크로마토그래피
rt	실온
RT	체류 시간
THF	테트라하이드로퓨란
Y	수율

[0689]

[0690] **실시예 1. 5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 1A), (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 1*) 및**

(S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 1B*)



[0691]

[0692] 실시예 1은 프로토콜 A에 따른다.

[0693] *단계 1: 1-클로로-N-(4,4-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민 및 4-클로로-N-(4,4-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민의 합성.* 5㎖ 마이크로파관에 130℃에서 1,4-다이클로로피리도[3,4-d]피리다진(250mg, 1.25mmol, 1 당량), DMF(3㎖) 및 Na_2CO_3(423.91mg, 4mmol, 3.2 당량)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물에 40분 동안 130℃에서 마이크로파 방사선을 조사하였다. 반응이 완료된 후에, 잔사를 다음의 조건으로 역 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴(MeCN), 30분에 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254nm. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이는 1-클로로-N-(4,4-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민 및 4-클로로-N-(4,4-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민(150mg, 두 이성질체의 혼합물)을 황색 오일로서 생성하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.735 min, m/z=279$[M+1]^+$.

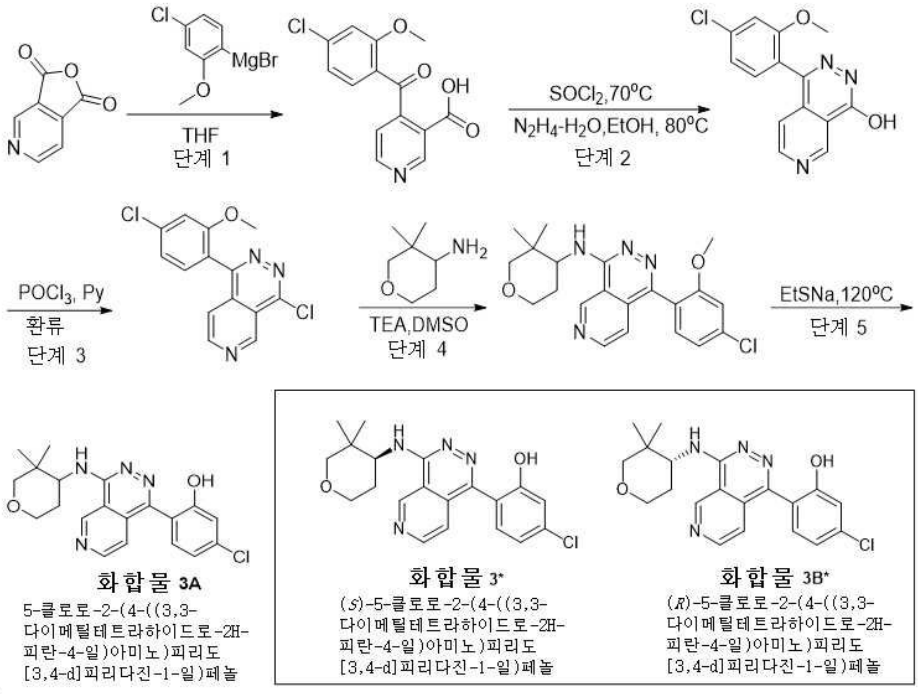
[0694] *단계 2: 5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 1A), (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 1*) 및 (S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 1B*).* 25㎖ 둥근 바닥 플라스크에 1-클로로-N-(4,4-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민 및 4-클로로-N-(4,4-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-1-아민(150mg, 0.53mmol, 1 당량), 4-클로로-2-하이드록시페닐보론산(120.59mg, 0.69mmol, 1.3 당량), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)(Pd(dppf)Cl_2)(78.75mg, 0.10mmol, 0.2 당량), Na_2CO_3(171.11mg, 1.61mmol, 3 당량), 다이옥산(6㎖) 및 H_2O(1.2㎖)의 혼합물을 80℃에서 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 취하였다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 다음의 조건으로 역 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴(MeCN), 30분에 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254 nm). 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 농축시켰고, 조질의 생성물을 다음의 조건으로 분취-HPLC에 의해 정제하였다(2#SHIMADZU(HPLC-01): 칼럼, XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼, 19*250㎜, 5㎛; 이동상, 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3) 및 아세토나이트릴(MeCN)(12분에 25% MeCN을 45%까지); 검출기, UV 254). 이는 5-클로로-2-(1-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-4-일)페놀(3.2mg, 1.5% 수율)을 밝은 황색 조질 고체로서

생성하고, 5-클로로-2-(4-{[-4,4-다이메틸옥솔란-3-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 1A**)(32 mg, 15% 수율)을 밝은 황색 조질 고체로서 생성하였다. 이어서, 20mg의 5-클로로-2-(4-{[-4,4-다이메틸옥솔란-3-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 1A**)을 다음의 조건을 사용하여 카이랄 분리시켜(칼럼, Chiral ART 셀룰로스-SA, 4.6*50mm, 3um; 이동상, 메틸 tert-뷰틸 에터(MtBE)(0.2% 폼산(FA)) 및 아이소프로필:다이클로로메탄(IPA:DCM) = 1:1(4분에 50% IPA:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254) 5-클로로-2-(4-{[(3R)-4,4-다이메틸옥솔란-3-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(본 명세서에서 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도 지칭됨)(**화합물 1***)(RT = 1.12분, 5.4mg, 2.69% 수율)을 밝은 황색 고체로서, 5-클로로-2-(4-{[(3S)-4,4-다이메틸옥솔란-3-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(본 명세서에서 (S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도 지칭됨)(**화합물 1B***)(RT = 2.12분, 6.0mg, 3% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0695] *(R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀.* ***(화합물 1*)*** LCMS: (ES, m/z): RT=0.605 min, m/z=371.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d4) δ 9.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[0696] *(S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀.* ***(화합물 1B*)*** LCMS: (ES, m/z): RT=0.605 min, m/z=371.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d4) δ 9.81 - 9.74 (m, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 1H),4.00 - 3.87 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[0697] **실시예 2. 5-클로로-2-(4-{[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀)(화합물 3A), (S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 3*) 및 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 3B*)**



[0698]

[0699] 실시예 2는 프로토콜 B에 따른다.

[0700] *단계 1: (1S,2S)-2-((1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-일)아미노)사이클로펜탄-1-올의 합성* 퓨로[3,4-c]피리딘-1,3-다이온(30.0g, 201.20mmol, 1 당량) 및 테트라하이드로퓨란(300mℓ)을 첨가하였다. 브로모(4-클로로-2-메톡시페닐)마그네슘(테트라하이드로퓨란(THF) 중 0.5M)(241mℓ, 120mmol, 0.6 당량)의 교반 용액에

-78℃에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 0℃에서 물(150㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물(3×50㎖)로 세척하였다). 이는 4-(4-클로로-2-메톡시벤조일)피리딘-3-카복실산(20g, 34.1% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 생성하였다. LCMS (ES, m/z): RT=0.662분, m/z=292.0[M+1]$^+$.

[0701] *단계 2: 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올의 합성* 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로-2-메톡시벤조일)피리딘-3-카복실산(5g, 17.1mmol, 1 당량) 및 $SOCl_2$(50㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후에, 얻어진 혼합물 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(DCM)(50㎖) 중에 용해시키고, $NH_2NH_2.H_2O$(3.43g, 68.6mmol, 4 당량), 메탄올(MeOH)(50㎖)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 70℃에서 오일욕에서 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조질의 생성물(4g, 90% 순도)을 다음의 조건으로 분취-HPLC에 의해 정제하였다(2#SHIMADZU(HPLC-01)): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250㎜, 10㎛; 이동상, 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3) 및 아세토나이트릴(MeCN)(17분에 39% MeCN 유지); 검출기, UV 254/220㎚. 이는 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올(2.0g, 40.6% 수율)을 회백색 고체로서 생성하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.723분, m/z=288.0 [M +H]$^+$. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).

[0702] *단계 3: 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진의 합성.* 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올(2.5g, 8.69mmol, 1 당량) 및 $POCl_3$(40㎖) 및 피리딘(4㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 0℃에서 500㎖의 중탄산나트륨(aq.) 및 500㎖의 EtOAc로 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 이는 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진(1.5g, 56.4% 수율)을 갈색 고체로서 생성하였다. LCMS (ES, m/z): RT=0.845분, m/z=306.0[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 9.84 - 9.68 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).

[0703] *단계 4: 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-(3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민의 합성.* 40㎖ 바이알에 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진(200㎎, 0.65mmol, 1 당량) 및 3,3-다이메틸옥산-4-아민(101.28㎎, 7.84mmol, 1.2 당량), 트라이에틸아민(TEA)(198.32㎎, 1.96mmol, 3 당량), 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)(5㎖)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 사용하였다. LCMS:(ES, m/z): RT=0.684 min, m/z=399[M+1]$^+$.

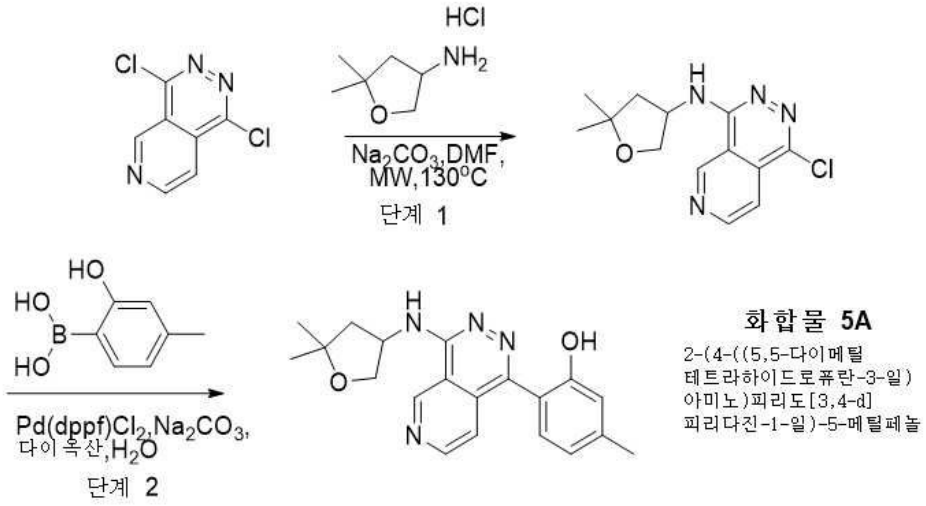
[0704] *단계 5: 5-클로로-2-(4-{[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀)(화합물 3A), (S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 3*), 및 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 3B*)의 합성.* 20 바이알에 단계 4로부터의 반응 혼합물, (에틸설판일)소듐(1054.30㎎, 12.53mmol, 25 당량), 및 DMSO(8㎖)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 MeCN(3×5㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 겔; 이동상, 수 중 MeCN(10mmol/ℓ NH_4HCO_3), 30분에 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254 ㎚)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 회백색 고체로서 얻었다. 생성물(90㎎, 98.2% 순도)을 다음의 조건(분취-HPLC-064: 칼럼, CHIRALPAK IG, 2*25㎝, 5um; 이동상, Hex 및 MeOH:DCM=1:1-(23분에 50% MeOH:DCM=1:1로 유지); 검출기, UV 254㎚)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여, 5-클로로-2-(4-{[(4R)-3,3-다이메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(본 명세서에서 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도 지칭됨)(**화합물 3B***)(RT = 1.50 min, 27.8㎎, 14.3% 수율)을 회백색 고체로서, 5-클로로-2-(4-{[(4S)-3,3-다이메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(본 명세서에서 (S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도

지칭됨)(**화합물 3***)(RT = 3.28 min, 24.4mg, 12.5% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0705] *5-클로로-2-(4-{[(4R)-3,3-다이메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 3B***). LCMS:(ES, m/z): RT=0.553 min, m/z=385.2 [M+1]+. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0706] *5-클로로-2-(4-{[(4S)-3,3-다이메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 3***)* LCMS:(ES, m/z): RT=0.671 min, m/z=385.2 [M+1]+. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.01 - 1.92 (m, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.73 - 7.65 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0707] **실시예 3. 2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 5A), (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 5) 및 (S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 5B)**



[0708]

[0709] 실시예 3은 프로토콜 A에 따른다.

[0710] 8㎖ 밀봉관에 1-클로로-N-(5,5-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(120mg, 0.430mmol, 1 당량), 5-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(201mg, 0.860mmol, 2 당량), Pd(dppf)Cl_2(94.5 mg, 0.130mmol, 0.300 당량), 다이옥산(2㎖) 및 H_2O(0.4㎖)를 80℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였고, 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시켜 조질의 생성물(140

mg)을 제공하였고, 분취-HPLC(칼럼: Xselect CSH C18 OBD 칼럼 30*150mm 5 m, n; 이동상 A: 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유량: 60 mℓ/분; 구배: 11분에 34% B 내지 34% B, 34% B; 파장: 254nm; RT1(min): 10.2)에 의해 정제하여 화합물 5A 및 5B(65mg)의 혼합물을 제공하였고, 이를 분취-카이랄-HPLC(칼럼: CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25cm, 5 m; 이동상 A: 헥산(Hex) HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1, HPLC; 유량: 20mℓ/min; 구배: 15분에 20% B 내지 20% B; 파장: 220/254 nm)에 의해 정제하여 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(**화합물 5**)(28.4mg, 18.8% 수율)(RT(min): 9.63) 및 (S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(**화합물 5B**)(23.7mg, 15.7% 수율)(RT(min): 13.52)을 제공하였다. 절대 입체화학을 X-선 결정학에 의해 결정하였다.

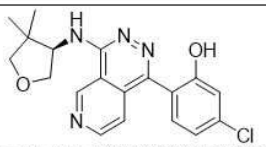
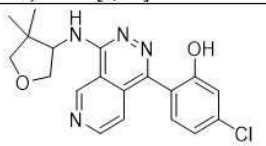
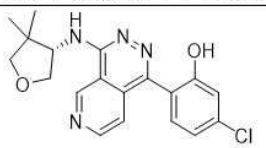
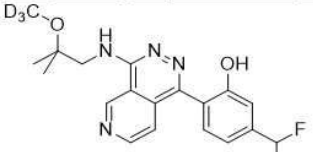
[0711] *(R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(**화합물 5**).* LCMS (ES, m/z): RT=1.23 min, m/z=351.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400㎒, 메탄올-d_4) δ 9.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, *J* = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.92 (m, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (m, *J* = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[0712] *(S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(**화합물 5B**)* LCMS (ES, m/z): RT=1.23 min, m/z=351.1[M+H]$^+$. ^1H NMR (400㎒, 메탄올-d_4) δ 9.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, *J* = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (m, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 2.45 (m, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

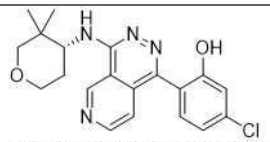
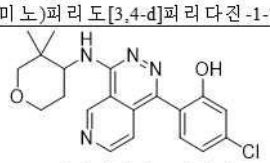
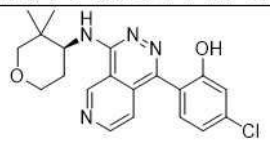
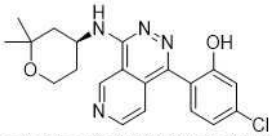
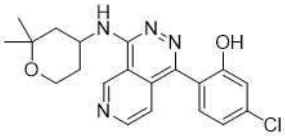
[0713] 표 A는 본 개시내용의 화합물을 제조한 프로토콜을 나타내고, 표 B는 NMR 데이터를 제공한다.

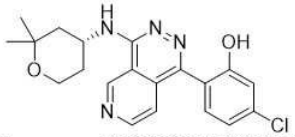
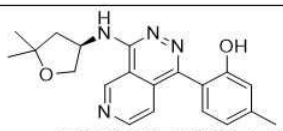
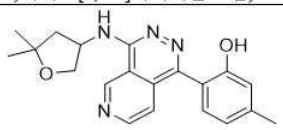
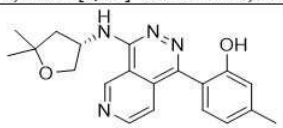
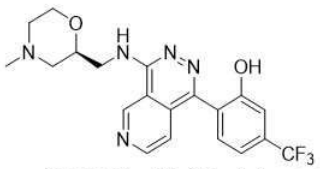
[0714] [표 A]

[0715]

화합물 #	구조	MS (ESI; m/z; M+H)	프로토콜
1*	 (R)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	371.1	프로토콜 A (실시예 1)
1A*	 5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	371.1	프로토콜 A (실시예 1)
1B*	 (S)-5-클로로-2-(4-((4,4-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	371.1	프로토콜 A (실시예 1)
2	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2-(메톡시-d3)-2-메틸프로필)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	378.2	프로토콜 A

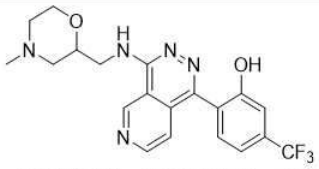
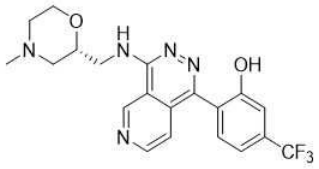
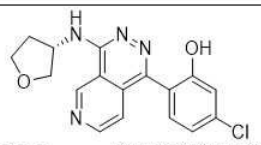
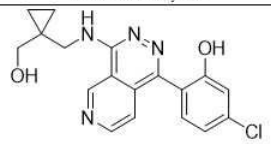
[0716]

화합물 #	구조	MS (ESI; m/z; M+H)	프로토콜
3B*	 (R)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	385.2	프로토콜 B (실시예 2)
3A	 5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	385.2	프로토콜 B (실시예 2)
3*	 (S)-5-클로로-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	385.2	프로토콜 B (실시예 2)
4*	 (S)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	385.1	프로토콜 B 화합물 4*: 칼럼, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상: 헥산 및 MeOH:DCM=1:1(17 분에 25% MeOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254. RT=2.45 min
4A	 5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	385.1	프로토콜 B 단계 4 아민 (i) 시약으로서 2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 프로토콜 B 및 실시예 2 에 따라 화합물 4*, 4A 및 4B*를 합성하였다.

화합물 #	구조	MS (ESI; m/z; M+H)	프로토콜
4B*	 (R)-5-클로로-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	385.1	프로토콜 B 화합물 4B*: 칼럼, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex- 및 MeOH:DCM=1:1-(17 분에 25% MeOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254. RT =3.12 min
5	 (R)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	351.1	프로토콜 A (실시예 3)
5A	 2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	351.1	프로토콜 A (실시예 3)
5B	 (S)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	351.1	프로토콜 A (실시예 3)
6*	 (S)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	420.2	프로토콜 A 화합물 6*: 칼럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(Hex) (0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH: DCM=1:1; 유량: 20 mL/분; 구배: 8 분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254 nm RT(min): 5.27

[0717]

[0718]

화합물 #	구조	MS (ESI; m/z; M+H)	프로토콜
6A	 2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	420.2	프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 (4-메틸몰폴린-2-일)메탄아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1에 따라 화합물 6*, 6A 및 6B*를 합성하였다.
6B*	 (R)-2-(4-(((4-메틸몰폴린-2-일)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	420.2	프로토콜 A 화합물 6B*: 칼럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(0.5% 2M NH_3-MeOH), 이동상 B: EtOH: DCM=1:1; 유량: 20 mL/분; 구배: 8 분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254 nm; RT(min): 7.30
7*	 (S)-5-클로로-2-(4-((테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 **비교예 1** USSN17/528,928	343.1	프로토콜 A
8	 5-클로로-2-(4-(((1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메틸)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 **비교예 2** USSN17/528,928	357.0	프로토콜 A

[0719] [표 B]

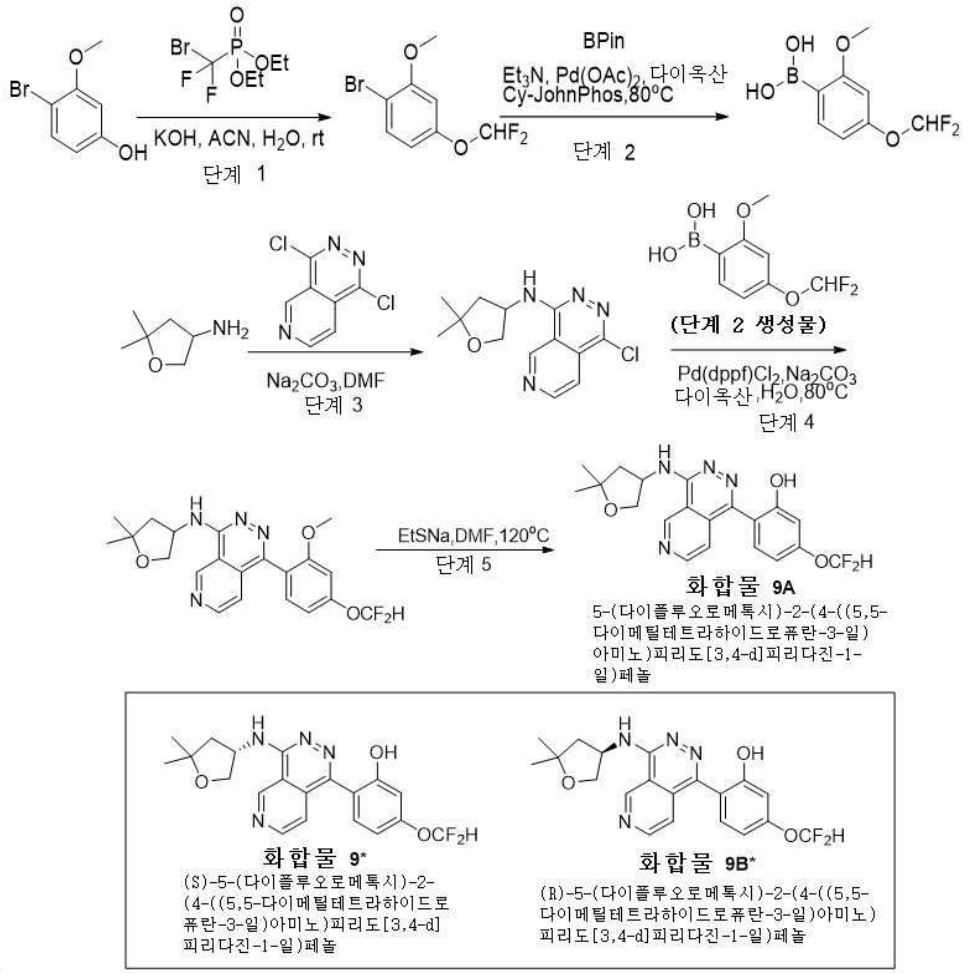
^{1}H NMR 표	
화합물 #	**^{1}H NMR**
1*	1H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.10 – 4.98 (m, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).
1B*	^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.81 – 9.74 (m, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.13 – 4.98 (m, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 1H),4.00 – 3.87 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).
2*	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.26 – 6.90 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H).
3B*	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).
3*	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.17 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.01 – 1.92 (m, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.73 – 7.65 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).
4*	^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.23 –2.10 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
4B*	^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
5	^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, *J* = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.92 (m, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (m, *J* = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).
5B	^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (m, *J* = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.07 – 4.97 (m, 1H), 4.41 (m, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (m, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 2.45 (m, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (m, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).
6*	^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 9.66 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (td, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.04 (t, *J* = 10.9

[0720]

^{1}H NMR 표	
화합물 #	^{1}H NMR
	Hz, 1H).
6B*	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.66 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 3.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (td, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H).
7* 비교예 1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 1H).
8 비교예 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.86 – 0.63 (m, 4H).

[0721]

[0722] **실시예 4. 5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 9A), (S)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 9*) 및 (R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 9B*)**



[0723]

[0724] 실시예 4는 프로토콜 A에 따른다.

[0725] *단계 1. 1-브로모-4-(다이플루오로메톡시)-2-메톡시벤젠의 합성.* 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-3-메톡시페놀(5g, 24.62mmol, 1 당량), 아세토나이트릴(MeCN)(10㎖), 다이에틸 브로모다이플루오로메틸포스포네이트(13.15g, 49.25mmol, 2 당량) 및 KOH(2.76g, 49.25mmol, 2 당량), H_2O (10㎖)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼

합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 기체 크로마토그래피/질량 분석법(GCMS)에 의해 모니터링하였다. 0℃에서 물(10㎖)에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1×10㎖)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(PE/EA)(4:1)로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물(3.9g, 61.3% 수율)을 제공하였다. LCMS, ESI: RT= 1.35 min, m/z =253$[M+H]^+$.

[0726] *단계 2. (4-(다이플루오로메톡시)-2-메톡시페닐)보론산의 합성.* 다이옥산(25㎖) 중 1-브로모-4-(다이플루오로메톡시)-2-메톡시벤젠(2200㎎, 8.69㎜ol, 1 당량)의 교반 용액에 트라이에틸아민(2639.37㎎, 26.08㎜ol, 3 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(5563.40㎎, 43.47㎜ol, 5 당량)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반하였다. 위의 혼합물에 실온에서 다이옥산(2㎖) 중 $Pd(OAc)_2$(195.19㎎, 0.86㎜ol, 0.1 당량) 및 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, (2-바이페닐)다이사이클로헥실포스핀(Cy-JohnPhos)(609.44㎎, 1.73㎜ol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가 2시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 0℃에서 물(10㎖)에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1×20㎖)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 표제 화합물을 제공하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS, ESI: RT= 0.75 min, m/z =219$[M+H]^+$.

[0727] *단계 3. 1-클로로-N-(5,5-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민의 합성.* 20㎖ 밀봉관에 1,4-다이클로로피리도[3,4-d]피리다진(800㎎, 3.99㎜ol, 1 당량), 5,5-다이메틸옥솔란-3-아민(552.79㎎, 4.79㎜ol, 1.2 당량), Na_2CO_3(1270.94㎎, 11.99㎜ol, 3 당량) 및 다이메틸폼아마이드(10㎖)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물에 30분 동안 130℃에서 마이크로파 방사선을 조사하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응을 5회 반복하였다. 합한 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 EtOAc(3×20㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-HPLC(2#SHIMADZU(HPLC-01): 칼럼, XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼, 19*250㎜, 5㎛; 이동상, 물(50㎜ol/ℓ NH_4HCO_3) 및 아세토나이트릴(MeCN)(10분에 12% MeCN 내지 22%, 2분에 22%를 유지); 검출기, UV254㎚)에 의해 정제하여, 1-클로로-N-(5,5-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(2g, 32.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.73 min, m/z = 279.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 9.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.6, 0.9 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.78-3.74(m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

[0728] *단계 4. 1-(4-(다이플루오로메톡시)-2-메톡시페닐)-N-(5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민의 합성.* 다이옥산(12㎖) 및 물(2.4㎖) 중 1-클로로-N-(5,5-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(1400㎎, 5.02㎜ol, 1 당량) 및 4-(다이플루오로메톡시)-2-메톡시페닐보론산(3284.18㎎, 15.06㎜ol, 3 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3(1596.36㎎, 15.06㎜ol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(735.02㎎, 1㎜ol, 0.2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴(MeCN), 10분에 40% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 ㎚)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.20g, 57% 수율)을 제공하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.66 min, m/z = 417.1 $[M+H]^+$.

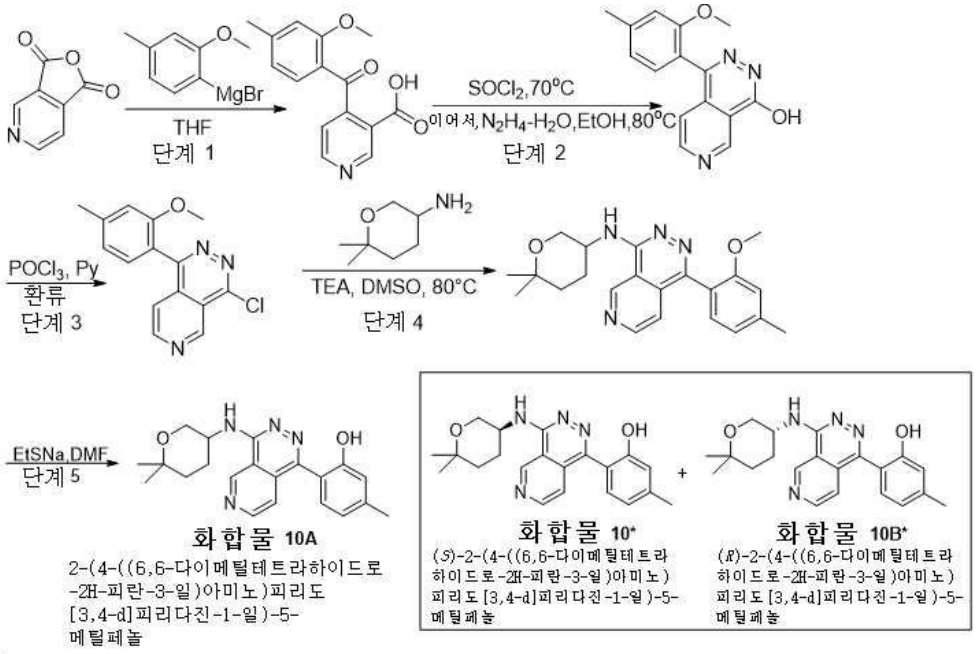
[0729] *단계 5. 5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀의 합성.* 다이메틸폼아마이드(10㎖) 중 1-(4-(다이플루오로메톡시)-2-메톡시페닐)-N-(5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(1100㎎, 2.64㎜ol, 1 당량)의 교반 용액에 (에틸설판일)소듐(666.53㎎, 7.92㎜ol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 MeOH(3×5㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-HPLC (칼럼: Xselect CSH C18 OBD 칼럼 30*150㎜ 5㎛, n; 이동상 A: 물(0.05% 트라이플루오로아세트산(TFA)), 이동상 B: MeCN; 유량: 60 ㎖/min; 구배: 10분에 18% B 내지 28% B, 28% B; 파장: 254㎚; RT(min): 8.4)에 의해 정제하여 표제 화합물(**화합물 9A**)(751.6㎎, 55.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0.67 min, m/z =403.1$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400㎒, 메탄올-d_4) δ 10.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 7.24 - 6.73 (m, 3H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). 이어서, 카이랄 HPLC를 통해 **화합물 9*** 및 **화합물 9B*** 를 단리시켰고, **화합물 5** 및 **화합물 5B** 입체화학적 배정으로부터의 외삽에 기반하여 입체화학을 부여하였다.

[0730] *(S)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 9***)의 단리.* 분취-Chiral-HPLC(칼럼: CHIRALPAK IF, 2*25cm, 5㎛; 이동상 A: 헥산(0.1% 트라이플루오로아세트산(TFA)), 이동상 B: EtOH: DCM=1:1; 유량: 20 mℓ/min; 구배: 11분에 60% B 내지 60% B; 파장: 220/254nm; RT(min): 6.39; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d4) δ 9.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 - 6.76 (m, 3H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 6.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); LCMS: 403.5[M+H]$^+$.

[0731] *(R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 9B***)의 단리.* 분취-Chiral-HPLC(칼럼: CHIRALPAK IF, 2*25cm, 5㎛; 이동상 A: 헥산(0.1% TFA), 이동상 B: EtOH: DCM=1:1; 유량: 20 mℓ/분; 구배: 11분에 60% B 내지 60% B; 파장: 220/254nm; RT(min): 9.83; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 10.03 - 9.98 (m, 1H), 9.14 - 9.13 (m, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 3H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); LCMS: 403.5[M+H]$^+$.

[0732] **실시예 5. 2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 10A), (S)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 10*) 및 (R)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 10B*)**



[0733]

[0734] 실시예 5는 프로토콜 B에 따른다.

[0735] *단계 1. 4-(2-메톡시-4-메틸벤조일)피리딘-3-카복실산의 합성.* 250mℓ 3-구 둥근 바닥 플라스크에 퓨로[3,4-c]피리딘-1,3-다이온(10g, 67.06mmol, 1 당량), THF(100mℓ) 및 브로모(2-메톡시-4-메틸페닐)마그네슘(9g, 40.24mmol, 0.6 당량)을 첨가하고, -78℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 실온에서 얼음/물(50mℓ)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×50mℓ)로 추출하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(6g, 33% 수율)을 제공하였다. LCMS:(ES, m/z): RT= 0.570 min, m/z=272 [M+1]$^+$.

[0736] *단계 2. 1-(2-메톡시-4-메틸페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올의 합성.* 250mℓ 둥근 바닥 플라스크에 4-(2-메톡

시-4-메틸벤조일)피리딘-3-카복실산(2g, 7.37mmol, 1 당량) 및 $SOCl_2$(20mℓ)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 70℃에서 교반하였고, 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후에, 얻어진 혼합물 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(50mℓ) 중에 용해시키고, 0°C에서 하이드라진 수화물(1.70g, 33.99mmol, 4.61 당량) 및 EtOH(10mℓ)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 70℃에서 오일욕에서 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조질의 생성물(2.0g, 80% 순도)을 분취-HPLC((분취-HPLC-059): 칼럼, CHIRAL ART 셀룰로스-SC, 2*25cm, 5um; 이동상, Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH) 및 MeOH:DCM=1:1(10분에 60% MeOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.30g, 66% 수율)을 제공하였다. LCMS:(ES, m/z): RT= 0.880 min, m/z=268[M+1]+. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (s, 1H), 9.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.5, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[0737] *단계 3. 4-(2-메톡시-4-메틸벤조일)피리딘-3-카복실산의 합성.* 250mℓ 둥근 바닥 플라스크에 1-(2-메톡시-4-메틸페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올(800mg, 2.99mmol, 1 당량), $POCl_3$(10mℓ) 및 피리딘(1mℓ)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 110℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 0℃에서 수성 $NaHCO_3$(500mℓ) 및 에틸 아세테이트(EtOAc)(500mℓ)의 첨가로 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O(1×500mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 이어서, 여과액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(300mg, 35.1% 수율)을 제공하였다. LCMS:(ES, m/z): RT= 0.837 min, m/z=286[M+1]+. 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

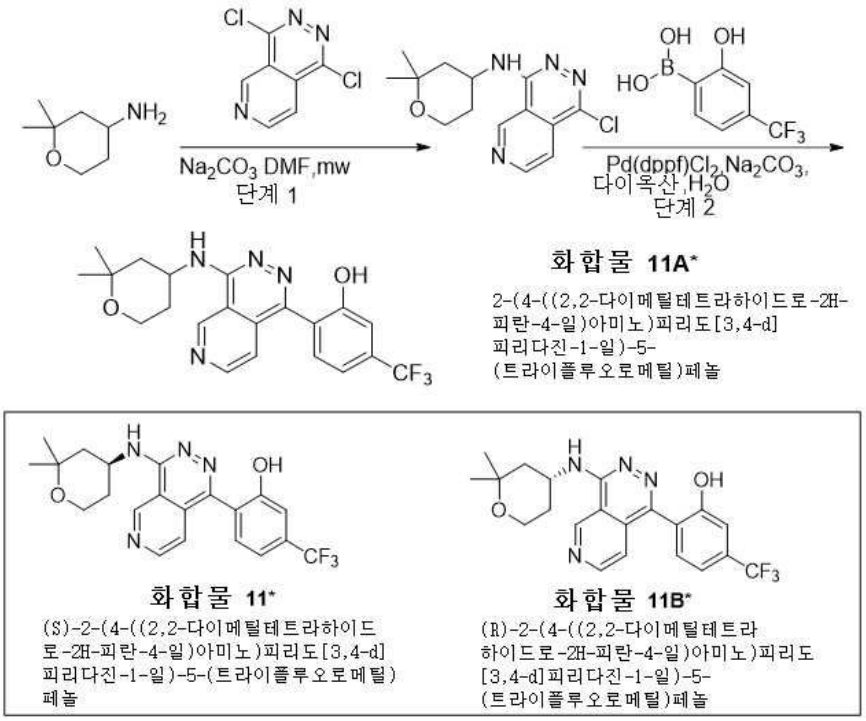
[0738] *단계 4. N-(6,6-다이메틸옥산-3-일)-1-(2-메톡시-4-메틸페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민의 합성.* DMSO(4.5 mℓ) 중 4-클로로-1-(2-메톡시-4-메틸페닐)피리도[3,4-d]피리다진(149.6mg, 0.525mmol, 1 당량)의 교반 용액에 6,6-다이메틸옥산-3-아민(81.39mg, 0.630mmol, 1.2 당량) 및 트라이에틸아민(TEA)(159.4mg, 1.58mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후에, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 역 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN(0.1% FA), 10분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물(180mg, 77.5% 수율)을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT= 0.663min, m/z = 378[M+H]+.

[0739] *단계 5. 2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 10A), (S)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 10*) 및 (R)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 10B*)의 합성.* DMF(1.5mℓ) 중 N-(6,6-다이메틸옥산-3-일)-1-(2-메톡시-4-메틸페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(50mg, 0.026mmol, 1 당량)의 교반 용액에 (에틸설판일)소듐(166.3mg, 1.98mmol, 15 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후에, 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 여과시키고 나서, 필터 케이크를 EtOAc(2×10mℓ)로 세척하였고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 분취-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5㎛; 이동상 A: 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3), 이동상 B: MeCN; 유량: 60 mℓ/min; 구배: 10분에 33% B 내지 43% B, 43% B; 파장: 254nm; RT1(min): 9.5)에 의해 정제하여 표제 화합물(**화합물 10A**)을 제공하였다. 이어서, 카이랄 HPLC를 통해 **화합물 10*** 및 **화합물 10B***를 단리시켰다. 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0740] *(S)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(**화합물 10***)의 단리.* 칼럼: Lux 5um 셀룰로스-3, 2.12*25cm, 5㎛; 이동상 A: 헥산(0.2% 폼산(FA)), 이동상 B: MeOH: EtOH=1:1; 유량: 20 mℓ/분; 구배: 12.5분에 15% B 내지 15% B; 파장: 220/254nm; RT(min): 2.81; (13.3 mg,27.6% 수율). LCMS: (ES, m/z): RT= 1.372 min, m/z = 365 [M+H]+; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s,1H), 9.65 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H),7.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H),7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 7.7, 6.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 11.1, 9.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[0741] *(R)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(**화합물 10B***). 칼럼: Lux 5um 셀룰로스-3, 2.12*25cm, 5㎛; 이동상 A: 헥산(0.2% FA), 이동상 B: MeOH: EtOH=1:1; 유량: 20 ml/분; 구배: 12.5분에 15% B 내지 15% B; 파장: 220/254nm; RT(min): 3.82; (5.4mg, 11.2% 수율). LCMS: (ES, m/z): RT= 1.36 min, m/z = 365 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz,1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[0742] **실시예 6. 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(화합물 11A), (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(화합물 11*) 및 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(화합물 11B*)**



[0743]

[0744] 실시예 6은 프로토콜 A에 따른다.

[0745] *단계 1. 1-클로로-N-(2,2-다이메틸옥산-4-일) 피리도[3,4-d] 피리다진-4-아민의 합성.* 100ml 밀봉관에 2,2-다이메틸옥산-4-아민(2g, 15.5mmol, 1 당량), Na_2CO_3(4921mg, 46.44mmol, 3 당량) 및 DMF(20ml)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물에 1시간 동안 130℃에서 마이크로파 방사선을 조사하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 DMF(3×10ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 MeCN, 30분에 10% 내지 60% 구배; 검출기, UV 254 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.80g, 39.3% 수율)을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.93 min, m/z=293.0[M+H]+.

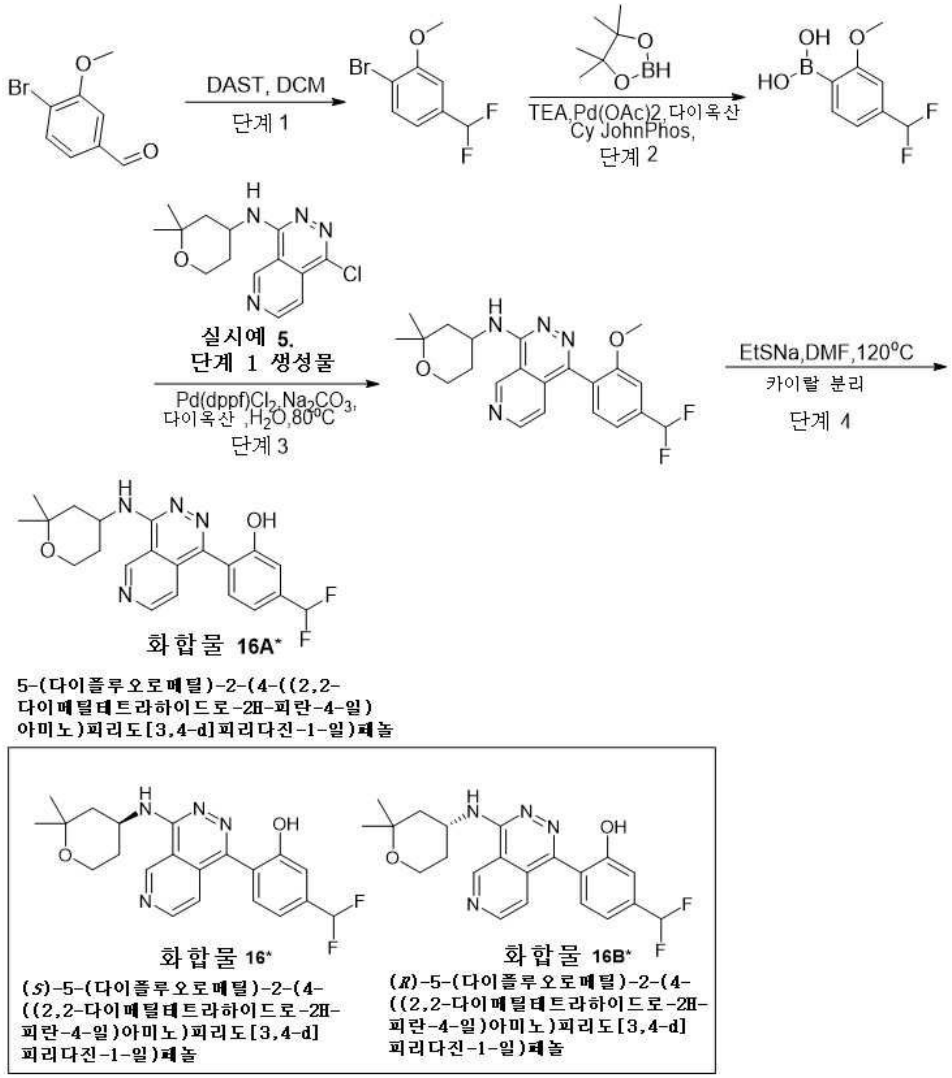
[0746] *단계 2. 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(화합물 11A), (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(화합물 11*) 및 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(화합물 11B*)의 합성.* 20ml 바이알에 1-클로로-N-(2,2-다이메틸옥산-4-일) 피리도[3,4-d] 피리다진-4-아민(250mg, 0.85mmol, 1 당량), Na_2CO_3(271.51mg, 2.56mmol, 3 당량), $Pd(dppf)Cl_2$(187.44mg, 0.25mmol, 0.3 당량), 다이옥산(2.5ml) 및 H_2O(0.5ml)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×40ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감

압 하에 농축시켰다. 잔사를 역 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 MeCN, 10분에 30% 내지 60% 구배; 검출기, UV 254 nm)에 의해 정제하여 조질의 생성물, **화합물 11A**(200mg, 80% 순도)를 제공하였고, 이를 분취-HPLC(칼럼, YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150mm, 5μm; 이동상, 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3) 및 MeCN(10분에 35% MeCN 내지 45%); 검출기, UV 254nm)에 의해 정제하여 정제된 **화합물 11A**(120mg, 98% 순도)를 제공하였고, Chiral-분취-HPLC(칼럼, CHIRALPAK ID, 2*25cm, 5um; 이동상, 헥산(0.2% 폼산) 및 에탄올(EtOH)(20분에 10% EtOH 유지); 검출기, UV 254nm)에 의해 추가로 정제하여 1.66분의 RT로 (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(26.5mg, 7.25% 수율)(**화합물 11***); 및 2.37분의 RT로 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(24.3mg, 5.33% 수율)(**화합물 11B***)를 제공하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0747] *(S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(**화합물 11***)*: LCMS: (ES, m/z): RT=1.21 min, m/z=419.0[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 9.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[0748] *(R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(**화합물 11B***)*: LCMS: (ES, m/z): RT=1.21 min, m/z=419.0[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 9.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[0749] **실시예 7. 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 16A), (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 16*) 및 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 16B*)**



[0750]

[0751] 실시예 7은 프로토콜 A에 따른다.

[0752] *단계 1. 1-브로모-4-(다이플루오로메틸)-2-메톡시벤젠의 합성.* DCM(10㎖) 중 4-브로모-3-메톡시벤즈알데하이드(1g, 4.65mmol, 1 당량)의 교반 용액에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(DAST)(3.75g, 23.25mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 실온에서 공기 분위기하에 교반하였다. 0℃에서 얼음물(20㎖)로 반응을 중단시켰다. 수성층을 EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/석유 에터(DCM/PE)(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물(1.03g, 93% 수율)을 제공하였다.

[0753] *단계 2. (4-(다이플루오로메틸)-2-메톡시페닐)보론산의 합성.* 다이옥산(10㎖) 중 1-브로모-4-(다이플루오로메틸)-2-메톡시벤젠(400mg, 1.68mmol, 1 당량)의 용액을 30분 동안 실온에서 질소 분위기하에 트라이에틸아민(512.27mg, 5.04mmol, 3 당량)로 처리한 후에 $Pd(OAc)_2$(37.88mg, 0.17mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, (2-바이페닐)다이사이클로헥실포스핀(Cy-JohnPhos)(118.29mg, 0.33mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 0℃에서 얼음/물(10㎖)로 반응을 중단시켰다. 수성층을 EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물(1g 조질)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. GCMS: m/z = 202.06.

[0754] *단계 3. 1-[4-(다이플루오로메틸)-2-메톡시페닐]-N-(2,2-다이메틸옥산-4-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민의 합성.* 1,4-다이옥산(9㎖) 및 H_2O(1.8㎖) 중 2-[4-(다이플루오로메틸)-2-메톡시페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(135.86mg, 0.47mmol, 1 당량)의 교반 용액에 Na_2CO_3(152.05mg, 1.43mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(104.97mg, 0.14mmol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 질소 분위기

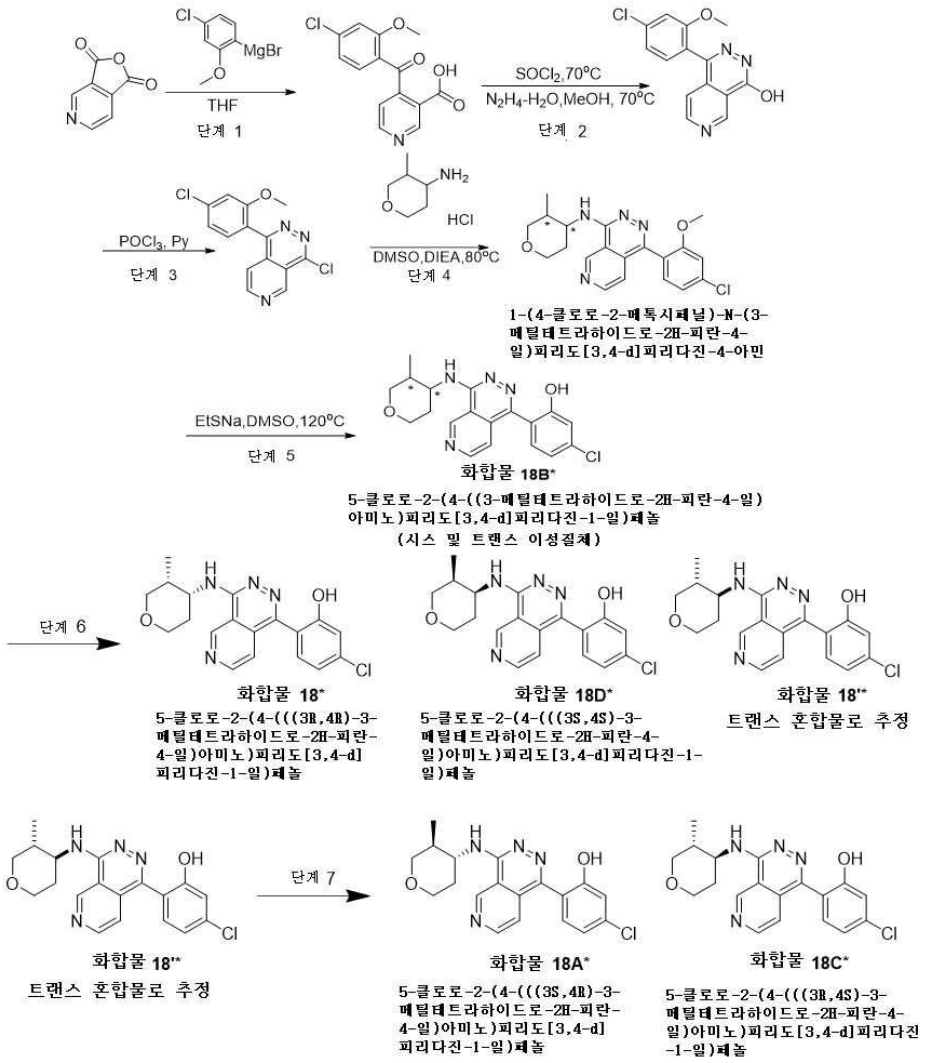
하에 교반하였다. 0℃에서 물(20㎖)로 반응물을 희석시켰다. 수성층을 EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 MeCN, 10분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물(176mg, 88.8% 수율)을 제공하였다. LCMS:(ES,m/z): RT= 0.65 min, m/z = 415.40[M+H]+; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.90 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.50 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.91 (d, J = 12.90 Hz, 4H), 1.27 - 1.14 (m, 6H).

[0755] *단계 4. 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 16A), (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 16*) 및 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 16B*)의 합성.* DMF(1.5㎖) 중 1-[4-(다이플루오로메틸)-2-메톡시페닐]-N-(2,2-다이메틸옥산-4-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(150mg, 0.36mmol, 1 당량)의 교반 용액에 소듐 에탄티올레이트(EtSNa)(457mg, 5.43mmol, 15 당량)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 EtOAc(3×5㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 MeCN(10mmol/ℓ NH_4HCO_3), 10분에 25% 내지 45% 구배; 검출기, UV 254nm)에 의해 정제하여 **화합물 16A**(43mg, 96% 순도, 88.8% 수율)를 제공하였고, 이를 분취-Chiral-HPLC(칼럼: CHIRAL ART 셀룰로스-SB, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.2% FA), 이동상 B: IPA: DCM=1: 1; 유량: 20㎖/분; 구배: 15분에 30% B 내지 30% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 10.29)에 의해 추가로 정제하여 14.32분의 RT로 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 16B***)(16.5mg, 11.4% 수율) 및 10.29분의 RT로 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 16***)(18.5mg, 12.3% 수율)을 제공하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0756] *(R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀. (**화합물 16B***)*: LCMS: (ES, m/z): RT=1.12 min, m/z = 401.20[M+H]+; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.14 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 3H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[0757] *(S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 16***): LCMS: (ES, m/z): RT=1.12 min, m/z = 401.20[M+H]+; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.14 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 3H), 4.85 - 4.59 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

[0758] **실시예 8. 5-클로로-2-(4-((3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18B*), 5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18C*), 5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18A*), 5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18*), 5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18D*)**



[0759]

[0760] 실시예 8은 프로토콜 B에 따른다.

[0761] *단계 1: 4-(4-클로로-2-메톡시벤조일)피리딘-3-카복실산의 합성.* 퓨로[3,4-c]피리딘-1,3-다이온(30.0g, 201.20mmol, 1 당량) 및 테트라하이드로퓨란(300㎖)을 첨가하였다 브로모(4-클로로-2-메톡시페닐)마그네슘(THF 중 0.5M)(241㎖, 120mmol, 0.60 당량)의 교반 용액에 -78℃에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 0℃에서 물(150㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물(3×50㎖)로 세척하였다). 이는 표제 화합물(20g, 34.1% 수율)을 생성하였다. LCMS (ES, m/z): RT=0.662분, m/z=292.0[M+1]$^+$.

[0762] *단계 2: 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올의 합성* 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로-2-메톡시벤조일)피리딘-3-카복실산(5g, 17.1mmol, 1 당량) 및 $SOCl_2$(50㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후에, 얻어진 혼합물 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(50㎖) 중에 용해시키고, $NH_2NH_2.H_2O$(3.43g, 68.6mmol, 4 당량), MeOH(50㎖)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 70℃에서 오일욕에서 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조질의 생성물(4g, 90% 순도)을 분취-HPLC(2#SHIMADZU (HPLC-01): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250㎜, 10㎛; 이동상, 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3) 및 MeCN(17분에 39% MeCN 유지); 검출기, UV 254/220 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.0g, 40.6% 수율)을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.723분, m/z=288.0 [M +H]$^+$. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).

[0763] *단계 3: 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진의 합성.* 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올(2.5g, 8.69mmol, 1 당량) 및 $POCl_3$(40㎖) 및 피리딘(4㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 0℃에서 500㎖의 중탄산나트륨(aq.) 및 500㎖의 EtOAc로 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(1.50g,56.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ES, m/z): RT=0.845분, m/z=306.0[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 - 9.68 (m, 1H), 9.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).

[0764] *단계 4: 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-(3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민의 합성.* 20㎖ 바이알에 3-메틸옥산-4-아민 하이드로클로라이드(200mg, 1.31mmol, 3 당량), DMSO(3㎖), 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진(134.60mg, 0.44mmol, 1 당량) 및 DIEA(170.48mg, 1.31mmol, 3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 잔사를 역 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 겔; 이동상, 수 중 MeCN, 30분에 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254 nm)에 의해 정제하여 시스 및 트랜스 입체이성질체의 혼합물로서 표제 화합물(150mg, 88.7% 수율)을 제공하였다. LCMS:(ES, m/z): RT= 0.688 min, m/z=385[M+1]+.

[0765] *단계 5: 5-클로로-2-(4-((3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18B*)의 합성.* 20㎖ 바이알에 (1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-(3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(90mg, 0.24mmol, 1 당량), DMSO(3㎖) 및 (에틸설판일)소듐(204.14mg, 2.43mmol, 10 당량)의 시스/트랜스 혼합물을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 120℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피(칼럼, C18 겔; 이동상, 수 중 MeCN, 30분에 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254nm)에 의해 정제하여 입체이성질체의 조질의 혼합물(70mg, 90% 순도)을 제공하였다.

[0766] *단계 6: 시스 부분입체이성질체의 단리: 5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18*), 5-클로로-2-(4-{3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18'*) 및 5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18D*).* 다음의 조건으로 Chiral-분취-HPLC를 사용하여 조질의 혼합물을 정제하였다: 칼럼, Chiral ART 셀룰로스-SA, 2*25cm, 5um; 이동상, Hex(0.2% FA)- 및 EtOH:DCM=1:1(15.5분에 30% EtOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254nm. 이는 5-클로로-2-(4-{[(3R,4R)-3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도 지칭됨)(**화합물 18***)(9.30mg, 10.3% 수율, 4.6*50mm 칼럼 상의 RT=1.47)을 밝은 황색 고체로서, 5-클로로-2-(4-{3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(트랜스 이성질체의 추정 혼합물로서 5-클로로-2-(4-{3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀)(**화합물 18'***)로도 지칭됨(30mg, 34.6% 수율, 4.6*50mm 칼럼 상에서 RT=2.39)을 밝은 황색 고체로서, 5-클로로-2-(4-{[(3S,4S)-3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도 지칭됨)(**화합물 18D***)(7.50mg, 8.3% 수율, 4.6*50mm 칼럼 상에서 RT=3.11)을 밝은 황색 고체로서(시스 및 트랜스 이성질체 및 입체화학을 임의로 부여함) 생성하였다.

[0767] *5-클로로-2-(4-(((3R,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 18***):* LCMS:(ES, m/z): RT= 0.631min, m/z=371[M+1]+; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 9.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.61 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0768] *5-클로로-2-(4-(((3S,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 18D***):* LCMS:(ES, m/z): RT= 1.202 min, m/z=371[M+1]+; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 9.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

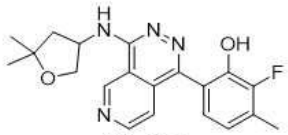
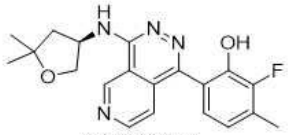
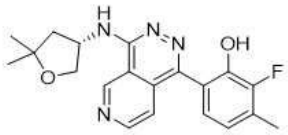
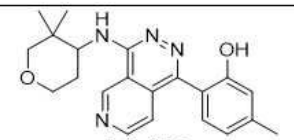
[0769] *단계 7: 트랜스 부분입체이성질체의 단리: 5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18C*) 및 5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 18A*).* 추정 트랜스 혼합물(30mg, 98% 순도)을 다음의 조건으로 Chiral-분취-HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼, Chiral ART 셀룰로스-SA, 2*25cm, 5um; 이동상, Hex(0.2% FA)- 및 EtOH:DCM=1:1(18.2분에 30% EtOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254nm. 이는 5-클로로-2-(4-{[(3R,4S)-3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(*5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀*로도 지칭됨)(**화합물 18C***)(13.9mg, 39.6% 수율, 4.6*50mm 칼럼 상에서 RT=4.880) 및 5-클로로-2-(4-{[(3S,4R)-3-메틸옥산-4-일]아미노}피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀로도 지칭됨)(**화합물 18A***)(14.0mg, 40.0% 수율, 4.6*50mm 칼럼 상에서 RT=3.50)을 생성하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0770] *5-클로로-2-(4-(((3R,4S)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 18C***)*:* LCMS:(ES, m/z): RT= 1.032min, m/z=371[M+1]+; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 9.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

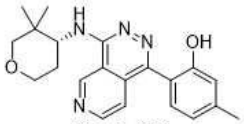
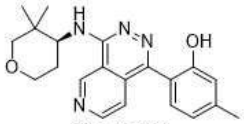
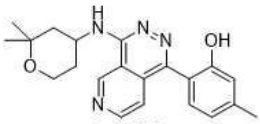
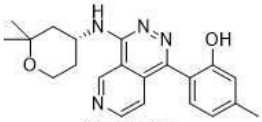
[0771] *5-클로로-2-(4-(((3S,4R)-3-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(**화합물 18A***)*: LCMS:(ES, m/z): RT= 1.032 min, m/z=371[M+1]+; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 9.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 4.79 - 4.52 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0772] 아래의 표 C에 제공되는 추가 화합물은 본 명세서에 기재된 프로토콜 및 실시예에 따른다.

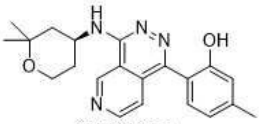
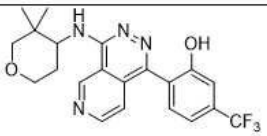
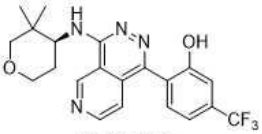
[0773] [표 C]

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
12A	 6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀	369.15		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 12*, 12A 및 12B*를 합성하였다.
12*	 (R)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀	369.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼 : Chiral ART 셀룰로스-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: 헥산(0.2% 폼산 (FA)), 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1; 유량: 20 mL/min; 구배 : 20 분에 25% B 내지 25% B; 파장: 220/254 nm; RT(min): 12.07
12B*	 (S)-6-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-2-플루오로-3-메틸페놀	369.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼 : Chiral ART 셀룰로스-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.2% FA), 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1; 유량: 20 mL/분; 구배 : 20 분에 25% B 내지 25% B; 파장: 220/254 nm; RT(min): 17.03
13A	 2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	365.10		프로토콜 B 단계 4 아민 (i) 시약으로서 3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 프로토콜 B 및 실시예 2에 따라 화합물 13*, 13A 및 13B*를 합성하였다.

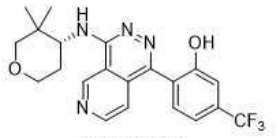
[0774]

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
13B*	 (R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	365.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.10 (m, 3H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).	프로토콜 B 칼럼, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex(0.2% FA)- 및 MeOH:DCM=1:1-(12 분에 50% MeOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254nm; RT(min): 1.59
13*	 (S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	365.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 2H), 3.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).	프로토콜 B 칼럼, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex(0.2% FA)- 및 MeOH:DCM=1:1-(12 분에 50% MeOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254nm; RT(min): 1.85
14A	 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	365.20		프로토콜 B 단계 4 아민 (i) 시약으로서 2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 프로토콜 B 및 실시예 2 및 5에 따라 화합물 14*, 14A 및 14B*를 합성하였다.
14B*	 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	365.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 4H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	프로토콜 B 칼럼, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)- 및 EtOH:DCM=1:1-(23 분에 30% EtOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254; RT(min): 2.75

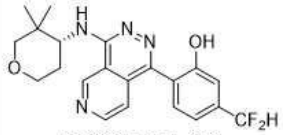
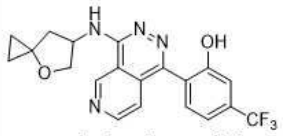
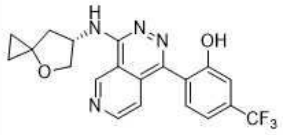
[0775]

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
14*	 (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀	365.20	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.76 (d, J = 11.9, 1H), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).	프로토콜 B 칼럼, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)- 및 EtOH:DCM=1:1-(23 분에 30% EtOH:DCM=1:1 유지); 검출기, UV 254; RT(min): 4.16
15A	 2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	419.10		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 15*, 15A 및 15B*를 합성하였다.
15*	 (S)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	419.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼: CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.2% FA), 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1; 유량: 20 mL/분; 구배: 19 분에 25% B 내지 25% B; 파장: 220/254 nm; RT (min): 2.27

[0776]

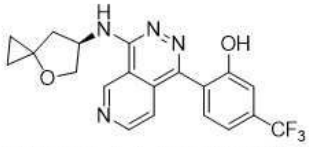
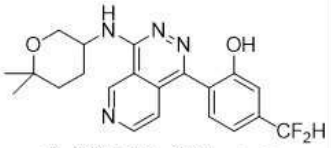
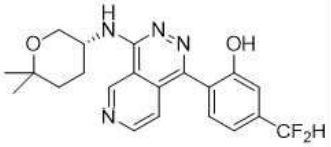
화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
15B*	 (R)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	419.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼: CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex (0.2% FA), 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1; 유량: 20 mL/분; 구배: 19 분에 25% B 내지 25% B; 파장: 220/254 nm; RT (min): 3.37
17A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	401.15		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 17*, 17A 및 17B*를 합성하였다.
17*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	401.15	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 10.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 6.84 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.76 – 3.57 (m, 2H), 3.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼, CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex (0.1% TFA)- 및 EtOH:DCM=1:1 (15 분에 30% EtOH:DCM=1:1 유지); RT(min): 2.25

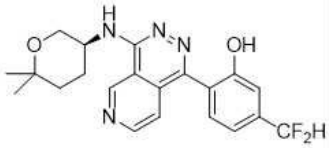
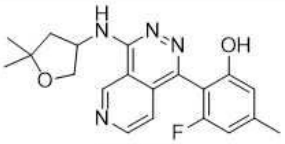
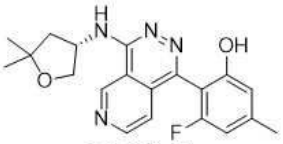
[0777]

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
17B*	 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((3,3-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	401.15	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 10.15 – 9.94 (m, 1H), 9.25 – 8.99 (m, 1H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 2H), 6.84 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.78 (m, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.02 (s, 2H).	프로토콜 A 칼럼, CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex (0.1% TFA)- 및 EtOH:DCM=1:1 (15 분에 30% EtOH:DCM=1:1 유지); RT(min): 2.97
19A	 2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	403.10		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 19*, 19A 및 19B*를 합성하였다.
19B*	 (S)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	403.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.12 – 5.09 (m, 1H), 4.34 – 4.31 (m, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 1H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.74 – 0.71 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H).	프로토콜 A 칼럼, CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)- 및 MeOH:DCM=1:1- (11.5 분에 25% MeOH:DCM=1:1); 검출기, UV 254. RT(min): 1.64

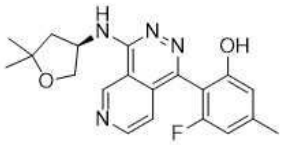
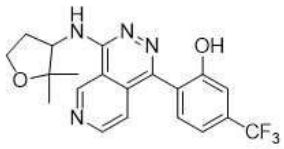
[0778]

[0779]

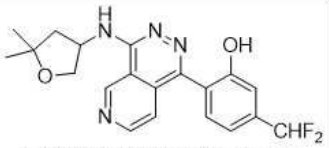
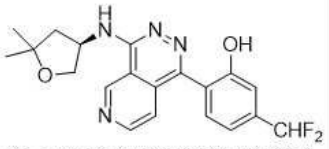
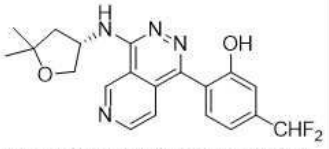
화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
19*	 (R)-2-(4-((4-옥사스피로[2.4]헵탄-6-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	403.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 1H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.76 – 0.71 (m, 1H), 0.64 – 0.56 (m, 1H).	프로토콜 A 칼럼, CHIRAL ART 아밀로스-SA, 2*25 cm, 5 um; 이동상, Hex (0.5% 2M NH_3-MeOH) 및 MeOH:DCM =1:1 (11.5 분에 25% MeOH:DCM = 1:1 유지); 검출기, UV 254. RT(min): 1.25
20A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	401.15		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 20*, 20A 및 20B*를 합성하였다.
20B*	 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	401.15	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.96-6.67(m, 1H), 4.49 (tt, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.3, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm; 3um; 이동상 A: Hex(0.2%DEA): (EtOH: DCM=1:1)=60: 40; 유량: 1 mL/min; 구배: 0% B 내지 0% B; 주입 용적: 5ul mL) RT(min): 4.10

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
20*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((6,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	401.15	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H),6.95-6.67(m, 1H),4.50 (tt, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.4, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.11–1.96 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼: CHIRALPAK IE-3, 4.6*50mm; 3um; 이동상 A: Hex(0.2%DEA): (EtOH: DCM=1: 1) =60:40; 유량: 1 mL/min; 구배: 0% B to 0% B; 주입 용적: 5ul mL) RT(min): 2.87
21A	 2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀	369.10		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 21*, 21A 및 21B*를 합성하였다.
21B*	 2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀		^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ 9.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼: CHIRALPAK IG, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: Hex(0.2% DEA), 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1; 유량: 1 mL/min; (4분에 35% MeOH:DCM=1:1 유지); 파장 길이: 220/254 nm; RT(min): 2.54

[0780]

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
21*	 2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3-플루오로-5-메틸페놀	369.10	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-$d4$) δ 9.72 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼 : CHIRALPAK IG, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 A: Hex(0.2% DEA), 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1; 유량: 1 mL/min; (4 분에 35% MeOH:DCM=1:1 유지); 파장 길이 : 220/254 nm; RT(min): 1.70
22A	 2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	405.15		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 22*, 22A 및 22B*를 합성하였다.
22B*	 (S)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	405.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 12.6, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼, CHIRAL ART 아밀로스-SA , 4.6*50 mm, 3 um; 이동상, Hex(0.2%DEA)- 및 MeOH:DCM=1:1- (4 분에 40% MeOH:DCM=1:1- 유지); 검출기, UV 254nm; RT(min): 3.14
22*	 (R)-2-(4-((2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)페놀	405.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼, CHIRAL ART 아밀로스-SA , 4.6*50 mm, 3 um; 이동상, Hex(0.2%DEA)- 및 MeOH:DCM=1:1- (4 분에 40% MeOH:DCM=1:1- 유지); 검출기, UV 254nm; RT(min): 0.98

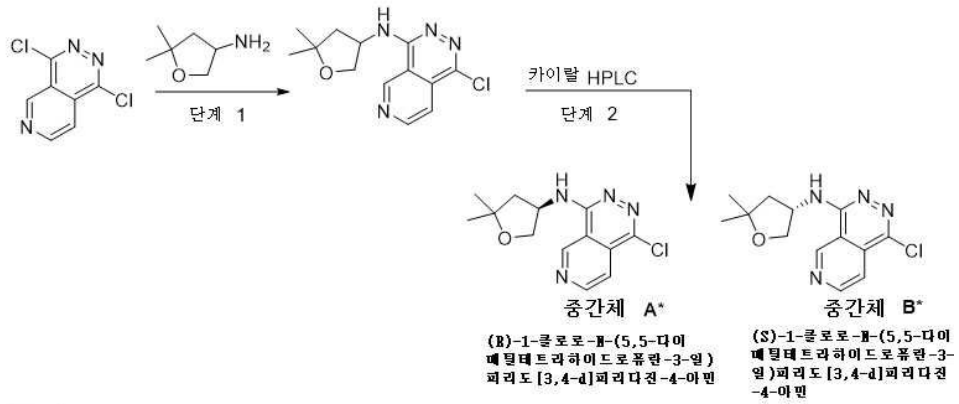
[0781]

화합물 #	구조/명칭	MS (ESI; m/z; M+H)	^{1}H NMR	프로토콜
23A	 5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	387.15		프로토콜 A 단계 1 아민 (i) 시약으로서 2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-아민을 사용하여 프로토콜 A 및 실시예 1, 3, 4, 6 및 7에 따라 화합물 23*, 23A 및 23B*를 합성하였다.
23*	 (R)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	387.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.24 – 6.90 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼 : CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm; 3um; 이동상, 4 분에 Hex: (MeOH: DCM=1: 1)=70: 30; RT(min): 2.00
23B*	 (S)-5-(다이플루오로메틸)-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀	387.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.05 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	프로토콜 A 칼럼 : CHIRALPAK IA-3, 4.6*50mm; 3um; 이동상, 4 분에 Hex: (MeOH: DCM=1: 1)=70: 30; RT(min): 1.45

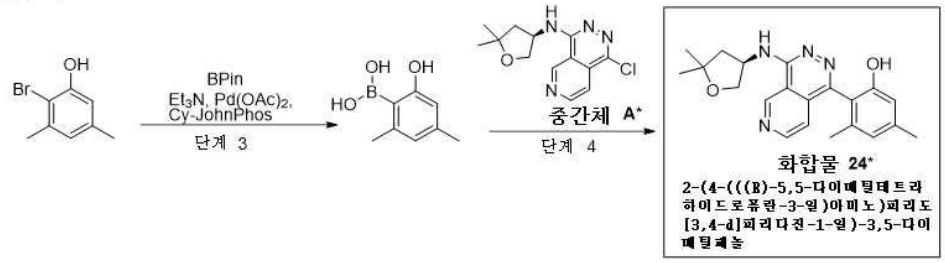
[0782]

[0783] 실시예 9. 2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀(화합물 24*) 및 2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀(화합물 24B*)

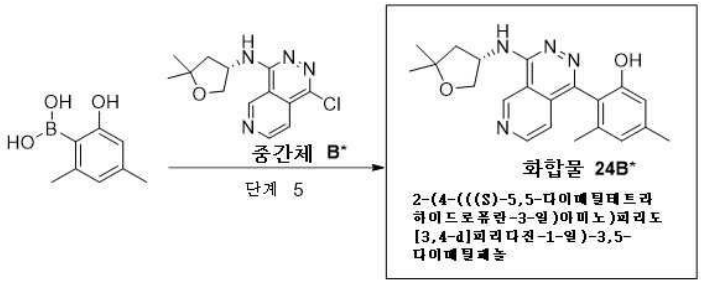
반응식 9A



반응식 9B



반응식 9C



[0784]

[0785] 실시예 9는 프로토콜 A에 따른다.

[0786] *단계 1:* 20㎖ 밀봉관에 1,4-다이클로로피리도[3,4-d]피리다진(500mg, 2.50mmol, 1 당량), 5,5-다이메틸옥솔란-3-아민(201.53mg, 1.75mmol, 0.7 당량), Na_2CO_3(802.39mg, 7.50mmol, 3 당량) 및 DMF(5㎖)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물에 30분 동안 130℃에서 마이크로파 방사선을 조사하였다. 반응을 4회 반복하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 메탄올(MeOH)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴(MeCN), 25분에 10% 내지 80% 구배; 검출기, UV 254 nm)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조질의 생성물을 제공하였고, 다음의 조건으로 분취-HPLC((2#SHIMADZU(HPLC-01)): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150mm, 5㎛; 이동상, 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3) 및 아세토나이트릴(8분에 23% 내지 35%); 검출기, UV 254nm)에 의해 정제하여 1-클로로-N-(5,5-다이메틸옥솔란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민을 R과 S 입체이성질체의 혼합물(1.2g, 28% 수율)로서 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT = 0.62 min, m/z=279.0$[M+H]^+$.

[0787] *단계 2:* 단계 1로부터의 입체이성질체 혼합물을 다음의 조건(칼럼: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5㎛; 이동상 A: 헥산(메탄올 중 0.5% 2M NH_3), 이동상 B: 아이소프로판올/다이클로로메탄(1:1); 유량: 20㎖/분; 구배: 14.5분에 70% B 내지 70% B; 파장: 254/220nm; RT1(min)((R)-1-클로로-N-(5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민): 4.81; RT2(분): 11.33(S)-1-클로로-N-(5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민; 샘플 용매: 메탄올/다이클로로메탄(1:1); 주입 용적: 1㎖)으로 Chiral-HPLC에 의해 정제하여, (R)-1-클로로-N-(5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(**중간체 A***)(120mg, 39% 수율; LCMS: (ES, m/z): RT = 0.78 min, m/z = 279.1$[M+H]^+$) 및 (S)-1-클로로-N-(5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(**중간체 B***)(121mg, 39% 수율; LCMS:(ES, m/z): RT = 0.78 min,

m/z = 279.1[M+H]$^+$)을 제공하였고, 입체화학을 임의로 부여하였다.

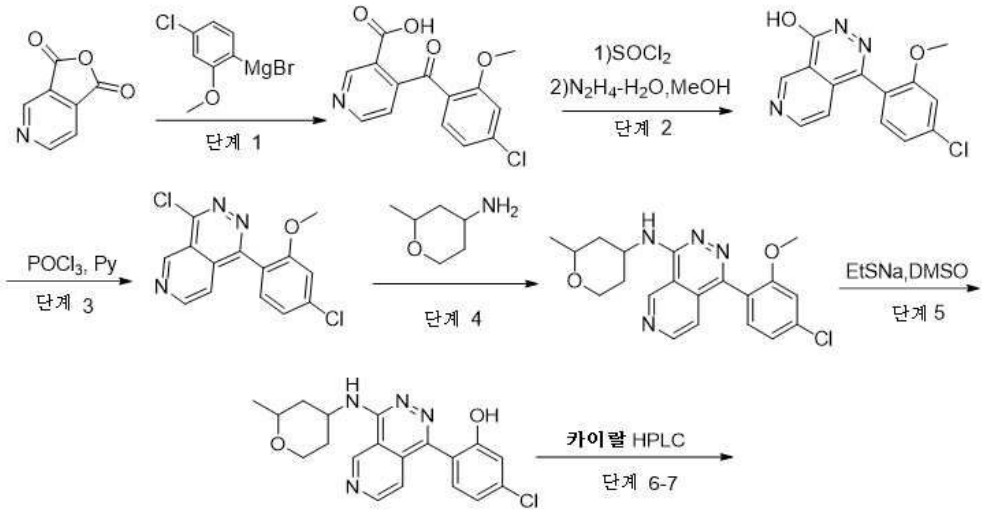
[0788] *단계 3:* 20㎖ 바이알에 2-브로모-3,5-다이메틸페놀(600㎎, 2.98㎜ol, 1 당량) 및 다이옥산(6㎖), 트라이에틸아민(905.92㎎, 8.95㎜ol, 3 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(1909.55㎎, 14.92㎜ol, 5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반하였다. 상기 혼합물에 팔라듐(II) 아세테이트($Pd(OAc)_2$)(67㎎, 0.29㎜ol, 0.1 당량), 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐(Cy-JohnPhos)(209.18㎎, 0.59㎜ol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. GCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 물(10㎖)에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3×10㎖)로 추출하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-하이드록시-4,6-다이메틸페닐보론산(800㎎, 81% 수율)을 제공하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

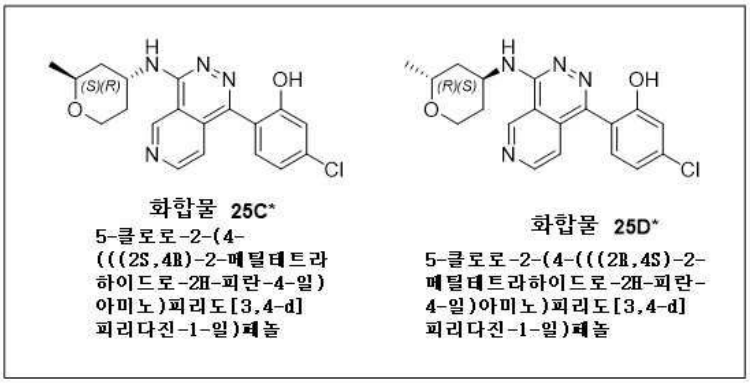
[0789] *단계 4.* 8㎖ 바이알에 2-하이드록시-4,6-다이메틸페닐보론산(214.37㎎, 1.29㎜ol, 3 당량) 및 **중간체 A***(120㎎, 0.43㎜ol, 1 당량), 물(0.2㎖), Na_2CO_3(138.19㎎, 1.29㎜ol, 3 당량), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄과의 복합체($Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2$)(94.50㎎, 0.12㎜ol, 0.3 당량) 및 다이옥산(1㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴, 10분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 ㎚)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조질의 생성물(70㎎)을 제공하였고, 이를 다음의 조건(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150 ㎜, 5㎛; 이동상 A: 물(10㎜ol/ℓ NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량:60㎖/min; 구배: 10분에 25%B 내지 35%B, 35%B; 파장:254㎚; RT1(min): 9.5)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여, 2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀(**화합물 24***)(41.90㎎, 27% 수율)을 제공하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다. LCMS:(ES, m/z): RT_1 = 1.43 min, m/z = 365.2[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 9.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).

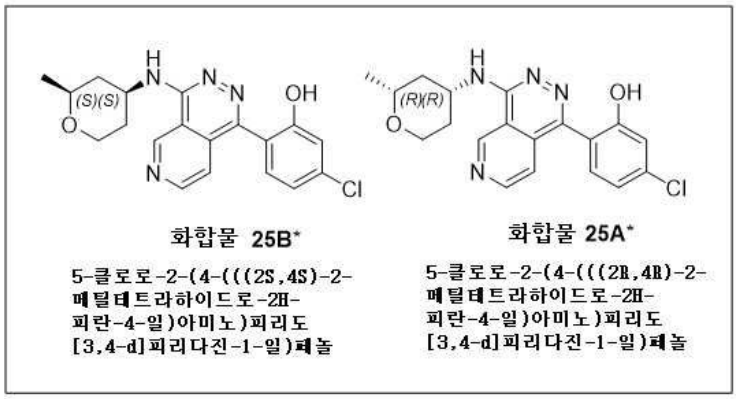
[0790] *단계 5.* 8㎖ 바이알에 2-하이드록시-4,6-다이메틸페닐보론산(214.37㎎, 1.29㎜ol, 3 당량), **중간체 B***(120㎎, 0.43㎜ol, 1 당량), 물(0.2㎖), Na_2CO_3(138.19㎎, 1.29㎜ol, 3 당량), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄과의 복합체($Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2$)(94.50㎎, 0.12㎜ol, 0.3 당량) 및 다이옥산(1㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴, 10분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 ㎚)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 조질의 생성물(70㎎)을 제공하였고, 이를 다음의 조건(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150 ㎜, 5㎛; 이동상 A: 물(10㎜ol/ℓ NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 60㎖/min; 구배: 10분에 25%B 내지 35%B, 35%B; 파장: 254㎚; RT1(min): 9.5)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여, 2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-3,5-다이메틸페놀(**화합물 24B***)(40.4㎎, 26% 수율)을 제공하였다. 입체화학을 임의로 부여하였다. LCMS:(ES, m/z): RT_1 = 1.43 min, m/z = 365.2[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400㎒, DMSO-d_6) δ 9.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0791] **실시예 10. 5-클로로-2-(4-(((2R,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 25A*), 5-클로로-2-(4-(((2S,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 25B*), 5-클로로-2-(4-(((2S,4R)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 25C*) 및 5-클로로-2-(4-(((2R,4S)-2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀(화합물 25D*)의 합성**

[0792] *반응식 10A*







[0793]

[0794] 실시예 10은 프로토콜 B에 따른다.

[0795] *단계 1:* 250㎖ 3-구 둥근 바닥 플라스크에 -78℃에서 퓨로[3,4-c]피리딘-1,3-다이온(3g, 20.12mmol, 1 당량), 테트라하이드로퓨란(THF)(30㎖) 및 브로모(4-클로로-2-메톡시페닐)마그네슘(0.5mol/ℓ)(24.16㎖, 12.07mmol, 0.6 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 0℃에서 얼음물(300㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물(3×20㎖)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 4-(4-클로로-2-메톡시벤조일)피리딘-3-카복실산(2.5g, 43% 수율)을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.633 min, m/z=292.0[M+1]$^+$.

[0796] *단계 2:* 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-클로로-2-메톡시벤조일)피리딘-3-카복실산(2.5g, 8.56mmol, 1 당량) 및 $SOCl_2$(25㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(DCM)(30㎖) 중에 용해시키고, 0

℃에서 메탄올(MeOH)(50㎖) 중 $NH_2NH_2.H_2O$(80%)(2.39g, 34.24mmol, 4 당량)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 오일욕에서 교반하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조질의 생성물(2g, 73% 순도)을 다음의 조건((2#SHIMADZU (HPLC-01)): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250㎜, 10㎛; 이동상, 물(10mmol/ℓ NH_4HCO_3) 및 아세토나이트릴(19분에 41% 유지); 검출기, UV 254/220 ㎚)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여, 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올(1.2g, 49% 수율)을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.678 min, m/z=288.0$[M+1]^+$.

[0797] *단계 3:* 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진-4-올(1.2g, 4.16mmol, 1 당량) 및 $POCl_3$(25㎖), 및 피리딘(2.5㎖)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 110℃에서 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(20㎖)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 EtOAc(1ℓ)와 포화 중탄산나트륨(aq.)(1ℓ)의 혼합물에 서서히 부었다. 수성층을 EtOAc(2×1ℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켜 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진(800㎎,63% 수율)을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): RT=0.801 min, m/z=306.0$[M+1]^+$.

[0798] *단계 4.* 20 ㎖ 밀봉관에 실온에서 4-클로로-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리도[3,4-d]피리다진(200㎎, 0.65mmol, 1 당량), 2-메틸옥산-4-아민(150.48㎎, 1.30mmol, 2 당량), 트라이에틸아민(198.32㎎, 1.95mmol, 3 당량) 및 DMSO(6㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12시간 동안 80℃에서 공기 분위기하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 5-클로로-2-{4-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리도[3,4-d]피리다진-1-일}페놀의 시스와 트랜스 입체이성질체의 혼합물인 조질의 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: RT= 0.85 min, m/z = 385 $[M+H]^+$.

[0799] *단계 5.* 소듐 에탄티올레이트(EtSNa)(654.78㎎, 7.80mmol, 15 당량)를 단계 4로부터의 반응 용액에 직접 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 120℃에서 공기 분위기하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴, 15분에 15% 내지 18% 구배; 검출기, UV 254㎚ 및 220 ㎚)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 5-클로로-2-{4-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리도[3,4-d]피리다진-1-일}페놀의 시스와 트랜스 이성질체의 혼합물(150㎎, 78% 수율)을 제공하였다. 조질의 생성물(150㎎)을 다음의 조건(칼럼: XSelect CSH 분취 C18 OBD 칼럼, 19*250㎜, 5㎛; 이동상 A: 물(0.05% 트라이플루오로아세트산), 이동상 B: 메탄올; 유량: 20 ㎖/분; 구배: 8분에 40% B 내지 45% B; 파장: 254㎚; RT1(min): 10)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여 시스와 트랜스 이성질체의 혼합물로서 5-클로로-2-{4-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리도[3,4-d]피리다진-1-일}페놀(120㎎, 99% 순도)을 제공하였다. LCMS: RT= 0.62 min, m/z = 371 $[M+H]^+$.

[0800] *단계 6.* 5-클로로-2-{4-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리도[3,4-d]피리다진-1-일}페놀의 이성질체의 혼합물(120㎎)을 다음의 조건(칼럼: CHIRALPAK IG, 2*25㎝, 5㎛; 이동상 A: 헥산(0.2% 폼산), 이동상 B: 에탄올; 유량: 20 ㎖/분; 구배: 20분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254㎚; RT1(분): 8.115; (**화합물 25A*와 25B*의 혼합물**); RT2(min):12.895 **(화합물 25C*)**; RT3(min): 18.241**(화합물 25D*)**; 샘플 용매: 메탄올/다이클로로메탄 =1: 1; 주입 용적: 0.7㎖)으로 분취-Chiral HPLC에 의해 정제하여 **화합물 25A*와 25B***의 혼합물(55㎎, 98% 순도), **화합물 25C***(11.2㎎, 99.8% 순도) 및 **화합물 25D***(10.6㎎, 99.9% 순도)를 제공하였고; 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0801] **화합물 25C*:** LCMS: RT= 0.61 min, m/z = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400㎒, 메탄올-d4) δ 9.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 3H), 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.58 (ddd, J = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0802] **화합물 25D*:** LCMS: RT= 0.62 min, m/z = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400㎒, 메탄올-d4) δ 9.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 3H), 2.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0803] *단계 7:* **화합물 25A*와 25B***의 혼합물(55㎎)을 다음의 조건(칼럼: CHIRALPAK IE, 2*25㎝, 5㎛ 이동상 A: 헥산

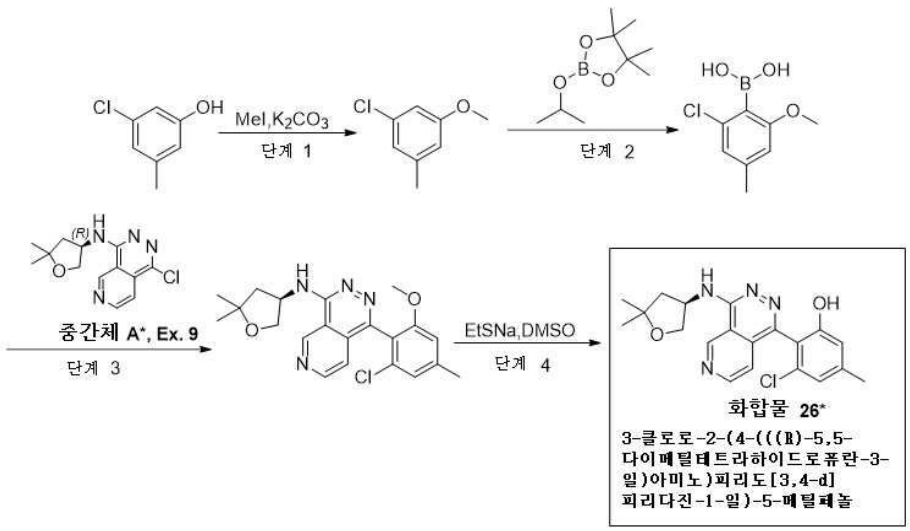
(0.2% 폼산), 이동상 B: 에탄올; 유량: 20 ㎖/분; 구배: 16.5분에 35% B 내지 35% B; 파장: 254/220㎚; RT1(분): 1.179(**화합물 25A***); RT2(min): 4.19(**화합물 25B***); 샘플 용매: 메탄올; 주입 용적: 0.6㎖)으로 분취-Chiral HPLC에 의해 정제하여 **화합물 25A***(14.7㎎, 98% 순도) 및 **화합물 25B***(15.5㎎, 99% 순도)를 제공하였고; 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0804] **화합물 25A*:** LCMS: RT= 0.91 min, m/z = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400㎒, 메탄올-d4) δ 9.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.72 (qd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

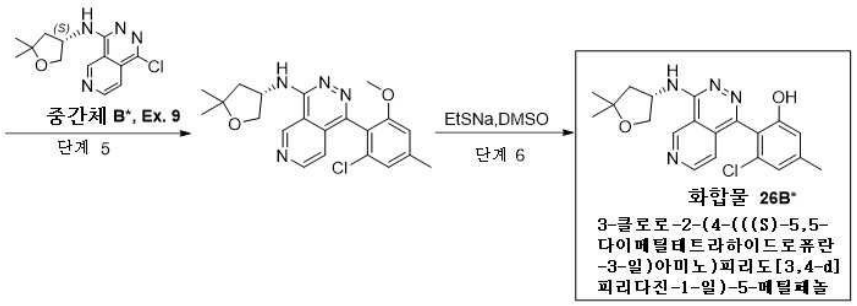
[0805] **화합물 25B*:** LCMS: RT= 0.91 min, m/z = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400㎒, 메탄올-d4) δ 9.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.72 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0806] **실시예 11. 3-클로로-2-(4-(((R)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 26*) 및 3-클로로-2-(4-(((S)-5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)-5-메틸페놀(화합물 26B*)의 합성**

반응식 11A



반응식 11B



[0807]

[0808] 실시예 11은 프로토콜 A에 따른다.

[0809] *단계 1.* 40㎖ 바이알에 클로로-M-크레솔(3g, 21.04㎜ol, 1 당량), 아세토나이트릴(20㎖), K_2CO_3(8.72g, 63.12㎜ol, 3 당량) 및 아이오딘화메틸(MeI)(8.96g, 63.12㎜ol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 실온에서 물(20㎖)에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1×20㎖)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테

이트(18:1)로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-클로로-3-메톡시-5-메틸벤젠(3.1g, 94% 수율)을 제공하였다. LCMS: RT=1.04min, m/z =157.0 $[M+H]^+$.

[0810] *단계 2.* 100mℓ의 3구-둥근 바닥 플라스크에서, 테트라하이드로퓨란(THF)(5mℓ) 중 1-클로로-3-메톡시-5-메틸벤젠(3g, 19.16mmol, 1 당량)의 용액에 -78℃에서 N_2 분위기하에 t-뷰틸리튬 용액(헥산 중 1.6M, 20mℓ, 1.7 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10mℓ) 중 트라이아이소프로필 보레이트(5.40g, 28.73mmol, 1.50 당량)의 용액에 적가하고, 혼합물을 -20℃에서 다시 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. sat. NH_4Cl(10mℓ)로 반응을 중단시키고, 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(2×30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30mℓ)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터/에틸 아세테이트 3:1)에 의해 정제하여 2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐보론산(780mg, 20% 수율)을 제공하였다. LCMS: RT = 0.78 min, m/z = 201.0 $[M+H]^+$.

[0811] *단계 3.* 8mℓ 바이알에 2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐보론산(287.60mg, 1.40mmol, 4 당량), 다이옥산(1.5mℓ), H_2O(0.3mℓ), 실시예 9로부터의 **중간체 A***(100mg, 0.36mmol, 1 당량), Na_2CO_3(114.06mg, 1.08mmol, 3 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄과의 복합체($Pd(dppf)_2Cl_2$ CH_2Cl_2)(79.2mg, 0.11mmol, 0.3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 실온에서 물(5mℓ)에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3×10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1×10mℓ)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴, 20분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254 nm)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐)-N-[(3R)-5,5-다이메틸옥솔란-3-일]피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(80mg, 56% 수율)을 제공하였다. LCMS: RT=1.01min, m/z =399.0 $[M_4H]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0812] *단계 4.* 8mℓ 바이알에 1-(2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐)-N-[(3R)-5,5-다이메틸옥솔란-3-일]피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(80mg, 0.20mmol, 1 당량), DMSO(1mℓ) 및 (에틸설판일)소듐(168.69mg, 2.01mmol, 10 당량)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴, 10분에 10% 내지 40% 구배; 검출기, UV 254/220 nm)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 조질의 생성물(70mg, 90% 순도)을 제공하였고, 이를 다음의 조건(칼럼: Xselect CSH F-페닐 OBD 칼럼, 19*250mm, 5㎛; 이동상 A: 물(0.05% 트라이플루오로아세트산), 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 20 mℓ/분; 구배: 8분에 20% B 내지 25% B; 파장: 254nm; RT1(min): 8 min)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여 **화합물 26A***(25mg, 25% 수율)를 제공하였다. LCMS: RT_1=1.08 min, m/z = 385.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.38 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0813] *단계 5.* 8mℓ 바이알에 실시예 9로부터의 **중간체 B***(80.0mg, 0.29mmol, 1 당량), 다이옥산(0.5mℓ), H_2O(0.1mℓ), 2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐보론산(173mg, 0.86mmol, 3 당량), Na_2CO_3(91.3mg, 0.86mmol, 3 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄과의 복합체($Pd(dppf)_2Cl_2$ CH_2Cl_2)(63mg, 0.09mmol, 0.3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 60℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. LCMS에 의해 반응을 모니터링하였다. 실온에서 물(5mℓ)에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc)(3×20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15mℓ)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다음의 조건(칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수 중 아세토나이트릴, 20분에 15% 내지 40% 구배; 검출기, UV 220/254nm)으로 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이는 1-(2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐)-N-[(3S)-5,5-다이메틸옥솔란-3-일]피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(40.4mg, 26% 수율)을 생성하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT=0.73 min, m/z =399.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300MHz,

DMSO-d_6) δ 9.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 4.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.64 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). 입체화학을 임의로 부여하였다.

[0814] *단계 6.* 8㎖ 바이알에 1-(2-클로로-6-메톡시-4-메틸페닐)-N-[(3S)-5,5-다이메틸옥솔란-3-일]피리도[3,4-d]피리다진-4-아민(80㎎, 0.20㎜ol, 1 당량), 다이메틸 폼아마이드(DMF)(1㎖) 및 (에틸설판일)소듐(168.69㎎, 2.01㎜ol, 10 당량)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 얻어진 혼합물 여과시키고, 필터 케이크를 DMF(4㎖)로 세척하였다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 여과액을 다음의 조건(2#SHIMADZU(HPLC-01)): 칼럼, XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼, 19*250㎜, 5㎛; 이동상, 물(10㎜ol/ℓ NH_4HCO_3) 및 아세토나이트릴(10분에 30% 내지 40%); 검출기, UV 220/254㎚)으로 분취-HPLC에 의해 정제하여 **화합물 26B*(20㎎, 20% 수율)를 제공하였다. LCMS (LCMS, ESI): RT=0.85 min, m/z =385.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400㎒, 메탄올-d_4) δ 9.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.97 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.46 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H).

[0815] **실시예 12. 본 개시내용의 화합물의 생물학적 활성**

[0816] 본 명세서에 기재된 분석을 이용해서 본 개시내용의 화합물의 생물학적 활성을 결정하였다.

[0817] *인간 전혈 - NLRP3*

[0818] 헤파린 리튬 코팅관을 사용하여 지원자로부터 혈액을 수집하였다. 웰당 90㎕를 이용해서 96 웰 플레이트 상에 혈액 샘플을 분포시켰다. 습윤화된 인큐베이터에서 37℃, 5% CO2와 함께 4.5 시간 동안 1㎍/㎖의 최종 농도로 5㎕의 LPS(O26:B6; Sigma L-2654)를 첨가함으로써 프라이밍을 수행하였다. NLRP3 활성화 30분 전에, 5㎕의 20× 화합물 용액 또는 비히클(2% DMSO)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 습윤화된 인큐베이터에서 37℃, 5% CO2와 함께 진탕기(450rpm) 상에서 인큐베이션시켰다. 이어서, 웰당 3.3㎕의 31×ATP 용액을 첨가함으로써 활성화를 수행하였다. 30분 자극의 종료 시, 플레이트를 원심분리시키고(800g, 10분, 실온) 각 웰로부터의 플라스마를 -80℃에서 냉동시켰다. 상청액 중 IL-1β 수준을 제조업자의 지침에 따라 중규모 디스커버리 분석(MSD K151TUK)을 이용해서 분석하였다. 건강한 지원자로부터 서면 동의서를 받은 후에 인간 전혈을 채혈하였다.

[0819] *뇌 수준(kp 및 kpu,u) - NLRP3*

[0820] 화합물의 경구 투여 후 생체내 총 뇌 대 혈장비를 CD1 마우스에서 평가하였다. 최대 24시간의 여러 시점에 혈액을 수집하였고, 항응고제로서 EDTA-K2를 이용하여 플라스틱 마이크로 원심분리관에 옮겼다. 혈액 샘플을 4000g에서 5분 동안 4℃에서 원심분리시켜 혈장을 얻었고, 이어서, 즉시 냉동시키고, 분석 전에 -75±15℃에서 저장하였다. 약 1분에 CO2 가스의 농도를 증가시키면서 동물을 최종적으로 마취시켰다. 선택 시점에, 전체 뇌를 두개골에서 적출하였고, 차가운 PBS에서 린스하여 혈액을 제거하고, 깨끗한 거즈로 건조시키고, 이어서, 액체 질소에서 동결시키고, 분석 전 -75±15℃에서 유지하였다. 분석 시, 뇌 샘플을 PBS를 이용하여 조직 중량(g) 대 PBS 용적(㎖) 비 1:3으로 균질화시켰다. 혈장 및 뇌 약물 수준을 HALO 160A ES-C18, 2.7㎛ 2.1×50㎜ 칼럼 상에서 분리 후에 AB Sciex Triple Quad 5500+ 기기 상에서 LC/MS/MS에 의해 정량화하였다. 블랭크 혈장 또는 블랭크 뇌 균질액에서 준비된 보정 곡선을 사용하여 정량을 수행하였다. AUC_{inf} 및 AUC_{last}를 비롯하여, 시간 데이터에 대한 농도로부터의 약물동력학 분석을 위해 소프트웨어 WinNonlin(Phoenix™)을 사용하였다. Kp 비(총 혈장 농도에 대한 총 뇌 농도)를 $(AUC_{tot,br})/(AUC_{tot,pl})$로 계산하였다.

[0821] 비결합 뇌 노출을 유리 뇌/유리 혈장 농도비($C_{u,br}/C_{u,pl}$)인 Kp_{uu}로서 평가하였다. 시험관내 결정된 $F_{u,br}$ 및 $F_{u,pl}$를 사용함으로써 생체내 총 뇌 대 혈장비($C_{tot,br}/C_{tot,pl}$)로부터 $C_{u,br}/C_{u,pl}$ 비를 얻었다.

[0822] 혈장 단백질 결합 및 뇌 균질액 단백질 결합을 HTDialysis 플레이트에서의 평형투석에 의해 측정하였다. 투석막을 60분 동안 초순수에 침지시켜 스트립을 분리시키고, 이어서, 20% 에탄올 중에 20분 동안 침지시키고, 최종적으로 투석 완충제 중에 20분 동안 침지시켰다. 투석 장치를 제조업자의 지침에 따라 조립하였다. 각 세포는 1mM의 화합물이 첨가된 150㎕의 혈장 또는 뇌 균질액을 수용하였고, 동일한 용적의 투석 완충제(PBS)에 대해 투석하였다. 투석 플레이트를 밀봉하였고, 37℃에서 5% CO2와 함께 100 rpm으로 6시간 동안 인큐베이터에서 인큐베

이션시켰다. 인큐베이션의 종료 시, XSelect Hss T3 2.5μ(2.1×30㎜) 칼럼 상에서 분리 후 AB Inc제의 Triple QuadTM 5500 상의 LC-MS/MS에 의해 챔버 둘 다에서의 화합물 농도를 측정하였다. 유리 분획(Fu)을 (피크 면적비 완충제 챔버/피크 면적비 혈장 챔버)로서 계산하였다.

[0823] Kp_{uu}를 $(AUC_{tot,br} \times F_{u,br})/(AUC_{tot,pl} \times F_{u,pl})$로서 계산하였다.

[0824] *활성 데이터*

[0825] 표 D는 인간 전혈(hWB) NLRP3 분석: A 또는 B에서 효력에 대한 코드를 각 화합물에 부여한다. 코드에 따르면, A는 1.0μM 이하의 IC_{50} 값을 나타내고; B는 1.0μM 초과의 IC_{50} 값을 나타낸다. 해당되는 원 활성 데이터를 또한 포함시킨다.

[0826] 또한 아래의 표는 각 화합물에 kp 및 kpu,u 값에 대한 코드: A 또는 B를 부여한다. 코드에 따르면, A는 0.3 초과의 값을 나타내고, B는 0.3 이하의 값을 나타낸다. 20mpk PO로 투여한 마우스에서 24시간에 걸친 전체 뇌 약물 수준(AUC)을 측정하고, 혈장 AUC로 나눔으로써 kp 값을 계산하였다. 이어서, 마우스 혈장 단백질 결합 및 마우스 뇌 균질액 결합을 이용하여 이런 kp 값을 보정하여 kpu,u를 계산하였다. 0.3 초과의 Kpu,u 값은 뇌 침투물이고, 0.3 이하의 Kpu,u 값은 뇌 침투물이 아니다. N.D. = 결정되지 않음. 해당되는 원 kp 및 kpu,u 데이터를 또한 포함시킨다.

[0827] [표 D]

[0828]

활성 데이터						
화합물 #	hWB IC_{50}	hWB IC_{50}	kp	kp	kpu,u	kpu,u
1*	A	1.0	A	0.90	A	0.31
1B*	B	1.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	A	0.16	B	0.24	A	2.2
3*	A	0.19	A	0.58	A	2.2
3B*	B	11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4*	A	0.66	A	0.81	A	0.89
4B*	B	1.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	A	0.22	A	0.44	A	0.94
5B	A	0.21	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6*	A	0.43	A	0.66	A	2.3
6B*	B	1.26	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9*	A	0.26	A	0.40	A	0.63
9B*	A	0.061	B	0.24	A	0.52
10*	B	1.4	A	0.35	A	0.51
10B*	B	7.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11*	B	1.4	A	0.96	A	1.3
11B*	B	10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12*	A	0.82	A	0.33	A	1.3
12B*	B	3.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
13*	A	0.22	A	0.60	A	0.77
13B*	B	9.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
14*	A	0.51	A	0.64	A	0.33
14B*	B	3.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
15*	B	1.2	A	0.83	A	2.2
15B*	B	18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
16*	B	1.8	A	0.48	A	0.59
16B*	B	12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
17*	A	0.33	A	0.69	A	1.9
17B*	B	2.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18A*	B	1.1	A	0.73	A	0.30
18*	A	0.89	A	0.68	A	0.47
18C*	B	1.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18D*	B	6.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
19*	B	1.4	A	1.4	A	0.81
19B*	B	1.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

활성 데이터						
화합물 #	hWB IC_{50}	hWB IC_{50}	kp	kp	kpu,u	kpu,u
20*	A	0.89	A	0.61	A	0.46
20B*	B	3.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
21*	A	0.46	A	0.30	A	0.76
21B*	B	2.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
22*	A	0.96	A	1.1	A	0.34
22B*	B	5.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
23*	A	0.12	B	0.24	A	0.33
23B*	N.D.	N.D.	B	0.28	B	0.09
24*	A	0.33	B	0.05	N.D.	N.D.
24B*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D
25A*	A	0.58	A	1.1	B	0.1
25B*	A	0.85	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25C*	B	1.4	A	0.65	B	0.099
25D*	B	1.2	A	1.0	B	0.20
26*	A	0.90	B	0.10	B	0.17
26B*	B	1.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7* **비교예 1**	A	0.80	B	0.13	B	0.15
8 **비교예 2**	A	0.20	B	0.18	B	0.11

[0829]

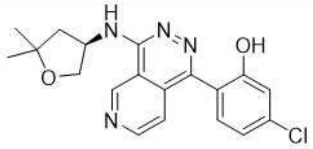
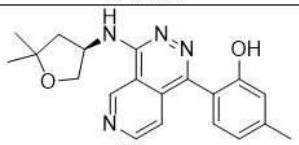
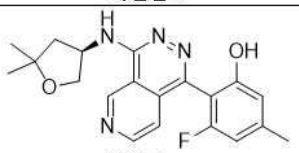
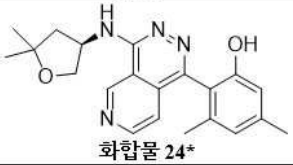
[0830] *비교예*

[0831] 본 개시내용에 기재한 화합물은 NLRP3 단백질-매개 질환 및/또는 장애의 치료에 유용하고, 동일한 NLRP3 단백질의 저해제로서 미국 특허 출원 제17/528,928호에서 이전에 개시된 화합물과 구조적으로 관련된다. 그러나, 이러한 활성 약제학적 성분의 뇌 수준은 예상되지 않았고, 따라서 US 17/528,928 출원에서 고려하지 않았다. 따라서, 본 화합물 1*, 2*, 3*, 4*, 5 및 6이 뇌 혈액 장벽을 침투하는 예상치 못한 능력은 신규한 발명을 구성한다.

[0832] 더 나아가, 위의 표 D에 나타낸 바와 같이, 미국 출원 제17/528,928호에 기재된 NLPR3 단백질의 저해제가 이러한 예측되지 않은 활성을 나타내는지는 분명하지 않다. 본 개시내용의 선택된 NLPR3 저해제는 표 D에 예시된 바와 같이 혈액 중 NLPR3 저해 활성이 유사한 USSN 17/528,928 출원의 화합물과의 직접 비교에서 보다 강력한 뇌 침투 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 위의 표에서의 더 분명한 예시에 의해, 본 개시내용의 **화합물 1*, 2, 3*, 4*, 5** 및 **6**은 **화합물 7*(비교예 1,** USSN 17/528,928의 화합물 89) 및 **화합물 8(비교예 2,** USSN 17/528,928의 화합물 96)에 비해 예상치 못한 "A" 뇌 수준을 나타내며, 이들 각각은 "B" 뇌 수준을 나타내며 뇌 침투물이 아니고, 이에 의해, 본 출원의 화합물을 NLPR3-매개 CNS 질환의 치료에 더 이용 가능하게 만든다.

[0833] 또한 여전히 0.3 초과의 Kpu,u를 유지하면서 R^3 할로겐 모이어티, 예컨대, 클로로기를 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시기(여기서, 알킬 또는 알크-는 0, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 독립적으로 치환됨)로 대체함으로써 화학식 (I)의 화합물의 용해도가 개선될 수 있다는 것을 추가로 발견하였다. 예를 들어, 아래의 표 E 참조. 예를 들어, 클로로 R^3 모이어티를 갖는 **비교예 3**(USSN 17/528,928의 화합물 105)의 인산염 완충 용액(PBS, pH 7.4) 중의 용해도를 **화합물 9*, 9B* 및 5**와 비교한다: **화합물 9***와 **화합물 9B*** 둘 다 클로로 R^3 모이어티로부터 $-OCHF_2$ R^3 모이어티로의 용해도 이동의 7배 증가를 초래하고; **화합물 5**는 클로로 R^3 모이어티로부터 $-CH_3$ R^3 모이어티로의 용해도 이동의 27배 증가를 초래하고; 이들 각각은 양호한 뇌 침투를 유지한다. **화합물 21***(메타-플루오로 모이어티), **화합물 26***(메타-클로로 모이어티), 및 **화합물 24***(메타-CH_3 기)와 같이 비수소 기 *메타*를 **화합물 5**의 R^3 모이어티에 혼입시키는 것은 용해도의 추가 증가를 야기하며; **화합물 21***(37-배 증가), **화합물 26***(42-배 증가) 및 **화합물 24***(43배 증가)를 **비교예 3**과 비교한다. 뇌 침투물이 아니지만 용해도와 같은 개선된 특성을 갖는 화합물은 전신(비-CNS) NLPR3-매개 질환의 치료에서 유용할 수 있다.

[0834] [표 E]

화합물	kp	kpu,u	용해도(PBS, pH 7.4) uM
 (R)-5-클로로-2-(4-((5,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리다진-1-일)페놀 **비교예 3 (USSN 17/528,928 의 화합물 105)**	A (0.4)	A (0.43)	PBS (pH 7.4): 6.7uM
 **화합물 9B***	B (0.24)	A (0.52)	PBS (pH 7.4): 45uM (7-배 증가)
 **화합물 9***	A (0.40)	A (0.63)	PBS (pH 7.4): 45uM (7-배 증가)
 **화합물 5**	A (0.44)	A (0.94)	PBS (pH 7.4): 180uM (27-배 증가)
 **화합물 21***	B (0.30)	A (0.76)	PBS (pH 7.4): 250uM (37-배 증가)
 **화합물 26***	B (0.10)	B (0.17)	PBS (pH 7.4): 280uM (42-배 증가)
 **화합물 24***	B (0.05)	N.D.	PBS (pH 7.4): 290uM (43-배 증가)

[0835]

[0836] **균등론**

[0837] 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태의 상세한 설명을 위의 수반하는 설명에 제시한다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동일한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질을 본 명세서에서 기재한다. 본 개시내용의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 자명하게 될 것이다. 본 명세서 및 첨부하는 청구범위에서, 단수 형태는 문맥에 달리 분명하게 나타나지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조에 의해 원용된다.

[0838] 앞서 언급한 설명은 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 본 개시내용을 개시된 정확한 형태로 제한하려는 것이 아니라, 본 명세서에 첨부된 청구범위에 의해서만 제한하는 것으로 의도된다.