



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0159419
(43) 공개일자 2023년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7031674
 (22) 출원일자(국제) 2022년02월16일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년09월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/000065
 (87) 국제공개번호 WO 2022/175747
 국제공개일자 2022년08월25일

(30) 우선권주장
 63/151,287 2021년02월19일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
수도 바이오사이언시즈 리미티드
 영국 체셔 더블유에이14 2디티 알트린참 애슬리
 로드 1 씨드 플로어

(72) 발명자
판데이 안잘리
 미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 윌로우 로드
 70 스위트 200
디에츠 그레고리
 미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 윌로우 로드
 70 스위트 200
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **TYK2 억제제 및 이의 용도**

(57) 요약

TYK2 억제제인 트리아졸 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 의약, 및 TYK2 활성 조절이 유리할 것인 병태, 질환, 또는 장애의 치료에서의 이러한 화합물의 사용 방법이 본원에 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(30) 우선권주장

63/193,511	2021년05월26일	미국(US)
63/234,934	2021년08월19일	미국(US)
63/291,224	2021년12월17일	미국(US)

(72) 발명자

차우두리 바스카르

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 윌로우 로드
70 스위트 200

마노즈비어 시타라만

인도 560022 카르나타카 벵갈루루 예시완트푸르 스테이지 2 인더스트리얼 서버브 #96

타카르 마헤쉬

인도 560022 카르나타카 벵갈루루 예시완트푸르 스테이지 2 인더스트리얼 서버브 #96

듀라이스와미 아티사야마니 제야라즈

인도 560022 카르나타카 벵갈루루 예시완트푸르 스테이지 2 인더스트리얼 서버브 #96

칼바 수케쉬

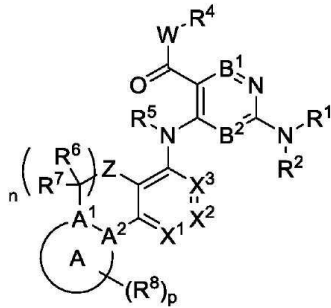
인도 560022 카르나타카 벵갈루루 예시완트푸르 스테이지 2 인더스트리얼 서버브 #96

명세서

청구범위

청구항 1

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



화학식 (I)

상기 식에서:

고리 A는 비치환되거나 치환된 트리아졸이고 여기서 A¹ 및 A²는 독립적으로 N 또는 C이고, 고리 A가 치환되는 경우, 고리 A는 p 경우의 R⁸으로 치환되고;

각각의 R⁸은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고; 여기서 R⁸이 질소 원자에 결합되는 경우, R⁸은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

Z는 -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 -SO₂-이고;

R¹⁰은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;

각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

B¹은 N 또는 CR^{12a}이고;

B^2 는 N 또는 CR^{12b} 이고;

R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이고;

R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이고;

R^2 는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R^{13} 으로 치환되고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;

또는 고리 B의 인접한 원자 상의 2개의 R^{13} 기는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 카르보사이클 또는 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

또는 R^2 는 $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 또는 $-C(=O)OR^{14}$ 이고;

R^{14} 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이고;

R^{15} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이거나;

또는 R^{14} 및 R^{15} 은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;

또는 R^1 및 R^{15} 은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

W는 $-NR^3-$ 또는 $-O-$ 이고;

R^3 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나;

또는 R^3 및 R^4 는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성하거나;

또는 R^3 및 R^{12a} 는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클을 형성하고;

R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;

또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이거나;

또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^{17} 은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

여기서 각각의 치환된 알킬, 치환된 플루오로알킬, 치환된 듀테로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 플루오로알콕시, 치환된 헤테로알킬, 치환된 카르보사이클, 및 치환된 헤테로사이클은 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 모노사이클릭 카르보사이클, 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-CH_2CN$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-CH_2CO_2R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-CH_2N(R^{18})_2$, $-NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-CH_2NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-NR^{18}SO_2R^{19}$, $-CH_2NR^{18}SO_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-CH_2SR^{18}$, $-S(=O)R^{19}$, $-CH_2S(=O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-CH_2SO_2R^{19}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, 또는 $-CH_2SO_2N(R^{18})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^8 기로 치환되고;

각각의 R^{18} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 2개의 R^{18} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;

각각의 R^{19} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

n은 1, 2, 또는 3이고;

p는 1이고;

q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

여기서 상기 화합물은 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 수소 또는 C_1-C_4 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체,

또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁵가 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -NR³-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 6

제5항에 있어서, R³가 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 7

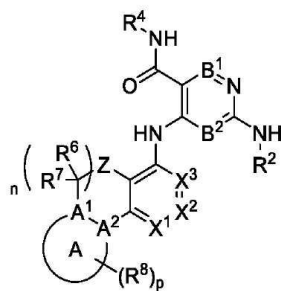
제5항 또는 제6항에 있어서, R³가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (II)

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

X¹이 CR¹¹이고, X²가 CR¹¹이고, X³가 CR¹¹이거나;

또는 X¹이 CR¹¹이고, X²가 CR¹¹이고, X³가 N이거나;

또는 X^1 이 CR^{11} 이고, X^2 가 N이고, X^3 가 CR^{11} 이거나;

또는 X^1 이 CR^{11} 이고, X^2 가 N이고, X^3 가 N이거나;

또는 X^1 이 N이고, X^2 가 CR^{11} 이고, X^3 가 CR^{11} 이거나;

또는 X^1 이 N이고, X^2 가 CR^{11} 이고, X^3 가 N이거나;

또는 X^1 이 N이고, X^2 가 N이고, X^3 가 CR^{11} 인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

X^1 이 CR^{11} 이고, X^2 가 CR^{11} 이고, X^3 가 CR^{11} 이거나;

또는 X^1 이 CR^{11} 이고, X^2 가 CR^{11} 이고, X^3 가 N이거나;

또는 X^1 이 CR^{11} 이고, X^2 가 N이고, X^3 가 CR^{11} 이거나;

또는 X^1 이 N이고, X^2 가 CR^{11} 이고, X^3 가 CR^{11} 인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 이 CR^{11} 이고, X^2 가 CR^{11} 이고, X^3 가 CR^{11} 인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물.

청구항 13

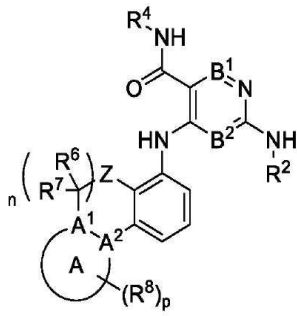
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{11} 이 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로 알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, 또는 $-N(R^{16})_2$ 인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{11} 이 독립적으로 수소 또는 플루오로인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물.

청구항 15

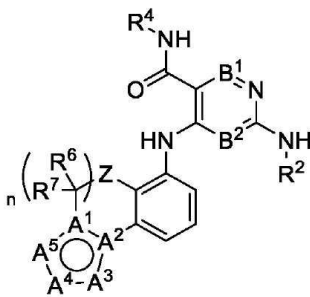
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물:



화학식 (IV)

청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VI)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (VI)

상기 식에서:

A^1 및 A^2 는 각각 독립적으로 N 또는 C이고;

A^3 , A^4 , 및 A^5 는 각각 독립적으로 N, NR^8 , 또는 CR^8 이고;

여기서 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , 및 A^5 로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR^8 이고; 나머지 원자는 C 또는 CR^8 이다.

청구항 17

제16항에 있어서,

A^1 이 N이고; A^2 가 C이고; A^3 가 N이고; A^4 가 N이고; A^5 가 CR^8 이거나;

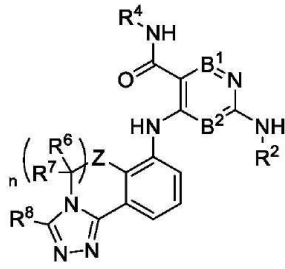
또는 A^1 이 C이고; A^2 가 N이고; A^3 가 N이고; A^4 가 CR^8 이고; A^5 가 N이거나;

또는 A^1 이 C이고; A^2 가 C이고; A^3 가 N이고; A^4 가 NR^8 이고; A^5 가 N이거나;

또는 A^1 이 C이고; A^2 가 N이고; A^3 가 N이고; A^4 가 N이고; A^5 가 CR^8 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 18

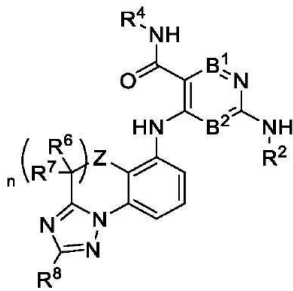
제16항에 있어서, 하기 화학식 (VIb-1)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (VIb-1)

청구항 19

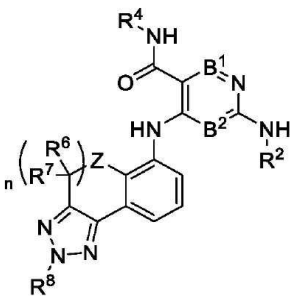
제16항에 있어서, 하기 화학식 (VIId-1)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (VIId-1)

청구항 20

제16항에 있어서, 하기 화학식 (VIg-1)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (VIg-1)

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁸이 독립적으로 수소, 할로겐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂이고; 여기서 R⁸이 질소 원자에 결합되는 경우, R⁸은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8 이 독립적으로 수소, -Cl, -F, 메틸, 에틸, 이소프로필, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, -CN, -OH, -CO₂H, 또는 -CO₂CH₃이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, -CO₂H, 또는 -CO₂CH₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8 이 독립적으로 수소, 메틸, -CD₃, -OH, -CH₂OH, -CF₃, 옥세타닐, -CN, 또는 -CO₂CH₃이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 메틸, -CD₃, -CH₂OH, 옥세타닐, 또는 -CO₂CH₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 및 R^7 이 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 및 R^7 이 독립적으로 수소, 중수소, F, 또는 메틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -NR¹⁰-, -O-, 또는 -SO₂-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -NR¹⁰- 또는 -O-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -NR¹⁰-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 이 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 또는 사이클로프로필인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -O-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된

카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴, 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 비치환되거나 치환된 페닐 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 피리디닐, 비치환되거나 치환된 피리미디닐, 비치환되거나 치환된 피라지닐, 또는 비치환되거나 치환된 피리다지닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 36

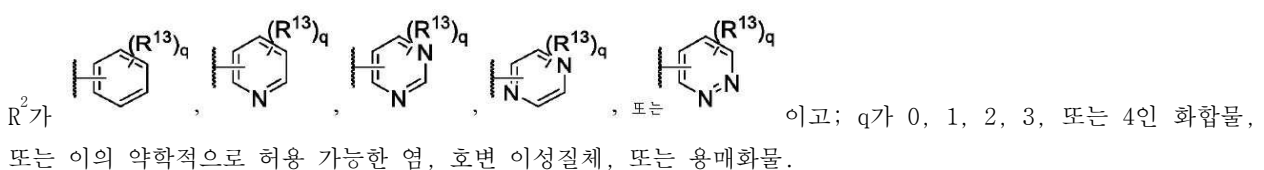
제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 비치환되거나 치환된 피리디닐 또는 비치환되거나 치환된 피리미디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 비치환되거나 치환된 피리디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

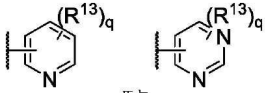
청구항 38

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 39

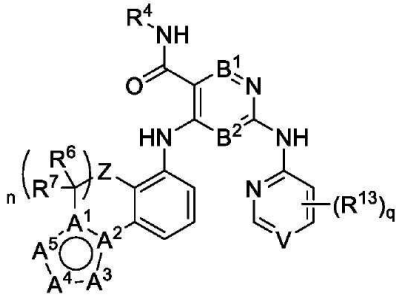
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,



고리 B가 또는 이고; q가 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 40

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VIII)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (VIII)

상기 식에서:

V는 N, CH, 또는 CR¹³이고;

q는 1, 2, 또는 3이고;

A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고;

A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고;

여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

청구항 41

제40항에 있어서, V가 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 42

제40항에 있어서, V가 CH 또는 CR¹³인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹³이 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹³이 독립적으로 -F, -Cl, -CH₃, 또는 -CF₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 45

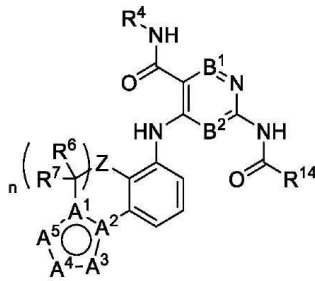
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 또는 -C(=O)OR¹⁴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 46

제45항에 있어서, R²가 -C(=O)R¹⁴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 47

제45항에 있어서, 하기 화학식 (IX)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:



화학식 (IX)

상기 식에서:

A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고;

A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고;

여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁴이 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₃-C₄ 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, 및 -OCF₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R⁵ 기로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

B¹이 CR^{12a}이고; B²가 CR^{12b}이거나;

또는 B¹이 N이고; B²가 CR^{12b}이거나;

또는 B¹이 CR^{12a}이고; B²가 N이거나;

또는 B¹이 N이고; B²가 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

B¹이 CR^{12a}이고; B²가 CR^{12b}이거나;

또는 B¹이 N이고; B²가 CR^{12b}인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12a} 및 R^{12b}가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, 또는 -CN인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12a} 및 R^{12b}가 각각 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물.

청구항 53

하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물:

- 1: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 2: 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 3: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2-(하이드록시메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;
- 4: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 5: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 6: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 7: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 8: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-6-((2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 9: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(2-모르폴리노아세트아미도)피리다진-3-카르복사미드;
- 10: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 11: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 12: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-

일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

13:

6-((5-시아노피리딘-2-일)아미노)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

14: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

15: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

16: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((3,5-디메틸페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

17: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-이소부티르아미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

18: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3,3,3-트리플루오로프로판아미도)피리다진-3-카르복사미드;

19: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;

20: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(3,3-디메틸우레이도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

21: 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드;

22: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;

23: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;

24: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;

25: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;

26: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;

27: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;

28: 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(하이드록시메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;

29: 메틸 6-((6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-3-(메틸카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-2-카르복실레이트;

30: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(옥세탄-3-카르복사미도)니코틴아미드;

31: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;

32: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;

- 33: 4-((2-시아노-5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 34: 4-((2-시아노-5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 35: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 36: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 37: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-6-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 38: 6-(사이클로프로판설폰아미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 39 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4']-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린]-6'-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 40 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4']-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린]-6'-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 41 (S)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 42 (R)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 43 (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 44 (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 45: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 46: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 47: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2-메틸-5-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 48: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2-메틸-5-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 49: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 50: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드;
- 51: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-6-(3,3-디메틸우레이도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 52: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 53: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

- 54: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- 55: (S)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 56: (R)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 57: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 58: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 59: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 60: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 61: (S)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 62: (R)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 63: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드;
- 64: 6-(3-사이클로부틸우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 65: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-5-플루오로-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 66: 6-(3-사이클로프로필우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 67: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-(메틸-d3)우레이도)니코틴아미드;
- 68: (S)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 69: (R)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 70: (S)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 71: (R)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 72: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;
- 73: 4-((5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;
- 74: 4-((6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;

- 75: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;
- 76: [6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드];
- 77: [6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드];
- 78: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)니코틴아미드;
- 79: 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)니코틴아미드;
- 80: 6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)니코틴아미드;
- 81: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(3-이소프로필-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 82: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(N-메틸사이클로프로판카르복사미도)니코틴아미드;
- 83: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 84: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 85: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 86: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 87: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 88: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 89: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 90: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 91: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 92: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)니코틴아미드;
- 93: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2-에틸-5-메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 94: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 95: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;

- 96: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 97: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 98: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 99: (S)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 100: (R)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 101: 4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드;
- 102: 6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 103: 4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- 104: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,6-디메틸-5-옥소-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]퀴나졸린-7-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 105: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 106: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 107: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 108: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- 109: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 110: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- 111: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 112 (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- 113 (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 114 (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- 115 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-6-((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드; 및
- 116 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-6-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 55

TYK2-매개 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 TYK2-매개 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매 화물의 치료적 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 56

염증성 질환 또는 병태 또는 자가면역 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 질환 또는 병태 또는 자가면역 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 질환 또는 병태는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선, 건선성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 백반증, 아토피성 피부염, 경피증, 탈모증, 화농성 한선염, 포도막염, 안구건조증, 장질환, 크론병, 췌양성 대장염, 셀리악병, 베체트병, 1형 당뇨병, 전신 경화증 및 특발성 폐 섬유증으로부터 선택되는 방법.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 경구로 투여되는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 화합물은 정제, 알약, 또는 캡슐로 제공되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 2월 19일에 출원된 미국 가특허출원 제63/151,287호, 2021년 5월 26일에 출원된 미국 가특허출원 제63/193,511호, 2021년 8월 19일에 출원된 미국 가특허출원 제63/234,934호, 및 2021년 12월 17일에 출원된 미국 가특허출원 제63/291,224호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 본 발명은 비-수용체 티로신-단백질 키나아제 2(TYK2)의 슈도키나아제 도메인(JH2)에 결합되는 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용의 화합물은 특정 사이토카인 신호전달, 예를 들어 IL-12, IL-23, 및 IFN α 신호전달을 억제할 수 있다. 본 발명의 추가적인 양태는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 특정 질환을 치료하기 위한 화합물의 사용 방법, 및 상기 화합물을 합성하는 데 유용한 중간체 및 공정을 포함한다.

[0004] TYK2는 단백질 키나아제 중 야누스 키나아제 (JAK) 패밀리의 비-수용체 티로신 키나아제 구성원이다. 포유동물 JAK 패밀리는 하기 4개의 구성원, TYK2, JAK1, JAK2, 및 JAK3으로 이루어진다. TYK2를 포함하는 JAK 단백질은 사이토카인 신호전달에 필수적이다. TYK2는 I형 및 II형 사이토카인 수용체뿐만 아니라 인터페론 I형 및 III형 수용체의 세포질 도메인과 회합되고, 사이토카인 결합시 이들 수용체에 의해 활성화된다. TYK2 활성화와 연관된 사이토카인은 인터페론(예를 들어 IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN-co, 및 IFN- ζ (리미틴으로도 알려짐) 및 인터루킨(예를 들어 IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, 온코스타틴 M, 섬모 신경영양 인자, 카디오프로핀 1, 카디오프로핀-유사 사이토카인, 및 LIF)를 포함한다. 활성화된 TYK2는 이후 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, 및 STAT6을 포함하는 STAT 패밀리의 구성원과 같은 추가적

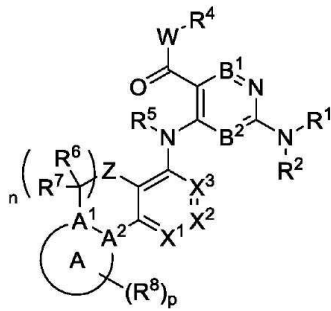
인 신호전달 단백질을 인산화시킨다.

발명의 내용

[0005] 본 발명의 요약

[0006] 본원에 기재된 화합물은 키나아제의 JAK 패밀리의 조절제이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용의 화합물은 TYK2의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 다른 JAK보다 TYK2에 대해 선택적이다. 예를 들어, 화합물은 TYK2의 슈도키나아제 도메인(JH2)에 특이적으로 결합하고 이에 의해 JAK 패밀리 구성원에 대한 선택성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 TYK2의 알로스테릭 조절제 또는 비경쟁적 억제제일 수 있다. 추가적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TYK2 매개 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0007] 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이 본원에 기재되어 있다:



화학식 (I)

[0008]

[0009] 상기 식에서:

[0010] 고리 A는 비치환되거나 치환된 트리아졸이고 여기서 A¹ 및 A²는 독립적으로 N 또는 C이고, 고리 A가 치환되는 경우, 고리 A는 p 경우의 R⁸으로 치환되고;

[0011] 각각의 R⁸은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고; 여기서 R⁸이 질소 원자에 결합되는 경우, R⁸은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0012] Z는 -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0013] R¹⁰은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

[0014] X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;

[0015] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비

치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0016] B¹은 N 또는 CR^{12a}이고;

[0017] B²는 N 또는 CR^{12b}이고;

[0018] R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0019] R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이고;

[0020] R²는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되고;

[0021] 각각의 R¹³은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이거나;

[0022] 또는 고리 B의 인접한 원자 상의 2개의 R¹³기는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 카르보사이클 또는 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0023] 또는 R²는 -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 또는 -C(=O)OR¹⁴이고;

[0024] R¹⁴은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이고;

[0025] R¹⁵은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이거나;

[0026] 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;

[0027] 또는 R¹ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0028] W는 -NR³- 또는 -O-이고;

[0029] R³는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

- [0030] R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나;
- [0031] 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성하거나;
- [0032] 또는 R^3 및 R^{12a} 는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0033] R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;
- [0034] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;
- [0035] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성하고;
- [0036] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이거나;
- [0037] 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;
- [0038] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0039] 여기서 각각의 치환된 알킬, 치환된 플루오로알킬, 치환된 디테로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 플루오로알콕시, 치환된 헤테로알킬, 치환된 카르보사이클, 및 치환된 헤테로사이클은 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 모노사이클릭 카르보사이클, 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-CH_2CN$, $-OR^{18}$, $-CH_2OR^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-CH_2CO_2R^{18}$, $-C(=O)N(R^{18})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})_2$, $-CH_2N(R^{18})_2$, $-NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-CH_2NR^{18}C(=O)R^{18}$, $-NR^{18}SO_2R^{19}$, $-CH_2NR^{18}SO_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-CH_2SR^{18}$, $-S(=O)R^{19}$, $-CH_2S(=O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-CH_2SO_2R^{19}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, 또는 $-CH_2SO_2N(R^{18})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^8 기로 치환되고;
- [0040] 각각의 R^{18} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0041] 또는 2개의 R^{18} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;
- [0042] 각각의 R^{19} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_2-C_6 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0043] n은 1, 2, 또는 3이고;
- [0044] p는 1이고;

[0045] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0046] 여기서 상기 화합물은 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드가 아니다.

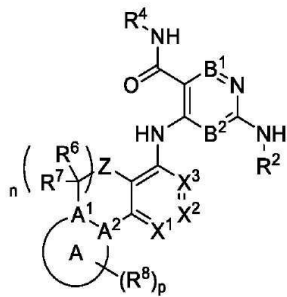
[0047] 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

[0048] 일부 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소이다.

[0049] 일부 실시양태에서, W는 -NR³-이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이다.

[0050] 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다.

[0051] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:

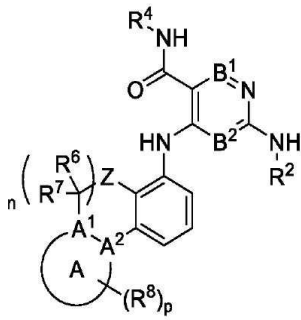


화학식 (II)

[0052]

[0053] 일부 실시양태에서, X¹은 CR¹¹이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 CR¹¹이거나; 또는 X¹은 CR¹¹이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 N이거나; 또는 X¹은 CR¹¹이고, X²는 N이고, X³는 CR¹¹이거나; 또는 X¹은 CR¹¹이고, X²는 N이고, X³는 N이거나; 또는 X¹은 N이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 CR¹¹이거나; 또는 X¹은 N이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 N이거나; 또는 X¹은 N이고, X²는 N이고, X³는 CR¹¹이다. 일부 실시양태에서, X¹은 CR¹¹이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 CR¹¹이거나; X¹은 CR¹¹이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 N이거나; 또는 X¹은 CR¹¹이고, X²는 N이고, X³는 CR¹¹이거나; 또는 X¹은 N이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 CR¹¹이다. 일부 실시양태에서, X¹은 CR¹¹이고, X²는 CR¹¹이고, X³는 CR¹¹이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, 또는 -N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소 또는 플루오로이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:

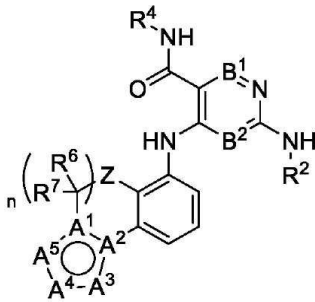


화학식 (IV)

[0055]

[0056]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VI)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (VI)

[0057]

[0058]

상기 식에서:

[0059]

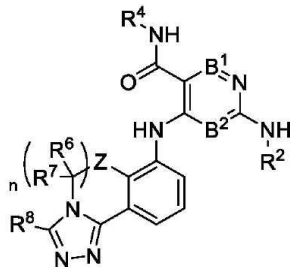
A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고; 여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

[0060]

일부 실시양태에서, 화합물은 A¹가 N이고; A²가 C이고; A³가 N이고; A⁴가 N이고; A⁵가 CR⁸이거나; 또는 A¹가 C이고; A²가 N이고; A³가 N이고; A⁴가 CR⁸이고; A⁵가 N이거나; 또는 A¹가 C이고; A²가 C이고; A³가 N이고; A⁴가 NR⁸이고; A⁵가 N이거나; 또는 A¹가 C이고; A²가 N이고; A³가 N이고; A⁴가 N이고; A⁵가 CR⁸인 구조를 갖는다.

[0061]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIb-1)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:

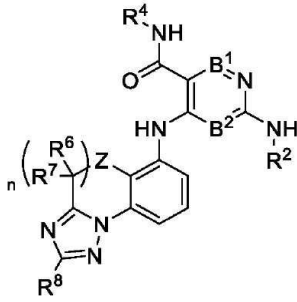


화학식 (VIb-1)

[0062]

[0063]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIc-1)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:

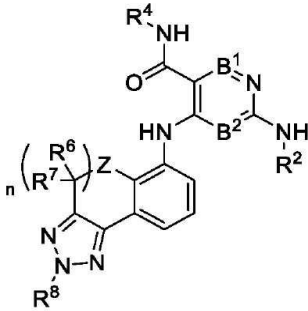


화학식 (VIId-1)

[0064]

[0065]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIg-1)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (VIg-1)

[0066]

[0067]

일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, $-Cl$, $-F$, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, $-CN$, $-OH$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 메틸, $-CD_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 옥세타닐, $-CN$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 메틸, $-CD_3$, $-CH_2OH$, 옥세타닐, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다.

[0068]

일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F, 또는 메틸이다.

[0069]

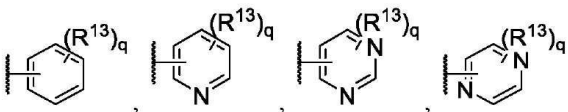
일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$, $-O-$, 또는 $-SO_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$ 또는 $-O-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-O-$ 이다.

[0070]

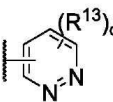
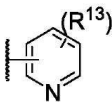
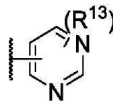
일부 실시양태에서, R^2 는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이

고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴, 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 페닐 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피리디닐, 비치환되거나 치환된 피리미디닐, 비치환되거나 치환된 피라지닐, 또는 비치환되거나 치환된 피리다지닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피리디닐 또는 비치환되거나 치환된 피리미디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피리디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

[0071]

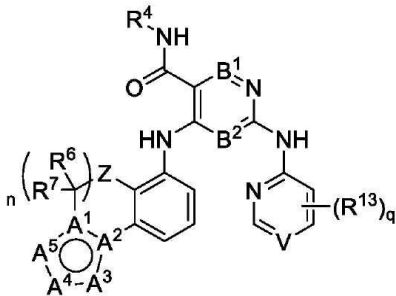
일부 실시양태에서, R²는 , 또는

[0072]

 이고; q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는  또는  이고; q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0073]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIII)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (VIII)

[0074]

상기 식에서:

[0075]

V는 N, CH, 또는 CR¹³이고; q는 1, 2, 또는 3이고; A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고; 여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

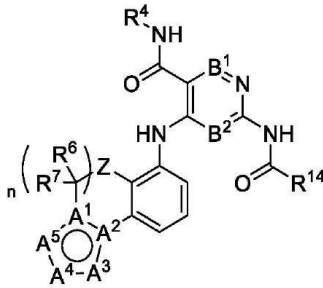
[0077]

일부 실시양태에서, V는 N이다. 일부 실시양태에서, V는 CH 또는 CR¹³이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 -F, -Cl,

-CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0078] 일부 실시양태에서, R²는 -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 또는 -C(=O)OR¹⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 -C(=O)R¹⁴이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IX)의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IX)

[0080]

상기 식에서:

[0081]

A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고; 여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

[0082]

[0083] 일부 실시양태에서, R¹⁴은 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₃-C₄ 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, 및 -OCF₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R⁵ 기로 치환된다.

[0084]

[0084] 일부 실시양태에서, B¹은 CR^{12a}이고; B²는 CR^{12b}이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 CR^{12b}이거나; 또는 B¹은 CR^{12a}이고; B²는 N이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 N이다. 일부 실시양태에서, B¹은 CR^{12a}이고; B²는 CR^{12b}이고;

[0085]

[0085] 또는 B¹은 N이고; B²는 CR^{12b}이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 수소이다.

[0086]

[0086] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에 고려된다. 명세서 전반에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 기술분야의 당업자에 의해 선택된다.

[0087]

[0087] 또한, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 경피 투여, 또는 안구 투여에 의해 포유동물에 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 경구 투여에 의해 포유동물에 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀전, 연고, 또는 로션의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제, 알약, 또는 캡슐의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 연고, 로션, 크림, 오일, 젤, 경피 패치, 또는 기타 국소 제제의 형태이다. 추가적인 실시양태에서, 약학적 조성물은 액체 용액, 현탁액, 젤, 데포, 또는 안구 또는 주변 조직에 투여될 수 있는 기타 제제(예를 들어, 점안액)의 형태이다.

[0088]

[0088] TYK2-매개 장애의 치료에 유용한 화학식 (A1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이 본원에 기재된다. 염증성 또는 자가면역 질환의 치료에 유용한 화학식 (A1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 질환은

류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선, 건선성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 백반증, 아토피성 피부염, 경피증, 탈모증, 화농성 한선염, 포도막염, 안구건조증, 장질환, 크론병, 궤양성 대장염, 셀리악병, 베체트병, 1형 당뇨병, 전신 경화증 및 특발성 폐 섬유증으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환은 건선, 건선성 관절염, 백반증, 아토피성 피부염, 탈모증 및 화농성 한선염으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환은 예로서 아이카디-구티에레스 증후군(Alcardi-Goutieres syndrome)과 같은 인터페론 병증으로부터 선택된다.

[0089] 상술한 양태 중 어느 하나에서, 화합식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 유효량이 (a) 포유동물에 전신적으로 투여되고; 및/또는 (b) 포유동물에 경구로 투여되고; 및/또는 (c) 포유동물에 정맥내로 투여되고; 및/또는 (d) 흡입에 의해 투여되고; 및/또는 (e) 비강 투여에 의해 투여되고; 또는 및/또는 (f) 포유동물에 주사에 의해 투여되고; 및/또는 (g) 포유동물에 국소적으로 투여되고; 및/또는 (h) 안구 투여에 의해 투여되고; 및/또는 (i) 포유동물에 직장투여되고; 및/또는 (j) 포유동물에 비전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 실시양태가 존재한다.

[0090] 상술한 양태 중 어느 하나에서, 화합물이 포유동물에 1일 1회 투여되거나 화합물이 하루의 기간에 걸쳐 복수회로 포유동물에 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 투여 일정으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 일일 투여 일정으로 투여된다.

[0091] 본원에 개시된 실시양태 중 어느 하나에서, 포유동물은 인간이다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 인간에 국소적으로 투여된다.

[0093] 패키징 물질, 상기 패키징 물질 내의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 N-옥사이드, 약학적 활성 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 전구약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 TYK2를 조절하기 위해, 또는 TYK2의 조절이 유리할 것인 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0094] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는 특정 실시양태를 나타내면서 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 하며, 그 이유는 본 개시내용의 사상 및 범위 내의 다양한 변화 및 변형이 상세한 설명으로부터 본 기술분야의 당업자에게 자명해질 것이기 때문이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] TYK2 활성화는 염증성 질환 및 장애, 자가면역 질환 및 장애, 호흡기 질환 및 장애, 및 암을 포함하는, 여러 질환 및 장애와 연관되어 있다.

[0096] 특히, TYK2의 IL-23 활성화는 염증성 질환 예컨대 염증성 장질환(IBD), 크론병, 셀리악병, 및 궤양성 대장염과 관련된다. IL-23의 다운스트림 이펙터로서, TYK2는 또한 건선, 강직성 척추염, 및 베체트병에서 역할을 한다. TYK2는 또한 피부의 질환 및 병태, 예컨대 건선, 백반증, 아토피성 피부염, 화농성 한선염, 경피증; 또는 안구의 질환 및 병태, 예컨대 쇼그렌 증후군, 포도막염 및 안구 건조증과 관련되어 있다.

[0097] TYK2는 호흡기 질환 및 병태 예컨대 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 폐암 및 낭포성 섬유증과 관련된다. 배상 세포 과형성증(Goblet cell hyperplasia, GCH) 및 점액 과분비는 TYK2/STAT6 경로의 IL-13-유도된 활성화에 의해 매개된다.

[0098] TYK2는 자가면역 질환 및 병태, 예컨대 다발성 경화증(MS), 루푸스 및 전신성 홍반성 루푸스(SLE)와 관련된다. TYK2의 기능 돌연변이의 상실은 뉴런의 감소된 탈수초화 및 증가된 수초제형성을 야기하며, 이는 추가로 MS 및 기타 CNS 탈수초화 장애의 치료에서의 TYK2 억제제에 대한 역할을 시사한다. TYK2 신호전달에 좌우되는 다양한 1형 IFN 신호전달 경로는 SLE 및 기타 자가면역 질환 및 병태에서 TYK2와 관련되어 있다.

[0099] TYK2는 건선성 관절염 및 류마티스 관절염을 포함하는 관절염과 관련된다. 감소된 TYK2 활성화는 인간 류마티스 관절염의 모델인 콜라겐 항체-유도된 관절염으로부터 관절 보호를 야기한다.

[0100] TYK2는 또한 종양 감시체계(tumor surveillance)를 유지하는 데 중요한 역할을 하는 것을 나타내었고, TYK2 녹아웃 마우스는 손상된 세포독성 T 세포 반응, 및 가속화된 종양 발달을 나타내었다. 이러한 효과는 대개 자연

살해(NK) 및 세포독성 T 림프구의 효과적인 억제에 기인하며, 이는 TYK2 억제제가 자가면역 장애 또는 이식 거부 치료에 대해 매우 적합하다는 것을 시사한다. JAK3와 같은 다른 JAK 패밀리를 구성원이 면역계에서 유사한 역할을 갖지만, TYK2는 그것의 더 적고 그리고 더 밀접하게 관련된 신호전달 경로에서의 그것의 개입으로 인하여 우수한 표적이며, 이는 더 적은 비표적(off-target) 효과를 야기한다. 그러나, T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL)의 연구는 T-ALL이 항-아포토시스 단백질 BCL2의 상향조절 내내 암 세포 생존을 유지하는 TYK2/STAT1 신호전달을 통해 IL-10에 매우 의존적이라는 것을 나타낸다. TYK2의 녹다운은 다른 JAK 패밀리를 구성원을 제외하고 세포 성장을 감소시켰다. 따라서, TYK2의 선택적 억제는 성인 T-세포 백혈병 사례의 70%와 같은 IL-10 및/또는 BCL2-중독형 종양(addicted tumor)을 가진 환자에 대한 적합한 표적으로 제시되었다.

[0101] TYK2-매개 STAT3 신호전달은 또한 아밀로이드-β (Aβ) 펩티드에 의해 야기되는 신경 세포 사멸을 매개하는 것을 나타내었다. Aβ 투여 후의 STAT3의 감소된 TYK2 인산화는 감소된 신경 세포 사멸을 야기하고, STAT3의 증가된 인산화는 알츠하이머 환자의 사후 뇌에서 관찰되었다.

[0102] JAK-STAT 신호전달 경로의 억제는 또한 모발 성장, 및 원형 탈모증과 관련된 모발 손상의 역전과 연관된다.

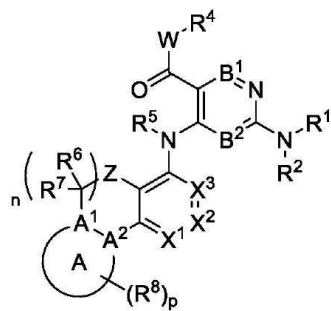
[0103] 일부 TYK2 억제제가 알려져 있지만, 보다 효과적이거나 또는 유리한 약학적으로 관련된 특성을 갖는 신규한 억제제를 제공해야 하는 지속적인 필요성이 존재한다. 예를 들어, 다른 JAK 키나아제(특히 JAK2)에 대한 증가된 활성 또는 증가된 선택성을 갖는 화합물. 본원에 제공되는 일부 실시양태에서, 본 발명은 JAK1, JAK2, 및/또는 JAK3에 대한 선택성을 나타내는 TYK2의 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, (특히 JAK2에 대한) 이러한 선택성을 갖는 화합물은 JAK2의 억제와 관련된 부작용 없이 본원에 기재된 질환 또는 병태 중 하나 이상을 유리하게 치료하는 약리학적 반응을 전달한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 TYK2 억제제는 포유동물에서 질환 또는 병태의 치료에 사용된다.

[0105] **화합물**

[0106] 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 TYK2의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 다른 JAK보다 TYK2에 대해 선택적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TYK2의 슈도키나아제 도메인(JH2)에 선택적으로/특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TYK2의 알로스테릭 부위에 결합한다. 추가적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 TYK2 매개 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0107] 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



화학식 (I),

[0108]

[0109] 상기 식에서:

[0110] 고리 A는 비치환되거나 치환된 트리아졸이고 여기서 A¹ 및 A²는 독립적으로 N 또는 C이고, 고리 A가 치환되는 경우, 고리 A는 p 경우의 R⁸으로 치환되고;

[0111] 각각의 R⁸은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된

헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고; 여기서 R⁸이 질소 원자에 결합하는 경우, R⁸은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0112] Z는 -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0113] R¹⁰은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

[0114] X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;

[0115] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0116] B¹은 N 또는 CR^{12a}이고;

[0117] B²는 N 또는 CR^{12b}이고;

[0118] R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0119] R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이고;

[0120] R²는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되고;

[0121] 각각의 R¹³은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이거나;

[0122] 또는 고리 B의 인접한 원자 상의 2개의 R¹³기는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 카르보사이클 또는 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;

[0123] 또는 R²는 -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 또는 -C(=O)OR¹⁴이고;

- [0124] R^{14} 는 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이고;
- [0125] R^{15} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이거나;
- [0126] 또는 R^{14} 및 R^{15} 은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;
- [0127] 또는 R^1 및 R^{15} 은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;
- [0128] W 는 $-NR^3-$ 또는 $-O-$ 이고;
- [0129] R^3 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;
- [0130] R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나;
- [0131] 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N -함유 헤테로사이클을 형성하거나;
- [0132] 또는 R^3 및 R^{12a} 는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0133] R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;
- [0134] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;
- [0135] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성하고;
- [0136] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아틸이거나;
- [0137] 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N -함유 헤테로사이클을 형성하고;
- [0138] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아틸이고;

[0139] 여기서 각각의 치환된 알킬, 치환된 플루오로알킬, 치환된 듀테로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 플루오로알콕시, 치환된 헤테로알킬, 치환된 카르보사이클, 및 치환된 헤테로사이클은 중수소, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, 모노사이클릭 카르보사이클, 모노사이클릭 헤테로사이클, -CN, -CH₂CN, -OR¹⁸, -CH₂OR¹⁸, -CO₂R¹⁸, -CH₂CO₂R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -CH₂C(=O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)₂, -CH₂N(R¹⁸)₂, -NR¹⁸C(=O)R¹⁸, -CH₂NR¹⁸C(=O)R¹⁸, -NR¹⁸SO₂R¹⁹, -CH₂NR¹⁸SO₂R¹⁹, -SR¹⁸, -CH₂SR¹⁸, -S(=O)R¹⁹, -CH₂S(=O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -CH₂SO₂R¹⁹, -SO₂N(R¹⁸)₂, 또는 -CH₂SO₂N(R¹⁸)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환되고;

[0140] 각각의 R¹⁸은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나;

[0141] 또는 2개의 R¹⁸ 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;

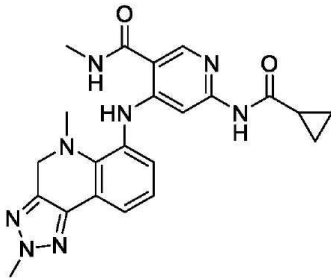
[0142] 각각의 R¹⁹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0143] n은 1, 2, 또는 3이고;

[0144] p는 1이고; 그리고

[0145] q는 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0146] 일부 실시양태에서, 화합물은 다음의 구조를 갖는 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드가 아니다:



[0147]

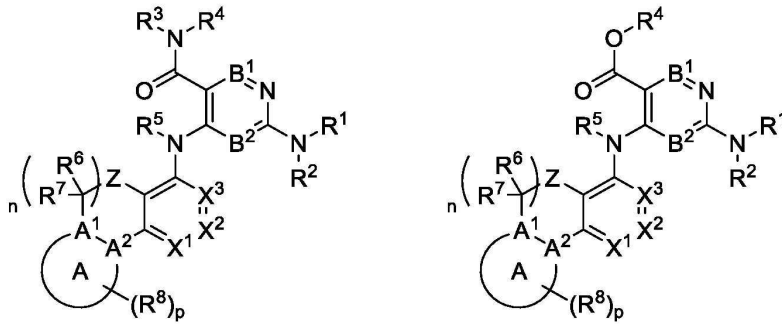
[0148] 임의의 그리고 모든 실시양태의 경우, 치환기는 열거된 대안의 하위세트 중에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소이다. 일부 실시양태에서, R¹은 메틸이다.

[0149] 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 메틸이다.

[0150] 일부 실시양태에서, W는 -O-이다.

[0151] 일부 실시양태에서, W는 -NR³-이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia) 또는 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (Ia)

화학식 (Ib)

[0153]

[0154] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다.

[0155] 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0156] 일부 실시양태에서, W가 -O-인 경우, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0157] 일부 실시양태에서, W가 -NR³-인 경우, R³는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R³는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이다. 일부 실시양태에서, R³는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R³는 -CD₃이다.

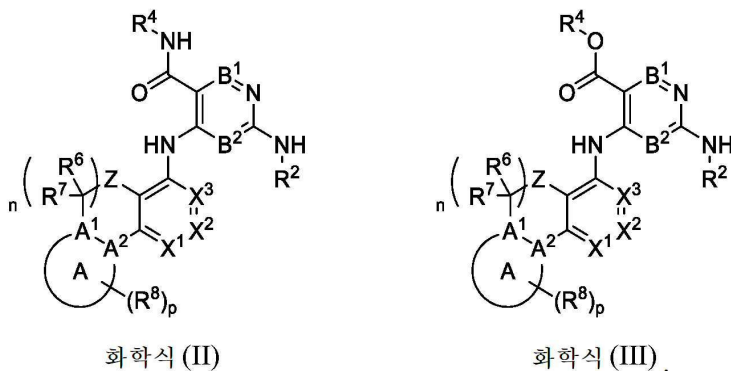
[0158] 일부 실시양태에서, W가 -NR³-인 경우, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알

킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0159] 일부 실시양태에서, W가 -NR³-인 경우, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 듀테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R³는 수소이고; R⁴는 -CD₃이다.

[0160] 일부 실시양태에서, W가 -NR³-인 경우, R³ 및 R⁴는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0161] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



[0162]

[0163] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

호변 이성질체, 또는 용매화물이다.

[0164] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0165] 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 N이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이다.

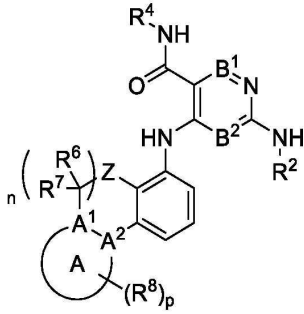
[0166] 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, 또는 $-N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, 또는 $-N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, 또는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 수소이다.

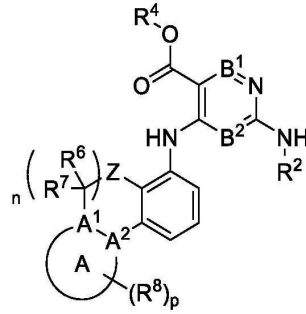
[0168] 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , 및 X^3 는 각각 독립적으로 CH, CF, 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , 및 X^3 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CH 또는 CF이고, X^2 는 CH 또는 CF이고, X^3 는 CH 또는 CF이거나; 또는 X^1 은 CH 또는 CF이고, X^2 는 CH 또는 CF이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 CH 또는 CF이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CH 또는 CF이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 CH 또는 CF이고, X^3 는 CH 또는 CF이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 CH이거나; 또는 X^1 은 CH이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 CH이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CH이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 CH이다.

[0169] 일부 실시양태에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 CH, CF, 또는 N이고, X^3 는 CH이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 CF 또는 N이고, X^3 는 CH이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CH, CF, 또는 N이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 CH이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CF, 또는 N이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 CH이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 CH, CF, 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CH이고, X^2 는 CH이고, X^3 는 CF 또는 N이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV) 또는 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (IV)



화학식 (V).

[0171]

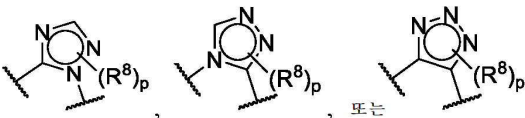
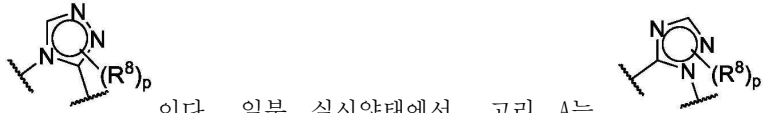
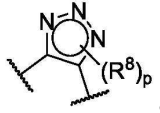
[0172] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다.

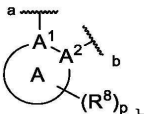
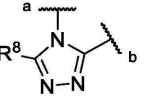
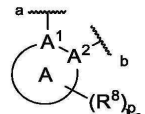
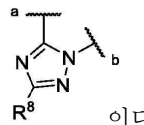
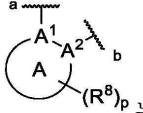
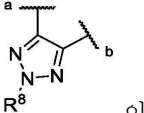
[0173] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 듀테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

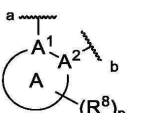
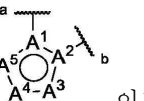
[0174] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로겐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합하는 경우, R^8 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로겐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합하는 경우, R^8 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치

환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R⁸은 독립적으로 수소, -Cl, -F, 메틸, 에틸, 이소프로필, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, -CN, -OH, -CO₂H, 또는 -CO₂CH₃이고; 여기서 R⁸이 질소 원자에 결합하는 경우, R⁸은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, -CD₃, -CH₂OH, -CF₃, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, -CO₂H, 또는 -CO₂CH₃이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R⁸은 독립적으로 수소, 메틸, -CD₃, -OH, -CH₂OH, -CF₃, 옥세타닐, -CN, 또는 -CO₂CH₃이고; 여기서 R⁸이 질소 원자에 결합하는 경우, R⁸은 수소, 메틸, -CD₃, -CH₂OH, 옥세타닐, 또는 -CO₂CH₃이다.

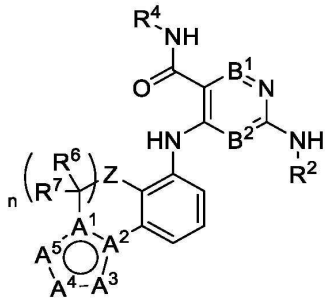
[0175] 일부 실시양태에서, p는 0 또는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 0이고; 고리 A는 이에 따라 치환되지 않는다.

[0176] 일부 실시양태에서, 고리 A는 , 또는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

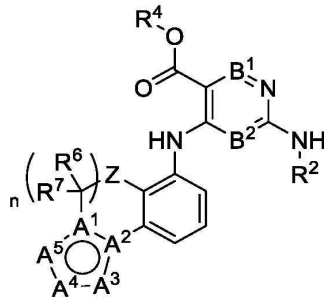
[0177] 일부 실시양태에서, 는 이다. 일부 실시양태에서, 는 이다. 일부 실시양태에서, 는 이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 는 이고; 여기서 A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고; 여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VI) 또는 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (VI)



화학식 (VII)

[0180] ;

[0181] 상기 식에서, A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고; 여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다.

[0183] 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0184] 일부 실시양태에서,

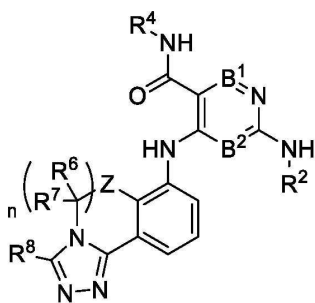
[0185] A¹은 N이고; A²는 C이고; A³는 N이고; A⁴는 N이고; A⁵는 CR⁸이거나;

[0186] 또는 A¹은 C이고; A²는 N이고; A³는 N이고; A⁴는 CR⁸이고; A⁵는 N이거나;

[0187] 또는 A¹은 C이고; A²는 C이고; A³는 N이고; A⁴는 NR⁸이고; A⁵는 N이거나;

[0188] 또는 A¹은 C이고; A²는 N이고; A³는 N이고; A⁴는 N이고; A⁵는 CR⁸이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIb-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

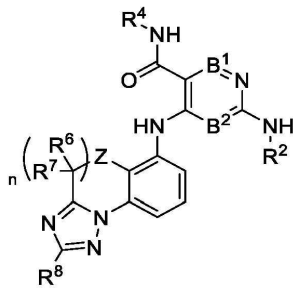


화학식 (VIb-1)

[0190]

[0191] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 듀테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0192] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIId-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

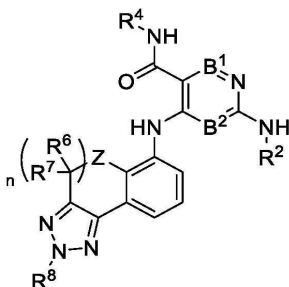


화학식 (VIId-1)

[0193]

[0194] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 듀테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIg-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (VIg-1)

[0196]

[0197] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 듀테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 듀테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 듀테로

알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이다.

[0199] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다.

[0200] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, $-Cl$, $-F$, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, $-CN$, $-OH$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다.

[0202] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 메틸, $-CD_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 옥세타닐, $-CN$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이고; 여기서 R^8 이 질소 원자에 결합되는 경우, R^8 은 수소, 메틸, $-CD_3$, $-CH_2OH$, 옥세타닐, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된

헤테로사이클, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, $-CN$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 메틸, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 옥세타닐, $-CN$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 메틸, $-CD_3$, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0204] 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, 및 $-N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, $-CD_3$, 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F, 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 하나의 R^6 또는 R^7 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 하나의 R^6 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 중수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 F이다.

[0205] 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 를 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 사이클로프로필을 형성한다.

[0206] 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다.

[0207] 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$, $-O-$, $-S-$, 또는 $-SO_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$, $-O-$, 또는 $-SO_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$ 또는 $-O-$ 이다.

[0208] 일부 실시양태에서, Z는 $-NR^{10}-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루

오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₃-C₄ 사이클로알킬, 또는 4원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₃-C₄ 사이클로알킬, 또는 4원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, -CH₃, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₃ 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CD₃이다.

[0209] 일부 실시양태에서, Z는 NH, NCH₃, 또는 NCD₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCH₃ 또는 NCD₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCH₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCD₃이다.

[0210] 일부 실시양태에서, Z는 -O-이다. 일부 실시양태에서, Z는 -S-이다. 일부 실시양태에서, Z는 -S(=O)-이다. 일부 실시양태에서, Z는 -SO₂-이다.

[0211] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클, 비치환되거나 치환된 스피로사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 스피로사이클릭 헤테로사이클, 비치환되거나 치환된 가교된 카르보사이클, 또는 비치환되거나 치환된 가교된 헤테로사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

[0212] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

[0213] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 나프틸, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

[0214] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴, 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

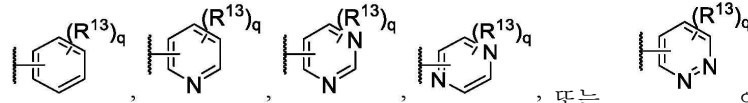
[0215] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피롤릴, 비치환되거나 치환된 푸라닐, 비치환되거나 치환된 티오펜릴, 비치환되거나 치환된 피라졸릴, 비치환되거나 치환된 이미다졸릴, 비치환되거나 치환된 옥사졸릴, 비치환되거나 치환된 이속사졸릴, 비치환되거나 치환된 티아졸릴, 비치환되거나 치환된 이소티아졸릴, 비치환되거나 치환된 트리아졸릴, 비치환되거나 치환된 옥사디아졸릴, 비치

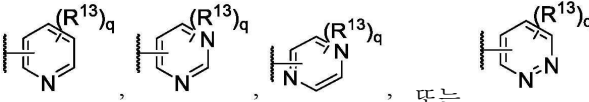
환되거나 치환된 티아디아졸릴, 또는 비치환되거나 치환된 테트라졸릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피롤릴, 비치환되거나 치환된 이미다졸릴, 비치환되거나 치환된 피라졸릴, 비치환되거나 피라졸릴, 비치환되거나 비치환되거나 치환된 테트라졸릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피롤릴, 비치환되거나 치환된 이미다졸릴, 또는 비치환되거나 치환된 피라졸릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

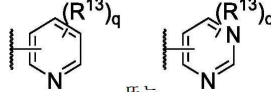
[0216] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 페닐 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

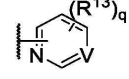
[0217] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 피리디닐, 비치환되거나 치환된 피리미디닐, 비치환되거나 치환된 피라지닐, 또는 비치환되거나 치환된 피리다지닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

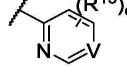
[0218] 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피리디닐, 비치환되거나 치환된 피리미디닐, 비치환되거나 치환된 피라지닐, 또는 비치환되거나 치환된 피리다지닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피리디닐 또는 비치환되거나 치환된 피리미디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R²는 비치환되거나 치환된 피리미디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환된다.

[0219] 일부 실시양태에서, R²는  이고; q는 0-4이다.

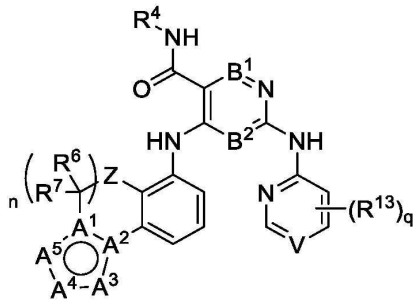
일부 실시양태에서, R²는  이고; q는 0-4이다. 일부 실시양

태에서, R²는  이고; q는 0-4이다.

[0220] 일부 실시양태에서, R²는  이고, 여기서 V는 CH, CR⁹, 또는 N이고; q는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실

시양태에서, R²는  이고, 여기서 V는 CH, CR⁹, 또는 N이고; q는 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0221] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (VIII)

[0222]

상기 식에서:

[0223]

V는 N, CH, 또는 CR¹³이고;

[0224]

q는 1, 2, 또는 3이고;

[0225]

A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고;

[0226]

A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고;

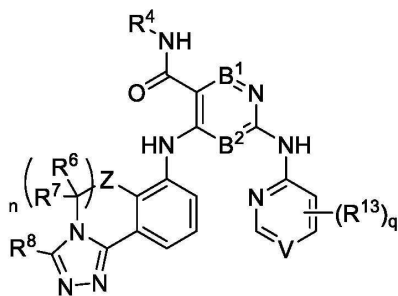
[0227]

여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지 원자는 C 또는 CR⁸이다.

[0228]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIIIb-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

[0229]

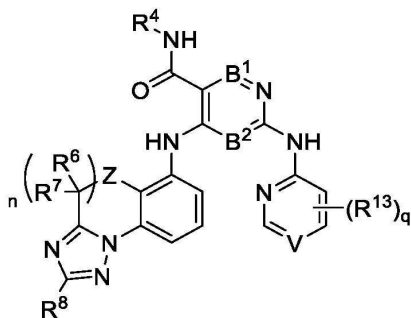


화학식 (VIIIb-1)

[0230]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIIId-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

[0231]

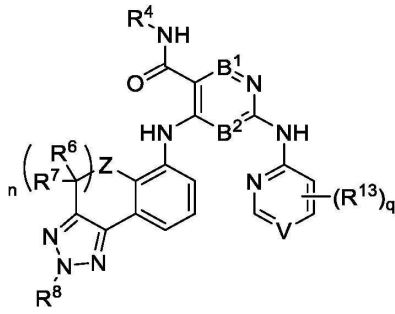


화학식 (VIIId-1)

[0232]

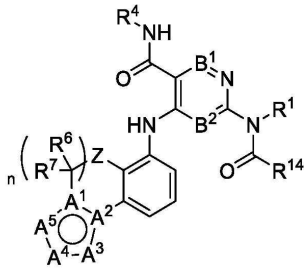
일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (VIIIg-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

[0233]

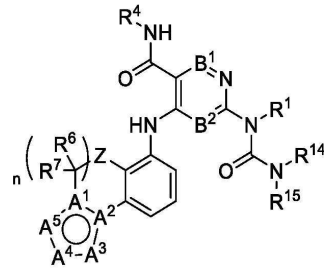


화학식 (VIIIg-1)

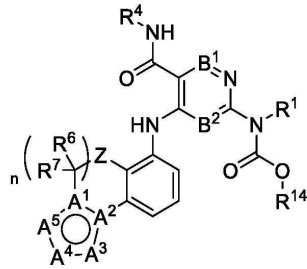
- [0234]
- [0235] 일부 실시양태에서, V는 N이다. 일부 실시양태에서, V는 CH 또는 CR¹³이다. 일부 실시양태에서, V는 CH이다. 일부 실시양태에서, V는 CR¹³이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 할로겐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 할로겐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹³은 독립적으로 -F, -Cl, -CH₃, 또는 -CF₃이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, q는 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 1이다. 일부 실시양태에서, q는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 0이고; 고리 B는 이에 따라 치환되지 않는다.
- [0239] 일부 실시양태에서, R²는 -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 또는 -C(=O)OR¹⁴이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, R²는 -C(=O)R¹⁴이다.
- [0241] 일부 실시양태에서, R²는 -C(=O)NR¹⁴R¹⁵ 또는 -C(=O)OR¹⁴이다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IX), 화학식 (X), 또는 화학식 (XI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (IX)



화학식 (X)



화학식 (XI)

[0243]

[0244]

상기 식에서, A¹ 및 A²는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A³, A⁴, 및 A⁵는 각각 독립적으로 N, NR⁸, 또는 CR⁸이고; 여기서 A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR⁸이고; 나머지는 C 또는 CR⁸이다.

[0245]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IX)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (X)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다.

[0246]

일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0247]

일부 실시양태에서, R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소이다. 일부 실시양태에서, R¹은 메틸이다.

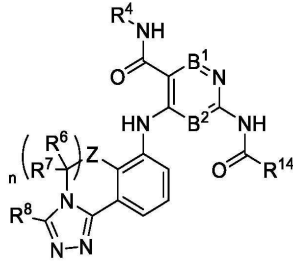
[0248]

일부 실시양태에서, R¹ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R¹ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R¹ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R¹ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원

모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0249] 일부 실시양태에서, R¹은 수소이다.

[0250] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IXb-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

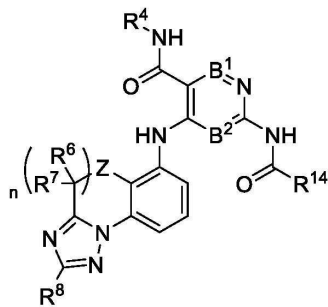


화학식 (IXb-1)

[0251]

[0252] 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0253] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IXd-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:

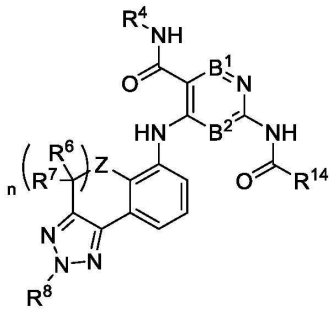


화학식 (IXd-1)

[0254]

[0255] 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 디테로알킬, 또는 C₁-C₄ 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁-C₂ 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂D, -CHD₂ 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -CD₃이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IXg-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (IXg-1)

[0257]

[0258]

일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0259]

일부 실시양태에서, R^{14} 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^{14} 은 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^{14} 은 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다.

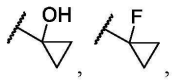
[0260]

일부 실시양태에서, R^{14} 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^{14} 은 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^{14} 은 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다.

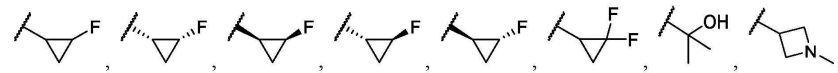
[0261]

일부 실시양태에서, R^{14} 은 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로

알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^s 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁴은 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^s 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁴은 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -CN, -OR¹⁸, 및 -N(R¹⁸)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁴은 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -CN, -OR¹⁸, 및 -N(R¹⁸)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁴은 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₃-C₄ 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, 및 -OCF₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁴은 메틸, -CD₃, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 아제티디닐, 옥세타닐,

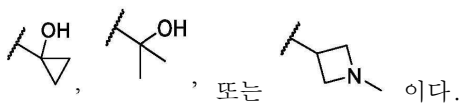
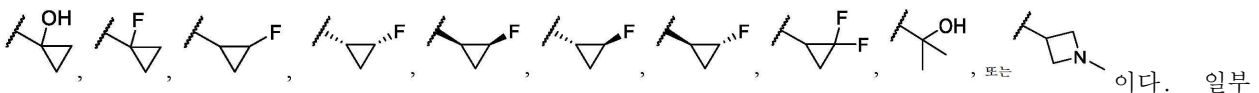


[0262]



[0263]

이다. 일부 실시양태에서, R¹⁴은 메틸, -CD₃, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 아제티디닐, 옥세타닐,



[0264]

일부 실시양태에서, R²가 -C(=O)NR¹⁴R¹⁵인 경우, R¹⁴ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R¹⁴ 및 R¹⁵은 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0265]

일부 실시양태에서, B¹은 CR^{12a}이고; B²는 CR^{12b}이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 CR^{12b}이거나; 또는 B¹은 CR^{12a}이고; B²는 N이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 N이다. 일부 실시양태에서, B¹은 CR^{12a}이고; B²는 CR^{12b}이다. 일부 실시양태에서, B¹은 N이고; B²는 CR^{12b}이다. 일부 실시양태에서, B¹은 CR^{12a}이고; B²는 N이다. 일부 실시양태에서, B¹은 N이

고; B²는 N이다.

[0266] 일부 실시양태에서, B¹은 CR^{12a}이고; B²는 CR^{12b}이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 CR^{12b}이다.

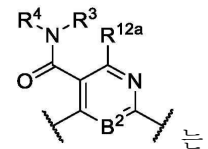
[0267] 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이다.

[0268] 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, 또는 -N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, 또는 -N(R¹⁶)₂이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 수소이다.

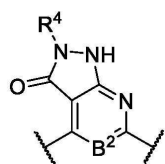
[0269] 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 각각 독립적으로 CH, CF, 또는 N이다. 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.

[0270] 일부 실시양태에서, B¹은 CH 또는 CF이고; B²는 CH 또는 CF이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 CH 또는 CF이거나; 또는 B¹은 CH 또는 CF이고; B²는 N이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 N이다. 일부 실시양태에서, B¹은 CH이고; B²는 CH이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 CH이거나; 또는 B¹은 CH이고; B²는 N이거나; 또는 B¹은 N이고; B²는 N이다.

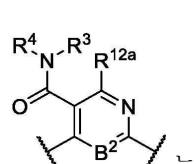
[0271] 일부 실시양태에서, R³ 및 R^{12a}는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R^{12a}는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R^{12a}는 이들이 결합하는 개재된 원자와



함께 취해져 치환되거나 비치환된 피라졸리딘 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서,



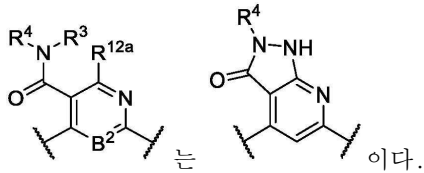
이다. 일부 실시양태에서,



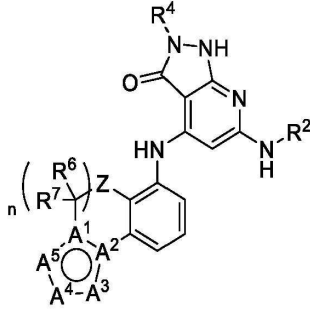
는



이다. 일부 실시양태에서,



[0272] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (XII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (XII)

[0273] ;

[0274] 상기 식에서 A^1 및 A^2 는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; A^3 , A^4 , 및 A^5 는 각각 독립적으로 N, NR^8 , 또는 CR^8 이고; 여기서 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , 및 A^5 로부터 선택되는 3개의 고리 원자는 N 또는 NR^8 이고; 나머지 원자는 C 또는 CR^8 이다.

[0275] 일부 실시양태에서, A^1 은 C이고; A^2 는 N이고; A^3 는 CR^8 이고; A^4 는 NR^8 이고; A^5 는 N이다.

[0276] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0277] 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R^{13} 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R^{13} 으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환되거나 치환된 피리디닐 또는 비치환되거나 치환된 피리미디닐인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R^{13} 으로 치환된다.

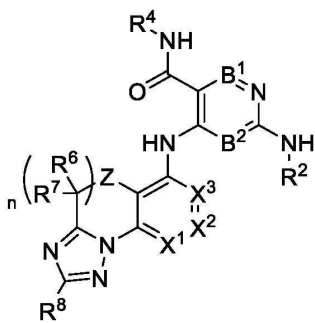
[0278] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 또는 $-C(=O)OR^{14}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)R^{14}$ 이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이거나; 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태

에서, 각각의 R¹⁶은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이거나; 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R¹⁶은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0280] 일부 실시양태에서, 각각의 R¹⁷은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R¹⁷은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다.

[0281] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (XIII)

[0282] ,
 [0283] 상기 식에서:

[0284] R⁸은 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0285] Z는 -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0286] R¹⁰은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 디테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

[0287] X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;

[0288] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0289] B¹은 N 또는 CR^{12a}이고;

[0290] B²는 N 또는 CR¹²이고^b;

- [0291] R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이고;
- [0292] R^2 는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R^{13} 으로 치환되고;
- [0293] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;
- [0294] 또는 고리 B의 인접한 원자 상의 2개의 R^{13} 기는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 카르보사이클 또는 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;
- [0295] 또는 R^2 는 $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, 또는 $-C(=O)OR^{14}$ 이고;
- [0296] R^{14} 은 수소, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_2-C_6 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이고;
- [0297] R^{15} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이고;
- [0298] R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;
- [0299] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 듀테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;
- [0300] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성하고;
- [0301] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이거나;
- [0302] 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;
- [0303] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 플루오로알킬, 치환되거나

비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0304] 여기서 각각의 치환된 알킬, 치환된 플루오로알킬, 치환된 듀테로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 플루오로알콕시, 치환된 헤테로알킬, 치환된 카르보사이클, 및 치환된 헤테로사이클은 중수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 모노사이클릭 카르보사이클, 모노사이클릭 헤테로사이클, -CN, -CH₂CN, -OR¹⁸, -CH₂OR¹⁸, -CO₂R¹⁸, -CH₂CO₂R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -CH₂C(=O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)₂, -CH₂N(R¹⁸)₂, -NR¹⁸C(=O)R¹⁸, -CH₂NR¹⁸C(=O)R¹⁸, -NR¹⁸SO₂R¹⁹, -CH₂NR¹⁸SO₂R¹⁹, -SR¹⁸, -CH₂SR¹⁸, -S(=O)R¹⁹, -CH₂S(=O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -CH₂SO₂R¹⁹, -SO₂N(R¹⁸)₂, 또는 -CH₂SO₂N(R¹⁸)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환되고;

[0305] 각각의 R¹⁸은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나;

[0306] 또는 2개의 R¹⁸ 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;

[0307] 각각의 R¹⁹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0308] n은 1, 2, 또는 3이고;

[0309] q는 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0310] 일부 실시양태에서,

[0311] R⁸은 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂이고;

[0312] Z는 -NR¹⁰- 또는 -O-이고;

[0313] R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 또는 사이클로프로필이고;

[0314] X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;

[0315] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, 또는 -N(R¹⁶)₂이고;

[0316] B¹은 N 또는 CR^{12a}이고;

[0317] B²은 N 또는 CR^{12b}이고;

[0318] R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, 또는 -CN이고;

[0319] R²는 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴, 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되고;

[0320] 각각의 R¹³은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶,

$-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;

[0321] 또는 R^2 는 $-C(=O)R^{14}$ 이고;

[0322] R^{14} 는 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_3-C_4 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0323] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이거나;

[0324] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성하고;

[0325] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이거나;

[0326] 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

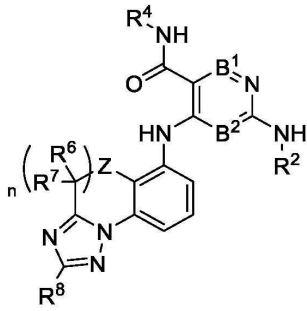
[0327] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다.

[0328] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0329] 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다.

[0330] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, 또는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 수소이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 화학식 (XIII)의 화합물은 하기 화학식 (VI-d-1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식(VIId-1)

[0332]

[0333]

일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0334]

일부 실시양태에서, R^8 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬, $-CN$, $-OH$, $-OR^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 수소, $-Cl$, $-F$, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티딘, $-CN$, $-OH$, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 수소, 메틸, $-CD_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 옥세타닐, $-CN$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다.

[0335]

일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F , Cl , $-CD_3$, 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F , 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 하나의 R^6 또는 R^7 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 하나의 R^6 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 중수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 F 이다.

[0336]

일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 를 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 사이클로프로필을 형성한다.

[0337]

일부 실시양태에서, n 은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 3이다.

[0338]

일부 실시양태에서, Z 는 $-NR^{10}-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은

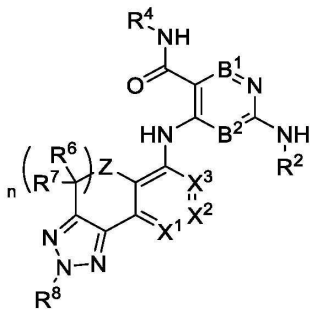
수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 수소, -CH₃, 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₃ 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CD₃이다.

[0339] 일부 실시양태에서, Z는 NH, NCH₃, 또는 NCD₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCH₃ 또는 NCD₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCH₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCD₃이다.

[0340] 일부 실시양태에서, Z는 -O-이다.

[0341] 일부 실시양태에서, R²는 본원에 정의된 바와 같다.

[0342] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (XIV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (XIV)

[0343]

[0344] 상기 식에서:

[0345] R⁸은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0346] Z는 -NR¹⁰-, -O-, -S-, -S(=O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0347] R¹⁰은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

[0348] X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;

[0349] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0350] B¹은 N 또는 CR^{12a}이고;

[0351] B²은 N 또는 CR^{12b}이고;

[0352] R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케

닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이고;

[0353] R²는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클 또는 비치환되거나 치환된 카르보사이클인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되고;

[0354] 각각의 R¹³은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이거나;

[0355] 또는 고리 B의 인접한 원자 상의 2개의 R¹³ 기는 이들이 결합하는 개재된 원자와 함께 취해져 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 카르보사이클 또는 비치환되거나 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 형성하거나;

[0356] 또는 R²는 -C(=O)R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, 또는 -C(=O)OR¹⁴ 이고;

[0357] R¹⁴은 수소, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 비치환되거나 치환된 C₂-C₆ 알킬닐, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클이고;

[0358] R¹⁵은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬이고;

[0359] R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클이고;

[0360] 각각의 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 듀테로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -C(=O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(=O)R¹⁷, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁷, -SO₂R¹⁷, 또는 -SO₂N(R¹⁶)₂이거나;

[0361] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R⁶ 및 하나의 R⁷은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 C=O 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬을 형성하고;

[0362] 각각의 R¹⁶은 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이거나;

[0363] 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R¹⁶은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 치환되거나 비치환된 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;

[0364] 각각의 R¹⁷은 독립적으로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴

고;

- [0365] 여기서 각각의 치환된 알킬, 치환된 플루오로알킬, 치환된 듀테로알킬, 치환된 알콕시, 치환된 플루오로알콕시, 치환된 헤테로알킬, 치환된 카르보사이클, 및 치환된 헤테로사이클은 중수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 모노사이클릭 카르보사이클, 모노사이클릭 헤테로사이클, -CN, -CH₂CN, -OR¹⁸, -CH₂OR¹⁸, -CO₂R¹⁸, -CH₂CO₂R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -CH₂C(=O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)₂, -CH₂N(R¹⁸)₂, -NR¹⁸C(=O)R¹⁸, -CH₂NR¹⁸C(=O)R¹⁸, -NR¹⁸SO₂R¹⁹, -CH₂NR¹⁸SO₂R¹⁹, -SR¹⁸, -CH₂SR¹⁸, -S(=O)R¹⁹, -CH₂S(=O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, -CH₂SO₂R¹⁹, -SO₂N(R¹⁸)₂, 또는 -CH₂SO₂N(R¹⁸)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환되고;
- [0366] 각각의 R¹⁸은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0367] 또는 2개의 R¹⁸ 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 N-함유 헤테로사이클을 형성하고;
- [0368] 각각의 R¹⁹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0369] n은 1, 2, 또는 3이고;
- [0370] q는 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0371] 일부 실시양태에서, 화합물은 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드가 아니다.
- [0372] 일부 실시양태에서,
- [0373] R⁸은 수소, 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 듀테로알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶, 또는 -C(=O)N(R¹⁶)₂이고;
- [0374] Z는 -NR¹⁰ - 또는 -O-이고;
- [0375] R¹⁰은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 듀테로알킬, 또는 사이클로프로필이고;
- [0376] X¹, X², 및 X³는 각각 독립적으로 CR¹¹ 또는 N이고;
- [0377] 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, -CN, -OH, -OR¹⁷, 또는 -N(R¹⁶)₂이고;
- [0378] B¹은 N 또는 CR^{12a} 이고;
- [0379] B²은 N 또는 CR^{12b} 이고;
- [0380] R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, 또는 -CN이고;
- [0381] R²는 비치환되거나 치환된 페닐, 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 6원 헤테로아릴, 또는 비치환되거나 치환된 모노사이클릭 5원 헤테로아릴인 고리 B이고, 여기서 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 q 경우의 R¹³으로 치환되고;
- [0382] 각각의 R¹³은 독립적으로 할로젠, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₁-C₆ 플루오로알킬, 비치환되거나 치환된 카르보사이클, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클, -CN, -OH, -OR¹⁷, -C(=O)R¹⁶, -CO₂R¹⁶,

$-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$, 또는 $-SO_2N(R^{16})_2$ 이거나;

[0383] 또는 R^2 는 $-C(=O)R^{14}$ 이고;

[0384] R^{14} 은 비치환되거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 비치환되거나 치환된 C_3-C_4 사이클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 4원 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 중수소, 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^5 기로 치환되고;

[0385] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이거나;

[0386] 또는 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성하고;

[0387] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이거나;

[0388] 또는 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{16} 은 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 4원 내지 6원 N-함유 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

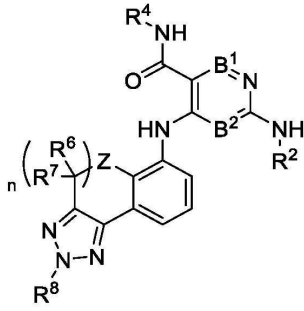
[0389] 각각의 R^{17} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다.

[0390] 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0391] 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이거나; 또는 X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이거나; 또는 X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 CR^{11} 이고, X^2 는 N이고, X^3 는 CR^{11} 이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 N이고, X^2 는 CR^{11} 이고, X^3 는 CR^{11} 이다.

[0392] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, 또는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 $-CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 수소이다.

[0393] 일부 실시양태에서, 화학식 (XIV)의 화합물은 하기 화학식 (XIVa)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물이다:



화학식 (XIVa)

[0394]

[0395]

일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 디테로알킬이다. 다른 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 C_1-C_4 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CD_3$ 이다.

[0396]

일부 실시양태에서, R^8 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 디테로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬, $-C(=O)R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, 또는 $-C(=O)N(R^{16})_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 옥세타닐, 아제티디닐, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, 수소, 메틸, $-CD_3$, $-CH_2OH$, 옥세타닐, 또는 $-CO_2CH_3$.

[0397]

일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, $-CD_3$, 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 중수소, F, 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 하나의 R^6 또는 R^7 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 하나의 R^6 는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 중수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^6 및 R^7 은 F이다.

[0398]

일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 또는 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 $C=O$ 를 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자에 결합된 하나의 R^6 및 하나의 R^7 은 이들이 결합하는 탄소 원자와 함께 취해져 사이클로프로필을 형성한다.

[0399]

일부 실시양태에서, n 은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 3이다.

[0400]

일부 실시양태에서, Z 는 $-NR^{10}-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 디테로알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 디테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, $-CH_3$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시

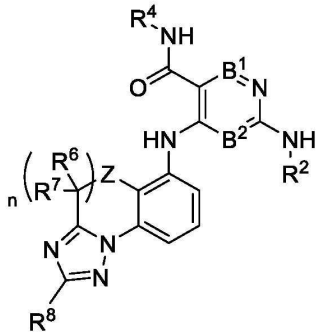
양태에서, R¹⁰은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 듀테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₃ 또는 -CD₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -CD₃이다.

[0401] 일부 실시양태에서, Z는 NH, NCH₃, 또는 NCD₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCH₃ 또는 NCD₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCH₃이다. 일부 실시양태에서, Z는 NCD₃이다.

[0402] 일부 실시양태에서, Z는 -O-이다.

[0403] 일부 실시양태에서, R²는 본원에 정의된 바와 같다.

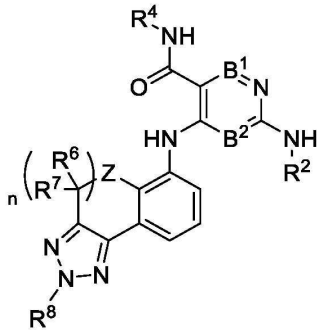
[0404] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0405]

[0406] 일부 실시양태에서, B¹, B², R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, B¹, B², R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 표 1에 기재된 바와 같다.

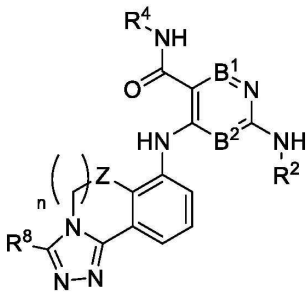
[0407] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0408]

[0409] 일부 실시양태에서, B¹, B², R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, B¹, B², R², R⁴, Z, n, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 표 2에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 화합물은 6-(사이클로프로판카르복사미드)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-메틸니코틴아미드가 아니다.

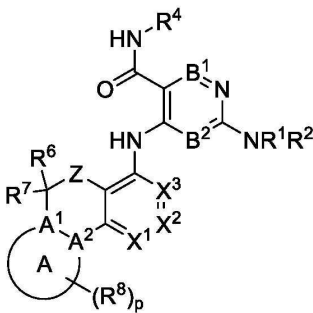
[0410] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0411]

[0412] 일부 실시양태에서, B¹, B², R², R⁴, Z, n, 및 R⁸은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, B¹, B², R², R⁴, Z, n, 및 R⁸은 표 3에 기재된 바와 같다.

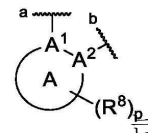
[0413] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0414]

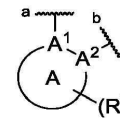
[0415] 일부 실시양태에서, B¹, B², NR¹R², R⁴, X¹, X², X³, Z, R⁶, R⁷, A¹, A², 고리 A, R⁸ 및 p는 본원에 기재된 바와 같

다. 일부 실시양태에서, B¹, B², NR¹R², R⁴, X¹, X², X³, Z, R⁶, R⁷, 및



같다. 일부 실시양태에서, B¹, B², NR¹R², R⁴, X¹, X², X³, Z, R⁶, R⁷, A¹, A², 고리 A, R⁸ 및 p는 표 4에 기재된

바와 같다. 일부 실시양태에서, B¹, B², NR¹R², R⁴, X¹, X², X³, Z, R⁶, R⁷, 및

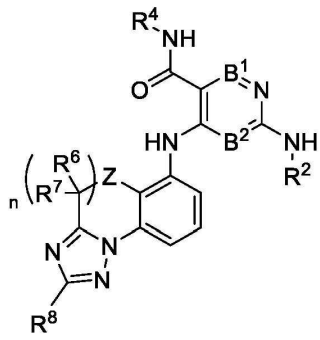


와 같다.

[0416] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에 고려된다. 명세서 전반에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 본 기술분야의 당업자에 의해 선택된다.

[0417] 본원에 기재된 예시적인 화합물은 하기 표에 기재된 화합물을 포함한다:

[0418] [표 1]



[0419]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	N	CH		-CH ₃	O	1	H	H	-CH ₃

[0420]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
2	N	CH		-CH ₃	O	1	H	H	-CH ₃
3	N	CH		-CH ₃	O	1	H	H	-CH ₂ OH
4	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
5	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
6	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-H
7	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-H
8	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
9	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
10	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
11	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
12	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
13	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
14	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃

[0421]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
15	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
16	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
17	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
18	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
19	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
20	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
21	CH	N		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
22	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CH ₃	H	-CH ₃
23	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CH ₃	H	-CH ₃
24	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CH ₃	H	-CH ₃
25	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CH ₃	H	-CH ₃
26	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
27	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃

[0422]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
28	N	CH		-CH ₃	O	1	H	H	-CH ₂ OH
29	N	CH		-CH ₃	O	1	H	H	-CO ₂ CH ₃
30	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
31	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CF ₃
32	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CF ₃
33	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CN
34	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CN
35	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	D	D	-CH ₃
36	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	D	D	-CH ₃
37	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
38	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
39	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1			-CH ₃
40	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1			-CH ₃

[0423]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
41	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
42	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
43	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CD ₃	H	-CH ₃
44	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CD ₃	H	-CH ₃

[0424]

[0425]

표 1의 화합물은 다음과 같이 명명된다:

- [0426] 1: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0427] 2: 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0428] 3: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2-(하이드록시메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;
- [0429] 4: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0430] 5: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0431] 6: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0432] 7: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0433] 8: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0434] 9: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(2-모르폴리노아세트아미도)피리다진-3-카르복사미드;
- [0435] 10: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0436] 11: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0437] 12: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0438] 13: 6-((5-시아노피리딘-2-일)아미노)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0439] 14: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0440] 15: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0441] 16: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((3,5-디메틸페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0442] 17: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-이소부티르아미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0443] 18: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3,3,3-트리플루오로프로판아미도)피리다진-3-카르복사미드;
- [0444] 19: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- [0445] 20: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(3,3-디메틸우레이도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0446] 21: 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)

아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드;

- [0447] 22: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0448] 23: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0449] 24: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0450] 25: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0451] 26: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0452] 27: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0453] 28: 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-4-((2-(하이드록시메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;
- [0454] 29: 메틸 6-((6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-3-(메틸카르바모일)피리다진-4-일)아미노)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-2-카르복실레이트;
- [0455] 30: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(옥세탄-3-카르복사미도)니코틴아미드;
- [0456] 31: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0457] 32: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0458] 33: 4-((2-시아노-5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0459] 34: 4-((2-시아노-5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0460] 35: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0461] 36: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0462] 37: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0463] 38: 6-(사이클로프로판설폰아미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0464] 39 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4']-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린]-6'-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0465] 40 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4']-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린]-6'-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0466] 41 (S)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0467] 42 (R)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로

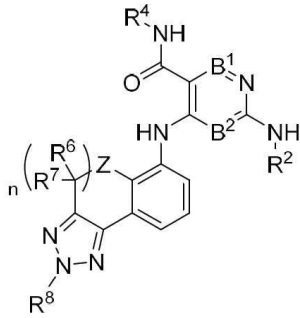
[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

[0468] **43** (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드; 및

[0469] **44** (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드.

[0470] 일부 실시양태에서, 표 1에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다.

[0471] **[표 2]**



[0472]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
45	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
46	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
47	CH	CH		-CD ₃	NCD ₃	1	H	H	-CH ₃
48	N	CH		-CD ₃	NCD ₃	1	H	H	-CH ₃
49	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CD ₃
50	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
51	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
52	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	D	D	-CH ₃
53	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	D	D	-CH ₃

[0473]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
54	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	D	D	-CH ₃
55	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CH ₃	H	-CH ₃
56	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CH ₃	H	-CH ₃
57	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CH ₃	H	-CH ₃
58	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CH ₃	H	-CH ₃
59	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CH ₃	H	-CH ₃
60	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CH ₃	H	-CH ₃
61	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(S)-CH ₃	H	-CH ₃
62	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	(R)-CH ₃	H	-CH ₃
63	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	D	D	-CH ₃
64	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
65	CH	CF		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
66	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃

[0474]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
67	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
68	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
69	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
70	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃
71	N	CH		-CD ₃	NCH ₃	1	H	H	-CH ₃

[0475]

- [0476] 표 2의 화합물은 다음과 같이 명명된다:
- [0477] 45: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0478] 46: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0479] 47: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2-메틸-5-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0480] 48: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2-메틸-5-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0481] 49: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0482] 50: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드;
- [0483] 51: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-6-(3,3-디메틸우레이도)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0484] 52: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0485] 53: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0486] 54: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- [0487] 55: (S)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0488] 56: (R)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0489] 57: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0490] 58: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0491] 59: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0492] 60: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0493] 61: (S)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0494] 62: (R)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0495] 63: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드;
- [0496] 64: 6-(3-사이클로부틸우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0497] 65: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-

일)아미노)-5-플루오로-N-(메틸-d3)니코틴아미드;

[0498] 66: 6-(3-사이클로프로필우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;

[0499] 67: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-(메틸-d3)우레이도)니코틴아미드;

[0500] 68: (S)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

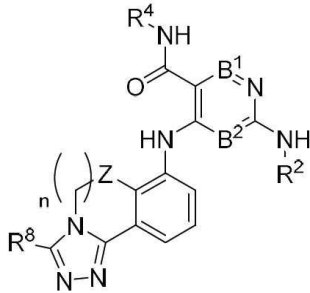
[0501] 69: (R)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

[0502] 70: (S)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드; 및

[0503] 71: (R)-6-(2,2-디플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드.

[0504] 일부 실시양태에서, 표 2에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다.

[0505] **[표 3]**



[0506]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁸
72	N	CH		-CH ₃	O	2	H
73	N	CH		-CH ₃	O	2	H
74	N	CH		-CH ₃	O	3	H
75	N	CH		-CH ₃	O	3	H
76	N	CH		-CH ₃	NCH ₃	2	H
77	N	CH		-CH ₃	NCH ₃	2	H
78	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	2	H
79	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	2	H

[0507]

화합물 번호	B ¹	B ²	R ²	R ⁴	Z	n	R ⁸
80	CH	CH		-CD ₃	NCH ₃	2	H

[0508]

[0509]

표 3의 화합물은 다음과 같이 명명된다:

[0510]

72: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;

[0511]

73: 4-((5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;

[0512]

74: 4-((6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-일)아미노)-6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;

[0513]

75: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드;

[0514]

76: [6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-메틸-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드];

[0515]

77: [6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-메틸-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드];

[0516]

78: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d₃)-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)니코틴아미드;

[0517]

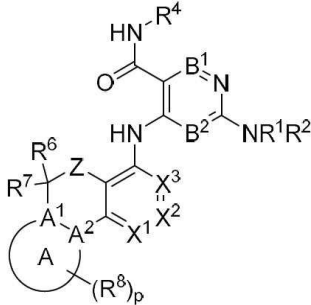
79: 6-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸-d₃)-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로

[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)니코틴아미드; 및

[0518] **80:** 6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-(메틸-d3)-4-((7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)아미노)니코틴아미드.

[0519] 일부 실시양태에서, 표 3에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다.

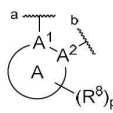
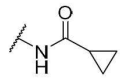
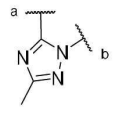
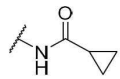
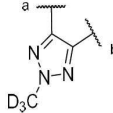
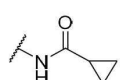
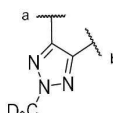
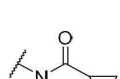
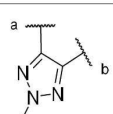
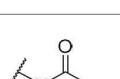
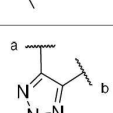
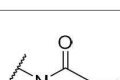
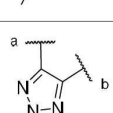
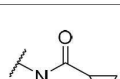
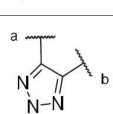
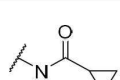
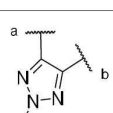
[0520] **[표 4]**



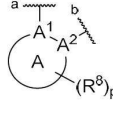
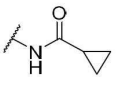
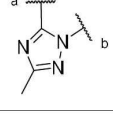
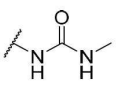
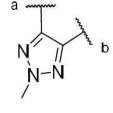
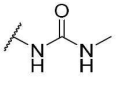
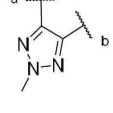
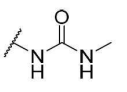
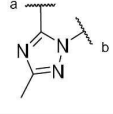
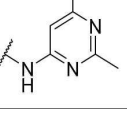
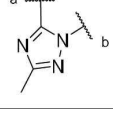
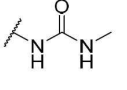
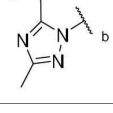
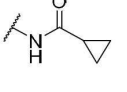
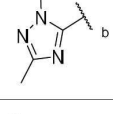
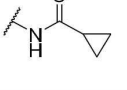
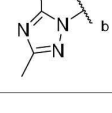
[0521]

화합물 번호	B ¹	B ²	NR ¹ R ²	R ⁴	X ¹	X ²	X ³	Z	R ⁶	R ⁷	
81	N	C H		- CD 3	C H	C H	C H	NCH 3	H	H	
82	C H	C H		- CD 3	C H	C H	C H	NCH 3	H	H	
83	C H	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	H	H	
84	C H	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
85	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
86	C H	C H		- CD 3	N	C H	C H	NCH 3	H	H	
87	N	C H		- CD 3	N	C H	C H	NCH 3	H	H	
88	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
89	C H	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	

[0522]

화합물 번호	B ¹	B ²	NR ¹ R ²	R ⁴	X ¹	X ²	X ³	Z	R ⁶	R ⁷	
90	N	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	H	H	
91	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
92	C H	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
93	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
94	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(S)- CH 3	H	
95	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(R)- CH 3	H	
96	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	D	D	
97	C H	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	D	D	

[0523]

화합물 번호	B ¹	B ²	NR ¹ R ²	R ⁴	X ¹	X ²	X ³	Z	R ⁶	R ⁷	
98	N	C H		- CD 3	C H	C H	CF	NCH 3	H	H	
99	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(S)- CH 3	H	
100	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(R)- CH 3	H	
101	C H	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	H	H	
102	C H	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	H	H	
103	N	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	H	H	
104	C H	C H		- CD 3	C H	C H	C H	NCH 3	=O		
105	N	C H		- CD 3	CF	C H	C H	NCH 3	H	H	

[0524]

화합물 번호	B ¹	B ²	NR ¹ R ²	R ⁴	X ¹	X ²	X ³	Z	R ⁶	R ⁷	
106	C H	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	(R)- CH 3	H	
107	C H	C H		- CD 3	C H	C H	C H	NCH 3	H	H	
108	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
109	N	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	(R)- CH 3	H	
110	C H	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	(S)- CH 3	H	
111	N	C H		- CD 3	C H	CF	C H	NCH 3	(S)- CH 3	H	
112	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(S)- CH 3	H	
113	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(S)- CD 3	H	
114	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	(R)- CD 3	H	

[0525]

화합물 번호	B ¹	B ²	NR ¹ R ²	R ⁴	X ¹	X ²	X ³	Z	R ⁶	R ⁷	
115	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	
116	N	C H		- CD 3	C H	C H	N	NCH 3	H	H	

[0526]

[0527]

표 4의 화합물은 다음과 같이 명명된다:

[0528]

81: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-6-(3-이소프로필-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;

- [0529] 82: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(N-메틸사이클로프로판카르복사미도)니코틴아미드;
- [0530] 83: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0531] 84: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0532] 85: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0533] 86: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0534] 87: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0535] 88: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0536] 89: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0537] 90: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0538] 91: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0539] 92: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)니코틴아미드;
- [0540] 93: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2-에틸-5-메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0541] 94: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0542] 95: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0543] 96: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0544] 97: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일-4,4-d2)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0545] 98: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0546] 99: (S)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0547] 100: (R)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0548] 101: 4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드;
- [0549] 102: 6-((2,6-디메틸피리미딘-4-일)아미노)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;

- [0550] 103: 4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- [0551] 104: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,6-디메틸-5-옥소-5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]퀴나졸린-7-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0552] 105: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0553] 106: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(절대 배열은 결정되지 않음);
- [0554] 107: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0555] 108: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드;
- [0556] 109: (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(절대 배열은 결정되지 않음);
- [0557] 110: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드;
- [0558] 111: (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(절대 배열은 결정되지 않음);
- [0559] 112 (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드;
- [0560] 113 (S)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0561] 114 (R)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드;
- [0562] 115 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-6-((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드; 및
- [0563] 116 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-6-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복사미도)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드.
- [0564] 일부 실시양태에서, 표 4에 기재된 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0565] 일 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태이다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않고 존재할 뿐만 아니라 약학적으로 허용 가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제공되는 용매화된 형태의 화합물은 또한 본원에 개시되는 것으로 고려된다.
- [0566] 본원에 사용되는 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 사라지지 않게 하며, 사용되는 농도 또는 양에서 상대적으로 비독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 지칭하며, 즉, 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 또는 이를 포함하는 조성물의 성분 중 어느 하나와 유해한 방식으로 상호 작용하지 않고 개체에게 투여된다.
- [0567] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합되는 치료적 활성제의 양이온 형태로 이루어지는 치료적 활성제의 형태, 또는 대안적인 실시양태에서, 적합한 양이온과 조합되는 치료적 활성제의 음이온 형태를 지칭한다. 약학적 염의 핸드북: 문헌[Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]. 약학적 염은 통상적으로 비이온성 종보다 위액 및 장액에서 더 용해 가능하며 그리고 보다 빠르게 용해 가능하며, 이로써 고체 제형에 유용하다. 또한, 그것의 용해도는

중중 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 하나 또는 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며, 이 능력은 지연 및 지속 방출 거동의 하나의 양태로서 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태로 평형화될 수 있기 때문에, 생체막의 통과가 조절될 수 있다.

- [0568] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (I)의 화합물을 산과 반응시켜 수득된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물(즉, 유리 염기 형태)는 염기성이고, 유기산 또는 무기산과 반응된다. 무기산은, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 및 메타인산을 포함한다. 유기산은, 비제한적으로, 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캠포산(+); 캠포-10-설폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클라민산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티신산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토바이오닉산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔설폰산(p); 및 운데실렌산을 포함한다.
- [0569] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 클로라이드염, 설페이트염, 브로마이드염, 메실레이트염, 말레이트염, 시트레이트염 또는 포스페이트염으로 제조된다.
- [0570] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (I)의 화합물을 염기와 반응시켜 수득된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 산성이며 염기와 반응된다. 이러한 상황에서, 화학식 (I)의 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온으로 대체된다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 화합물은 유기 염기, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 배위된다. 다른 경우에, 본원에 기재된 화합물은 아미노산, 예컨대, 비제한적으로 아르기닌, 라이신 등과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 함께 염을 형성하는 데 사용되는 허용 가능한 무기 염기는, 비제한적으로, 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 나트륨염, 칼슘염, 칼륨염, 마그네슘염, 메글루민염, N-메틸글루카민염 또는 암모늄염으로 제조된다.
- [0571] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고, 약학적으로 허용 가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등으로의 결정화 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 또한, 본원에 제공되는 화합물은 선택적으로 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다.
- [0572] 본원에 기재된 방법 및 제제화는 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 N-옥사이드(적절한 경우), 또는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다.
- [0573] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 (예를 들어, 알킬기, 방향족 고리와 같은) 유기 라디칼 상의 부위는 다양한 대사 반응에 민감성이다. 유기 라디칼 상의 적절한 치환기의 혼입은 이 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 것이다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소하거나 제거하는 적절한 치환기는 단지 예시적으로 할로젠, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 디테로알킬기이다.
- [0574] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 (예를 들어 방사성 동위원소를 사용하여) 또는 비제한적으로 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지를 포함하는 다른 기타 수단에 의해 표지된다.
- [0575] 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 표지된 화합물을 포함하고, 이는 하나 이상의 원자가 보통 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고, 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에 인용된 것과 동일하다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P 및 ^{33}P 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소, 염소, 요오드, 인의 동위원소를 포함한다. 일 양태에서, 예를 들어 방사성 동위원소 예컨대 ^3H

및 ¹⁴C가 혼입된 것과 같은 동위원소로 표시된 본원에 기재된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 일 양태에서, 동위원소 예컨대 중수소로의 치환은 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은 더 높은 대사 안정성을 유발하는 특정 치료적 장점을 제공한다.

[0576] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 갖고, 각 입체중심은 독립적으로 R 또는 S 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 R 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 S 배열로 존재한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체 이성질체, 개별 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에 제공되는 화합물 및 방법은 모든 시스(cis), 트랜스(trans), 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E) 및 주삼멘(zusammen)(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다.

[0577] 개별 입체 이성질체는 요망되는 경우 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체 이성질체의 분리, 또는 비-키랄 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 부분입체 이성질체의 분리, 또는 적절한 용매 또는 용매 혼합물에서의 결정화 및 재결정화와 같은 방법에 의해 획득된다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분해체와 반응시켜 한 쌍의 부분입체 이성질체 화합물/염을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 개별 거울상 이성질체를 회수함으로써 그것의 개별 입체 이성질체로 제조된다. 일부 실시양태에서, 개별 거울상 이성질체의 분해는 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체 이성질체 유도체를 사용함으로써 실시된다. 다른 실시양태에서, 부분입체 이성질체는 용해도 차이를 기반으로 하는 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체 이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 형성된 부분입체 이성질체 염과 재결정화, 또는 크로마토그래피 또는 이들의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다. 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions" John Wiley And Sons, Inc., 1981]. 일부 실시양태에서, 입체 이성질체는 입체선택적 합성에 의해 획득된다.

[0578] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전구약물로 제조된다. "전구약물"은 생체내에서 모 약물로 전환되는 제제를 지칭한다. 전구약물은 일부 상황에서 이것이 모 약물보다 투여하기 용이하기 때문에 종종 유용하다. 이는 예로서 경구 투여에 의해 생체이용 가능하고 반면 모 약물은 그렇지 않다. 추가로 또는 대안적으로, 전구약물은 또한 모 약물보다 약학적 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 효과적인 수용성을 증가시킨다. 전구약물의 일례는 제한 없이 에스테르("전구약물")로서 투여되고 그러나 이후 대사적으로 가수분해되어 활성 약물을 제공하는 본원에 기재된 화합물이다. 전구약물의 추가의 예는 펩티드가 대사되어 활성 모이어티를 나타내는, 산성 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)이다. 특정 실시양태에서, 생체내 투여시, 전구약물은 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 활성 형태의 화합물로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 전구약물은 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 활성 형태의 화합물로 하나 이상의 단계 또는 공정에 의해 효소적으로 대사된다.

[0579] 본원에 기재된 화합물의 전구약물은, 비제한적으로, 에스테르, 에테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, N-알킬옥시아실 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히 염기(N-Mannich base), 슈프 염기(Schiff base), 아미노산 접합체, 포스페이트 에스테르 및 설포네이트 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396]; 문헌[Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191]; 및 문헌[Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물에서의 하이드록실기는 하이드록실기가 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르 등에 혼입되는 전구약물을 형성하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물에서의 하이드록실기는 하이드록실기 이후 생체내에서 대사되어 카르복실산기를 제공하는 전구약물이다. 일부 실시양태에서, 카르복실기는 에스테르 또는 아마이드(즉, 전구약물)를 제공하기 위해 사용되며, 이는 이후 생체내에서 대사되어 카르복실산기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 알킬 에스테르 전구약물로 제조된다.

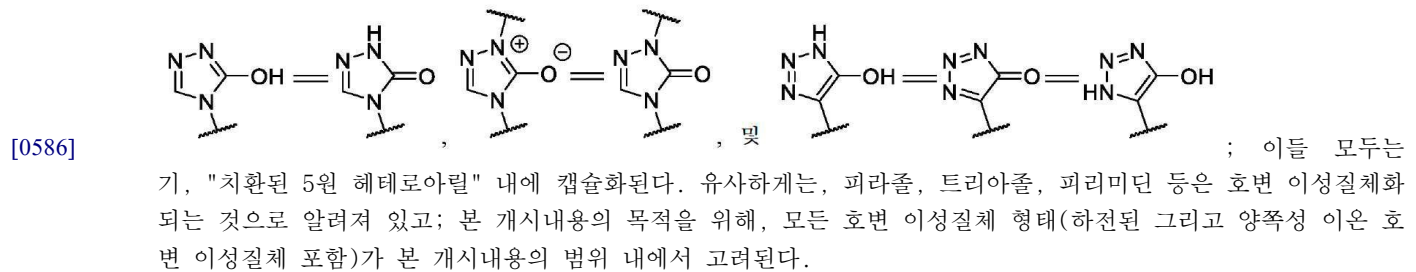
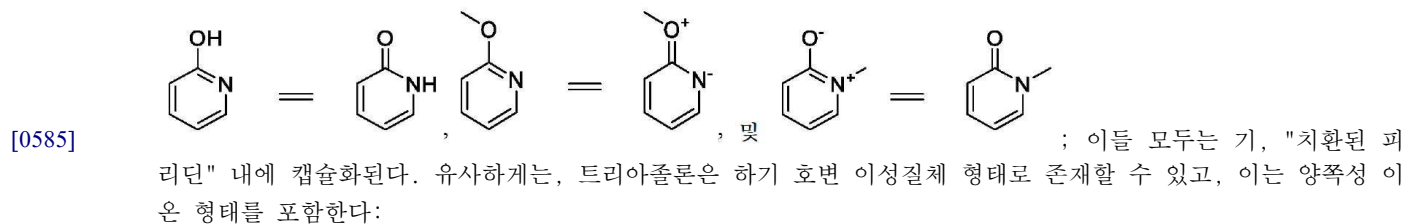
[0580] 전구약물이 생체내에서 대사되어 본원에 제시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 본원에 기재된 화합물의 전구약물 형태는 청구항의 범위 내에 포함된다. 일부 경우, 본원에 기재된 화합물의 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 전구약물이다.

[0581] 일부 실시양태에서, 하이드록실기(들), 아미노기(들) 및/또는 카르복실산기(들) 중 어느 하나는 적절한 방식으로 작용화되어 전구약물 모이어티를 제공한다. 일부 실시양태에서, 전구약물 모이어티는 상기 기재된 바와 같다.

[0582] 부가적인 또는 추가적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요로 하는 유기체에 투여시 대사되어 원하는 치료 효과를 포함하는 원하는 효과를 생성하기 위해 이후 사용되는 대사산물을 생성한다.

[0583] 본원에 개시된 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사되는 경우에 형성되는 이 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사되는 경우에 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "대사되는"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 (비제한적으로 가수분해 반응 및 효소가 촉매작용되는 반응을 포함하는) 과정들 전체와 관련된다. 따라서, 효소는 화합물에 대해 특정 구조적 변경을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응에 대해 촉매작용하고 한편 우린 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스페라아제는 활성화된 글루쿠론산 분자를 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 설프하이드릴기로의 전달에 대해 촉매작용한다. 본원에 개시된 화합물의 대사산물은 선택적으로 숙주에의 화합물의 투여 및 숙주의 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 시험관내에서 간 세포와 함께 화합물의 인큐베이션 및 생성된 화합물의 분석에 의해 확인된다.

[0584] 일부 경우, 헤테로사이클릭 고리는 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 상황에서, 상기 화합물의 구조는 하나의 호변 이성질체 형태로 예시되거나 명명되지만 대안적인 호변 이성질체 형태로 예시되거나 명명될 수 있는 것으로 이해된다. 대안적인 호변 이성질체 형태는 예를 들어, 아래에 예시되는 구조와 같이 본 개시내용에 명백하게 포함된다. 예를 들어, 피리돈은 하기 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있다:



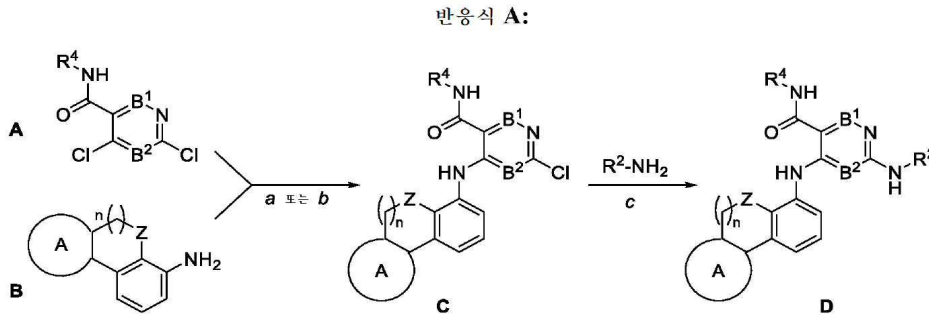
[0587] **화합물의 합성**

[0588] 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물은 표준 합성 기술을 사용하거나 또는 본원에 기재된 방법과 조합하여 본 기술분야에 알려진 방법을 사용하여 합성된다.

[0589] 달리 나타내지 않는 한, 질량 분광법, NMR, HPLC의 종래의 방법이 이용된다.

[0590] 화합물은 예를 들어 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc]에 기재된 것과 같은 표준 유기 화학 기술을 사용하여 제조된다. 용매, 반응 온도, 반응 시간뿐만 아니라 상이한 화학 시약 및 다른 반응 조건의 변화와 같은 본원에 기재된 합성 변환을 위한 대안적인 반응 조건이 이용될 수 있다.

[0591] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식 A에 기재된 바와 같이 제조된다.



[0592]

[0593] 변수는 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0594] 일부 실시양태에서, 중간체 A의 하나의 클로로 기를 B의 유리 아미노기로 친핵성 치환하여 중간체 C를 얻는다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 중간체 A가 피리다진 화합물($B^1 = N$)인 경우, 이 치환은 적합한 루이스 산 예컨대 $Zn(OAc)_2$ 를 사용하여 실시될 수 있다. 다른 실시양태에서, 예를 들어 중간체 B가 피리딘 화합물($B^1 = CH$)인 경우, 이 치환은 LDA와 같은 적합한 염기로의 아미노기의 탈양성자화에 의해 실시된다. 또 다른 실시양태에서, 중간체 C는 중간체 A 및 B의 교차 커플링 반응에 의해 접근될 수 있다. 교차 커플링 반응은 유기금속 교차 커플링 예컨대 스즈키-미야우라(Suzuki-Miyaura) 반응, 버치왈드-하트윅(Buchwald-Hartwig) 반응, 헵(Heck) 반응, 울만(Ullman) 커플링, 찬-램(Chan-Lam) 커플링 등일 수 있다. 마지막으로, 일부 실시양태에서, 중간체 C는 교차 커플링 반응을 통해 최종 화합물 D(예를 들어, 화합물 1)로 변환된다. 교차 커플링 반응은 유기금속 교차 커플링 예컨대 스즈키-미야우라 반응, 버치왈드-하트윅 반응, 헵 반응, 울만 커플링, 찬-램 커플링 등일 수 있다.

[0595] 일부 실시양태에서, 화합물은 실시예에 기재된 바와 같이 제조된다.

[0596] **특정 용어**

[0597] 달리 언급되지 않는 한, 본 출원에 사용되는 하기 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다. 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다(include", "includes)" 및 "포함한"의 사용은 제한되지 않는다. 본원에 사용되는 색션 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것이며, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0598] 본원에 사용되는 바와 같이, C_1-C_x 는 C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x 를 포함한다. 단지 예로서, " C_1-C_6 "로서 지정된 기는 모이어티에 1 내지 6개의 탄소 원자가 존재하고, 즉, 기는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 포함하는 것을 나타낸다. 따라서, 단지 예로서, " C_1-C_4 알킬"은 알킬기에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하고, 즉, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *이소*-부틸, *sec*-부틸, 및 *t*-부틸 중에서 선택된다.

[0599] "알킬"기는 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬기는 분지쇄 또는 직쇄이다. 일부 실시양태에서, "알킬"기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖고, 즉, C_1-C_{10} 알킬이다. 그것이 본원에 보여질 경우마다, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭하고; 예를 들어, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 10개의 탄소 원자를 비롯하여 10개의 탄소 원자까지의 이 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 등으로 이루어지는 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포괄한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 일 양태에서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *이소*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *t*-부틸이다. 통상적인 알킬기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, *이소*프로필, 부틸, *이소*부틸, *sec*-부틸, 3차 부틸, 펜틸, 네오펜틸, 또는 헥실을 포함한다.

[0600] "알킬렌"기는 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기 언급된 1가 알킬기 중 어느 하나는 알킬로부터 두 번째 수소 원자를 분리한 것에 의한 알킬렌일 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_6 알킬렌이다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_4 알킬렌이다. 통상적인 알킬렌기는, 비제한적으로, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 $-CH_2-$ 이다.

[0601] "알콕시"기는 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 (알킬)O- 기를 지칭한다.

- [0602] 용어 "알킬아민"은 x 가 0이고 y 가 2이거나, 또는 x 가 1이고 y 가 1이거나, 또는 x 가 2이고 y 가 0인 $-N(\text{알킬})_xH_y$ 기를 지칭한다.
- [0603] "하이드록시알킬"은 하나의 수소 원자가 하이드록실로 대체되는 알킬을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬은 C_1 - C_4 하이드록시알킬이다. 통상적인 하이드록시알킬기는, 비제한적으로, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 등을 포함한다.
- [0604] "아미노알킬"은 하나의 수소 원자가 아미노로 대체되는 알킬을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬은 C_1 - C_4 아미노알킬이다. 통상적인 아미노알킬기는, 비제한적으로, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 등을 포함한다.
- [0605] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 유형의 알킬기를 지칭한다. 일 실시양태에서, 알케닐기는 화학식 $-C(R)=CR_2$ 를 갖고, 여기서 R 은 알케닐기의 나머지 부분을 지칭하며, 이는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, R 은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐(즉, 알릴), 부테닐, 펜테닐, 헥사디에닐 등으로부터 선택된다. 알케닐기의 비제한적인 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, 및 $-CH_2CH=CH_2$ 를 포함한다.
- [0606] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 유형의 알킬기를 지칭한다. 일 실시양태에서, 알케닐기는 화학식 $-C\equiv C-R$ 을 갖고, 여기서 R 은 알키닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R 은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등으로부터 선택된다. 알키닐기의 비제한적인 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$ 를 포함한다.
- [0607] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자 예를 들어 산소, 질소(예를 들어 $-NH-$, $-N(\text{알킬})-$, 황, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 결합된다. 일 양태에서, 헤테로알킬은 C_1 - C_6 헤테로알킬이다.
- [0608] 용어 "방향족"은 $4n+2 \pi$ 전자를 포함하는 비편재화된 π -전자계를 갖는 평면 고리를 지칭하고, 여기서 n 은 정수이다. 용어 "방향족"은 카르보사이클릭 아릴("아릴", 예를 들어, 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들어, 피리딘) 둘 모두를 포함한다. 상기 용어는 모노사이클릭 또는 융합-고리 폴리사이클릭(즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.
- [0609] 용어 "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리의 주쇄를 형성하는 원자가 모든 탄소 원자인 고리 또는 고리계를 지칭한다. 상기 용어는 따라서 고리 주쇄가 탄소와 상이한 적어도 하나의 원자를 포함하는 "헤테로사이클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"과 카르보사이클릭을 구분한다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 카르보사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 카르보사이클의 두 고리는 방향족이다. 카르보사이클은 아릴 및 사이클로알킬을 포함한다.
- [0610] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 일 양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 인다닐, 인데닐, 또는 테트라하이드로나프틸이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 C_6 - C_{10} 아릴이다. 구조에 따라, 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)이다.
- [0611] 용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 원자(즉, 골격 원자) 각각이 탄소 원자인, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족, 비방향족 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 가교된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 선택적으로 방향족 고리와 융합되고, 결합 지점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소 지점이다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 노르보르닐 및 바이사이클[1.1.1]펜틸 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 C_3 - C_4 사이클로알킬이다.
- [0612] 용어 "할로" 또는, 대안적으로, "할로젠" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.

[0613] 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체되는 알킬을 지칭한다. 일 양태에서, 플루오로알킬은 C₁-C₆플루오로알킬이다.

[0614] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리(들) 중에 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로도 알려짐) 및 헤테로사이클로알킬 고리를 지칭하며, 여기서 고리(들) 중의 각 헤테로 원자는 O, S 및 N으로부터 선택되고, 각 헤테로사이클릭기는 그것의 고리계 내에 3 내지 10개의 원자를 가지며, 단, 임의의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. 비방향족 헤테로사이클릭기(헤테로사이클로알킬로도 알려짐)는 그것의 고리계 내에 3 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함하고, 방향족 헤테로사이클릭기는 그것의 고리계 내에 5 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로사이클릭기의 예는 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리디노닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥소라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티오라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐, 및 퀴놀리진일이다. 방향족 헤테로사이클릭기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리진일, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프레리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다. 상기 기들은 이것이 가능한 경우 C-결합되거나 (또는 C-연결되거나) 또는 N-결합된다. 예로서, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-결합됨) 또는 피롤-3-일(C-결합됨) 둘 모두를 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘다 N-결합됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-결합됨)을 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로사이클은 피롤리딘-2-온과 같이 1 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클의 두 고리는 방향족이다.

[0615] 용어 "헤테로아릴" 또는, 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로 원자를 포함하는 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴기의 예시적인 예는 모노사이클릭 헤테로아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 푸라자닐을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개 N 원자, 0-1개 O 원자, 및 0-1개 S 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개 N 원자, 0-1개 O 원자, 및 0-1개 S 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C₁-C₉헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 C₁-C₅헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로아릴은 C₆-C₉헤테로아릴이다.

[0616] "헤테로사이클로알킬"기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥사졸리디노닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딘-2-오닐, 피롤리딘-2,5-디티오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피롤리딘오닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-오닐, 또는 티아졸리딘-2-오닐이다. 일 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C₂-C₁₀헤테로사이클로알

킬이다. 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C₄-C₁₀헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭이고, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8원 고리이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭이고, 3, 4, 5, 또는 6원 고리이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0-2개 N 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0-2개 N 원자, 0-2개 O 원자 및 0-1개 S 원자를 포함한다.

[0617] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 구조의 일부인 것으로 간주되는 경우, 2개의 원자, 또는 2개의 모이어티 사이의 화학적 결합을 지칭한다. 일 양태에서, 본원에 기재된 기가 결합인 경우, 언급된 기는 부재하며 이에 의해 나머지 확인된 기들 사이에 결합이 형성되는 것이 가능하다.

[0618] 용어 "모이어티"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자 내에 내포되거나 또는 이에 부착된 화학 물질로 인식된다.

[0619] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설포, 및 아릴설포로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가적인 기(들)로 개별적으로 임의로 치환되는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 임의의 치환기는 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄알킬), -C(=O)N(C₁-C₄알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₄알킬)₂, C₁-C₄알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알콕시, -SC₁-C₄알킬, -S(=O)C₁-C₄알킬, 및 -S(=O)₂C₁-C₄알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의의 치환기는 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, 및 -OCF₃로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 상기 기들 중 1 또는 2개로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자(비환형 또는 환형) 상의 임의의 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.

[0620] 일부 실시양태에서, 각각의 치환된 알킬, 치환된 플루오로알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 카르보사이클, 및 치환된 헤테로사이클은 중수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 모노사이클릭 카르보사이클, 모노사이클릭 헤테로사이클, -CN, -OR¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)₂, -NR¹⁸C(=O)R¹⁹, -SR¹⁸, -S(=O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹, 또는 -SO₂N(R¹⁸)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 R^s 기로 치환되고; 각각의 R¹⁸은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 R¹⁸ 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해져 N-함유 헤테로사이클을 형성하고; 각각의 R¹⁹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₂-C₆ 헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 5원 헤테로아릴 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0621] 본원에 사용되는 바와 같은 제제, 조성물 또는 성분과 관련된 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 유해한 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0622] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절하다"는 단지 예로서 표적의 활성을 향상시키거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나, 또는 표적의 활성을 확장시키는 것을 비롯하여, 표적의 활성을 변경하기 위해 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.

[0623] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절제"는 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은, 비제한적으로, 작용제, 부분 작용제, 역작용제, 길항제, 분해제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조절제는 길항제이다. 일부 실시양태에서, 조절제는 억제제이다.

[0624] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 원하는 생물학적 작용 부위에 화합물 또는 조성물을 전달할 수 있도록 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은, 비제한적으로, 경구 투여, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함

한다. 본 기술분야의 당업자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 이용할 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.

[0625] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "공동 투여"는 단일 환자에 선택된 치료제들의 투여를 포함하는 것을 의미하며, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0626] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭하며, 이는 치료되는 질환 또는 병태의 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화할 것이다. 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감 또는 생물학적 계의 원하는 임의의 다른 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 상당한 감소를 제공하는 데 요구되는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적 경우에서의 적절한 "유효"량은 선택적으로 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 결정된다.

[0627] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 원하는 효과의 지속 기간 또는 효능을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 계에 대해 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속 기간에 있어서 증가시키거나 연장시키는 능력과 관련된다. 본원에 사용되는 바와 같은 "향상 유효량"은 원하는 계에서 다른 치료제의 효과를 향상시키는 데 적합한 양을 지칭한다.

[0628] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "약학적 조합"은 하나 초과 of 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하며, 활성 성분들의 고정형 그리고 비고정형 조합 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정형 조합"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조 제제가 둘다 단일 약물 또는 투여량의 형태로 동시에 환자에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정형 조합"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조 제제가 특정 개입 시간 제한 없이 동시에, 동시적으로 또는 순차적으로 별도의 약물로 환자에 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에 2개의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어, 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0629] 용어 "제조 물품" 및 "키트"는 동의어로 사용된다.

[0630] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는, 비제한적으로, 다음의 포유동물 부류의 임의의 구성원을 포함한다: 인간, 비인간 영장류 예컨대 침팬지, 및 기타 유인원 및 원숭이 중; 농장 동물 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 예컨대 토끼, 개, 고양이; 설치류를 포함하는 실험실 동물 예컨대 래트, 마우스, 및 기니 피그 등. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0631] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적인 및/또는 치료적인, 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상의 경감, 약화 또는 개선, 추가적인 증상의 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발달 또는 진행의 저지, 질환 또는 병태의 완화, 질환 또는 병태의 회복 유발, 질환 또는 병태에 의해 야기된 2차 병태의 완화, 또는 질환 또는 병태의 증상의 중단을 포함한다.

[0632] **약학적 조성물**

[0633] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적 조성물로 제제화된다. 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용되는 제제로 처리하는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 비활성 성분을 사용하는 종래의 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택되는 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 요약은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있고, 이는 이러한 개시내용에 대해 참조로 본원에 포함된다.

[0634] 본 개시내용의 화합물 또는 약학적 조성물은, 일부 실시양태에서, TYK2 매개 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 TYK2가 과발현되거나 과활성인 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 TYK2 활성 또는 발현의 감소가 유리한 질환 또는 장애를 치료

하는 데 효과적이다.

[0635] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 인터페론(예를 들어 IFN- α , IFN- β , IFN-K, IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN-co, 및 IFN- ζ (리미틴으로도 알려짐), 및 인터루킨(예를 들어 IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, 온코스타틴 M, 섬모 신경영양 인자, 카디오토로핀 1, 카디오토로핀-유사 사이토카인, 및 LIF와 같은 TYK2에 의해 유도된 사이토카인의 높은 수준과 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 1형 당뇨병, 및 인터페론병증 예컨대 아이카디-구티에레스 증후군, 또는 이들의 조합이다.

[0636] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 염증성 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환 또는 장애는 자가-염증성 질환 또는 장애, 숙주-매개 염증성 질환 또는 장애, 손상 관련 염증성 질환 또는 장애, 감염 관련 염증성 질환 또는 장애, 과증식성(예를 들어, 암, 섬유증) 매개 염증성 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환 또는 장애 또는 감염 관련 염증성 질환 또는 장애는 호흡기 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 호흡기 질환 또는 장애는 미생물 감염의 바이러스와 관련된다. 일부 실시양태에서, 호흡기 질환 또는 장애는 바이러스 또는 미생물 감염에 대한 비정상적 면역 반응이다. 일부 실시양태에서, 호흡기 질환 또는 장애는 코로나바이러스 예컨대 MERS-CoV, SARS-CoV-1, 또는 SARS-CoV-2와 관련된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 COVID-19와 관련된 증상 또는 이와 관련된 면역 반응을 감소시키는 데 효과적이다.

[0637] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 자가면역 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선, 건선성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 쇼그렌 증후군, 강직성 척추염, 백반증, 아토피성 피부염, 경피증, 탈모증, 화농성 한선염, 포도막염, 안구건조증, 장질환, 크론병, 궤양성 대장염, 셀리악병, 베체트병, 1형 당뇨병, 전신 경화증, 및 특발성 폐 섬유증이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 루푸스 또는 전신성 홍반성 루푸스이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 건선이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 과민성 장질환(IBS) 또는 설사 동반 과민성 장질환(IBS-D)이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 안구건조증 또는 포도막염이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 크론병이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 아토피성 피부염이다.

[0638] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적 조성물에서 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 또는 단독으로 투여된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위에 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 실시될 수 있다. 이러한 방법은 이에 제한되지 않지만 경장 경로(경구, 위 또는 십이지장 공급관, 직장 좌약 및 직장 관장 포함), 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 골수내, 근육내, 골내, 복강내, 경막내, 혈관내, 정맥내, 유리체강내, 경막외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(경피, 진피, 관장, 점안액, 점이익, 비강, 질 포함) 투여를 포함하고, 한편 가장 적합한 경로는 예를 들어 수령체의 병태 및 장애에 좌우될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 국소 적용 예컨대 크림 또는 연고에 의해 치료를 필요로 하는 영역에 국소적으로 투여될 수 있다. 본 화합물의 국소 투여의 추가적인 예는 점안액, 점안 크림, 젤 또는 하이드로겔, 임플란트, 경피 패치 또는 약물 테포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 (예를 들어 액체 제제, 정제, 캡슐, 분무된 액체, 에어로졸형 액체, 건조 분말 분무로) 경구로 투여된다.

[0639] 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위해 적합한 약학적 조성물은 활성 성분의 소정량을 각각 포함하는 캡슐, 카셋(cachet) 또는 정제와 같은 별개의 단위로; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공된다.

[0640] 경구로 사용될 수 있는 약학적 조성물은 정제, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏 캡슐(push-fit capsule)뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 비활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태의 활성 성분을 적절한 기계에서 압축하여 제조할 수 있다. 성형된 정제는 비활성 액체 희석액으로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅되거나 스코어링되고 그 안의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여를 위해 적합한 투여량이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 충전제 예컨대 락토오스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및 선택적으로, 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 포함할 수 있다. 연

질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤(carbopol gel), 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 또는 식별을 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0641] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 주사에 의한, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제제화된다. 주사용 제제는 첨가된 보존제와 함께 단위 제형으로, 예를 들어 앰플에 또는 다중-용량 용기에 제공될 수 있다. 조성물은 오일성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 이러한 형태를 가질 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화 제제를 포함할 수 있다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에, 멸균 액체 담체 예를 들어, 식염수 또는 멸균된 발열원 무함유 물의 첨가만을 필요로 하는 분말 형태로 또는 냉동 건조(동결 건조된) 조건으로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0642] 약학적 조성물은 또한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식에 의해 (예를 들어 피하로) 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어 허용 가능한 오일 중의 에멀전의 경우) 또는 이온 교환 수지를 사용하여 제제화되거나 또는 난용성 염도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0643] 약학적 조성물은 국소적으로, 즉, 비전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이는 화합물이 혈류로 유의미하게 유입되지 않도록, 본 발명의 화합물의 표피 또는 구강에의 외부적인 적용 및 귀, 눈 및 코로의 이러한 화합물의 배치를 포함한다. 반면, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 지칭한다.

[0644] 국소 투여에 적합한 약학적 조성물은 피부를 통해 감염 부위로의 침투에 적합한 액체 또는 반액체 제제 예컨대 젤, 도포제, 로션, 크림, 연고, 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하는 데 적합한 액체를 포함한다. 활성 성분은 국소 투여를 위해 0.001% 내지 10% w/w, 예로서 1 중량% 내지 2 중량%의 제제를 포함할 수 있다.

[0645] 흡입에 의한 투여를 위한 약학적 조성물은 취입기, 분무기 가압형 팩 또는 분무 에어로졸을 전달하는 다른 편리한 수단로부터 편리하게 전달된다. 가압형 팩은 적합한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압형 에어로졸의 경우, 투여 단위는 정량을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여의 경우, 약학적 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어, 화합물 및 적합한 분말 베이스 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물의 형태를 가질 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형으로, 예를 들어 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있으며, 이로부터 분말은 흡입기 또는 취입기의 도움으로 투여될 수 있다.

[0646] 상기 특별하게 언급된 성분 이외에, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 논의되는 제제의 유형과 관련하여 본 기술분야의 종래의 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.

[0647] **투여 방법 및 치료 요법**

[0648] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 또는 용매화물은 TYK2 활성의 조절이 유리할 것인 포유동물에서의 질환 또는 병태의 치료를 위한 약물의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에 기재된 질환 또는 병태 중 어느 하나를 치료하기 위한 방법은 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 활성 대사산물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 치료적 유효량으로 상기 포유동물에 투여하는 것을 수반한다.

[0649] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 응용분야에서, 조성물은 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자에 질환 또는 병태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하는 데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용을 위한 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에의 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우된다. 치료적 유효량은, 비제한적으로, 용량 증가 및/또는 용량 범위 임상 실험을 포함하는 방법에 의해 선택적으로 결정된다.

- [0650] 예방적 응용분야에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 이환되기 쉽거나 또는 그렇지 않으면 이의 위험이 있는 환자에 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"인 것으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 환자에 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 및 약물에의 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다. 일 양태에서, 예방적 치료는 질환 또는 병태의 증상의 재발을 예방하기 위해, 치료되는 질환의 적어도 하나의 증상을 이전에 겪었고 현재 관해에 이른 포유동물에 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0651] 환자의 병태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의사의 재량에 따라, 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 또는 그렇지 않으면 제어하거나 제한하기 위해, 만성적으로, 즉, 환자의 평생 전반을 포함하는 연장된 기간 동안 투여된다.
- [0652] 환자의 병태의 개선이 이루어진 경우, 유지 용량이 필요에 따라 투여된다. 이후, 특정 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 감소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 임의의 증상 재발시, 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 한다.
- [0653] 이러한 양에 해당하는 소정의 제제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그것의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 신원(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 변화되지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 상기 사례 주변의 특정 환경에 따라 결정된다.
- [0654] 일반적으로, 그러나, 성인 인간 치료에 이용되는 용량은 통상적으로 1일당 0.01 mg-2000 mg의 범위이다. 일 실시양태에서, 원하는 용량은 단일 용량, 또는 예를 들어 1일당 2회, 3회, 4회 또는 그 초과의 서브-용량으로 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로 편리하게 제공된다.
- [0655] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 본원에 기재된 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 적절한 1일 투여량은 체중에 대해 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 제형에서의 활성 성분의 1일 투여량 또는 양은 개별 치료 요법과 관련하여 다수의 변수에 기초하여 본원에 나타낸 범위보다 더 적거나 또는 더 많다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 비제한적으로 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요구사항, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 실무자의 판단을 포함하는 다수의 변수에 따라 변경된다.
- [0656] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 비제한적으로 LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정을 포함하는, 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수(therapeutic index)이고, 이는 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로서 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간을 포함하는 포유동물에 사용하기 위한 치료적으로 유효한 1일 투여량 범위 및/또는 치료적으로 유효한 단위 투여량을 제제화하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 1일 투여량은 최소 독성과 함께 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 이용되는 제형 및 활용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변화된다.
- [0657] 상술한 양태 중 어느 하나에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 (a) 포유동물에 전신적으로 투여되고; 및/또는 (b) 포유동물에 경구로 투여되고; 및/또는 (c) 포유동물에 정맥내로 투여되고; 및/또는 (d) 포유동물에 주사로 투여되고; 및/또는 (e) 포유동물에 국소적으로 투여되고; 및/또는 (f) 포유동물에 비전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 실시양태가 존재한다.
- [0658] 상술한 양태 중 어느 하나에서, (i) 화합물이 1일 1회 투여되거나; 또는 (ii) 화합물이 1일 기간에 걸쳐 복수 회로 포유동물에 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 존재한다.
- [0659] 상술한 양태 중 어느 하나에서, (i) 화합물이 단일 용량으로 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되고; (ii) 복수의 투여 간의 시간은 6시간 마다이고; (iii) 화합물이 8시간 마다 포유동물에 투여되고; (iv) 화합물이 12시간 마다 포유동물에 투여되고; (v) 화합물이 24시간 마다 포유동물에 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 화합물의 유효량의 복수의 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 존재한다. 추가의 또는 대안적인 실시양태에서, 상기 방법은 약물 휴지기를 포함하고, 여기서 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나 또는 투여되는 화합물의 용량은 일시적으로 감소되며; 약물 휴지기의 종료시, 화합물의 투여가 재개된다. 일 실시양태에서, 약물 휴지기의

기간은 2일 내지 1년 사이에서 변화된다.

[0660] **병용 치료**

[0661] 특정 경우에서, 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것이 적절하다.

[0662] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료적 유효성은 아췌반트의 투여에 의해 향상된다(즉, 아췌반트 자체는 최소 치료적 이점을 갖지만, 다른 치료제와 조합되어, 환자에 대한 전체 치료적 이점은 향상된다). 또는, 일부 실시양태에서, 환자가 겪은 이점은 치료적 이점을 또한 갖는 다른 제제(또한 치료 요법 포함)와 함께 본원에 기재된 화합물 중 하나를 투여함으로써 증가된다.

[0663] 하나의 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 제2 치료제와 공동 투여되며, 여기서 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 제2 치료제는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 상이한 양태를 조절하며, 이에 의해 치료제 단독의 투여보다 더 큰 전체 이점을 제공한다.

[0664] 임의의 경우에서, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와 무관하게, 환자가 겪는 전체 이점은 단순히 2개의 치료제의 부가일 수 있거나 또는 환자는 상승작용적 이점을 겪을 수 있다.

[0665] 본원에 기재된 병용 요법의 경우, 공동 투여되는 화합물의 투여량은 이용되는 보조 약물의 유형, 이용되는 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 변화된다. 추가적인 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 함께 공동 투여되는 경우, 본원에 제공되는 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0666] 병용 요법에서, 복수의 치료제(이 중 하나는 본원에 기재된 화합물 중 하나임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시적인 경우, 복수의 치료제는, 단지 예로서, 통일된 단일 형태로, 또는 복수의 형태(예를 들어, 단일 알약으로서 또는 2개의 별개의 알약으로서) 제공된다.

[0667] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 병용 요법은 질환 또는 병태의 발생 이전에, 그 과정에 또는 그 이후에 투여되며, 화합물을 포함하는 조성물의 투여 시점은 변화된다. 따라서, 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 예방적으로 사용되며, 질환 또는 병태의 발생을 예방하기 위해 질환 또는 병태가 발달되는 성향을 가진 대상체에 연속적으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발병 과정에서 또는 그 이후 가능한 신속하게 대상체에 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 질환 또는 병태의 발병이 검출되거나 의심된 후 실행 가능한 한 신속하게 그리고 질환의 치료를 위해 필요한 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료에 요구되는 기간은 변화되며, 치료 기간은 각 대상체의 특정 필요에 적합하도록 조정된다.

[0668] **실시에**

[0669] 상기에서 그리고 본 발명의 상세한 설명 전반에서, 달리 나타내지 않는 한, 하기 약어는 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다:

[0670] **약어:**

[0671] ACN 아세토니트릴

[0672] CAN 질산암모늄세륨

[0673] DCM 디클로로메탄

[0674] DIBAL 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0675] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0676] DMA 디메틸아세트아미드

[0677] DMF N,N-디메틸포름아미드

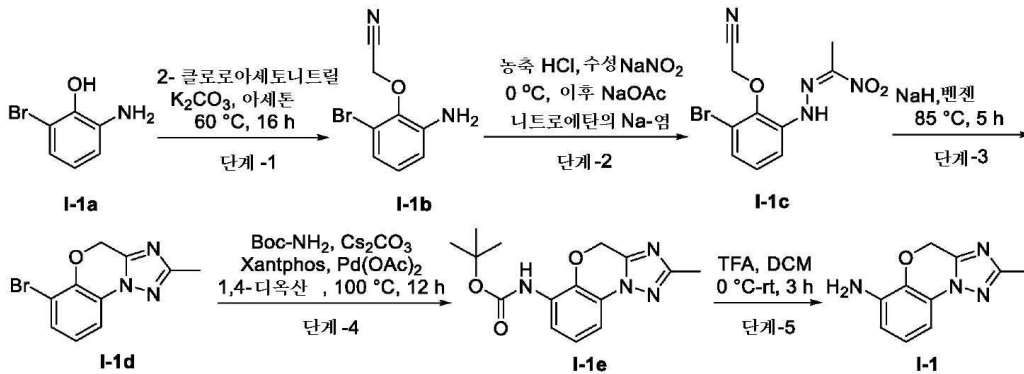
[0678] DMSO 디메틸설폭사이드

[0679] EtOAc 에틸 아세테이트

[0680] EGTA 에틸렌 글리콜-비스(β -아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산

- [0681] ES 전기분무
- [0682] FBS 소태아 혈청
- [0683] GST 글루타티온 S-트랜스페라아제
- [0684] HEK 인간 배아 신장
- [0685] HEPES 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
- [0686] HMDS 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0687] HPLC 고압 액체 크로마토그래피
- [0688] HTRF 균일 시간 분해 형광
- [0689] IC₅₀반수 최대 억제 농도
- [0690] IFN 인터페론
- [0691] IL 인터루킨
- [0692] IPA 이소프로필 알코올
- [0693] JAK 야누스 키나아제
- [0694] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분석법
- [0695] MDI 정량 약물 흡입기
- [0696] MW 마이크로파
- [0697] NMR 핵자기 공명
- [0698] SEAP 분비된 배아 알칼리 포스파타아제
- [0699] STAT 신호 변환기 및 전사 활성제
- [0700] T3P 프로판포스폰산 무수물
- [0701] TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
- [0702] TBDMS tert-부틸디메틸실릴
- [0703] TBDPS tert-부틸디페닐실릴
- [0704] TEA 트리에틸아민
- [0705] TFA 트리플루오로아세트산
- [0706] THF 테트라하이드로푸란
- [0707] TLC 박층 크로마토그래피
- [0708] TYK 비-수용체 티로신-단백질 키나아제
- [0709] 하기 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공되며, 본원에 제공되는 청구항의 범위를 제한하지 않는다.
- [0710] **화합물의 합성**

[0711] 실시예 1: 2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-아민(I-1)의 제조:



[0712]

[0713]

단계-1: 2-(2-아미노-6-브로모페녹시)아세트니트릴(I-1b): 아세톤(80.0 mL) 중의 2-아미노-6-브로모페놀 I-1a(10.0 g, 53.2 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 무수 K₂CO₃(11.0 g, 79.8 mmol) 및 2-클로로아세트니트릴(4.82 g, 63.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 물(100 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(3 x 50 mL)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(Combi-Flash)(헥산 중의 0-10% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 분홍색 오일로서 원하는 화합물 2-(2-아미노-6-브로모페녹시)아세트니트릴 I-1b(11.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 226.8 [M+H]⁺.

[0714]

단계-2: N'--{[3-브로모-2-(시아노메톡시)페닐]아미노}-N,N-디옥소에탄이미드아미드(I-1c): 농축된 HCl(110 mL) 중의 I-1b(5.00 g, 22.0 mmol)의 현탁액에 0°C에서 물(19.0 mL) 중의 아질산나트륨(1.52 g, 22.0 mmol)의 수용액을 첨가하였다. 30분 동안 이를 교반하였고 그 다음 나트륨 아세테이트(1.81 g, 22.0 mmol)을 서서히 첨가하여 반응 매질의 pH를 4로 조정하였다. 이후 이에 강하게 교반하면서 0-5°C에서 MeOH(10 mL) 중의 니트로에탄 나트륨-염(2.16 g, 22.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, 관찰된 고체를 여과시키고, 물(10 mL x 2)로 세척하였다. 여과물을 이후 EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출하였고, 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 주황색 고체로서 조 N'-{[3-브로모-2-(시아노메톡시)페닐]아미노}-N,N-디옥소에탄이미드아미드 I-1c(6.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 311.0 [M-H]⁺.

[0715]

단계-3: 6-브로모-2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진(I-1d): 무수 벤젠(120 mL) 중의 I-1c(5.00 g, 16.0 mmol)의 교반된 용액에 분할 방식으로 0°C에서 NaH (60% 현탁액)(1.92 g, 47.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 85°C에서 5시간 동안 교반하였다(반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다). 이를 실온으로 냉각시키고, 냉각된 빙수(50 mL)를 첨가하여 쉐킷시켰다. EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물 조물질을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-15% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 고체로서 원하는 화합물 6-브로모-2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진 I-1d(2.20 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 266.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H); 7.52 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 5.65 (s, 2H); 2.39 (s, 3H).

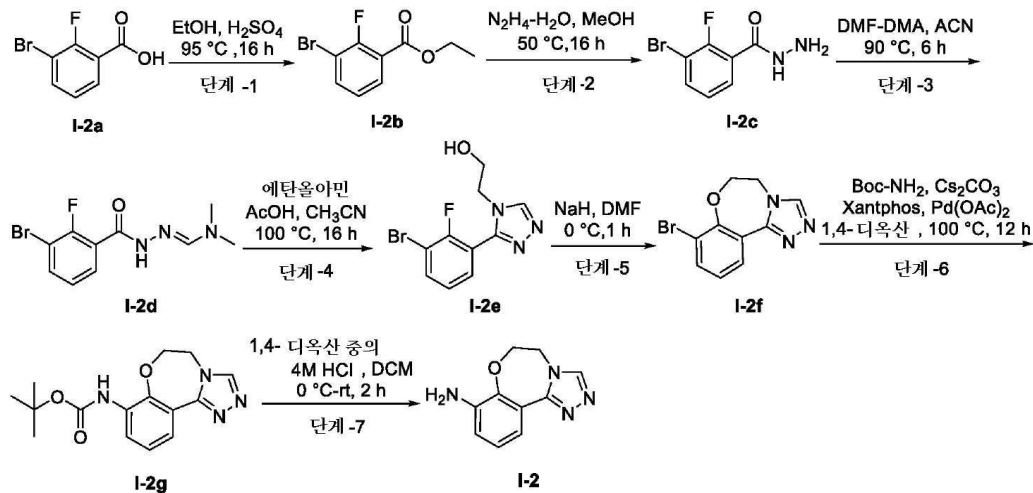
[0716]

단계-4: tert-부틸 (2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)카르바메이트(I-1e): 15분 동안 1,4-디옥산(20.0 mL) 중의 I-1d(2.5 g, 9.4 mmol), tert-부틸 카르바메이트(1.65 g, 14.1 mmol) 및 Cs₂CO₃(6.12 g, 18.8 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(1.09 g, 1.88 mmol) 및 Pd(OAc)₂(0.422 g, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 옅은 황색 고체로서 tert-부틸 (2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)카르바메이트 I-1e(0.9 g)을 얻

었다. LCMS (ES) m/z ; 303.1 [M+H]⁺.

[0717] **단계-5: 2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-아민(I-7):** DCM(10.0 mL) 중의 I-1e(1.0 g, 3.31 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 질소 분위기하에 트리플루오로아세트산(10.0 mL)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 포화된 NaHCO₃ 용액(20 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(3 x 30 mL)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 얻은 황색 고체로서 2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-아민 I-1(0.66 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 202.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.84-6.79 (m, 2H); 6.59-6.57 (m, 1H); 5.41 (s, 2H); 5.14 (br s, 2H); 2.33 (s, 3H).

[0718] **실시예 2: 5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-아민(I-2)의 제조:**



[0719]

[0720] **단계-1: 에틸 3-브로모-2-플루오로벤조에이트(I-2b):** EtOH(250 mL) 중의 I-2a(25.2 g, 115 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 농축된 황산(20.0 mL)를 서서히 첨가하였고, 반응 혼합물을 환류 온도 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 휘발물질을 감압하에 제거하였다. 포화된 NaHCO₃ 용액(100 mL)를 이후 잔류물에 서서히 첨가하였고, DCM(100 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 농유(thick oil)로서 에틸 3-브로모-2-플루오로벤조에이트 I-2b(25.4 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 247.0 [M+H]⁺.

[0721] **단계-2: 3-브로모-2-플루오로벤조하이드라지드(I-2c):** MeOH(40.0 mL) 중의 I-2b(15.1 g, 61.1 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 하이드라진 수화물(9.18 g, 183 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, EtOH(20 mL)로 세척하고, 건조시켜 회백색 고체로서 원하는 화합물 3-브로모-2-플루오로벤조하이드라지드 I-2c(13.1 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 233.0 [M+H]⁺.

[0722] **단계-3: N'-(3-브로모-2-플루오로벤조일)-N,N-디메틸포르모하이드라존아미드(I-2d):** ACN(200 mL) 중의 I-2c(12.2 g, 52.4 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 DMF-DMA(27.8 mL, 209 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 휘발물질을 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 Et₂O(30 mL)에서 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 회백색 고체로서 원하는 화합물 N'-(3-브로모-2-플루오로벤조일)-N,N-디메틸포르모하이드라존아미드 I-2d(10.8 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 288.0 [M+H]⁺.

[0723] **단계-4: 2-(3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)에탄-1-올(I-2e):** ACN(40.0 mL) 중의 I-2d(8.00 g, 27.8 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 AcOH(3.15 mL, 55.5 mmol) 및 에탄올아민(6.72 mL, 111 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모

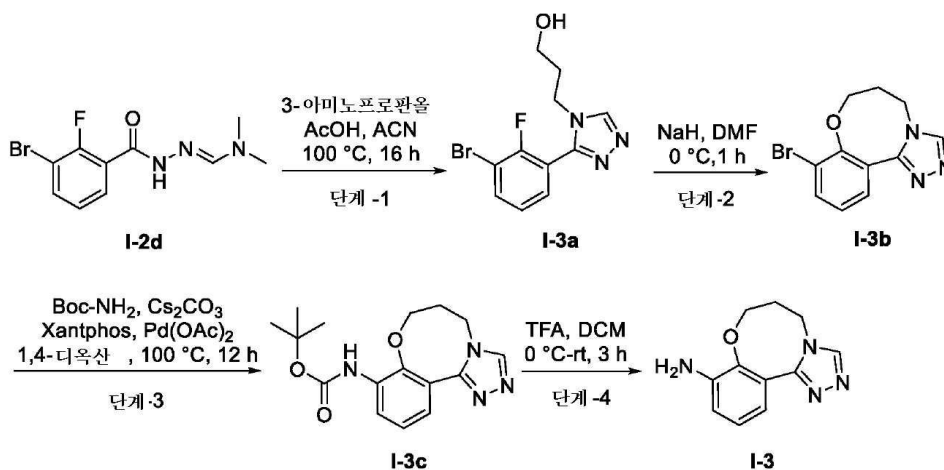
니터링하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 휘발물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 이후 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 얻은 황색 고체로서 2-[3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]에탄-1-올 **I-2e**(5.30 g, 18.5 mmol)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 286.0 [M+H]⁺.

[0724] **단계-5: 8-브로모-5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀(I-2f):** 무수 DMF(50.0 mL) 중의 **I-2e**(5.30 g, 18.5 mmol)의 교반된 용액에 분할 방식으로 0°C에서 수소화나트륨(60% 현탁액)(2.96 g, 74.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 빙수(100 mL)를 첨가하여 이를 켄칭시키고, EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL x 3), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 0-2% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 8-브로모-5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀 **I-2f**(4.50 g)을 얻었다. 이 중간체의 분취 HPLC 정제의 의해 분석적으로 순수한 샘플을 수득하였다. LCMS (ES) m/z ; 266.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H); 8.46 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, 1H); 7.7 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 4.58-4.54 (m, 4H).

[0725] **단계-6: tert-부틸 (5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-일)카르바메이트(I-2g):** 출발 물질로서 **I-2f**(4.46 g, 16.8 mmol)을 사용하여 **I-1**(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-2g**(1.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 303.2 [M+H]⁺.

[0726] **단계-7: 5,6-디하이드로벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사제핀-8-아민(I-2):** DCM(20 mL) 중의 **I-2g**(1.20 g, 3.97 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 1,4-디옥산(20 mL) 중의 HCl의 4M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다(반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다). 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(30 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 원하는 화합물 **I-2**(0.55 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 203.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H); 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 6.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); 6.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 5.04 (br s, 2H); 4.44-4.42 (m, 4H).

[0727] **실시예 3: 6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-아민(I-3)의 제조:**



[0728]

[0729] **단계-1: 3-(3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)프로판-1-올(I-3a):** ACN(300.0 mL) 중의 **I-2d**(12.7 g, 44.1 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 AcOH(12.6 mL, 220 mmol) 및 3-아미노프로판올(11.8 mL, 154 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 휘발물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 이후 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는

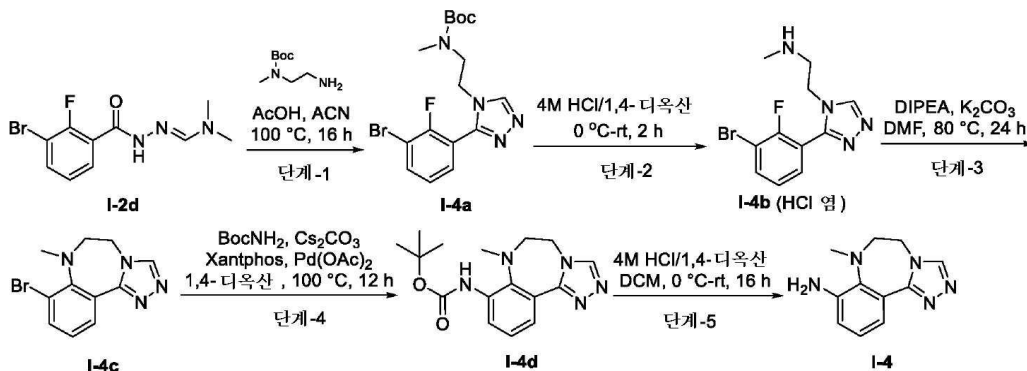
는 화합물 3-(3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)프로판-1-올 **I-3a**(7.9 g, 18.5 mmol)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 299.8 [M+H]⁺.

[0730] **단계-2: 9-브로모-6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신(I-3b):** 무수 DMF(100.0 mL) 중의 **I-3a**(7.90 g, 26.3 mmol)의 교반된 용액에 분할 방식으로 0°C에서 수소화나트륨(60% 현탁액)(1.37 g, 34.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 물(150 mL)를 첨가하여 이를 쉐킷시키고, EtOAc(70 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(100 mL x 2), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-2% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 9-브로모-6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신 **I-3b**(6.0 g)을 얻었다. 이 물질의 분취 HPLC에 의해 분석적으로 순수한 샘플을 수득하였다. LCMS (ES) *m/z*; 279.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H); 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.24-7.20 (m, 1H); 4.25-4.22 (m, 2H); 4.12-4.09 (m, 2H); 1.97 (m, 2H).

[0731] **단계-3: tert-부틸 (6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-일)카르바메이트(I-3c):** 출발 물질로서 **I-3b**(5.00 g, 17.8 mmol)을 사용하여 **I-1**(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-3c**(2.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 317.2 [M+H]⁺.

[0732] **단계-4: 6,7-디하이드로-5H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[3,4-d][1,5]옥사조신-9-아민(I-3):** 출발 물질로서 **I-3c**(2.90 g, 9.17 mmol)을 사용하여 **I-1**(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-3**(1.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 217.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 1H); 6.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.85 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H); 6.65 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H); 5.07 (br s, 2H); 4.09-4.03 (m, 4H); 1.93-1.87 (m, 2H).

[0733] **실시예 4: 7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-아민(I-4)의 제조:**



[0734] **단계-1: tert-부틸 N-(2-[3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]에틸)-N-메틸카르바메이트(I-4a):** ACN(50.0 mL) 중의 **I-2d**(3.5 g, 12.1 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 AcOH(3.7 mL, 60.7 mmol) 및 tert-부틸(2-아미노에틸)(메틸)카르바메이트(6.3 mL, 36.4 mmol)을 첨가하였다. TLC 및 LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하면서 반응 혼합물을 이후 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 휘발물질을 감압하에 제거하였다. 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)를 이에 첨가하고, EtOAc(3 x 50 mL)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 농유로서 원하는 화합물 tert-부틸 N-(2-[3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]에틸)-N-메틸카르바메이트 **I-4a**(3.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 399 (M+H)⁺.

[0736] **단계-2: {2-[3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]에틸}(메틸)아민 하이드로클로라이드(I-4b):** 1,4-디옥산(20.0 mL) 중의 HCl의 4M 용액을 0°C에서 DCM(10.0 mL) 중의 **I-4a**(3.2 g, 8.01 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. (TLC에 의해 나타나는 바와 같이) 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 펜탄(30 mL)에서 교반하였다. 이를 이후 여과시키고, 건조시켜 회백색

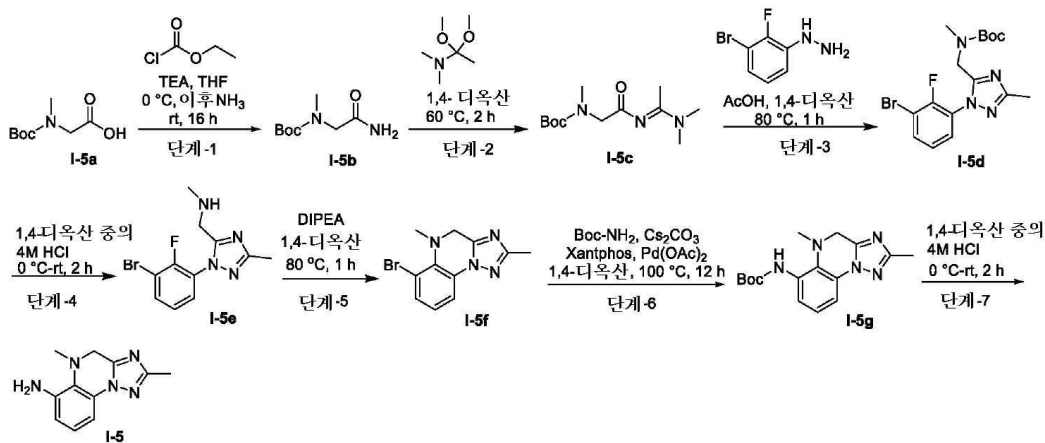
고체로서 원하는 화합물 {2-[3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]에틸}(메틸)아민 하이드로클로라이드 **I-4b**(2.2 g, HCl 염)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 299.1 [M+H]⁺.

[0737] **단계-3: 8-브로모-7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀(I-4c):** DMF(25.0 mL) 중의 **I-4b**(2.2 g, 6.56 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(3.5 mL, 19.7 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이후 이에 K₂CO₃(2.72 g, 19.7 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 24시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 진행을 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 이에 물(50 mL)를 첨가하였다. EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(30 mL x 3), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 얻은 황색 농유로서 원하는 화합물 8-브로모-7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀 **I-4c**(0.6 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z 279.1 [M+2H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H); 8.54 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.72 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.45-4.43 (m, 2H); 3.49-3.45 (m, 2H); 2.86 (s, 3H).

[0738] **단계-4: tert-부틸 (7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-일)카르바메이트(I-4d):** 출발 물질로서 **I-4c**(0.75 g, 2.69 mmol)을 사용하여 **I-1**(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-4d**(0.52 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 316.0 [M+H]⁺.

[0739] **단계-5: 7-메틸-6,7-디하이드로-5H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]디아제핀-8-아민(I-4):** 출발 물질로서 **I-4d**(0.5 g, 1.59 mmol)을 사용하여 **I-2**(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-4**(0.34 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 216.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H); 7.69 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 6.74 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 5.02 (br s, 2H); 4.40-4.37 (m, 2H); 3.43-3.38 (m, 2H); 2.59 (s, 3H).

[0740] **실시예 5: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-5)의 제조:**



[0741]

[0742] **단계-1: tert-부틸 (2-아미노-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트(I-5b):** THF(150 mL) 중의 **I-5a**(15.0 g, 79.3 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TEA(14.5 mL, 103 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(9.03 g, 83.2 mmol)을 첨가하였다. 이후 이를 0°C에서 1시간 동안 교반하였다(A 부분). 별도의 둥근 바닥 플라스크에서의 150 mL의 THF를 0°C에서 15분 동안 NH₃ 가스로 퍼징하였다(B 부분). THF 용액 중의 NH₃를 0°C에서 이전 반응 혼합물에 부었다(A 부분). 이후 이를 실온 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-30% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 tert-부틸 (2-아미노-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 **I-5b**(10.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 189.2 [M+H]⁺.

[0743] **단계-2: tert-부틸 (E)-(2-((1-(디메틸아미노)에틸리덴)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트(I-5c):** 1,4-디

옥산(160 mL) 중의 **I-5b**(16.0 g, 85.0 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄-1-아민(37.3 mL, 255 mmol)을 첨가하였다. 이후 이를 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 황색 오일로서 원하는 화합물 tert-부틸 ((1-(1-디메틸아미노)에틸리덴)아미노)-2-옥소에틸(메틸)카르바메이트 **I-5c**(20.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 258.2 [M+H]⁺.

[0744] **단계-3: tert-부틸 ((1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-5d):** 1,4-디옥산(100 mL) 중의 **I-5c**(11.2 g, 43.9 mmol) 및 (3-브로모-2-플루오로페닐)하이드라진(9.00 g, 43.9 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 서서히 아세트산(100 mL)를 첨가하였다. 이후 이를 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 포화된 NaHCO₃ 용액(300 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(2 x 300 mL)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성된 조물질을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-30% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 오일로서 원하는 화합물 tert-부틸 ((1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트 **I-5d**(15.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 399.1 [M+H]⁺.

[0745] **단계-4: 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-5e):** 1,4-디옥산(100 mL, 400 mmol) 중의 HCl의 4M 용액을 0°C에서 **I-5d**(15.0 g, 37.6 mmol)에 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 건조(1,4-디옥산으로의 동시 증발)시켜 얻은 황색 고체로서 원하는 화합물 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민 **I-5e**(15.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 299.1 [M+H]⁺. 이 조물질을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 취하였다.

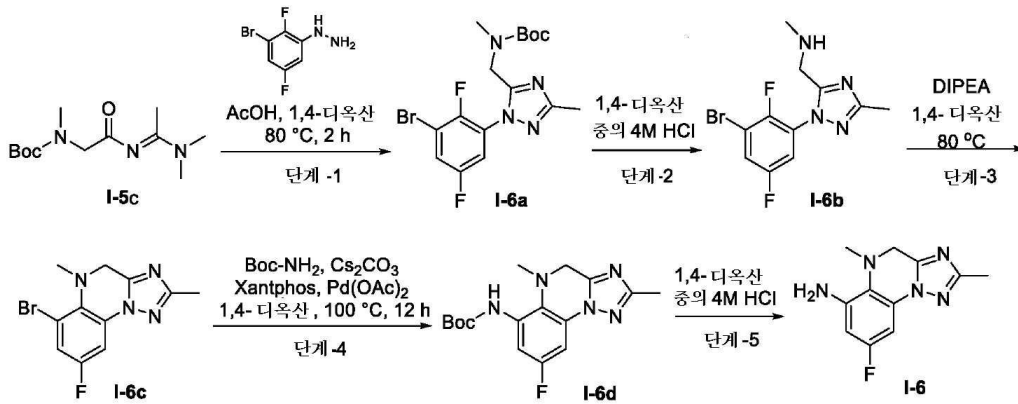
[0746] **단계-5: 6-브로모-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-5f):** 1,4-디옥산(200 mL) 중의 **I-5e**(11.0 g, 36.8 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 서서히 DIPEA(150 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이를 포화된 NaHCO₃ 용액(300 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-30% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 오일로서 원하는 화합물 6-브로모-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린 **I-5f**(7.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 279.0 [M+H]⁺.

[0747] **단계-6: tert-부틸 (2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트(I-5g):** 15분 동안 1,4-디옥산(30 mL) 중의 **I-5f**(3.0 g, 10.7 mmol), tert-부틸 카르바메이트(1.89 g, 16.1 mmol) 및 Cs₂CO₃(7.0 g, 21.5 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.62 g, 1.07 mmol) 및 Pd(OAc)₂(0.24 g, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(150 mL x 2)로 세척하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 오일로서 tert-부틸 (2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트 **I-5g**(3.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 316.0 [M+H]⁺.

[0748] **단계-7: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-5):** DCM(30.0 mL) 중의 **I-5g**(3.0 g, 9.51 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 1,4-디옥산(60.0 mL) 중의 4M HCl 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 포화된 중탄산나트륨 용액(30 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(3 x 50 mL)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(75 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-60% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 고체로서 원하는 화합물 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민 **I-5**(1.6 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 216.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 6.86 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H); 6.62 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H); 5.23 (s, 2H); 4.25 (s, 2H); 2.44 (s, 3H); 2.35 (s, 3H).

[0749] 실시예 6: 8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-6)의 제조:



[0750]

[0751] 단계-1: tert-부틸 ((1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-6a): 출발 물질로서 I-5c(1.96 g, 7.62 mmol) 및 (3-브로모-2,5-디플루오로페닐)하이드라진(1.7 g, 7.62 mmol)을 사용하여 I-5(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-6a(2.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z; 416.9 [M+H]⁺.

[0752]

단계-2: 1-(1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-6b): 출발 물질로서 I-6a(2.6 g, 6.23 mmol)을 사용하여 I-5(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-6b(1.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z; 317 [M+H]⁺.

[0753]

단계-3: 6-브로모-8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-6c): 출발 물질로서 I-6b(1.2 g, 3.78 mmol)을 사용하여 I-5(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-6c(0.9 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z; 297.0 [M+H]⁺.

[0754]

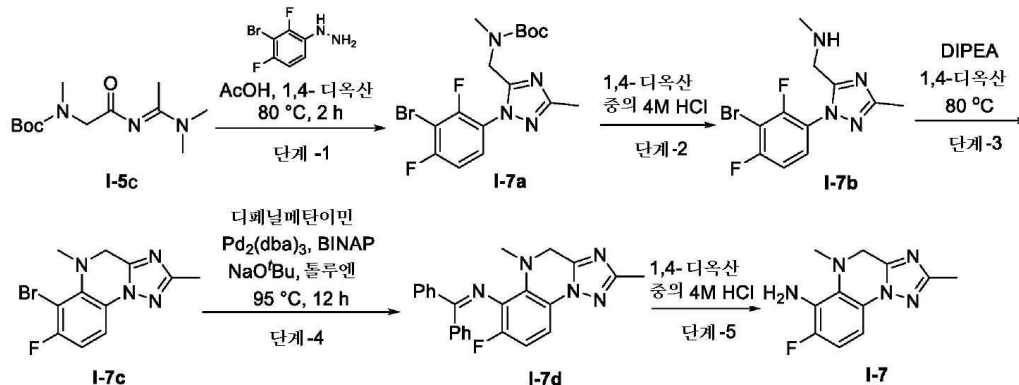
단계-4: tert-부틸 (8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트(I-6d): 출발 물질로서 I-6c(0.9 g, 3.03 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-6d(0.7 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z; 334.2 [M+H]⁺.

[0755]

단계-5: 8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-6): 출발 물질로서 I-29d(0.7 g, 2.1 mmol)을 사용하여 I-5(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-6(0.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z; 234.1 [M+H]⁺.

[0756]

실시예 7: 7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-7)의 제조:



[0757]

[0758] 단계-1: tert-부틸 ((1-(3-브로모-2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트

트(I-7a): 출발 물질로서 I-5c(11.5 g, 44.8 mmol) 및 (3-브로모-2,4-디플루오로페닐)하이드라진(10 g, 58.6 mmol)을 사용하여 I-5(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-7a(13.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 417.1 [M+H]⁺.

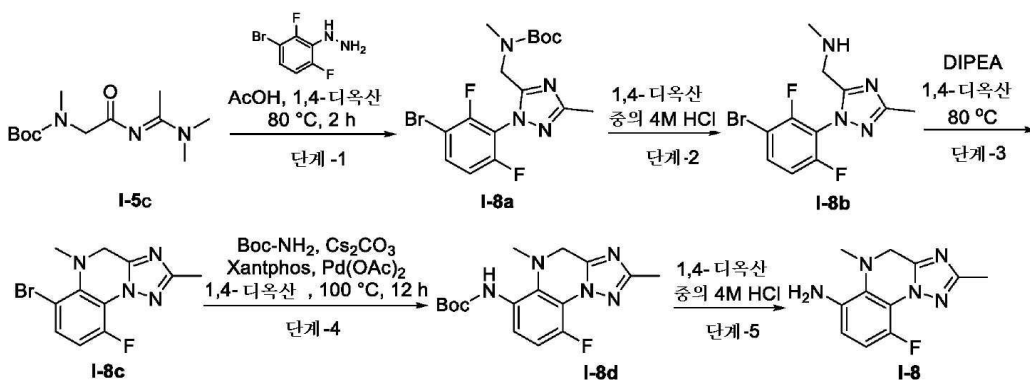
[0759] 단계-2: 1-(1-(3-브로모-2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-7b): 출발 물질로서 I-7a(13.8 g, 24.8 mmol)을 사용하여 I-5(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-7b(11.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 317.0 [M+H]⁺.

[0760] 단계-3: 6-브로모-7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-7c): 출발 물질로서 I-7b(11.6 g, 29.5 mmol)을 사용하여 I-5(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-7c(3.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 297.0 [M+1H]⁺.

[0761] 단계-4: N-(7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)-1,1-디페닐메탄아민(I-7d): 15분 동안 톨루엔(15.0 mL) 중의 I-7c(2.0 g, 6.5 mmol), 디페닐메탄아민(1.83 g, 10.1 mmol) 및 NaOtBu(1.94 g, 20.2 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 Pd₂(dba)₃(0.62 g, 0.65 mmol) 및 BINAP(1.26 g, 2.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 95°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 오일로서 N-(7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)-1,1-디페닐메탄아민 I-7d(2.3 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 398.2 [M+H]⁺.

[0762] 단계-5: 7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-7): 1,4-디옥산(15 mL) 중의 HCl의 4M 용액을 0°C에서 I-7d(1.9 g, 5.31 mmol)에 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 추출물을 물(100 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-70% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 7-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민 I-7(1.3 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 234.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H); 6.85 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.33 (s, 2H); 2.47 (s, 3H); 2.40 (s, 3H).

[0763] 실시예 8: 9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-8)의 제조:



[0764] 단계-1: tert-부틸 ((1-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-8a): 출발 물질로서 I-5c(9.92 g, 38.6 mmol) 및 (3-브로모-2,6-디플루오로페닐)하이드라진(8.6 g, 38.6 mmol)을 사용하여 I-5 (단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-8a(11.3 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 417.1 [M+H]⁺.

[0766] 단계-2: 1-(1-(3-브로모-2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-8b): 출발 물질로서 I-8a(11.3 g, 27.1 mmol)을 사용하여 I-5(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-

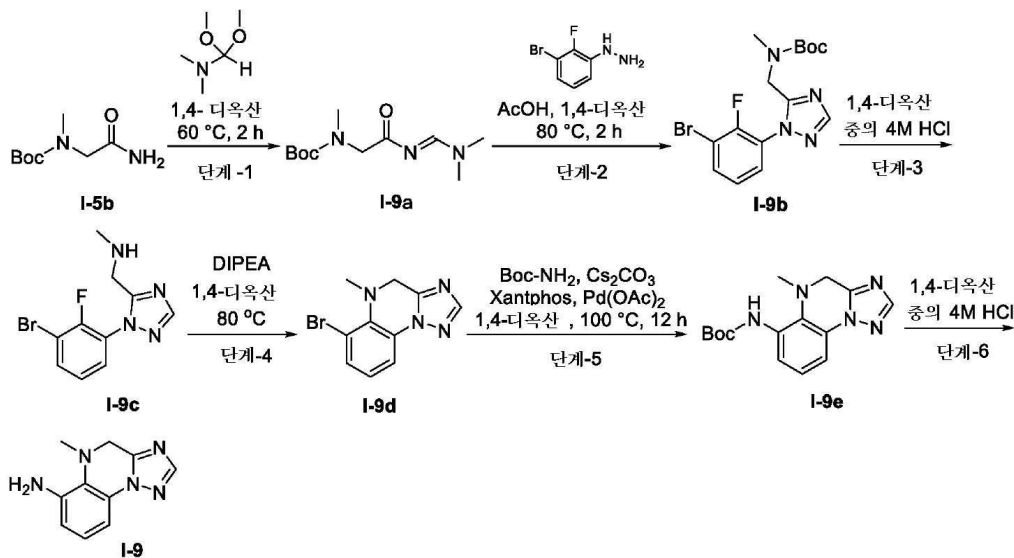
8b(8.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 317.0 $[M+H]^+$.

[0767] 단계-3: 6-브로모-9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-8c): 출발 물질로서 I-8b(8.8 g, 24.1 mmol)을 사용하여 I-5(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-8c(3.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 297.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 1 H); 6.98 (t, J = 10.0 Hz, 1 H); 4.31 (s, 2H); 2.77 (s, 3H); 2.51 (s, 3H).

[0768] 단계-4: tert-부틸 (9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트(I-8d): 출발 물질로서 I-8c(3.75 g, 12.6 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-8d(4.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 334.2 $[M+H]^+$.

[0769] 단계-5: 9-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-8): 출발 물질로서 I-8d(4.2 g, 12.6 mmol)을 사용하여 I-5(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-8(2.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 234.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.9-6.88 (m, 1H); 6.58-6.55 (m, 1H); 4.22 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 2.51 (s, 6H).

[0770] 실시예 9: 5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-9)의 제조:



[0771]

[0772] 단계-1: tert-부틸 (E)-2-(((디메틸아미노)메틸렌)아미노)-2-옥소에틸(메틸)카르바메이트(I-9a): 출발 물질로서 I-9b(7.8 g, 41.4 mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(18.2 mL, 124 mmol)을 사용하여 I-5(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-9a(7.1 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 244.1 $[M+H]^+$.

[0773] 단계-2: tert-부틸 ((1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-9b): 출발 물질로서 I-9a(7.1 g, 29.3 mmol) 및 (3-브로모-2-플루오로페닐)하이드라진(6.0 g, 29.3 mmol)을 사용하여 I-5(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-9b(4.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 385.2 $[M+H]^+$.

[0774] 단계-3: 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-9c): 출발 물질로서 I-9b(4.3 g, 11.2 mmol)을 사용하여 I-5(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-9c(3.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 284.9 $[M+H]^+$.

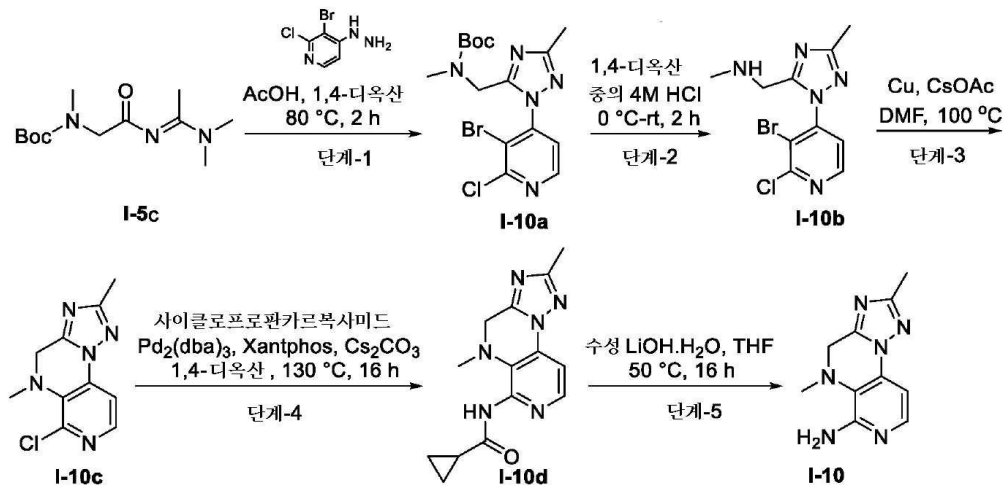
[0775] 단계-4: 6-브로모-5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-9d): 출발 물질로서 I-9c(3.2 g, 11.2 mmol)을 사용하여 I-5(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-9d(2.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 265.0 $[M+H]^+$.

[0776] 단계-5: tert-부틸 (5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트(I-9e): 출발

물질로서 I-9d(2.5 g, 9.43 mmol)을 사용하여 I-5 (단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-9e(2.1 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 302.2 [M+H]⁺.

[0777] **단계-6: 5-메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-9):** 출발 물질로서 I-9e(2.1 g, 6.97 mmol)을 사용하여 I-5(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-9(1.3 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 202.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H); 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.98-6.87 (m, 1H); 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 5.30 (br s, 2H); 4.31 (s, 2H); 2.42 (s, 3H).

[0778] **실시예 10: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-아민(I-10)의 제조:**



[0779]

[0780] **단계-1: tert-부틸 ((1-(3-브로모-2-클로로피리딘-4-일)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-10a):** 출발 물질로서 I-5c(7.5 g, 29.2 mmol) 및 3-브로모-2-클로로-4-하이드라진일피리딘(3-bromo-2-chloro-4-hydrazineylpyridine)(6.5 g, 29.2 mmol)을 사용하여 I-5(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-10a(7.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 416.0 [M+H]⁺.

[0781] **단계-2: 1-(1-(3-브로모-2-클로로피리딘-4-일)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-10b):** 출발 물질로서 I-10a(4.6 g, 11 mmol)을 사용하여 I-5(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-10b(2.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 316.6 [M+H]⁺.

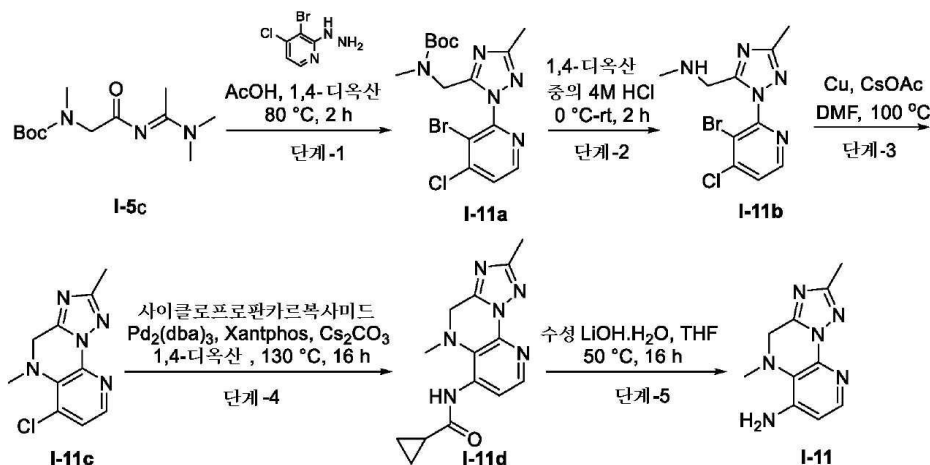
[0782] **단계-3: 6-클로로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진(I-10c):** 15분 동안 DMSO(25 mL) 중의 I-10b(2.5 g, 7.9 mmol) 및 CsOAc(3.03 g, 15.8 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 실온에서 구리 분말(50.2 mg, 0.790 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온으로 냉각시키고, 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL)를 이에 첨가하였다. EtOAc(3 x 50 mL)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 추출물을 물(50 mL), 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-80% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 6-클로로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진 I-10c(0.89 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 236.1 [M+H]⁺.

[0783] **단계-4: N-(2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)사이클로프로판카르복사미드(I-10d):** 15분 동안 1,4-디옥산(20 mL) 중의 I-10c(2.0 g, 8.49 mmol), 사이클로프로판카르복사미드(1.08 g, 12.7 mmol) 및 Cs₂CO₃(5.53 g, 17.0 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.49 g, 0.85 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(0.69 g, 0.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 130°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 옅은 황색 고체로서 N-(2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)사이클로프로판카르복

사미드 I-10d(1.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 285.2 [M+H]⁺.

[0784] 단계-5: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-아민(I-10): THF(7.0 mL) 중의 I-10d(0.7 g, 2.46 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 물(4.0 mL) 중의 LiOH(0.31 g, 12.2 mmol)을 첨가하였다. 이후 이를 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL x 2) 중의 10% MeOH로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 얻은 황색 고체로서 원하는 화합물 2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,4-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-아민 I-10(0.35 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 217.0 [M+H]⁺.

[0785] 실시예 11: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-아민(I-11)의 제조:



[0786]

[0787] 단계-1: tert-부틸 ((1-(3-브로모-4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-11a): 출발 물질로서 I-5c(7.5 g, 29.2 mmol) 및 3-브로모-4-클로로-2-하이드라진일피리딘(6.5 g, 29.2 mmol)을 사용하여 I-5(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-11a(7.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 416.0 [M+H]⁺.

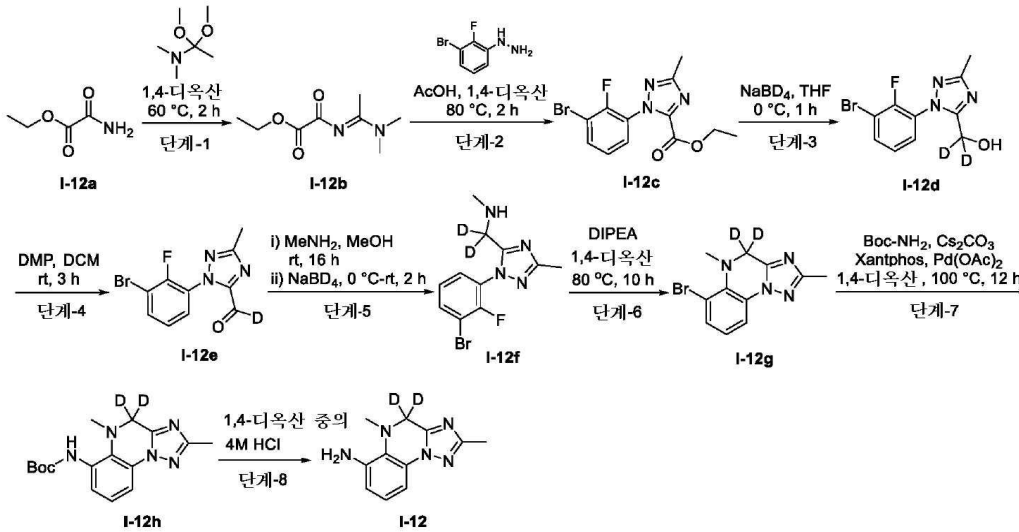
[0788] 단계-2: 1-(1-(3-브로모-4-클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄아민(I-11b): 출발 물질로서 I-11a(4.6 g, 11 mmol)을 사용하여 I-5 (단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-11b(2.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 316.6 [M+H]⁺.

[0789] 단계-3: 6-클로로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진(I-11c): 출발 물질로서 I-11b(2.5 g, 7.9 mmol)을 사용하여 I-10(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-11c(0.89 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 236.1 [M+H]⁺.

[0790] 단계-4: N-(2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-일)사이클로프로판카르복사미드(I-11d): 출발 물질로서 I-11c(2.0 g, 8.49 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(1.08 g, 12.7 mmol)을 사용하여 I-10(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-11d(1.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 285.2 [M+H]⁺.

[0791] 단계-5: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로피리도[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-6-아민(I-11): 출발 물질로서 I-11d(1.5 g, 5.28 mmol)을 사용하여 I-10(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-11(0.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 217.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 5.51 (s, 2H); 4.32 (s, 2H); 2.64 (s, 3H); 2.52 (s, 3H).

[0792] 실시예 12: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-4,4-d2-6-아민(I-12)의 제조:



[0793]

[0794] 단계-1: 에틸 (E)-2-((1-(디메틸아미노)에틸리덴)아미노)-2-옥소아세테이트(I-12b): 출발 물질로서 I-12a(10 g, 85.4 mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄-1-아민(37.5 mL, 256 mmol)을 사용하여 I-5(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-12b(10.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 187.1 [M+H]⁺.

[0795]

단계-2: 에틸 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복실레이트(I-12c): 출발 물질로서 I-12b(4.54 g, 24.4 mmol) 및 (3-브로모-2-플루오로페닐)하이드라진(5.0 g, 24.4 mmol)을 사용하여 I-5(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-12c(5.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 328.0 [M+H]⁺.

[0796]

단계-3: (1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메탄-d2-올(I-12d): 무수 THF(70 mL) 중의 나트륨 보로듀테라이드(2.68 g, 64 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 20분에 걸쳐 THF(100 mL) 중의 I-12c(7 g, 21.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. (TLC에 의해 나타나는 바와 같이) 완료 후, 물(30 mL)를 이에 첨가하고, EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 NaHCO₃ (30 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 (1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메탄-d2-올 I-12d(4.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 288.1 [M+H]⁺.

[0797]

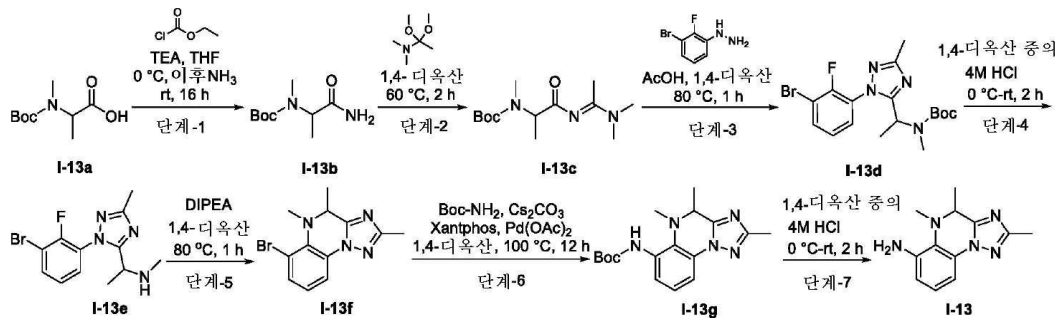
단계-4: 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보알데히드(I-12e): DCM(100.0 mL) 중의 I-12d(6.50 g, 31.2 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 DMP(22.5 g, 53.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이를 셀라이트 층을 통해 여과시키고, DCM(100 mL x 2)로 세척하였다. 생성된 여과물을 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL), 물(100 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 반고체로서 원하는 화합물 1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보알데히드-d I-12e(6.5 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 285.1 [M+H]⁺.

[0798]

단계-5: 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸메탄-d2-아민(I-12f): MeOH(72 mL) 중의 I-12e(6.5 g, 22.8 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 메틸아민 하이드로클로라이드(3.08 g, 45.6 mmol) 및 TEA(6.15 mL, 45.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 이에 0 °C에서 나트륨 보로듀테라이드(1.91 g, 45.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 포화된 NH₄Cl 용액(20 mL)를 이에 첨가하고, DCM(50 mL x 3) 중의 10% MeOH를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조물질(5 g)을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LCMS (ES) *m/z*:

301.1 [M+H]⁺.

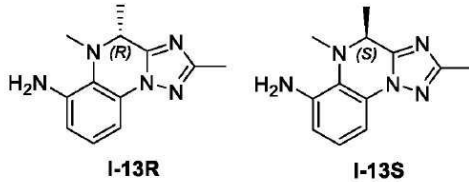
- [0799] 단계-6: 6-브로모-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-4,4-d2 (I-12g): 출발 물질로서 I-12f(5 g, 16.6 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-12g(4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 281.0 [M+H]⁺.
- [0800] 단계-7: tert-부틸 (2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일-4,4-d2)카르바메이트 (I-12h): 출발 물질로서 I-12g(4 g, 14.2 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-12h(3.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 318.0 [M+H]⁺.
- [0801] 단계-8: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-4,4-d2-6-아민(I-12): 출발 물질로서 I-12h(3.6 g, 11.3 mmol)을 사용하여 I-5(단계 7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-12(1.72 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 218.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.86 (dd, *J*₁ = 0.8 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 6.62 (dd, *J*₁ = 0.8 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.30 (s, 3H).
- [0802] 실시예 13: 2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-13)의 제조:



- [0803]
- [0804] 단계-1: tert-부틸 (1-아미노-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카르바메이트(I-13b): 출발 물질로서 I-13a(15 g, 73.8 mmol)을 사용하여 I-5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-13b(10 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 203.1 [M+H]⁺.
- [0805] 단계-2: tert-부틸 (E)-(1-((1-(디메틸아미노)에틸리렌)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카르바메이트(I-13c): 출발 물질로서 I-13b(17.5 g, 86.5 mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄-1-아민(34.6 g, 260.0 mmol)을 사용하여 I-5(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-13c(23.1 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 272.3 [M+H]⁺.
- [0806] 단계-3: tert-부틸 (1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (I-13d): 출발 물질로서 I-13c(3.31 g, 12.2 mmol) 및 (3-브로모-2-플루오로페닐)하이드라진(2.5 g, 12.2 mmol)을 사용하여 I-5 (단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-13d(3.7 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 413.1 [M+H]⁺.
- [0807] 단계-4: 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸에탄-1-아민(I-13e): 출발 물질로서 I-13d(6.7 g, 16.2 mmol)을 사용하여 I-5(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-13e(5.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 313.2 [M+H]⁺.
- [0808] 단계-5: 6-브로모-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-13f): 출발 물질로서 I-13e(5.0 g, 16.0 mmol)을 사용하여 I-5(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-13f(3.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 293.0 [M+H]⁺.
- [0809] 단계-6: tert-부틸 (2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트(I-13g): 출발 물질로서 I-35f(1.5 g, 5.12 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차

에 따라 **I-13g**(1.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 330.1 $[M+H]^+$.

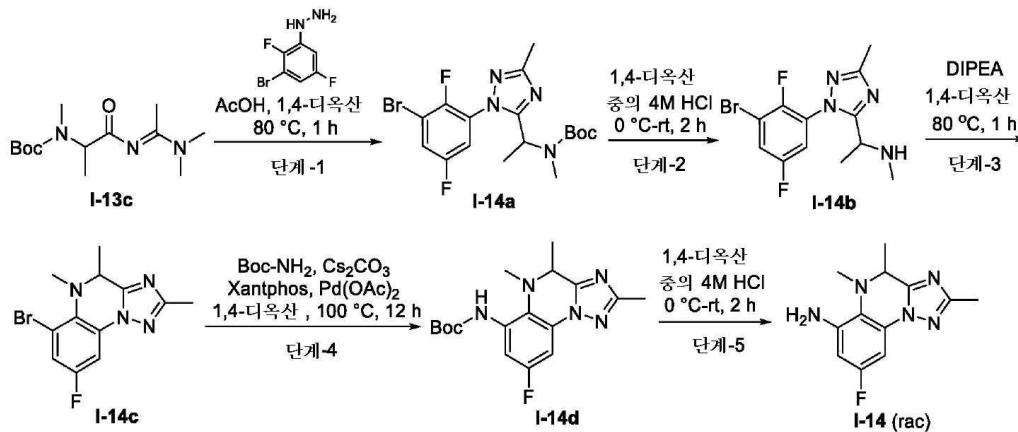
[0810] 단계-7: **2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-13)**: 출발 물질로서 **I-13g**(5.0 g, 15.2 mmol)을 사용하여 **I-5**(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-13**(2.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 230.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 5.19 (s, 2H); 4.39-4.34 (q, J = 7.2 Hz, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H).



[0811]

[0812] **I-13R** 및 **I-13S**를 각각 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸-D-알라닌 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸-L-알라닌으로부터 출발하여 거울상 특이적으로 합성하였다. 대안적으로, 이는 또한 라세미체 **I-13**(2.3 g)의 키랄 HPLC 분리[컬럼: CHIRALCEL OJ-H(250 mm x 20 mm x 5 μ m); 이동상: 0.1% DEA와 함께의 *n*-헥산:IPA(80:20); 유량: 19.0 mL/min]에 의해 수득될 수 있다. {**I-13R**(0.6 g): 피크-1; R_t ; 8.48분 및 **I-13S**(0.45 g): 피크-2; R_t ; 12.73분}.

[0813] 실시예 14: **8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-14)의 제조:**



[0814]

[0815] 단계-1: ***tert*-부틸 (1-(1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에틸)(메틸)카르바메이트(I-14a)**: 출발 물질로서 **I-13c**(11.1 g, 40.8 mmol) 및 (3-브로모-2,5-디플루오로페닐)하이드라진(9.1 g, 40.8 mmol)을 사용하여 **I-5**(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-14a**(12.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 431.1 $[M+H]^+$.

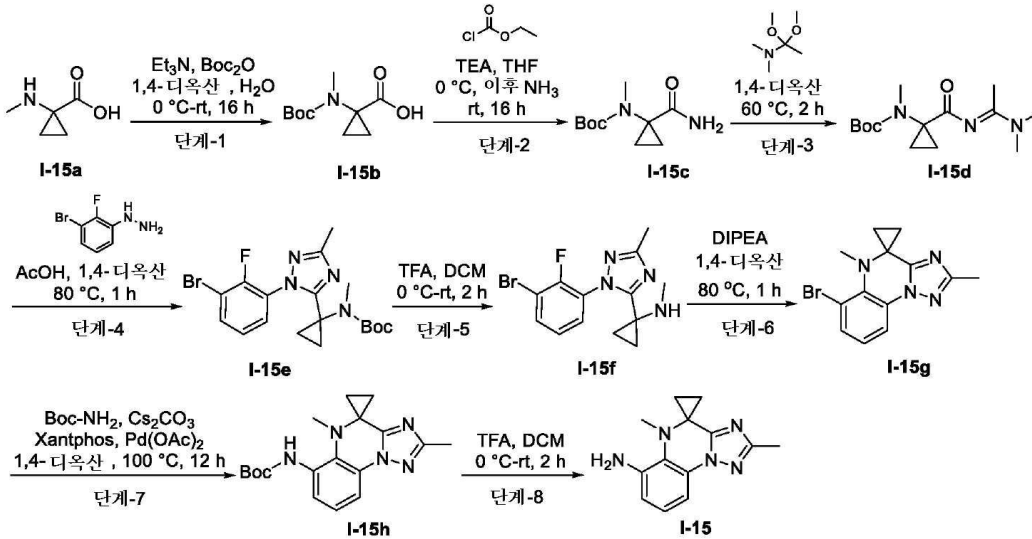
[0816] 단계-2: **1-(1-(3-브로모-2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(I-14b)**: 출발 물질로서 **I-14a**(12.6 g, 29.2 mmol)을 사용하여 **I-5**(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-14b**(12.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 331.1 $[M+H]^+$.

[0817] 단계-3: **6-브로모-8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린(I-14c)**: 출발 물질로서 **I-14b**(12.6 g, 34.3 mmol)을 사용하여 **I-5**(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-14c**(6.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 311.2 $[M+H]^+$.

[0818] 단계-4: ***tert*-부틸 (8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)카르바메이트(I-14d)**: 출발 물질로서 **I-14c**(6.0 g, 19.3 mmol)을 사용하여 **I-5**(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-14d**(6.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 348.2 $[M+H]^+$.

[0819] 단계-5: 8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-아민(I-14): 출발 물질로서 I-14d(6.5 g, 18.7 mmol)을 사용하여 I-5 (단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-14(4.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z : 248.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87-6.84 (m, 1H); 6.36-6.33 (m, 1H); 4.39- 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H); 2.48 (s, 6H); 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0820] 실시예 15: 2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린]-6'-아민(I-15)의 제조:



[0821]

[0822] 단계-1: 1-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)사이클로프로판-1-카르복실산(I-15b): 1,4-디옥산(130 mL) 및 물(130 mL) 중의 1-(메틸아미노)사이클로프로판-1-카르복실산 하이드로클로라이드 I-15a(13.0 g, 85.8 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TEA(35.9 mL, 257.0 mmol) 및 (Boc)₂O(23.6 mL, 103.0 mmol)을 첨가하였다. 이후 이틀은 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 10% 칼륨 비설페이트 용액(50 mL)로 희석시키고, EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 황색 고체로서 원하는 화합물 1-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)사이클로프로판-1-카르복실산 I-15b(20 g, 조물질)을 얻었다. LCMS (ES) m/z : 214.0 [M-H]⁺.

[0823] 단계-2: tert-부틸 (1-카르바모일사이클로프로필)(메틸)카르바메이트(I-15c): 출발 물질로서 I-15b(20.0 g, 92.9 mmol)을 사용하여 I-5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-15c(15.0 g)을 합성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (s, 1H); 5.58 (s, 1H); 2.94 (s, 3H); 1.64-1.54 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.14-1.06 (m, 2H).

[0824] 단계-3: tert-부틸 (E)-(1-((1-(디메틸아미노)에틸리덴)카르바모일) 사이클로프로필)(메틸)카르바메이트(I-15d): 출발 물질로서 I-15c(15.0 g, 70.0 mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄-1-아민(28.2 g, 210.0 mmol)을 사용하여 I-5(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-15d(20.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z : 284.2 [M+H]⁺.

[0825] 단계-4: tert-부틸 (1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)사이클로프로필)(메틸)카르바메이트(I-15e): 출발 물질로서 I-15d(19.3 g, 68.3 mmol) 및 (3-브로모-2-플루오로페닐)하이드라진(14.0 g, 68.3 mmol)을 사용하여 I-15e(13.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z : 425.0 [M+H]⁺.

[0826] 단계-5: 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸사이클로프로판-1-아민(TFA 염)(I-15f): DCM(130 mL) 중의 I-15e(13.0 g, 30.6 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TFA(70 mL)를 첨가하고, 반응물을 이후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 건조시켜 1-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸사이클로프로판-1-아

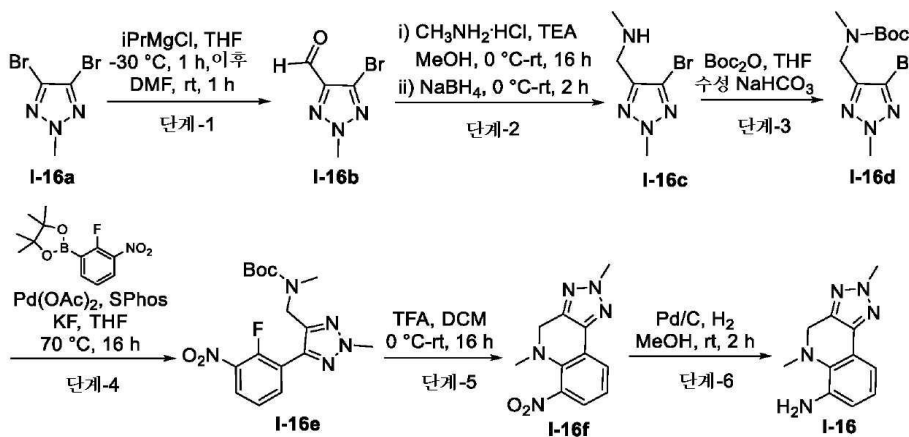
민 I-15f의 TFA 염(9.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 325.0 [M+H]⁺.

[0827] 단계-6: 6'-브로모-2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린](I-15g): 출발 물질로서 I-15f(10.0 g, 30.8 mmol)을 사용하여 I-5(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-15g(6.7 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 305.1 [M+H]⁺.

[0828] 단계-7: tert-부틸 ((2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린]-6'-일)카르바메이트(I-15h): 출발 물질로서 I-15g(6.2 g, 20.3 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-15h(3.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 342.2 [M+H]⁺.

[0829] 단계-8: 2',5'-디메틸-5'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린]-6'-아민(I-15): 출발 물질로서 I-15h(3.5 g, 10.3 mmol)을 사용하여 I-1(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-15(1.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 242.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 5.19 (br s, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 1.22-1.18 (m, 4H).

[0830] 실시예 16: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-16)의 제조:



[0831]

[0832] 단계-1: 5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드(I-16b): THF(100 mL) 중의 I-16a(10 g, 41.6 mmol)의 교반된 용액에 -30°C에서 THF(22.8 mL, 45.6 mmol) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드의 2M 용액을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 이에 -30°C에서 DMF(16.08 mL, 208 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 서서히 가온시켰다. 완료 후, 이를 포화된 NH₄Cl 용액(30 mL)를 첨가하여 퀀칭시키고, EtOAc(75 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 조물질을 콤비-플래쉬(헵탄 중의 0-10% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드 I-16b(6 g)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H); 4.26 (s, 3H).

[0833] 단계-2: 1-(5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N-메틸메탄아민(I-16c): MeOH(25 mL) 중의 I-16b(6.0 g, 26.5 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TEA(8.8 mL, 63.2 mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(6.4 g, 94.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 이를 0°C로 냉각시키고, NaBH₄(3.58 g, 94.8 mmol)을 분할 방식으로 이에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. (LCMS에 의해 나타난 바와 같이) 완료 후, 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL)를 이에 첨가하고, EtOAc(20 mL x 2)로 세척하였다. 1-(5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N-메틸메탄아민 I-16c를 포함하는 수성 NaHCO₃ 용액을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LCMS (ES) m/z ; 205.0 [M+1H]⁺.

[0834] 단계-3: tert-부틸 ((5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-16d): THF(60 mL) 중의 (Boc)₂O(33.6 mL, 146.2 mmol)의 용액을 I-16c를 포함하는 수성 NaHCO₃ 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을

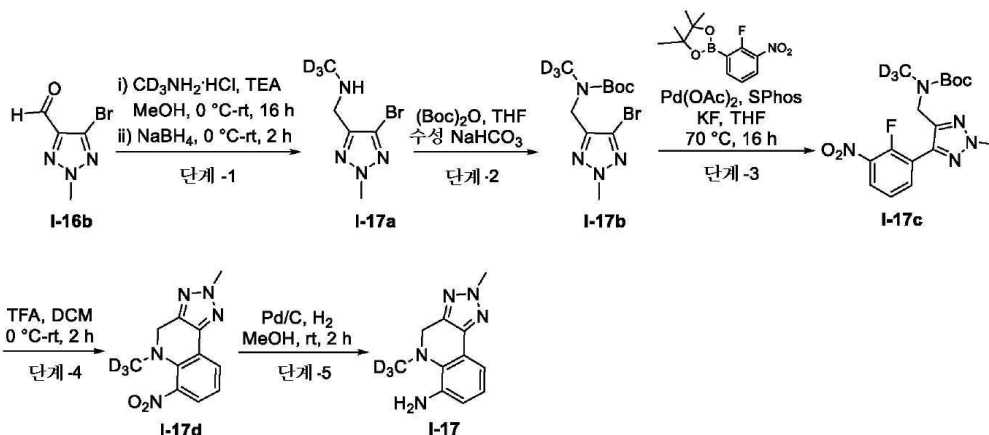
실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 물(50 mL)를 이에 첨가하였다. EtOAc(50 mL x 2)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 무색 농유로서 tert-부틸 ((5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 **I-16d**(6.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 305.1 [M+H]⁺.

[0835] **단계-4: tert-부틸 ((5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-16e)**: 15분 동안 THF(20.0 mL) 중의 **I-16d**(6.0 g, 19.6 mmol), 2-(2-플루오로-3-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(6.56 g, 26.6 mmol) 및 KF(5.2 g, 49.2 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 Pd(OAc)₂(0.18 g, 0.82 mmol) 및 디사이클로헥실({2',6'-디메톡시-[1,1'-비페닐]-2-일})포스판(0.67 g, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-30% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 반고체로서 원하는 화합물 tert-부틸 ((5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 **I-16e**(6.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 366.1 [M+H]⁺.

[0836] **단계-5: 2,5-디메틸-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린(I-16f)**: DCM(70.0 mL) 중의 **I-16e**(6.0 g, 16.4 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 질소 분위기하에 TFA(35.0 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)를 잔류물에 첨가하였다. EtOAc(2 x 50 mL)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-40% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 주황색 고체로서 2,5-디메틸-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린 **I-16f**(3.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 246.0 [M+H]⁺.

[0837] **단계-6: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-16)**: MeOH(40.0 mL) 중의 **I-16f**(3.0 g, 12.24 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 10% Pd/c(520 mg)을 첨가하였다. 이후 이를 수소 분위기(H₂ 별분)하에 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 촉매를 셀라이트 층을 통해 여과시키고, MeOH(30 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-55% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 엷은 황색 고체로서 원하는 화합물 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민 **I-16**(1.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 216.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.95-6.89 (m, 2H); 6.68 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 5.03 (s, 2H); 4.17 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 2.41 (s, 3H).

[0838] **실시예 17: 2-메틸-5-(메틸-d₃)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-17)의 제조:**



[0839]

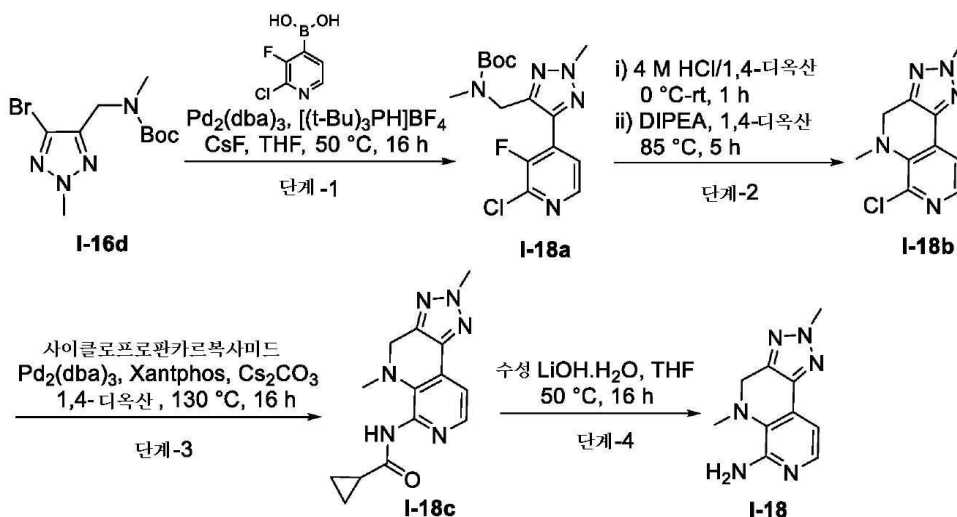
[0840] 단계-1 & 2: tert-부틸 ((5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸-d3)카르바메이트(I-17b): 출발 물질로서 I-16b(4.1 g, 21.6 mmol) 및 메틸-d3-아민 하이드로클로라이드(3.05 g, 43.2 mmol)을 사용하여 I-16 (단계-2/3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-17b(3.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 308.4 [M+H]⁺.

[0841] 단계-3: tert-부틸 ((5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸-d3)카르바메이트 (I-17c): 출발 물질로서 I-17b(3.5 g, 11.4 mmol) 및 2-(2-플루오로-3-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (4.55 g, 17.0 mmol)을 사용하여 I-16(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-17c(3.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 369.9 [M+H]⁺.

[0842] 단계-4: 2-메틸-5-(메틸-d3)-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린(I-17d): 출발 물질로서 I-17c(3.0 g, 8.14 mmol)을 사용하여 I-16(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-17d(1.05 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 249.4 [M+H]⁺.

[0843] 단계-5: 2-메틸-5-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-17): 출발 물질로서 I-17d(1.05 g, 4.23 mmol)을 사용하여 I-16(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-17(0.75 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 219.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.95-6.87 (m, 2H); 6.67 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H); 5.04 (s, 2H); 4.21 (s, 2H); 4.08 (s, 3H).

[0844] 실시예 18: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-18)의 제조:



[0845]

[0846] 단계-1: tert-부틸 ((5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-18a): 15분 동안 THF(25 mL) 중의 I-16d(5.0 g, 16.4 mmol), (2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)보론산 (2.87 g, 16.4 mmol) 및 CsF(7.47 g, 49.2 mmol)의 용액을 통해 아르곤 가스가 퍼지되었다. 이에 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.475 g, 1.64 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(1.5 g, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 조합된 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬 (DECM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 갈색 고체로서 tert-부틸 ((5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 I-18(5.1 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 356.1 [M+H]⁺.

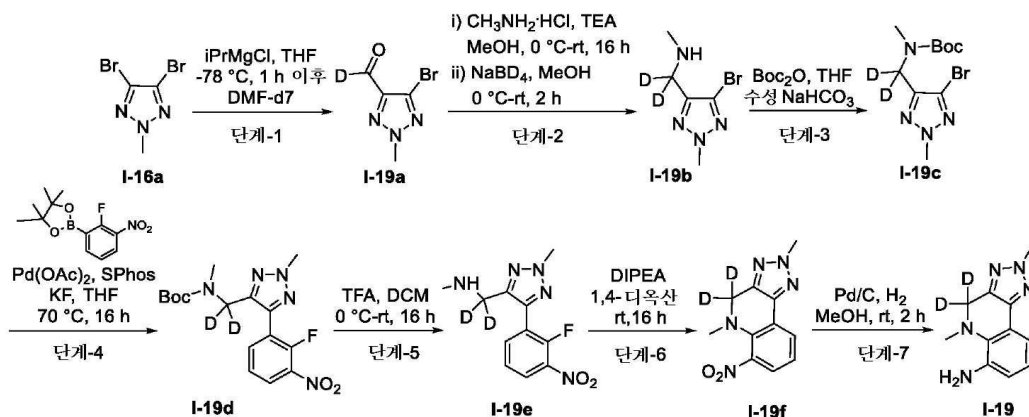
[0847] 단계-2: 6-클로로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘(I-18b): 1,4-디옥산(30 mL) 중의 HCl의 4M 용액을 0°C에서 I-18a(2.9 g, 8.15 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 건조(1,4-디옥산으로의 동시 증발)시켰다. 이에 실 온에서 1,4-디옥산(10 mL) 및 DIPEA(6.81 mL, 39.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 85°C에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 콤비-플래쉬(핵산 중의 0-35% EtOAc의 구배

용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 6-클로로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘 **I-18b**(1.5 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 236.1 [M+H]⁺.

[0848] **단계-3: N-(2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)사이클로프로판카르복사미드(I-18c):** 15분 동안 1,4-디옥산(10 mL) 중의 **I-18b**(1.5 g, 6.36 mmol), 사이클로프로판카르복사미드(0.81 g, 9.55 mmol) 및 Cs₂CO₃(4.15 g, 12.7 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.37 g, 0.636 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(0.58 g, 0.636 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 130°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-80% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 얻은 황색 고체로서 N-(2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)사이클로프로판카르복사미드 **I-18c**(1.1 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 285.1 [M+H]⁺.

[0849] **단계-4: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-18):** THF(12 mL) 중의 **I-18c**(1.0 g, 3.52 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH의 수용액(0.42 g, 17.6 mmol, 5 mL 물 중)을 첨가하였다. 이후 이를 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)를 이에 첨가하였다. DCM(50 mL x 2) 중의 10% MeOH를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민 **I-18**(0.31 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 217.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 6.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 5.86 (s, 2H); 4.21 (s, 3H); 4.20 (s, 2H); 2.45 (s, 3H).

[0850] **실시예 19: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-4,4-d2-6-아민(I-19)의 제조:**



[0851] **단계-1: 5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드-d(I-19a):** 출발 물질로서 **I-16a**(5.0 g, 20.8 mmol) 및 DMF-*d*₇(8.07 mL, 104 mmol)을 사용하여 **I-16**(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-19a**(2.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 191.0 [M+H]⁺.

[0853] **단계-2-3: tert-부틸 ((5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸-d2)(메틸)카르바메이트(I-19c):** 출발 물질로서 **I-19a**(5.8 g, 30.4 mmol) 및 NaBD₄(2.54 g, 60.7 mmol)을 사용하여 **I-16**(단계-2 및 3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-19c**(2.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 307.1 [M+H]⁺.

[0854] **단계-4: tert-부틸 ((5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸-d2)(메틸)카르바메이트(I-19d):** 출발 물질로서 **I-19c**(3.0 g, 9.77 mmol) 및 2-(2-플루오로-3-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(3.91g, 14.6 mmol)을 사용하여 **I-16**(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-19d**(2.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 368.1 [M+H]⁺.

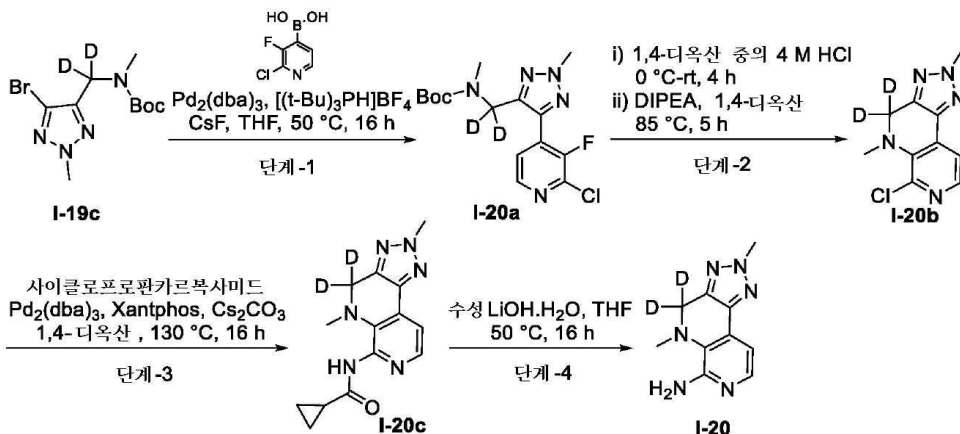
[0855] **단계-5: 1-(5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N-메틸메탄-d2-아민(TFA 염)(I-**

19e): DCM(5.0 mL) 중의 **I-19d**(2.1 g, 5.72 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TFA(8.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 휘발물질을 감압하에 제거하여 주황색 고체로서 1-(5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N-메틸메탄-d2-아민 **I-19e**의 TFA 염(1.5 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 268.0 [M+H]⁺.

[0856] **단계-6: 2,5-디메틸-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-4,4-d2(I-19f)**: 1,4-디옥산 (20 mL) 중의 **I-19e**(1.8 g, 6.73 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 서서히 DIPEA(6 mL, 33.7 mmol)을 첨가하였다. 이후 이를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 포화된 NaHCO₃ 용액(10 mL)를 이에 첨가하고, DCM(2 x 50 mL)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 주황색 고체로서 원하는 화합물 2,5-디메틸-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-4,4-d2 **I-19f**(1.6 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 248.1 [M+H]⁺.

[0857] **단계-7: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-4,4-d2-6-아민(I-19)**: 출발 물질로서 **I-19f**(2.0 g, 8.09 mmol)을 사용하여 **I-16**(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-19**(1.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 218.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.95-6.87 (m, 2H); 6.68 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 5.04 (s, 2H); 4.17 (s, 3H); 2.40 (s, 3H).

[0858] **실시예 20: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-4,4-d2-6-아민(I-20)의 제조:**



[0859]

[0860] **단계-1: tert-부틸 ((5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸-d2)(메틸)카르바메이트(I-20a)**: 출발 물질로서 **I-19c**(4.3 g, 14.0 mmol) 및 (2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)보론산(6.14 g, 35.0 mmol)을 사용하여 **I-18**(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-20a**(3.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 358.0 [M+H]⁺.

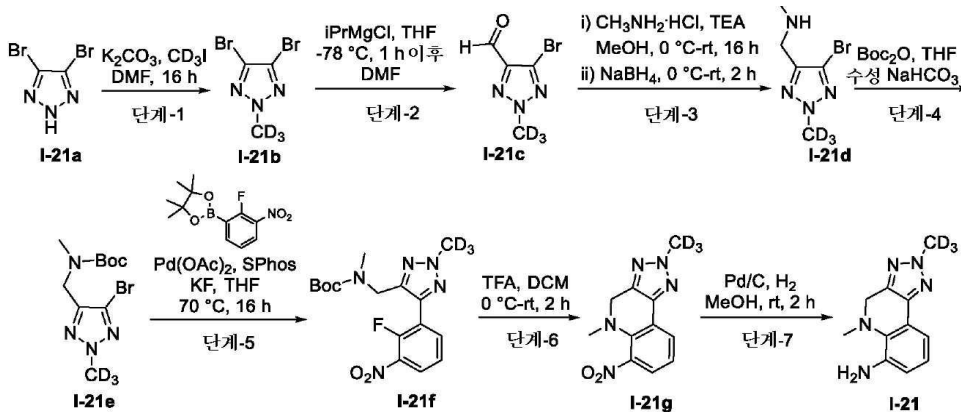
[0861] **단계-2: 6-클로로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-4,4-d2(I-20b)**: 출발 물질로서 **I-20a**(3.0 g, 8.38 mmol)을 사용하여 **I-18**(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-20b**(2.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 238.0 [M+H]⁺.

[0862] **단계-3: N-(2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일-4,4-d2)사이클로프로판카르복사미드(I-20c)**: 출발 물질로서 **I-20b**(0.8 g, 3.37 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.57 g, 6.73 mmol)을 사용하여 **I-18**(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-20c**(0.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 287.0 [M+H]⁺.

[0863] **단계-4: 2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-4,4-d2-6-아민(I-20)**: 출발 물질로서 **I-20c**(1.4 g, 4.89 mmol)을 사용하여 **I-18**(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **I-20**(0.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 219.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.89 (s, 2H); 4.27 (s, 3H); 2.60 (s, 3H).

[0864] 실시예 21: 5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-21)의 제조:



[0865]

[0866] 단계-1: 4,5-디브로모-2-(메틸-d3)-2H-1,2,3-트리아졸(I-21b): DMF(100.0 mL) 중의 I-21a(10.0 g, 44.1 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 탄산칼륨(12.2 g, 88.2 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이후 이에 0°C에서 아이오도메탄-d₃(5.5 mL, 88.2 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 물(80 mL)를 이에 첨가하고, Et₂O(3 x 100 mL)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에 거 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헵탄 중의 0-8% EtOAc)의 구배 용출을 사용함에 의해 정제하여 회백색 고체로서 4,5-디브로모-2-(메틸-d3)-2H-1,2,3-트리아졸 4 I-21b(7.22 g)을 얻었다. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 124.3, 42.4.

[0867] 단계-2: 5-브로모-2-(메틸-d3)-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드(I-21c): 출발 물질로서 I-21b(7.2 g, 29.5 mmol)을 사용하여 I-16(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-21c(3.8 g)을 합성하였다. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98 (s, 1H).

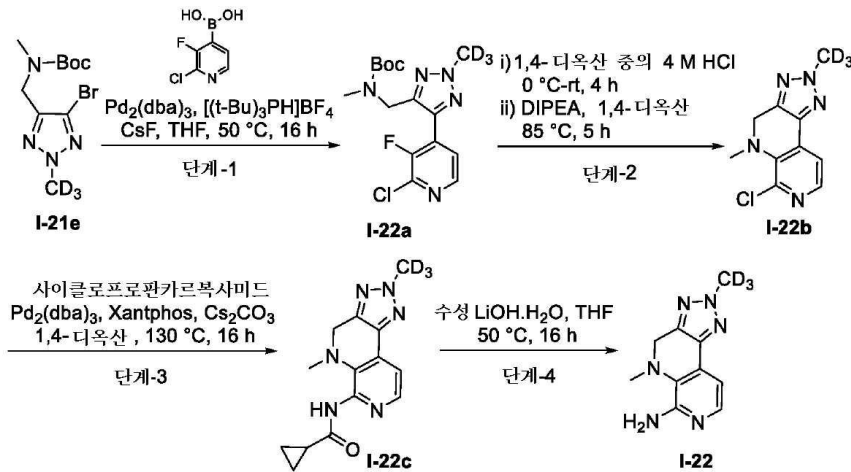
[0868] 단계-3-4: tert-부틸 ((5-브로모-2-(메틸-d3)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-21e): 출발 물질로서 I-21c(3.8 g, 3.06 mmol) 및 메틸 아민 하이드로클로라이드(2.66 g, 39.4 mmol)을 사용하여 I-16(단계-2 및 3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-21e(2.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 308.1 $[M+H]^+$.

[0869] 단계-5: tert-부틸 ((5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-(메틸-d3)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-21f): 출발 물질로서 I-21e(2.0 g, 6.49 mmol) 및 2-(2-플루오로-3-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(2.60 g, 9.73 mmol)을 사용하여 I-16(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-21f(2.28 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 369.1 $[M+H]^+$.

[0870] 단계-6: 5-메틸-2-(메틸-d3)-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린(I-21g): 출발 물질로서 I-21f(2.28 g, 6.19 mmol)을 사용하여 I-16(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-21g(1.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 249.1 $[M+H]^+$.

[0871] 단계-7: 5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-21): 출발 물질로서 I-21g(1.2 g, 4.83 mmol)을 사용하여 I-16(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-21(0.7 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 219.2 $[M+H]^+$.

[0872] 실시예 22: 5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-22)의 제조:



[0873]

[0874]

단계-1: tert-부틸 ((5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-2-(메틸-d3)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-22a): 출발 물질로서 I-21e(4.0 g, 13.0 mmol) 및 (2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)보론산(5.7 g, 32.4 mmol)을 사용하여 I-18(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-22a(4.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 359.2 [M+H]⁺.

[0875]

단계-2: 6-클로로-5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘(I-22b): 출발 물질로서 I-22a(4.5 g, 12.5 mmol)을 사용하여 I-18(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-22b(2.38 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 239.0 [M+H]⁺.

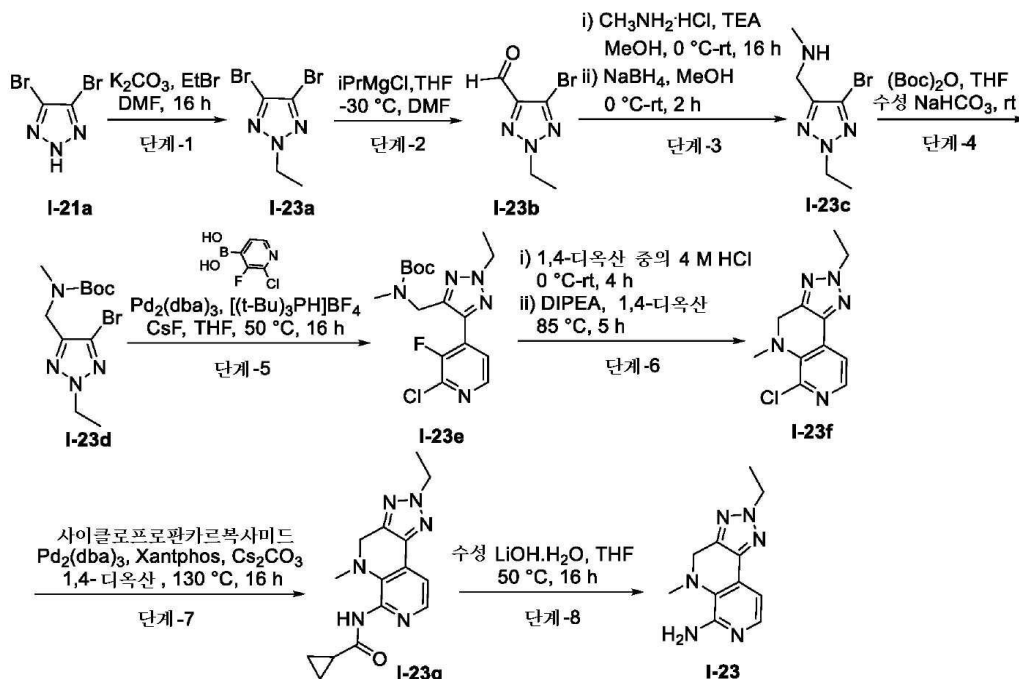
[0876]

단계-3: N-(5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)사이클로프로판카르복사미드(I-22c): 출발 물질로서 I-22b(2.38 g, 9.97 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(1.7 g, 19.9 mmol)을 사용하여 I-18(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-22c(1.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 288.2 [M+H]⁺.

[0877]

단계-4: 5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-22): 출발 물질로서 I-22c(1.5 g, 5.22 mmol)을 사용하여 I-18(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-22(0.57 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 220.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 5.87 (s, 2H); 4.18 (s, 2H); 2.41 (s, 3H).

[0878] 실시예 23: 2-에틸-5-메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-23)의 제조:



[0879]

[0880] 단계-1: 4,5-디브로모-2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸(I-23a): DMF(160 mL) 중의 I-21a(15 g, 66.2 mmol)의 교반된 용액에 -10°C에서 탄산칼륨(9.14 g, 66.2 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이후 이에 브로모에탄(4.90 mL, 66.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 냉각된 빙수(150 mL)를 이에 첨가하고, Et₂O(3 x 75 mL)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(n-펜탄 중의 0-8% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 무색 오일로서 4,5-디브로모-2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸 I-23a(8.5 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 254.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 1.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 123.9, 51.7, 14.5.

[0881] 단계-2: 5-브로모-2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드(I-23b): 출발 물질로서 I-23a(8.5 g, 33.3 mmol)을 사용하여 I-16(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-23b(5.6 g)을 합성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H); 4.54 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H); 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0882] 단계-3-4: tert-부틸 ((5-브로모-2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-23d): 출발 물질로서 I-23b(5.6 g, 27.4 mmol) 및 메틸 아민 하이드로클로라이드(3.71 g, 54.9 mmol)을 사용하여 I-16(단계-2-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-23d(3.9 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 319.1 [M+H]⁺.

[0883] 단계-5: tert-부틸 ((5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(I-23e): 출발 물질로서 I-23d(3.9 g, 12.2 mmol) 및 (2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)보론산(5.36 g, 30.5 mmol)을 사용하여 I-18 (단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-23e(4.1 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 370.2 [M+H]⁺.

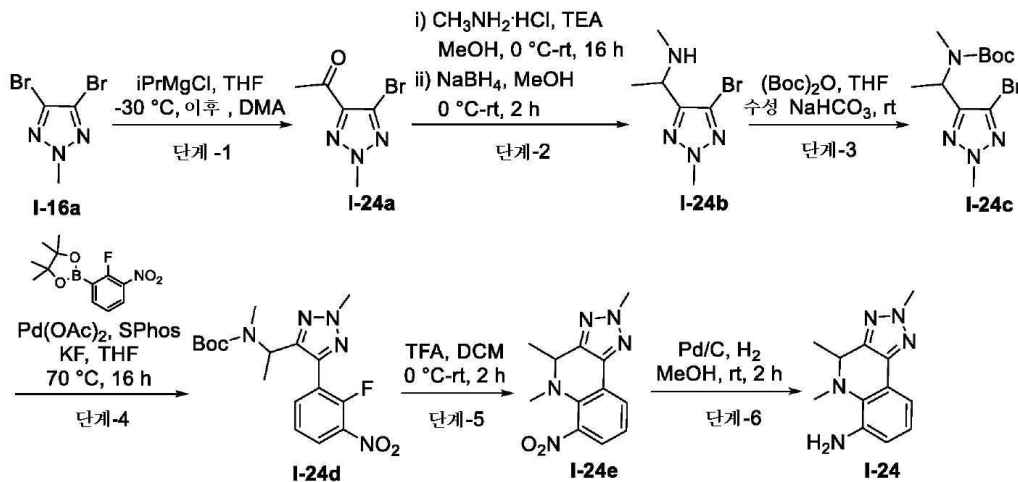
[0884] 단계-6: 6-클로로-2-에틸-5-메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘(I-23f): 출발 물질로서 I-23e(4.1 g, 11.1 mmol)을 사용하여 I-18(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-23f(2.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 250.1 [M+H]⁺.

[0885] 단계-7: N-(2-에틸-5-메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)사이클로프로판카르복사미드(I-23g): 출발 물질로서 I-23f(2.6 g, 10.4 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(1.77 g, 20.8 mmol)을 사용하여 I-18(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-23g (2.4 g)을 합성하였다.

LCMS (ES) m/z ; 299.2 $[M+H]^+$.

[0886] 단계-8: 2-에틸-5-메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-23): 출발 물질로서 I-23g(2.4 g, 8.04 mmol)을 사용하여 I-18(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-23(0.67 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 231.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 5.84 (s, 2H); 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 4.18 (s, 2H); 2.41 (s, 3H); 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0887] 실시예 24: 2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-24)의 제조:



[0888]

[0889] 단계-1: 1-(5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄-1-온(I-24a): 출발 물질로서 I-16a(8.0 g, 33.2 mmol) 및 디메틸아세트아미드(14.5 g, 166.0 mmol)을 사용하여 I-16(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-24a(4.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 204.1 $[M+H]^+$.

[0890] 단계-2-3: tert-부틸 (1-(5-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트(I-24c): 출발 물질로서 I-24a(7.4 g, 36.3 mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(4.9 g, 72.5 mmol)을 사용하여 I-16(단계-2-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-24c(8.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 319.0 $[M+H]^+$.

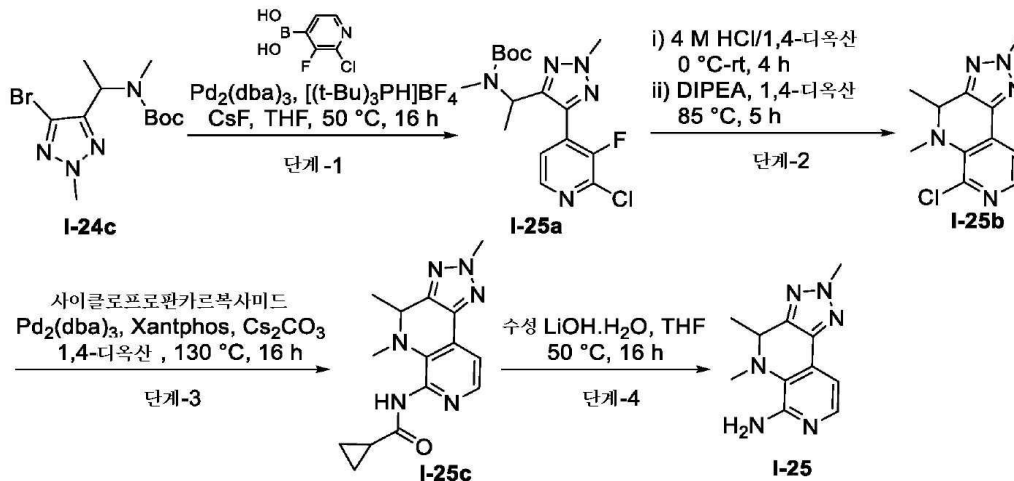
[0891] 단계-4: tert-부틸 (1-(5-(2-플루오로-3-니트로페닐)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트(I-24d): 출발 물질로서 I-24c(0.85 g, 2.66 mmol) 및 2-(2-플루오로-3-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(1.07 g, 3.99 mmol)을 사용하여 I-16(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-24d(1.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 380.1 $[M+H]^+$.

[0892] 단계-5: 2,4,5-트리메틸-6-니트로-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린(I-24e): 출발 물질로서 I-24d(5.7 g, 15.0 mmol)을 사용하여 I-16(단계-5)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-24e(2.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 260.1 $[M+H]^+$.

[0893] 단계-6: 2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-아민(I-24): 출발 물질로서 I-24e(2.0 g, 7.71 mmol)을 사용하여 I-16(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-24(1.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 230.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H); 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 6.75 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H); 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 1H); 4.26 (s, 3H); 4.16 (br s, 2H); 2.52 (s, 3H); 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0894] 라세미체 I-24(2.3 g)을 키랄 HPLC 분리[컬럼: CHIRALPAK IJ (250 mm x 21 mm x 5 μm); 이동상: 0.1% DEA와 함께 n-헥산:에탄올(70:30); 유량: 20 mL/min]에 의해 분해하여 2개의 거울상 이성질체{I-24A (0.85 g): 피크-1; R_t : 17.42분 및 I-24b(1.0 g): 피크-2; R_t : 20.93분}를 얻었고, 이를 그것의 절대 배열(absolute configuration)을 확인하지 않고 추가로 사용하였다.

[0895] 실시예 25: 2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-25)의 제조:



[0896]

[0897] 단계-1: tert-부틸 (1-(5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)(메틸)카르바메이트(I-25a): 출발 물질로서 I-24c(4.5 g, 14.1 mmol) 및 (2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)보론산(6.18 g, 35.2 mmol)을 사용하여 I-18(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-25a(3.0 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 370.0 [M+H]⁺.

[0898]

단계-2: 6-클로로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘(I-25b): 출발 물질로서 I-25a(6.2 g, 16.8 mmol)을 사용하여 I-18(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-25b(3.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 250.0 [M+H]⁺.

[0899]

단계-3: N-(2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)사이클로프로판카르복사미드(I-25c): 출발 물질로서 I-25b(3.0 g, 12.0 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(2.05 g, 24.0 mmol)을 사용하여 I-18(단계-3)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-25c(3.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 299.2 [M+H]⁺.

[0900]

단계-4: 2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-아민(I-25): 출발 물질로서 I-25c(3.5 g, 11.7 mmol)을 사용하여 I-18(단계-4)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 I-25(1.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 231.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 6.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 5.80 (s, 2H); 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H); 4.17 (s, 2H); 2.40 (s, 3H); 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0901]

실시예 26: 4,6-디클로로-N-메틸피리다진-3-카르복사미드(A-1)의 제조:



[0902]

[0903] 무수 DCM(100 mL) 중의 A-1a (10.0 g, 50.3 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 촉매량의 DMF(2 내지 3 방울) 및 옥살릴 클로라이드(9.11 mL, 101.0 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 이후 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 휘발물질을 이후 감압하에 제거하고, 잔류물을 건조시켰다. 이후 이를 무수 DCM(50 mL)에 용해시키고, 0°C에서 질소 분위기하에 DCM(50 mL) 중의 메틸아민 하이드로클로라이드(5.09 g, 75.4 mmol) 및 DIPEA(13.2 mL, 75.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 물(50 mL)를 이에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 이후 이를 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL), 염

수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 이후 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-40% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 4,6-디클로로-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 **A-1**(3.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 206.0 [M+H]⁺.

[0904] 실시예 27: 4,6-디클로로-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(A-2)의 제조



[0905]

[0906] 무수 DCM(40 mL) 중의 **A-1a**(5.0 g, 25.1 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 축매량의 DMF(2 내지 3 방울) 및 옥살릴 클로라이드(4.6 mL, 50.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 이후 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 건조시켰다. 이를 이후 무수 DCM(25 mL)에 용해시키고, 0°C에서 질소 분위기하에 무수 DCM(25 mL) 중의 메탄-d₃-아민 하이드로클로라이드(2.13 g, 30.2 mmol) 및 DIPEA(13.2 mL, 75.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 물(50 mL)를 이에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 이후 이를 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 이후 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-40% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 4,6-디클로로-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드 **A-2**(2.6 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 209.0 [M+H]⁺.

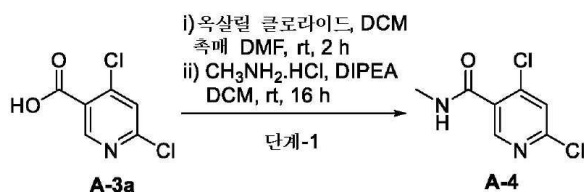
[0907] 실시예 28: 4,6-디클로로-N-(메틸-d3)니코틴아미드(A-3)의 제조:



[0908]

[0909] 출발 물질로서 **A-3a**(3 g)을 사용하여 **A-2**의 합성에 대해 기재된 바와 같이 **A-3**(2.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z* 208.0 [M+H]⁺.

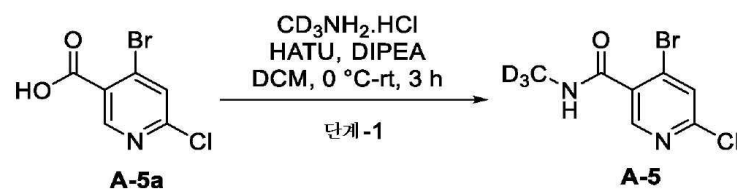
[0910] 실시예 29: 4,6-디클로로-N-메틸니코틴아미드(A-4)의 제조:



[0911]

[0912] 출발 물질로서 **A-3a**(3 g)을 사용하여 **A-1**의 합성에 대해 기재된 바와 같이 **A-4**(2.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 204.9 [M+H]⁺.

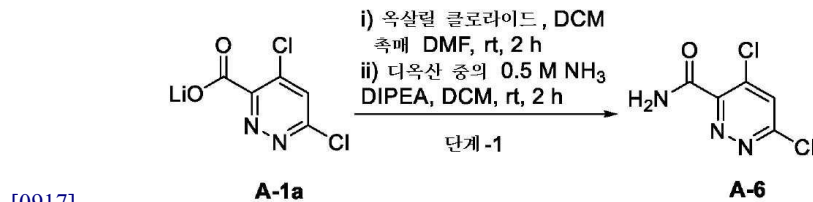
[0913] 실시예 30: 4-브로모-6-클로로-N-(메틸-d3)니코틴아미드(A-5)의 제조:



[0914]

[0915] DCM(15 mL) 중의 **A-5a**(4.75 g, 20.1 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 HATU(11.5 g, 30.1 mmol), DIPEA(10.4 mL, 60.3 mmol) 및 메탄-d₃-아민 하이드로클로라이드(1.7 g, 24.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 물(50 mL)를 이에 첨가하고, DCM(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헵탄 중의 0-20% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 4-브로모-6-클로로-N-(메틸-d₃)니코틴아미드 **A-5**(3.1 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 252.0 [M+H]⁺.

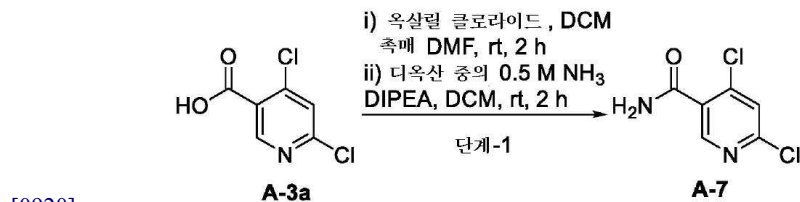
[0916] 실시예 31: 4,6-디클로로피리다진-3-카르복사미드(**A-6**)의 제조:



[0917]

[0918] 무수 DCM(50 mL) 중의 **A-1a**(2.5 g, 12.6 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 촉매량의 DMF(2 내지 3 방울) 및 옥살릴 클로라이드(2.5 mL, 25.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 완료 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 건조시켰다. 이후 이를 무수 DCM(25 mL)에 용해시키고, 0°C에서 질소 분위기하에 디옥산(10.0 mL) 중의 0.5 M 암모니아 및 무수 DCM(25 mL) 중의 DIPEA(6.5 mL, 37.3 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 물(50 mL)를 이에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 이후 이를 포화된 NaHCO₃ 용액(30 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 이후 콤비-플래쉬(헵산 중의 0-60% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 4,6-디클로로피리다진-3-카르복사미드 **A-6**(4.2 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 193.0 [M+H]⁺.

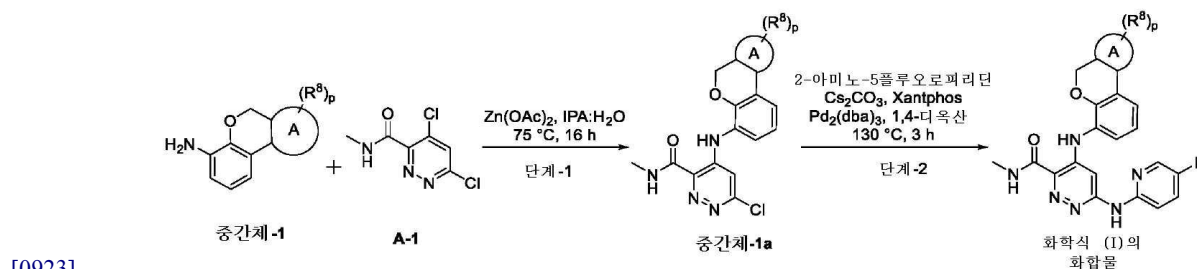
[0919] 실시예 32: 4,6-디클로로니코틴아미드(**A-7**)의 제조:



[0920]

[0921] 출발 물질로서 **A-3a**(0.25 g)을 사용하여 **A-6**의 합성에 대해 기재된 바와 같이 **A-7**(0.14 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 190.9 [M+H]⁺.

[0922] 실시예 33: 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 일반 절차 1:



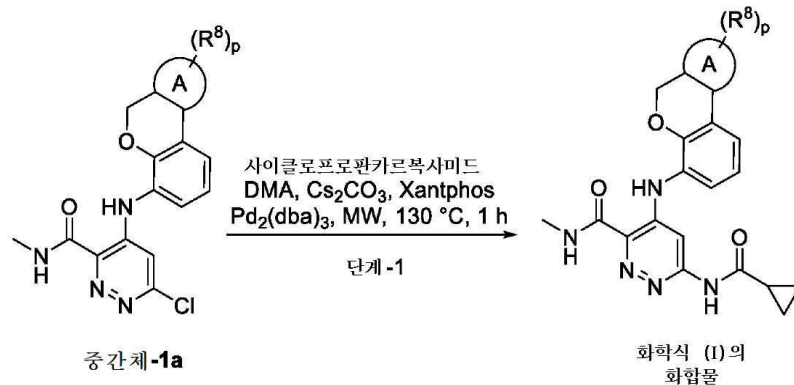
[0923]

[0924] 단계-1: 프로판-2-올 및 물 중의 중간체-1 및 **A-1**의 교반된 용액에 실온에서 Zn(OAc)₂를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 수득된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고, 건조(톨루엔으로의 동시 증발)시켰다. 이를 추가로 디에틸 에테르에서 교반하고, 여과시키고, 건조시

켜 중간체 화합물 **중간체-1a**를 얻었다.

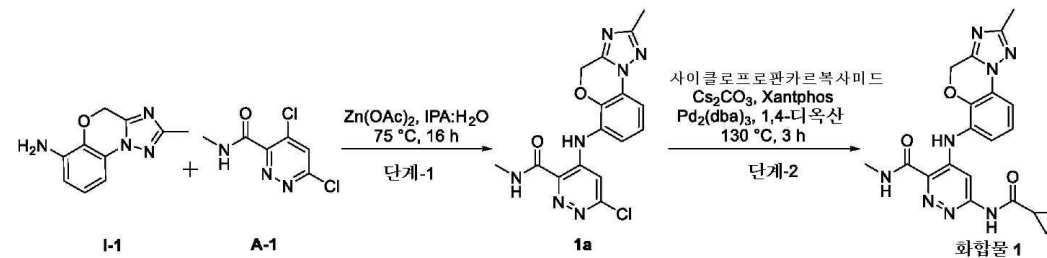
[0925] **단계-2:** 15분 동안 1,4-디옥산 중의 **중간체-1a**, 적절한 아닐린 또는 아미노피리딘 화합물(예컨대 5-플루오로피리딘-2-아민) 및 Cs₂CO₃의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판 및 Pd₂(dba)₃를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 130 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 이후 이를 EtOAc로 세척하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬에 의해 정제하여 원하는 **화학식 (I)의 화합물**을 얻었다.

[0926] **실시예 34: 대안적인 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 일반 절차 1:**



[0927] 대안적으로, 15분 동안 DMA 중의 **중간체-1a**, 적절한 아미드, 우레아, 또는 카르바메이트(예컨대 사이클로프로판카르복사미드), 및 Cs₂CO₃의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판 및 Pd₂(dba)₃를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 MW 반응기에서 130 °C에서 1시간 동안 조사하였다. 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 이를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬에 의해 정제하여 원하는 **화학식 (I)의 화합물**을 얻었다.

[0929] **실시예 35: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드(화합물 1)의 제조:**

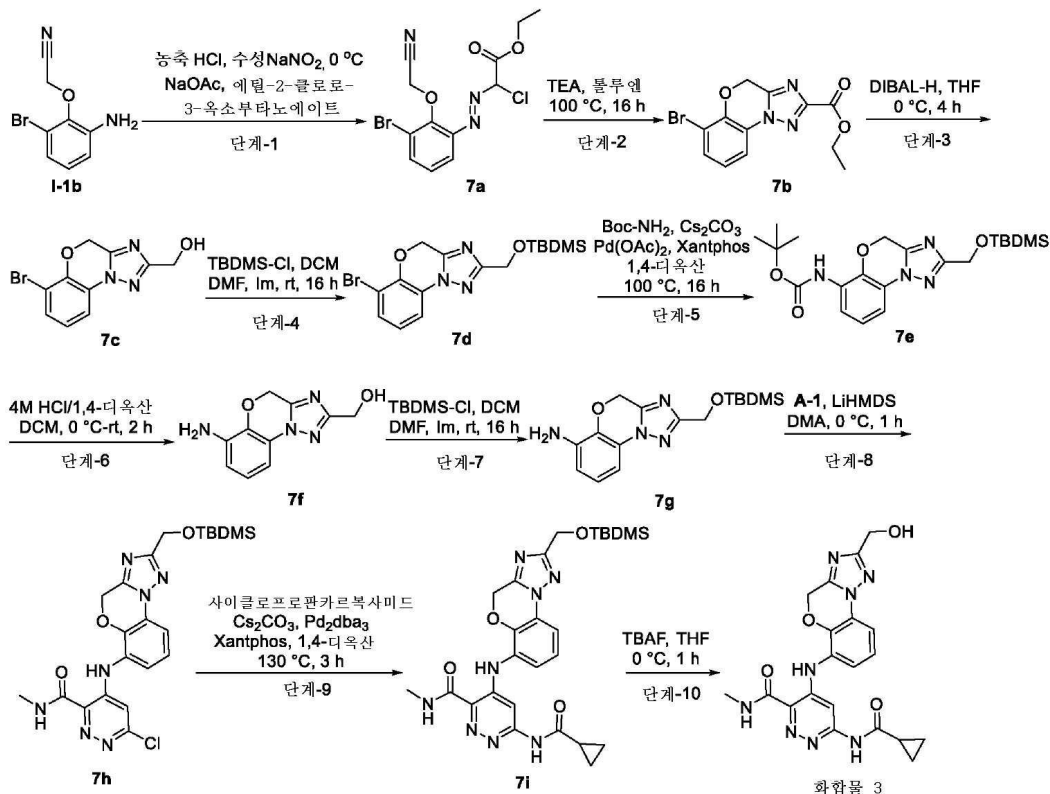


[0930] **단계-1: 6-클로로-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드(1a):** 프로판-2-올(5.0 mL) 및 물(5.0 mL) 중의 I-1(0.66 g, 3.26 mmol) 및 A-1(0.81 g, 3.92 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 Zn(OAc)₂(1.08 g, 5.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 75 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 수득된 고체를 여과시키고, 물(5 mL x 2)로 세척하고, 건조(톨루엔으로의 동시 증발)시켰다. 이를 추가로 디에틸 에테르(20.0 mL)에서 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 희백색 고체로서 원하는 화합물 6-클로로-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 **1a**(0.6 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 372.1 [M+H]⁺.

[0932] **단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로 [1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드(화합물 1):** 15분 동안 1,4-디옥산(6.0 mL) 중의 **1a**(0.3 g, 0.81 mmol), 사이클로프로판카르복사미드(0.103 g, 1.21 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.526 g, 1.61 mmol)의 교반된 용액을 통해 아르곤

가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.047 g, 0.081 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(0.074 g, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 130°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 이를 EtOAc(50 mL x 2)로 세척하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 6-(사이클로프로판카르복사미드)-N-메틸-4-((2-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드 **1**(0.14 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*: 421.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H); 10.79 (s, 1H); 9.18-9.12 (m, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.18 (명확한 t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 5.58 (s, 2H); 2.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.10-2.00 (m, 1H); 0.82-0.72 (m, 4H).

[0933] 실시예 36: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-4-((2-(하이드록시메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드(화합물 3)의 제조:



[0934]

[0935] **단계-1: 에틸 (E)-2-((3-브로모-2-(시아노메톡시)페닐)디아제닐)-2-클로로아세테이트(7a):** 농축된 HCl(280 mL) 중의 I-1b(10.0 g, 44.0 mmol)의 현탁액에 0°C에서 아질산나트륨의 수용액(3.04 g, 44.0 mmol, 30 mL 물 중)을 첨가하였다. 이를 30분 동안 교반하였고, 이후 나트륨 아세테이트(3.61 g, 44.0 mmol)을 서서히 첨가하여 반응 매질의 pH를 4로 조정하였다. 이후 이에 강하게 교반하면서 0-5°C에서 MeOH(20 mL) 중의 에틸 2-클로로-3-옥소부타노에이트(7.25 g, 44.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, Et₂O(2 x 75 mL)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 황색 고체로서 에틸 (E)-2-((3-브로모-2-(시아노메톡시)페닐)디아제닐)-2-클로로아세테이트 **7a**(7.00 g, 19.4 mmol)을 얻었다. 생성된 조물질은 안정적이지 않았고 임의의 정제 없이 다음 단계에 적용되었다. LCMS (ES) *m/z*: 358.0 [M-H]⁺.

[0936] **단계-2: 에틸 6-브로모-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-2-카르복실레이트(7b):** 톨루엔(150 mL) 중의 **7a**(8.0 g, 22.2 mmol)의 교반된 용액에 TEA(12.5 mL, 88.7 mmol)을 첨가하고, 이후 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 이후 실온까지 냉각시키고, 물(200 mL)를 이에 첨가하였다. EtOAc(50 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였고; 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-20% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 황색 오일로서 원하는 화합물 에틸 6-브로모-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥

사진-2-카르복실레이트 **7b**(3.80 g, 11.7 mmol)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 324.0 [M+H]⁺.

[0937] **단계-3: (6-브로모-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-2-일)메탄올(7c):** THF(60 mL) 중의 **7b**(3.3 g, 10.2 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 DIBAL-H(50.9 mL, 50.9 mmol)을 첨가하였다. 이후 이를 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이를 포화된 NH₄Cl 용액(30 mL)를 첨가하여 쉐킷시키고, DCM(50 x 3) 중의 10% MeOH를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 황색 오일로서 조물질 (6-브로모-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-2-일)메탄올 **7c**(2.30 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 282.0 [M+H]⁺.

[0938] **단계-4: 6-브로모-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진(7d):** DCM(70.0 mL) 및 DMF(30.0 mL) 중의 **7c**(500 mg, 1.77 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 1H-이미다졸(0.6 g, 8.86 mmol) 및 tert-부틸(클로로)디메틸실란(1.87 g, 12.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 물(50 mL)를 이에 첨가하고, DCM(50 mL x 2)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-5% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 6-브로모-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진 **7d**(0.57 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 396.0 [M+H]⁺.

[0939] **단계-5: tert-부틸 (2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)카르바메이트(7e):** 출발 물질로서 **7d**(1.5 g, 5.32 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **7e**(1.1 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 432.9 [M+H]⁺.

[0940] **단계-6: (6-아미노-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-2-일)메탄올(7f):** 출발 물질로서 **7e**(1.0 g, 2.31 mmol)을 사용하여 I-5(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **7f**(0.5 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 218.9 [M+H]⁺.

[0941] **단계-7: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-아민(7g):** 무수 DMF(30 mL) 중의 **7f**(0.5 g, 2.29 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1H-이미다졸(0.78 g, 11.5 mmol) 및 TBDMSCl(2.42 g, 16.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화된 NaHCO₃ 용액(20 mL)를 이에 첨가하고, 디에틸 에테르(20 mL x 3)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 물(10 mL x 3), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-아민 **7g**(0.62 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 333.2 [M+H]⁺.

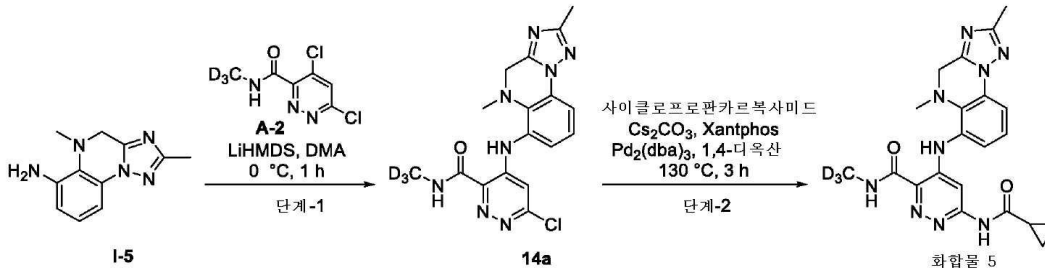
[0942] **단계-8: 4-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-6-클로로-N-메틸피리다진-3-카르복사미드(7h):** 출발 물질로서 **7g**(0.62 g, 1.86 mmol) 및 A-1(0.58 g, 2.8 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **7h**(0.64 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 502.1 [M+H]⁺.

[0943] **단계-9: 4-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드(7i):** 출발 물질로서 **7h**(0.29 g, 0.578 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **7i**(0.18 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 551.3 [M+H]⁺.

[0944] **단계-10: 4-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드(화합물 3):** THF(10 mL) 중의 **7i**(150 mg, 0.272 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TBAF(1.63 mL, 1.63 mmol)을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 물(10 mL)를 이에 첨가하고, 수득된 고체를 여과시키고, 물(3 mL x 2)로 세척하였다. 이후 이를 펜탄(10 mL)에서 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 회백색 고체로서 원하는 화합물 4-((2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[1,5-d][1,4]옥사진-6-일)아미노)-6-(사이클로프로판카르복사

미도)-N-메틸피리다진-3-카르복사미드 **화합물 3**(80 mg)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 437.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H); 10.82 (s, 1H); 9.15 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.52 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 5.64 (s, 2H); 5.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H); 4.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H); 2.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); 2.10-2.04 (m, 1H); 0.86-0.78 (m, 4H).

[0945] 실시예 37: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(**화합물 5**)의 제조:

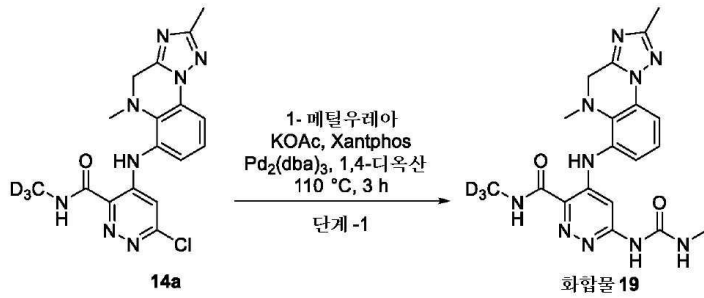


[0946]

[0947] 단계-1: 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(**14a**): 무수 DMA(15.0 mL) 중의 **I-5**(1.5 g, 6.97 mmol) 및 **A-2**(1.46 g, 6.97 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 (THF 중) LiHMDS(5.57 mL, 27.9 mmol)의 1M 용액을 적가하였다. TLC에 의해 반응 진행을 모니터링하면서, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이를 냉각된 물(50 mL)를 첨가하여 퀀칭시키고, DCM(100 mL x 3) 중의 10% MeOH를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 조물질을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 고체를 제공하였고, 이를 펜탄(15 mL)에서 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 회백색 고체로서 원하는 화합물 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드 **14a**(1.9 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 388.2 $[M+H]^+$.

[0948] 단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(**화합물 5**): 15분 동안 1,4-디옥산(20.0 mL) 중의 **14a**(1.9 g, 4.9 mmol), 사이클로프로판카르복사미드(0.54 g, 6.37 mmol) 및 Cs_2CO_3 (4.79 g, 14.7 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.28 g, 0.49 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.45 g, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 130°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 이를 MeOH(50 mL x 2)로 세척하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드 **5**(1.8 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 437.3 $[M-H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H); 10.96 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.48 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.36-7.28 (m, 2H); 4.42 (s, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.11-2.07 (m, 1H); 0.85-0.80 (m, 4H).

[0949] 실시예 38: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드(**화합물 19**)의 제조:



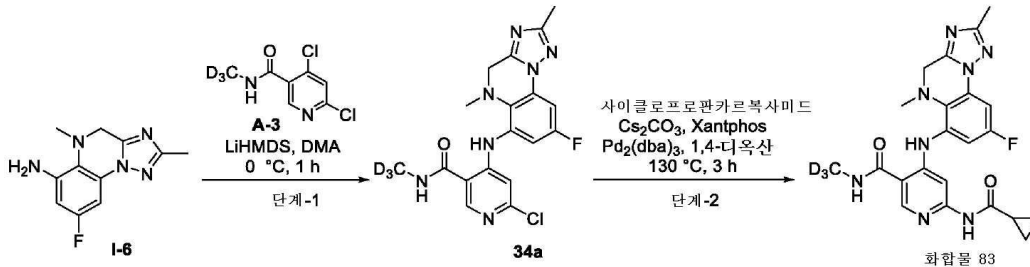
[0950]

[0951]

단계-1: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드(화합물 19): 15분 동안 1,4-디옥산(10.0 mL) 중의 14a(0.3 g, 0.739 mmol), 1-메틸우레아(0.082 g, 1.11 mmol) 및 KOAc(0.181 g, 1.85 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.043 g, 0.074 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(0.068 g, 0.074 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 이를 MeOH(10 mL x 2)로 세척하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복사미드 19(0.11 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 426.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.49 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H); 7.38-7.26 (m, 3H); 4.45 (s, 2H); 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.39 (s, 3H).

[0952]

실시예 39: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 83)의 제조:



[0953]

[0954]

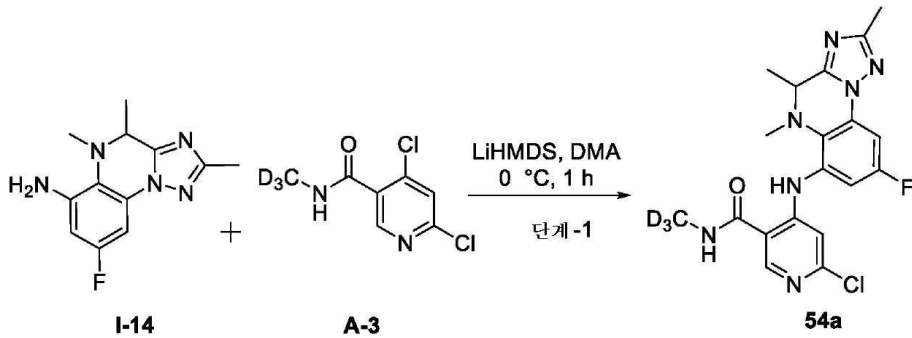
단계-1: 6-클로로-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(34a): 출발 물질로서 I-6(1.0 g, 4.29 mmol) 및 A-3(0.89 g, 4.29 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 34a(0.9 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 405.2 [M+H]⁺.

[0955]

단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((8-플루오로-2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 83): 출발 물질로서 34a(0.9 g, 2.22 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.25 g, 2.89 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 83(0.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 454.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (bs, 2H); 8.62 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.23-7.13 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 2.50 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.04-1.98 (m, 1H); 0.84-0.78 (m, 4H).

[0956]

실시예 40: 6-클로로-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(54a):



[0957]

[0958]

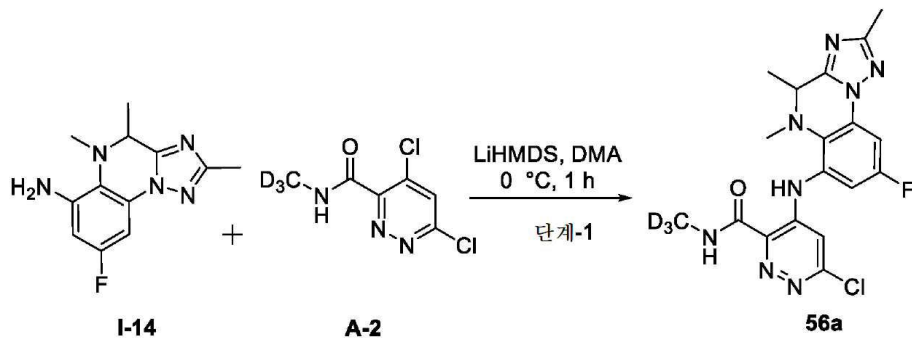
단계-1: 6-클로로-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(54a): 출발 물질로서 I-14(1.0 g, 4.04 mmol) 및 A-3(1.01 g, 4.85 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 54a(1.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 419.1 [M+H]⁺.

[0959]

라세미체 54a(1.6 g)을 키랄 HPLC 분리[컬럼: CHIRALPAK Ic(250 mm X 30 mm X 5 μm); 이동상: 0.1% DEA와 함께의 n-헥산:IPA(60:40); 유량: 40.0 mL/min]에 의해 분해하여 2개의 거울상 이성질체{54b(0.7 g): 피크-1; R_t; 6.46분; 및 54c(0.8 g): 피크-2; R_t; 8.62분}를 얻었고; 이를 그것의 절대 배열을 확인하지 않고 추가로 사용하였다.

[0960]

실시예 41: 6-클로로-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(56a):



[0961]

[0962]

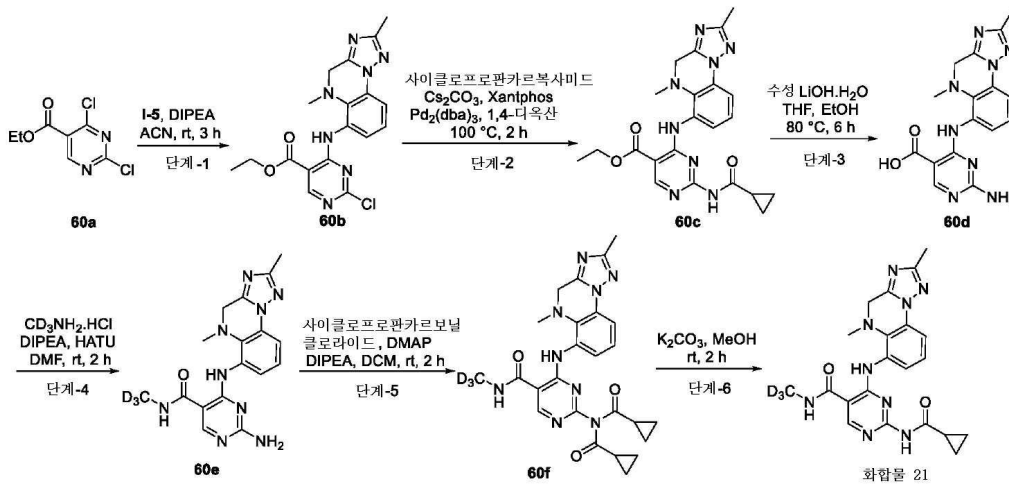
단계-1: 6-클로로-4-((8-플루오로-2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(56a): 출발 물질로서 I-14(1.0 g, 4.04 mmol) 및 A-3(1.01 g, 4.85 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 56a(1.1 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 420.1 [M+H]⁺.

[0963]

라세미체 56a(1.1 g)을 키랄 HPLC 분리[컬럼: CHIRALPAK Ic(250 mm X 30 mm X 5 μm); 이동상: 0.1% DEA와 함께의 n-헥산:IPA(85:15); 유량: 40.0 mL/min]에 의해 분해하여 2개의 거울상 이성질체{56b(0.35 g): 피크-1; R_t; 20.63분; 및 56c(0.28 g): 피크-2; R_t; 23.48분}를 얻었고, 이를 그것의 절대 배열을 확인하지 않고 추가로 사용하였다.

[0964]

실시예 42: 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드(화합물 21)의 제조:



[0965]

[0966]

단계-1: 에틸 2-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(60b): ACN(15 mL) 중의 I-5(0.97 g, 4.52 mmol) 및 60a(1.0 g, 4.52 mmol)의 용액에 DIPEA(2.09 mL, 11.3 mmol)을 첨가하였고; 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다(반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다). 출발 물질의 완전한 소모 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 물(20 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물(20 mL)로 세척하고, 건조시켰다. 이후 이를 Et₂O(10 mL)에서 교반하고, 여과시키고, 건조시켜 얻은 황색 고체로서 원하는 화합물 에틸 2-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 60b(1.0 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 400.0 [M+H]⁺.

[0967]

단계-2: 에틸 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(60c): 15분 동안 1,4-디옥산(10.0 mL) 중의 60b(1.0 g, 2.5 mmol), 사이클로프로판카르복사미드(0.43 g, 5.0 mmol) 및 Cs₂CO₃(2.44 g, 7.5 mmol)의 교반된 현탁액을 통해 아르곤 가스가 퍼징되었다. 이후 이에 [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-크산텐-4-일]디페닐포스판(0.14 mg, 0.25 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(0.2 g, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 밀봉된 튜브에서 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과시켰다. 이를 EtOAc(20 mL x 2)로 세척하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물 에틸 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 60c(0.6 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 449.2 [M+H]⁺.

[0968]

단계-3: 2-아미노-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-5-카르복실산(60d): THF:EtOH(12:10 mL) 중의 60c(0.6 g, 1.34 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH·H₂O의 수용액(0.11 g, 2.55 mmol, 6.0 mL 물 중)을 첨가하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링하면서, 이후 이를 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 수성층을 디에틸 에테르(10 mL)로 세척하였다. 수성층을 이후 물(20 mL)로 희석시키고, 1N HCl 수용액을 사용하여 pH를 4로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(2 mL x 2)로 세척하고, 건조시켜 회백색 고체로서 원하는 화합물 2-아미노-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)피리미딘-5-카르복실산 60d(0.35 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 353.1 [M+H]⁺.

[0969]

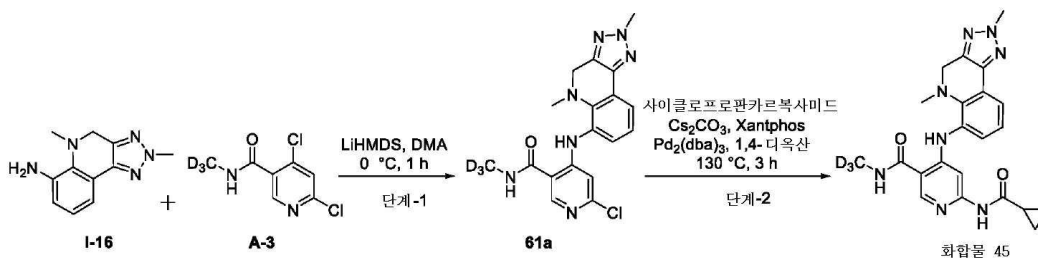
단계-4: 2-아미노-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드(60e): DMF(4.0 mL) 중의 60d(0.35 g, 0.99 mmol) 및 메탄-d₃-아민 하이드로클로라이드(0.14 g, 1.99 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.92 mL, 4.97 mmol) 및 HATU(0.76 g, 1.99 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 이후 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-5% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 회백색 고체로서 원하는 2-아미노-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴녹살린-6-일)아미노)-N-(메틸-

d3)피리미딘-5-카르복사미드 **60e**(0.12 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 369.2 $[M+H]^+$.

[0970] 단계-5: 2-(N-(사이클로프로판카르보닐)사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드(**60f**): 무수 DCM(5.0 mL) 중의 **60e**(0.12 g, 0.326 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 DIPEA(0.12 mL, 0.651 mmol), DMAP(4.0 mg, 0.03 mmol) 및 사이클로프로판카르보닐 클로라이드(0.038 g, 0.358 mmol)을 첨가하였다. LCMS에 의해 반응 진행을 모니터링 하면서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 물(5 mL)를 이에 첨가하고, DCM(3 x 10 mL)를 사용하여 추출을 실시하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 조물질을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-3% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 농유로서 2-(N-(사이클로프로판카르보닐)사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드 **60f**(0.15 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 505.3 $[M+H]^+$.

[0971] 단계-6: 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드(화합물 **21**): MeOH(2.0 mL) 중의 **60f**(0.15 g, 0.29 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(46 mg, 0.336 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, K₂CO₃를 셀라이트를 통해 여과시키고, MeOH로 세척하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-2% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 2-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]퀴놀살린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리미딘-5-카르복사미드 **21**(105 mg)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 437.3 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83 (s, 1H); 10.92 (s, 1H); 9.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H); 4.39 (s, 2H); 2.52 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.14-2.10 (m, 1H); 0.90-0.82 (m, 4H).

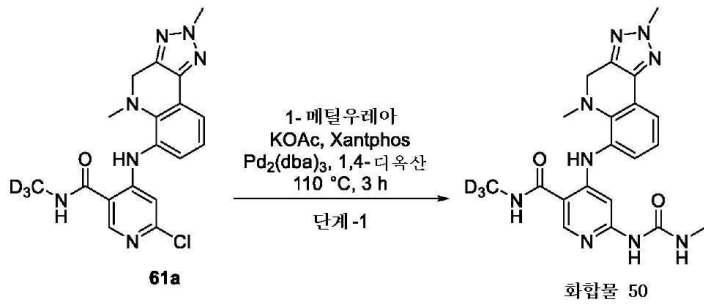
[0972] 실시예 43: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 **45**)의 제조



[0973] 단계-1: 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(**61a**): 출발 물질로서 I-16(1.2 g, 5.57 mmol) 및 A-3(1.16 g, 5.57 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 **61a**(1.7 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 387.0 $[M+H]^+$.

[0975] 단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 **45**): 출발 물질로서 **61a**(0.35 g, 0.905 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.1 g, 1.18 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 **45**(0.2 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 436.3 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 4.29 (s, 2H); 4.21 (s, 3H); 2.49 (s, 3H); 2.01-1.97 (m, 1H); 0.80-0.76 (m, 4H).

[0976] 실시예 44: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-(3-메틸우레이도)니코틴아미드(화합물 **50**)의 제조:



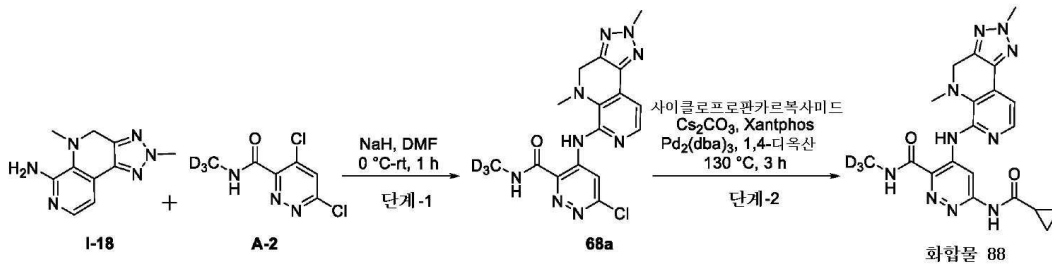
[0977]

[0978]

단계-1: 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)-6-(3-메틸우레이도)니코틴아미드(화합물 50): 출발 물질로서 61a(0.8 g, 2.07 mmol) 및 1-메틸우레아(0.23 g, 3.1 mmol)을 사용하여 화합물 19(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 50(0.29 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 425.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.84 (bs, 1H); 7.38-7.32 (m, 3H); 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 4.28 (s, 2H); 4.18 (s, 3H); 2.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); 2.48 (s, 3H).

[0979]

실시예 45: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(화합물 88)의 제조:



[0980]

[0981]

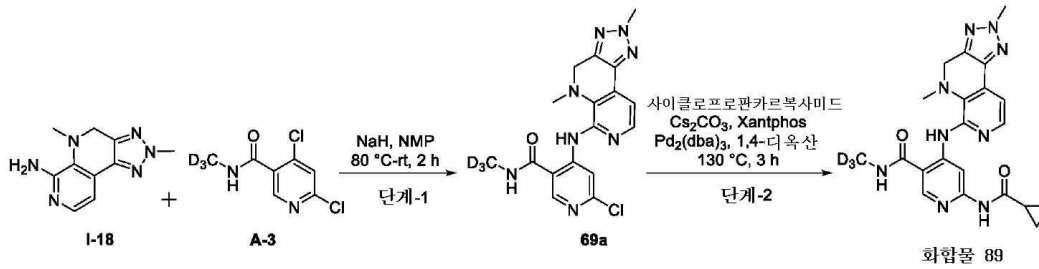
단계-1: 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(68a): DMF(7.0 mL) 중의 I-18(0.3 g, 1.39 mmol) 및 A-2(0.435 g, 2.08 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 수소화나트륨(0.277 g, 6.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 빙냉된 물(20 mL)를 이에 첨가하고, DCM(50 mL x 3) 중의 10% MeOH로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 조물질을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 얻은 황색 고체로서 원하는 화합물 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드 68a(0.17 g)을 얻었다. LCMS (ES) m/z ; 389.1 [M+H]⁺.

[0982]

단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복사미드(화합물 88): 출발 물질로서 68a(0.3 g, 0.772 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.086 g, 1.0 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 88(130 mg)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 438.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H); 11.29 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 8.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 4.36 (s, 2H); 4.23 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 2.13-2.08 (m, 1H); 0.89-0.82 (m, 4H).

[0983]

실시예 46: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 89)의 제조:



[0984]

[0985]

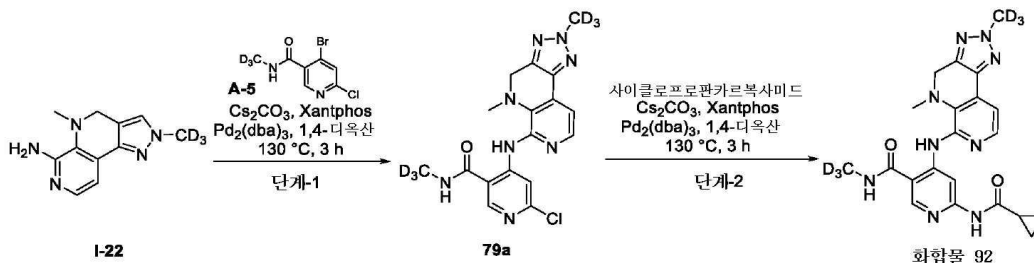
단계-1: 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(69a): NMP(7.0 mL) 중의 I-18(0.35 g, 1.62 mmol) 및 A-3(0.54 g, 2.59 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 수소화나트륨(0.259 g, 6.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 빙냉된 물(20 mL)를 이에 첨가하고, DCM(50 mL x 3) 중의 10% MeOH로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 조물질을 콤비-플래쉬(DCM 중의 0-10% MeOH의 구배 용출을 사용함)에 의해 정제하여 얻은 황색 고체로서 원하는 화합물 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 69a(0.38 g)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 388.1 [M+H]⁺.

[0986]

단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 89): 출발 물질로서 69a(0.38 g, 0.98 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.108 g, 1.27 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 89(160 mg)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 437.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.66 (s, 1H); 10.71 (s, 1H); 9.50 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 4.33 (s, 2H); 4.22 (s, 3H); 2.53 (s, 3H); 2.02-1.96 (m, 1H); 0.84-0.76 (m, 4H).

[0987]

실시예 47: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)니코틴아미드(화합물 92)의 제조:



[0988]

[0989]

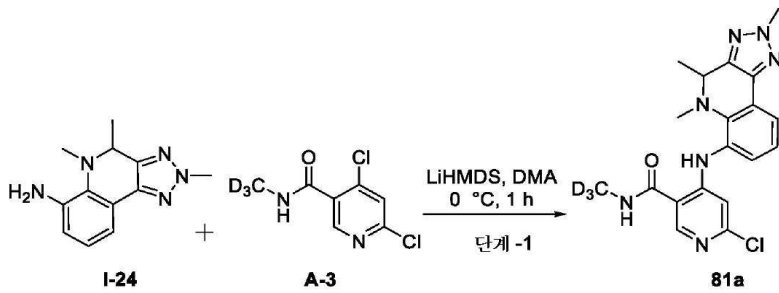
단계-1: 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)니코틴아미드(79a): 출발 물질로서 I-22(0.3 g, 1.37 mmol) 및 A-5(0.45 g, 1.78 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 79a(0.35 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 391.2 [M+H]⁺.

[0990]

단계-2: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-N-(메틸-d3)-4-((5-메틸-2-(메틸-d3)-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)니코틴아미드(화합물 92): 출발 물질로서 79a(0.3 g, 0.768 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.085 g, 0.998 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 92(76 mg)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 440.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, 1H); 10.70 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 7.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 4.35 (s, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.06-2.00 (m, 1H); 0.86-0.78 (m, 4H).

[0991]

실시예-48: 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드(81a):



[0992]

[0993]

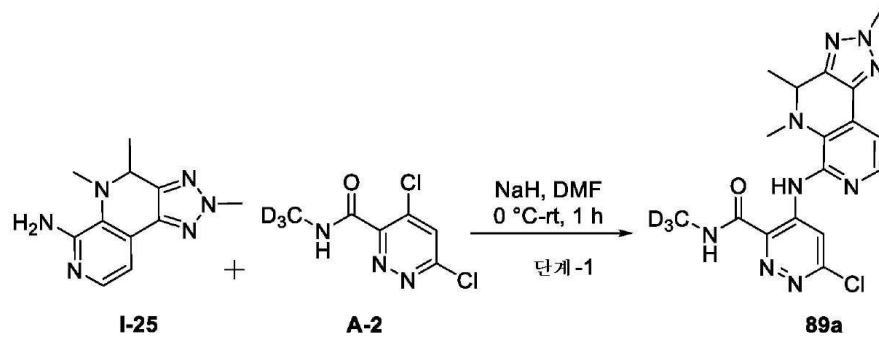
단계-1: 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)니코틴아미드(81a): 출발 물질로서 I-24(0.4 g, 1.74 mmol) 및 A-3(0.44 g, 2.09 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 81a(0.6 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 401.2 $[M+H]^+$.

[0994]

라세미체 81a(1.2 g)을 키랄 HPLC 분리[컬럼: CHIRALPAK Ic(250 mm x 30 mm x 5 μ m); 이동상: 0.1% DEA와 함께의 n-헥산:IPA(70:30); 유량: 35.0 mL/min]에 의해 분해하여 2개의 거울상 이성질체{81b(0.45 g): 피크-1; R_t : 8.13분; 및 81c(0.45 g): 피크-2; R_t : 11.83분}를 얻었고; 이를 그것의 절대 배열을 확인하지 않고 추가로 사용하였다.

[0995]

실시예 49: 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드(89a):



[0996]

[0997]

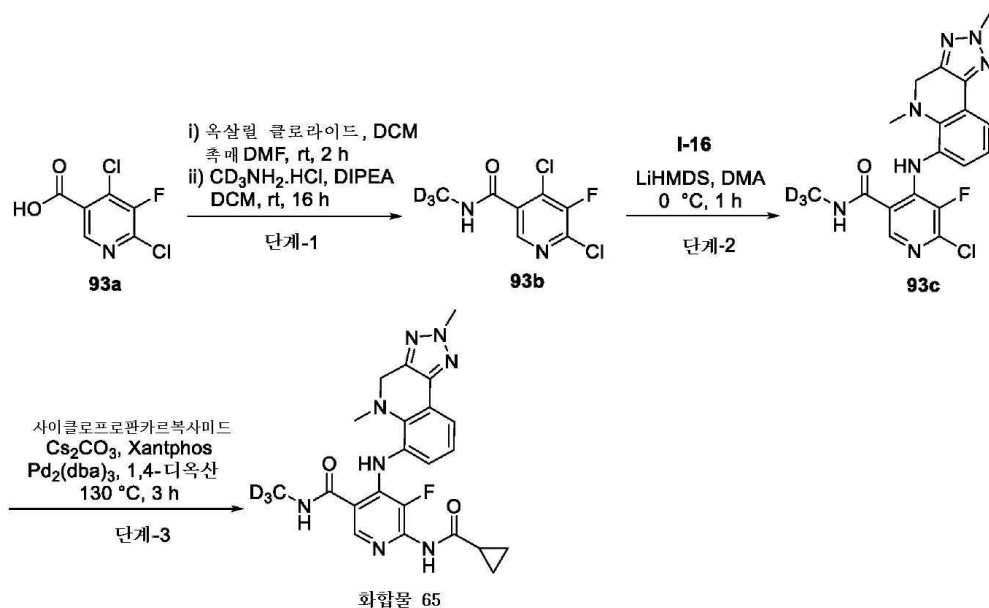
단계-1: 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((2,4,5-트리메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c][1,7]나프티리딘-6-일)아미노)피리다진-3-카르복사미드(89a): 출발 물질로서 I-25(0.35 g, 1.52 mmol) 및 A-2(0.38 g, 1.82 mmol)을 사용하여 화합물 88(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 89a(0.4 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 403.1 $[M+H]^+$.

[0998]

주석: 라세미체 89a(0.4 g)을 키랄 HPLC 분리[컬럼: Chiralpak Ic(250 mm X 30 mm X 5 mic); 이동상: 0.1% DEA와 함께의 n-헥산:에탄올(80:20); 유량: 40 mL/min]에 의해 분해하여 2개의 거울상 이성질체{89b(0.12 g): 피크-1; R_t : 12.86분 및 89c(0.12 g): 피크-2; R_t : 15.02분}를 얻었고, 이를 그것의 절대 배열을 확인하지 않고 추가로 사용하였다.

[0999]

실시예 50: 6-(사이클로프로판카르복사미도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-5-플루오로-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 65)의 제조:



[1000]

[1001]

단계-1: 4,6-디클로로-5-플루오로-N-(메틸-d3)니코틴아미드(93b): 출발 물질로서 93a(0.6 g, 2.86 mmol)을 사용하여 A-2의 합성에 대해 기재된 바와 같이 93b(0.3 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 226.0 [M+H]⁺.

[1002]

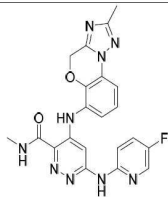
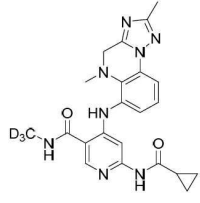
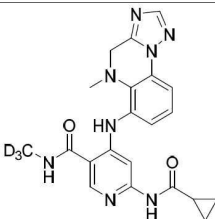
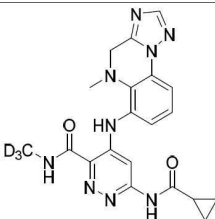
단계-2: 6-클로로-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-5-플루오로-N-(메틸-d3)니코틴아미드(93c): 출발 물질로서 I-16(0.21 g, 0.97 mmol) 및 93b(0.22 g, 0.9 mmol)을 사용하여 화합물 5(단계-1)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 93c(0.17 g)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 405.1 [M+H]⁺.

[1003]

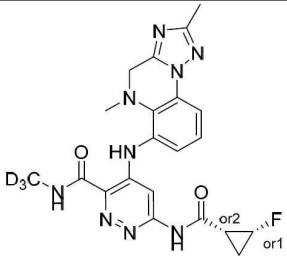
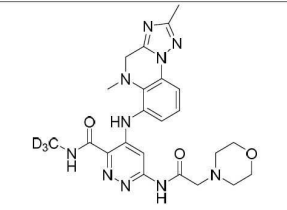
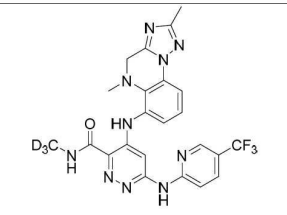
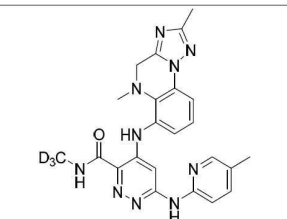
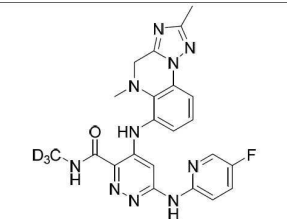
단계-3: 6-(사이클로프로판카르복사미드)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-5-플루오로-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 65): 출발 물질로서 93c(0.17 g, 0.41 mmol) 및 사이클로프로판카르복사미드(0.043 g, 0.504 mmol)을 사용하여 화합물 1(단계-2)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 화합물 65(20 mg)을 합성하였다. LCMS (ES) m/z ; 454.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H); 9.99 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 7.30 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H); 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 6.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H); 4.28 (s, 2H); 4.23 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 1.94-1.86 (m, 1H); 0.85-0.80 (m, 4H).

[1004]

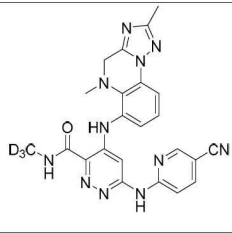
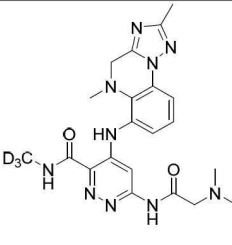
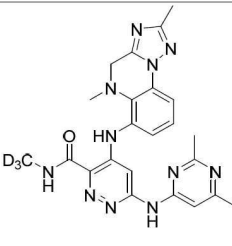
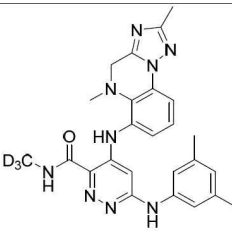
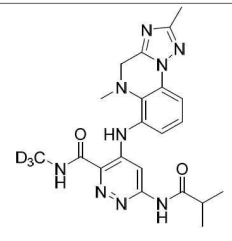
하기 화합물을 적절한 중간체를 사용하여 상기 실시예에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 최종 버치알드 커플링을 위해, 해당하는 아민 커플링 대응물(예를 들어, 2-아미노-5-플루오로피리딘 또는 2-아미노-4,6-디메틸피리미딘) 또는 아마이드 커플링 대응물(예를 들어, 사이클로프로판카르복사미드)를 적절하게 사용하였다.

화합물 번호	구조	분석 데이터
2		<p>LCMS (ES) m/z; 448.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.80 (s, 1H); 10.19 (s, 1H); 9.14-9.08 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.74-7.62 (m, 2H); 7.48-7.38 (m, 2H); 7.25 (명확한 t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 5.61 (s, 2H); 2.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H); 2.38 (s, 3H).</p>
4		<p>LCMS (ES) m/z; 436.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.76 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.40 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.34-7.24 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 2.52 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.01-1.97 (m, 1H); 0.80-0.76 (m, 4H).</p>
6		<p>LCMS (ES) m/z; 422.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.78 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.47 (s, 2H); 2.52 (s, 3H); 2.00-1.92 (m, 1H); 0.77-0.71 (m, 4H).</p>
7		<p>LCMS (ES) m/z; 423.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.34 (s, 1H); 10.99 (s, 1H); 9.12 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.48 (s, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.07-1.97 (m, 1H); 0.81-0.79 (m, 4H).</p>

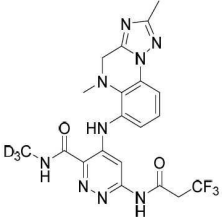
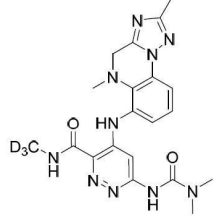
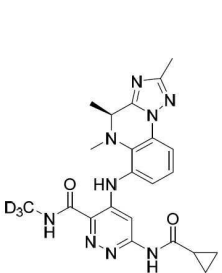
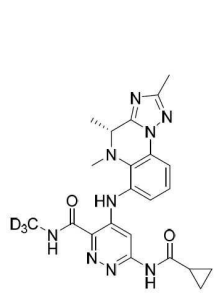
[1005]

화합물 번호	구조	분석 데이터
8	 <p style="text-align: center;">라세미</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 455.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.48 (s, 1H); 10.97 (s, 1H); 9.14 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.49 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.34-7.28 (m, 2H); 4.99-4.80 (m, 1H); 4.42 (s, 2H); 2.68 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.57-2.55 (m, 1H); 1.57-1.50 (m, 1H); 1.29-1.22 (m, 1H).</p>
9		<p>LCMS (ES) m/z; 496.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.99 (s, 1H); 10.57 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.48 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.36-7.28 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 3.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H); 3.22 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.49 (m, 4H); 2.37 (s, 3H).</p>
10		<p>LCMS (ES) m/z; 514.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 9.14 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.50-7.48 (m, 2H); 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.45 (s, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.39 (s, 3H).</p>
11		<p>LCMS (ES) m/z; 460.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 9.05 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.56-7.41 (m, 4H); 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.45 (s, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.17 (s, 3H).</p>
12		<p>LCMS (ES) m/z; 464.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.99 (s, 1H); 10.22 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.70-7.68 (m, 2H); 7.47-7.44 (m, 2H); 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.42 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.37 (s, 3H).</p>

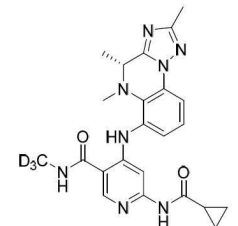
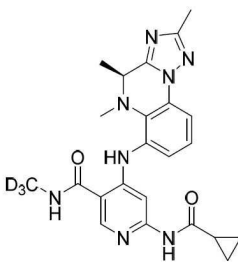
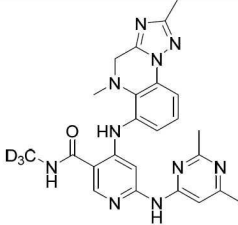
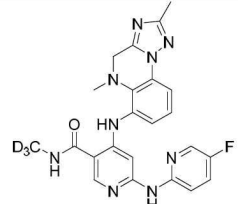
[1006]

화합물 번호	구조	분석 데이터
13		<p>LCMS (ES) m/z; 471.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H); 10.75 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.65 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.11 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H); 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.50-7.45 (m, 2H); 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.42 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.37 (s, 3H).</p>
14		<p>LCMS (ES) m/z; 454.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H); 10.41 (s, 1H); 9.16 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.14 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.26 (s, 6H).</p>
15		<p>LCMS (ES) m/z; 475.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 9.12 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 7.53-7.49 (m, 2H); 7.35 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.17 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.32 (s, 3H).</p>
16		<p>LCMS (ES) m/z; 473.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.78 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 7.31-7.27 (m, 3H); 6.81 (s, 1H); 6.59 (s, 1H); 4.42 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.22 (s, 6H).</p>
17		<p>LCMS (ES) m/z; 439.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.98 (s, 1H); 10.96 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.47 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.36-7.29 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 2.82-2.78 (m, 1H); 2.53 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).</p>

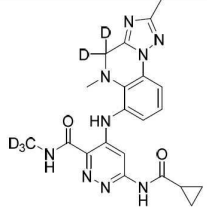
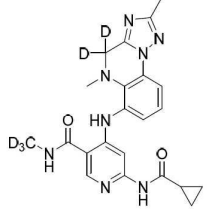
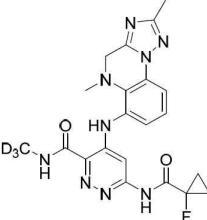
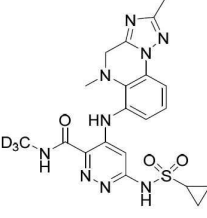
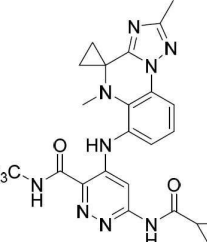
[1007]

화합물 번호	구조	분석 데이터
18		<p>LCMS (ES) m/z; 479.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.38 (s, 1H); 11.01 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.49 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H); 7.38-7.29 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 3.67 (q, $J = 11.2$ Hz, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.37 (s, 3H).</p>
20		<p>LCMS (ES) m/z; 440.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.89 (s, 1H); 9.44 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.44 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.34-7.27 (m, 2H); 4.42 (s, 2H); 2.92 (s, 6H); 2.53 (s, 3H); 2.37 (s, 3H).</p>
22		<p>LCMS (ES) m/z; 451.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.32 (s, 1H); 10.97 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 2.56 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.11-2.07 (m, 1H); 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.84-0.79 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 MTBE:에탄올 (35:65); 유량: 0.5 mL/min; 피크-1; R_t: 4.49 min.</p>
23		<p>LCMS (ES) m/z; 451.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.32 (s, 1H); 10.97 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.49 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 2.56 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.10-2.06 (m, 1H); 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); 0.84-0.78 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 MTBE:에탄올 (35:65); 유량: 0.5 mL/min; 피크-2; R_t: 4.82 min.</p>

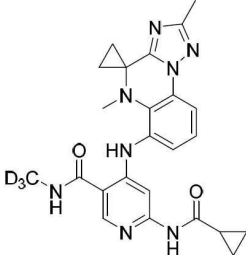
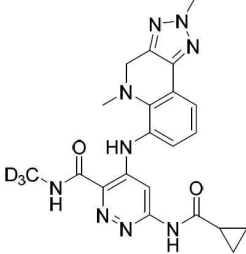
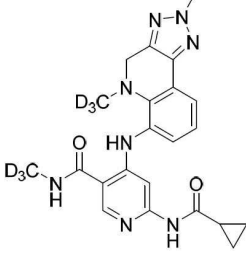
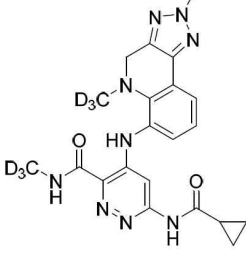
[1008]

화합물 번호	구조	분석 데이터
24		<p>LCMS (ES) m/z; 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.57 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H); 2.51 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.99-1.91 (m, 1H); 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); 0.78-0.74 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 MTBE: 에탄올 (35:65); 유량: 0.5 mL/min; 피크-2; R_t: 5.09 min.</p>
25		<p>LCMS (ES) m/z; 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 2.51 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.99-1.93 (m, 1H); 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.78-0.74 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 MTBE: 에탄올 (35:65); 유량: 0.5 mL/min; 피크-1; R_t: 4.02 min.</p>
26		<p>LCMS (ES) m/z; 474.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H); 10.03 (s, 1H); 8.52 (s, 2H); 8.14 (s, 1H); 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.42 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.11 (s, 1H); 4.42 (s, 2H); 2.57 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.29 (s, 3H).</p>
27		<p>LCMS (ES) m/z; 463.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H); 9.80 (s, 1H); 8.45 (s, 2H); 8.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.70-7.60 (m, 2H); 7.45 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.38-7.30 (m, 2H); 4.40 (s, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.36 (s, 3H).</p>

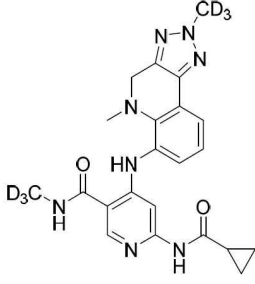
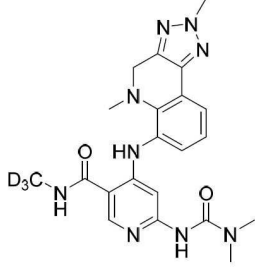
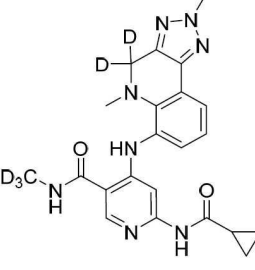
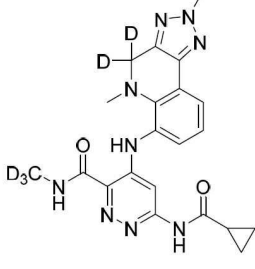
[1009]

화합물 번호	구조	분석 데이터
35		<p>LCMS (ES) m/z; 439.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.33 (s, 1H); 10.97 (s, 1H); 9.12 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.48 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.36-7.28 (m, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.11-2.06 (m, 1H); 0.86-0.80 (m, 4H).</p>
36		<p>LCMS (ES) m/z; 438.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.76 (s, 1H); 10.64 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.40 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.33 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 2.56 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.02-1.96 (m, 1H); 0.80-0.76 (m, 4H).</p>
37		<p>LCMS (ES) m/z; 455.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.98 (s, 1H); 10.81 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.40 (s, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.47-1.29 (m, 4H).</p>
38		<p>LCMS (ES) m/z; 473.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.82 (br s, 1H); 10.95 (s, 1H); 8.88 (br s, 1H); 7.56-7.50 (m, 1H); 7.34-7.30 (m, 2H); 7.11 (s, 1H); 4.47 (s, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.57-2.55 (m, 1H); 2.34 (s, 3H); 0.89-0.81 (m, 4H).</p>
39		<p>LCMS (ES) m/z; 463.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.35 (s, 1H); 10.92 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.50-7.48 (m, 1H); 7.40-7.37 (m, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.11-2.07 (m, 1H); 1.26-1.23 (m, 4H); 0.85-0.80 (m, 4H).</p>

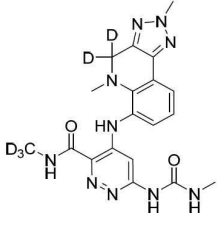
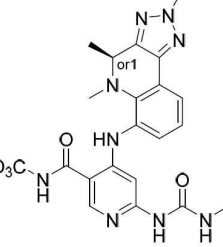
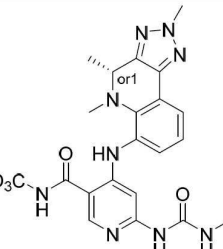
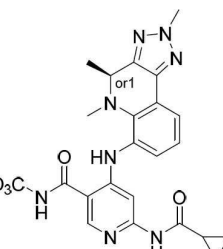
[1010]

화합물 번호	구조	분석 데이터
40		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 462.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.80 (s, 1H); 10.59 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.41-7.31 (m, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.02-1.96 (m, 1H); 1.28-1.23 (m, 4H); 0.80-0.77 (m, 4H).</p>
46		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 437.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.28 (s, 1H); 10.92 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.48 (dd, <i>J</i>₁ = 0.8 Hz, <i>J</i>₂ = 7.2 Hz, 1H); 7.39 (dd, <i>J</i>₁ = 1.2 Hz, <i>J</i>₂ = 8.0 Hz, 1H); 7.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 4.30 (s, 2H); 4.21 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 2.11-2.07 (m, 1H); 0.85-0.81 (m, 4H).</p>
47		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 439.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.72 (s, 1H); 10.54 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); 7.18 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 4.26 (s, 2H); 4.18 (s, 3H); 1.97-1.92 (m, 1H); 0.76-0.72 (m, 4H).</p>
48		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 440.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.29 (s, 1H); 10.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H); 7.22 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 4.28 (s, 2H); 4.19 (s, 3H); 2.10-2.03 (m, 1H); 0.81-0.77 (m, 4H).</p>

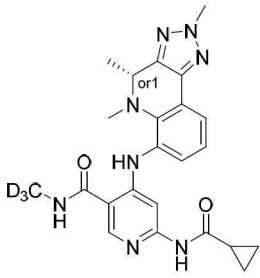
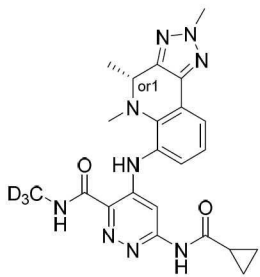
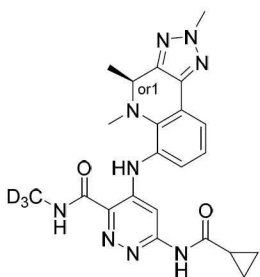
[1011]

화합물 번호	구조	분석 데이터
49		<p>LCMS (ES) m/z; 439.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.73 (s, 1H); 10.57 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.29 (s, 2H); 2.49 (s, 3H); 2.00-1.97 (m, 1H); 0.79-0.77 (m, 4H).</p>
51		<p>LCMS (ES) m/z; 439.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.55 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.50-8.40 (m, 2H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.34 (m, 2H); 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.27 (s, 2H); 4.18 (s, 3H); 2.92 (s, 6H); 2.31 (s, 3H).</p>
52		<p>LCMS (ES) m/z; 438.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.72 (s, 1H); 10.57 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.41-7.35 (m, 2H); 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 2.00-1.96 (m, 1H); 0.80-0.76 (m, 4H).</p>
53		<p>LCMS (ES) m/z; 439.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.34 (s, 1H); 10.98 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.53 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.26 (s, 3H); 2.51 (s, 3H); 2.15-2.10 (m, 1H); 0.90-0.84 (m, 4H).</p>

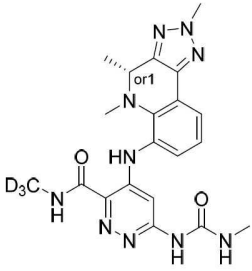
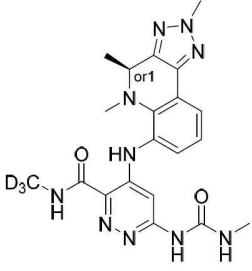
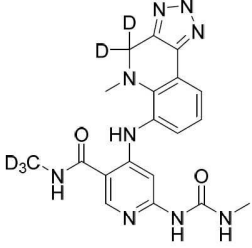
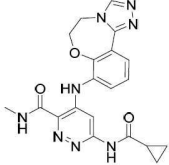
[1012]

화합물 번호	구조	분석 데이터
54		<p>LCMS (ES) m/z; 428.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 9.07 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.48 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.30-7.20 (m, 2H); 4.21 (s, 3H); 2.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); 2.51 (s, 3H).</p>
55	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 439.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 7.87 (bs, 1H); 7.41-7.37 (m, 3H); 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); 2.49 (s, 3H); 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산: 에탄올 (70:30); 유량: 1.0 mL/min; 피크-1; R_t: 4.42 min.</p>
56	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 439.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 7.87 (bs, 1H); 7.41-7.36 (m, 3H); 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.44 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); 2.45 (s, 3H); 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산: 에탄올 (70:30); 유량: 1.0 mL/min; 피크-2; R_t: 5.95 min.</p>
57	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 450.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.41-7.38 (m, 2H); 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.01-1.97 (m, 1H); 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.81-0.73 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 메탄올 (100%); 유량: 0.5 mL/min; 피크-1; R_t: 5.21 min.</p>

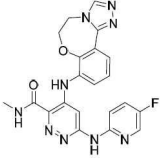
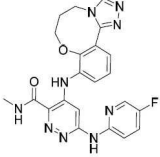
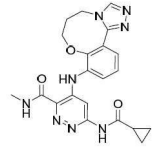
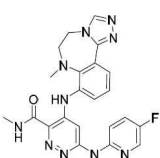
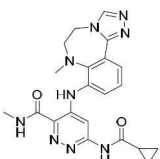
[1013]

화합물 번호	구조	분석 데이터
58	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 450.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.74 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.41-7.37 (m, 2H); 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.45 (q, J = 6.8 Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.00-1.94 (m, 1H); 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H); 0.80-0.72 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 메탄올 (100%); 유량: 0.5 mL/min; 피크-2; R_t: 7.88 min.</p>
59	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 451.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.27 (s, 1H); 10.95 (s, 1H); 9.06 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.49 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H); 7.40 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H); 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 2.11-2.07 (m, 1H); 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H); 0.85-0.77 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IG(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산: IPA (50:50); 유량: 1.0 mL/min. 피크-2; R_t: 5.39 min.</p>
60	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 451.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.28 (s, 1H); 10.95 (s, 1H); 9.06 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.49 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H); 7.40 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H); 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.51 (s, 3H); 2.10-2.05 (m, 1H); 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.84-0.76 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IG(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산: IPA (50:50); 유량: 1.0 mL/min. 피크-1; R_t: 4.31 min.</p>

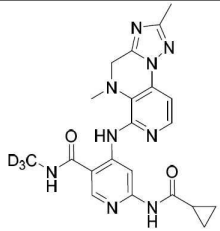
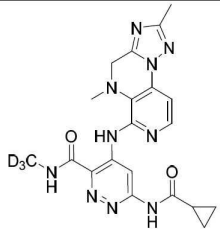
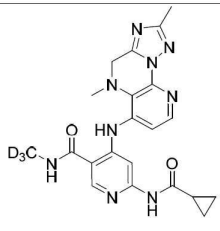
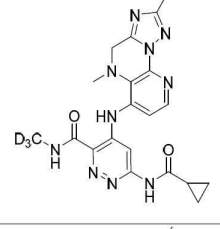
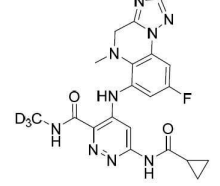
[1014]

화합물 번호	구조	분석 데이터
61	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z: 440.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H); 9.48 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.28-7.26 (m, 1H); 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H); 4.18 (s, 3H); 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 3H); 2.48 (s, 3H); 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산:IPA (50:50); 유량: 1.0 mL/min; 피크-2; R_t: 11.06 min.</p>
62	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z: 440.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H); 9.48 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.32-7.28 (m, 1H); 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 2.69 (d, J = 4.8 Hz, 3H); 2.48 (s, 3H); 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산:IPA (50:50); 유량: 1.0 mL/min; 피크-1; R_t: 6.71 min.</p>
63		<p>LCMS (ES) m/z: 427.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.37-7.34 (m, 3H); 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.18 (s, 3H); 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 3H); 2.48 (s, 3H).</p>
72		<p>LCMS (ES) m/z: 421.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H); 10.88 (s, 1H); 9.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.22-7.14 (m, 1H); 4.51 (s, 4H); 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H); 2.10-2.00 (m, 1H); 0.84-0.76 (m, 4H).</p>

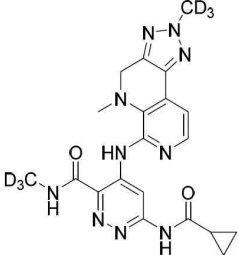
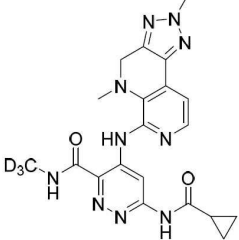
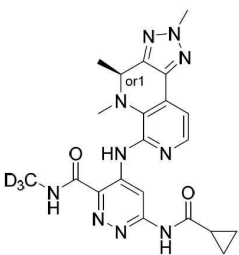
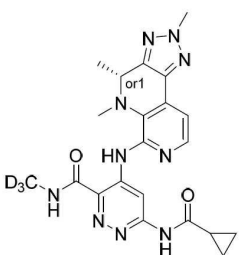
[1015]

화합물 번호	구조	분석 데이터
73		<p>LCMS (ES) m/z; 448.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H); 10.17 (s, 1H); 9.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.26 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.78-7.58 (m, 3H); 7.29 (명확한 t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.50-4.60 (m, 4H); 2.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H).</p>
74		<p>LCMS (ES) m/z; 462.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H); 10.23 (s, 1H); 9.18-9.10 (m, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.75 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H); 7.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H); 7.42-7.34 (m, 2H); 4.20-4.08 (m, 4H); 2.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); 1.98-1.90 (m, 2H).</p>
75		<p>LCMS (ES) m/z; 435.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H); 11.05 (s, 1H); 9.21-9.14 (m, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.69 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 7.42-7.30 (m, 2H); 4.20-4.10 (m, 4H); 2.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); 2.10-2.02 (m, 1H); 2.00-1.90 (m, 2H); 0.88-0.78 (m, 4H).</p>
76		<p>LCMS (ES) m/z; 461.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H); 10.14 (s, 1H); 9.10-9.04 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.34 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H); 8.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.77-7.67 (m, 2H); 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.31 (명확한 t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.44-4.40 (m, 2H); 3.51-3.47 (m, 2H); 2.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); 2.69 (s, 3H).</p>
77		<p>LCMS (ES) m/z; 434.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H); 10.77 (s, 1H); 9.16-9.09 (m, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.21 (명확한 t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 4.40-4.35 (m, 2H); 3.42-3.36 (m, 2H); 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); 2.63 (s, 3H); 2.08-2.00 (m, 1H); 0.81-0.74 (m, 4H).</p>

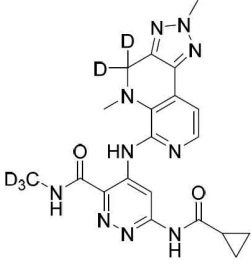
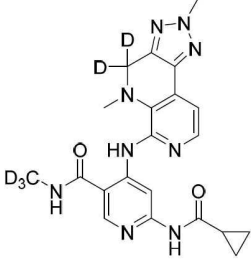
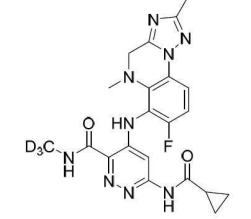
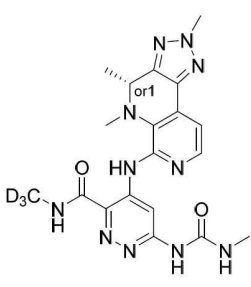
[1016]

화합물 번호	구조	분석 데이터
84		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 437.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.74 (s, 1H); 10.74 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H); 7.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H); 4.46 (s, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.02-1.98 (m, 1H); 0.82-0.78 (m, 4H).</p>
85		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 438.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.25 (s, 1H); 11.42 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 9.21 (s, 1H); 8.23 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H); 7.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H); 4.50 (s, 2H); 2.67 (s, 3H); 2.41 (s, 3H); 2.16-2.10 (m, 1H); 0.91-0.81 (m, 4H).</p>
86		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 437.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.07 (s, 1H); 10.97 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.15 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H); 7.37 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H); 4.14 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.02-1.98 (m, 1H); 0.83-0.79 (m, 4H).</p>
87		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 438.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.52 (s, 1H); 11.49 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H); 7.40 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 0.87-0.83 (m, 4H).</p>
90		<p>LCMS (ES) <i>m/z</i>; 455.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.42 (s, 1H); 11.19 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.30-7.22 (m, 2H); 4.42 (s, 2H); 2.47 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 0.88-0.84 (m, 4H).</p>

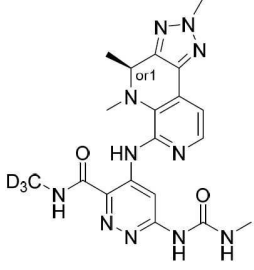
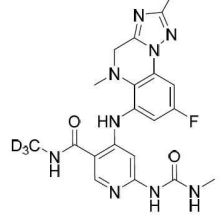
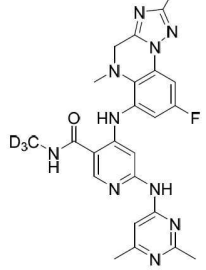
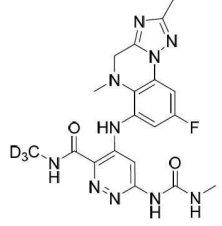
[1018]

화합물 번호	구조	분석 데이터
91		<p>LCMS (ES) m/z; 441.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H); 11.28 (s, 1H); 9.85 (s, 1H); 9.16 (s, 1H); 8.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 4.35 (s, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 0.88-0.82 (m, 4H).</p>
93		<p>LCMS (ES) m/z; 452.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H); 11.33 (s, 1H); 9.89 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 4.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 4.38 (s, 2H); 2.57 (s, 3H); 2.15-2.10 (m, 1H); 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.90-0.84 (m, 4H).</p>
94	 <p>절대 배열은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 452.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H); 11.30 (s, 1H); 9.83 (s, 1H); 9.16 (s, 1H); 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 7.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 4.55 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 4.22 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); 0.90-0.80 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: DEA 와 함께의 n-헥산:IPA (60:40); 유량: 1.0 mL/min. 피크-2; Rt: 6.13 min.</p>
95	 <p>절대 배열은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 452.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H); 11.28 (s, 1H); 9.82 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 7.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 4.22 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.88-0.80 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: DEA 와 함께의 n-헥산:IPA (60:40); 유량: 1.0 mL/min. 피크-1; Rt: 5.48 min.</p>

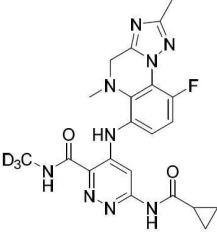
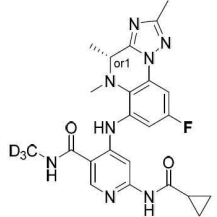
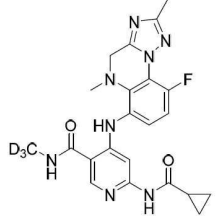
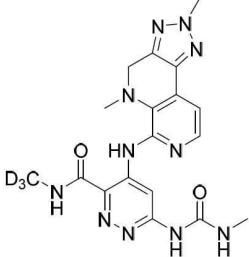
[1019]

화합물 번호	구조	분석 데이터
96		<p>LCMS (ES) m/z; 440.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H); 11.29 (s, 1H); 9.87 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 8.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.25 (s, 3H); 2.58 (s, 3H); 2.15-2.10 (m, 1H); 0.91-0.86 (m, 4H).</p>
97		<p>LCMS (ES) m/z; 439.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H); 10.71 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 7.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.22 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.02-1.98 (m, 1H); 0.82-0.78 (m, 4H).</p>
98		<p>LCMS (ES) m/z; 455.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 9.14 (s, 1H); 7.61 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H); 7.15 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.49 (s, 2H); 2.68 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.10-2.02 (m, 1H); 0.81-0.75 (m, 4H).</p>
99	 <p>절대 배열은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 441.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H); 9.66 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.62 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 4.25 (s, 3H); 2.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); 2.56 (s, 3H); 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산:에탄올 (90:10); 유량: 1.0 mL/min; 피크-1; R_t: 12.20 min.</p>

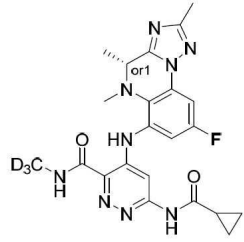
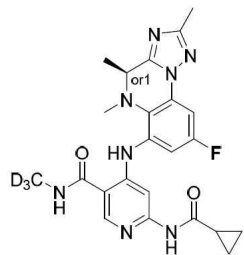
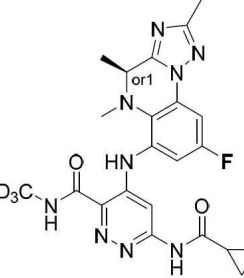
[1020]

화합물 번호	구조	분석 데이터
100	 <p>절대 배열은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z: 441.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H); 9.66 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.62 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 4.25 (s, 3H); 2.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); 2.56 (s, 3H); 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IA(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산:에탄올 (90:10); 유량: 1.0 mL/min; 피크-2; R_t: 13.98 min.</p>
101		<p>LCMS (ES) m/z: 443.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 4.38 (s, 2H); 2.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); 2.50 (s, 3H); 2.36 (s, 3H).</p>
102		<p>LCMS (ES) m/z: 492.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H); 10.12 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.33 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H); 7.15-7.120 (m, 2H); 4.39 (s, 2H); 2.48 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.28 (s, 3H).</p>
103		<p>LCMS (ES) m/z: 444.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H); 9.59 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H); 4.40 (s, 2H); 2.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); 2.48 (s, 3H); 2.36 (s, 3H).</p>

[1021]

화합물 번호	구조	분석 데이터
105		<p>LCMS (ES) m/z; 455.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.32 (s, 1H); 10.81 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.38-7.33 (m, 1H); 7.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H); 4.42 (s, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.44 (s, 3H); 2.11-2.05 (m, 1H); 0.83-0.79 (m, 4H).</p>
106	 <p>절대 배열은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 468.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.89 (s, 1H); 10.86 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.21 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H); 7.14 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H); 4.57 (q, J = 7.2 Hz, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.00-1.93 (m, 1H); 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.81-0.75 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산:에탄올 (70:30); 유량: 1.0 mL/min; 피크-2; R_t: 3.41 min.</p>
107		<p>LCMS (ES) m/z; 454.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.75 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.30-7.19 (m, 2H); 4.38 (s, 2H); 2.48 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.98-1.90 (m, 1H); 0.75-0.70 (m, 4H).</p>
108		<p>LCMS (ES) m/z; 427.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.16 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.37 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 7.62 (q, J = 4.4 Hz, 1H); 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 4.37 (s, 2H); 4.25 (s, 3H); 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H); 2.58 (s, 3H).</p>

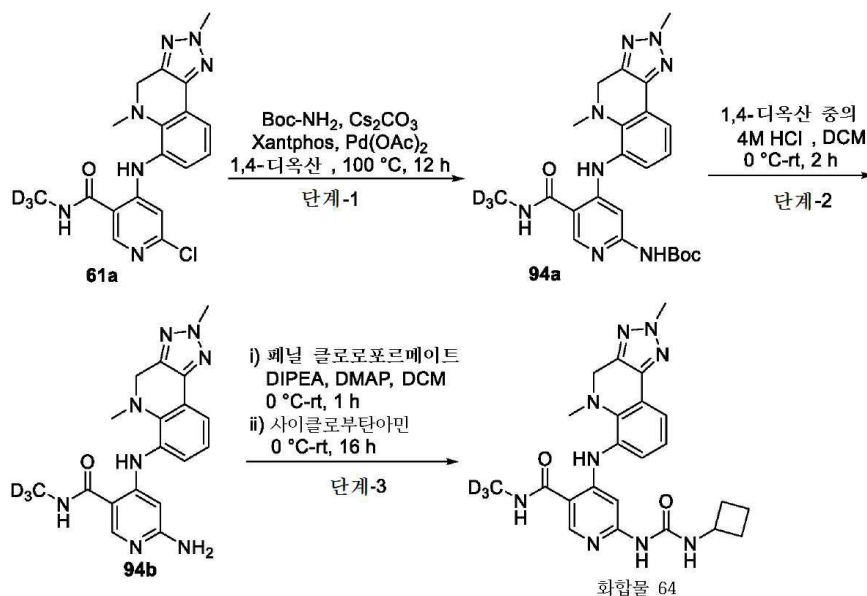
[1022]

화합물 번호	구조	분석 데이터
109	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 469.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H); 11.22 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.31-7.23 (m, 2H); 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.87-0.82 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC (100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 메탄올 (100%); 유량: 0.5 mL/min; 피크-2; Rt: 10.49 min.</p>
110	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 468.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H); 10.88 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.23 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H); 7.16 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H); 4.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.03-1.99 (m, 1H); 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.82-0.78 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 n-헥산:에탄올 (70:30); 유량: 1.0 mL/min; 피크-1; Rt: 2.75 min.</p>
111	 <p>절대 배율은 결정되지 않음</p>	<p>LCMS (ES) m/z; 469.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H); 11.23 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.31-7.24 (m, 2H); 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.12-2.08 (m, 1H); 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.87-0.83 (m, 4H).</p> <p>키랄 MD: 컬럼: CHIRALPAK IC(100 mm X 4.6 mm X 3 μm); 이동상: 0.1% DEA 와 함께의 메탄올 (100%); 유량: 0.5 mL/min; 피크-1; Rt: 9.56 min.</p>

[1023]

[1024]

실시예 51: 6-(3-사이클로부틸우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 64):



[1025]

[1026]

단계-1: tert-부틸 4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-5-((메틸-d3)카르바모일)피리딘-2-일)카르바메이트(94a): 출발 물질로서 61a(1.7 g, 4.39 mmol)을 사용하여 I-5(단계-6)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 94a(1.8 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 468.2 [M+H]⁺.

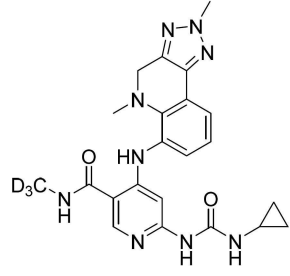
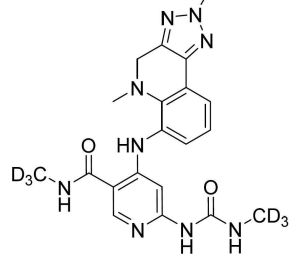
[1027]

단계-2: 6-아미노-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(94b): 출발 물질로서 I-9e(1.8 g, 3.85 mmol)을 사용하여 I-5(단계-7)의 합성에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 94b(1.3 g)을 합성하였다. LCMS (ES) *m/z*; 368.0 [M+H]⁺.

[1028]

단계-3: 6-(3-사이클로부틸우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드(화합물 64): DCM(5.0 mL) 중의 94b(0.25 g, 0.68 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 DIPEA(0.366 mL, 2.04 mmol), DMAP(1.6 mg, 0.014 mmol) 및 페닐 클로로포르메이트(0.115 mL, 0.885 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후, 이를 0°C로 냉각시키고, 사이클로부탄아민(0.174 mL, 2.04 mmol)을 이에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 이후 감압하에 제거하고, 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 희백색 고체로서 원하는 화합물 6-(3-사이클로부틸우레이도)-4-((2,5-디메틸-4,5-디하이드로-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]퀴놀린-6-일)아미노)-N-(메틸-d3)니코틴아미드 64(43 mg)을 얻었다. LCMS (ES) *m/z*; 465.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.18-8.10 (m, 1H); 7.39-7.31 (m, 3H); 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 4.27 (s, 2H); 4.18 (s, 3H); 4.14-4.06 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.21-2.17 (m, 2H); 1.85-1.75 (m, 2H); 1.64-1.55 (m, 2H).

[1029] 적절한 중간체 및 출발 물질을 사용하여 상기 기재된 바와 같은 절차에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

화합물 번호	구조	분석 데이터
66		451.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.50-7.40 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.25-7.20 (m, 2H); 7.07 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 4.32 (s, 2H); 4.21 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 1.19-1.18 (m, 1H); 0.67-0.65 (m, 2H); 0.43-0.41 (m, 2H).
67		LCMS (ES) <i>m/z</i> ; 428.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40-7.37 (m, 3H); 7.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 4.30 (s, 2H); 4.21 (s, 3H); 2.51 (s, 3H).

[1030]

[1031] **실시예 A-1: 경구용 정제**

[1032] 20-50 중량%의 화학식 (A1)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 20-50 중량%의 미세결정 셀룰로오스, 1-10 중량%의 저치환도 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 마그네슘 스테아레이트 또는 다른 적절한 부형제를 혼합하여 정제를 제조하였다. 정제를 직접 압축에 의해 제조하였다. 압축된 정제의 총 중량을 100-500 mg으로 유지하였다.

[1033] **실시예 A-2: 국소용 크림**

[1034] 화학식 (A1)의 화합물을 비독성 비히클 예컨대 오일과 물 에멀전과 혼합하여 국소용 크림 (또는 연고, 젤, 오일 등)을 제조하고, 선택적으로 추가적인 완충제, 안정화제, 향료 성분, 에멀전화제, 오일, 알코올, 또는 다른 부형제로 희석시켰다. 본 개시내용의 목적을 위한 크림은 다양한 점도의 국소용 조성물(예를 들어, 로션, 연고, 페이스트, 젤, 탕크제(tincture) 등)을 포함한다.

[1035] **실시예 A-3: 점안액**

[1036] 물 또는 완충액(예를 들어, 염분 및/또는 pH에 대해 완충됨)에 적절한 양의 화합물을 용해시켜 화학식 (A1)의 화합물을 포함하는 점안액을 제조하고, 선택적으로 추가적인 부형제 또는 비히클로 희석시켰다. 점안액은 추가로 안정화제, 시한 방출 중합체, 또는 다른 희석제와 배합되어 치료 부위(예를 들어 안구 조직 또는 주변 영역)에서 치료 효과 또는 작용의 지속 기간을 향상시킬 수 있다. 점성 액체 및 젤은 또한 점안액의 정의 내에 포함된다.

[1037] **실시예 A-4: 정량식 흡입기(MDI)**

[1038] 화학식 (A1)의 화합물은 선택적으로 안정화제 또는 착향 부형제와 조합하여 액체 또는 액화된 가스 추진제에 용해되어 환자의 폐 또는 기도으로 정량으로 에어로졸 분부를 통해 투여된다. 에어로졸은 선택적으로 기관지 확장제, 코르티코스테로이드, 또는 이 둘의 조합과 추가로 배합될 수 있다. 화학식 (A1)의 화합물과 함께 사용하기 위한 MDI는 자가 투여될 수 있거나, 또는 인공적 환기를 필요로 하는 주요 숙주 매개 폐 염증(예를 들어, Covid-19 관련 호흡기 염증)의 경우, 흡입제는 전문 기도 관리 절차에 따라 기관 삽관법, 비인두 카테터 삽입술, 또는 유사한 장치를 통해 투여될 수 있다.

[1039] **실시예 B-1: TYK2 슈도키나아제(JH2) 억제제를 프로파일링하기 위한 HEK-Blue™ IL-23 및 IFN α/β 수용체 검정**

[1040] 안정적으로 통합된 사이토카인 수용체 및 STAT3 또는 STAT1을 가진 HEK-Blue™ IL-23 및 IFN α/β 세포는 사이토카인 자극시 STAT-유도성 분비형 배아 알칼리 포스파타아제(SEAP) 수용체 유전자를 발현한다. 20-22 시간 동안 5% CO₂ 조건하에 37°C에서 10% 열-비활성화된 FBS(Gibco) 및 100 U/mL PenStrep(Gibco)를 포함하는

DMEM(Gibco)에 이 세포를 플레이팅하였다. 이후 IL-23에 대해 22-24시간 동안 또는 IFN α에 대해 16-18시간 동안 10 ng/mL 인간 재조합 IL-23(Miltenyl Biotech) 또는 1ng/mL 인간 재조합 IFN α(InvivoGen)로 자극하기 전 60분 동안 연속 희석된 시험 화합물로 세포를 전처리하였다. SEAP 유도를 제조사의 지침에 따라 QUANTI Blue™ 용액(InvivoGen)을 사용하여 측정하였다. 0% 억제에 대한 무-억제제 대조군 웰 및 100% 억제에 대한 비자극된 대조군 웰에 대한 비교에 의해 억제 데이터를 계산하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 유도되는 바와 같은 세포 반응의 50%를 억제하는 데 요구되는 농도(IC₅₀)를 결정하기 위해 용량 반응 곡선을 생성하였다.

[1041] 표 B-1는 예시 화합물의 TYK2 억제 활성을 제공하며, 여기서 A는 IC₅₀ < 30 nM을 의미하고; B는 IC₅₀이 30 내지 300 nM인 것을 의미하고; C는 IC₅₀이 300 내지 1000 nM인 것을 의미하고; D는 IC₅₀ > 1000 nM을 의미하고; n/a는 1000 nM에서 관측된 활성이 없음을 의미하고; n.d.는 결정되지 않음을 의미한다.

[1042] [표 B-1] 대표적인 TYK2 억제 활성

화합물 번호	IL23	IFNα
2	D	D
3	D	D
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	B
8	A	B
9	B	C/D
10	A	B
11	A	A
12	A	A
13	A	A
14	B	C
15	A	A
16	B	C/D
17	B	C
18	B	C
19	A	B
20	B	D
21	B	B
22	A	A
23	A	B
24	A	B
25	A	A
26	A	A
27	A	n.d.
35	A	A
36	A	A
37	B	D
38	D	D

화합물 번호	IL23	IFNα
39	A	A
40	A	A
41	B	B
42	B	B
43	B.	C
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	n.d.
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	B	D
57	A	A
58	A	C
59	A	B
60	A	A
61	B	C
62	A	A
63	A	A
64	A	B
65	C	C/D
66	A	B
67	A	A
68	A	A

[1043]

화합물 번호	IL23	IFN α
69	A	B
70	A	B
71	A	A
72	C	D
73	B	C
74	D	D
75	D	D
76	A	B
77	A	B
78	B	D
79	B	B
80	B	B
81	B	C/D
82	D	D
83	A	B
84	A	B
85	A	B
86	B	C
87	B	C
88	A	A
89	A	A
90	A	B
91	A	A
92	A	A

화합물 번호	IL23	IFN α
93	A	A
94	A	A
95	A	B
96	A	A
97	A	A
98	B	C/D
99	B	B
100	A	A
101	B	C
102	A	A
103	B	B
105	A	B
106	B	D
107	A	B
108	A	A
109	B	C
110	A	B
111	A	B
112	A	B
113	B	B
114	A	A
115	A	A
116	B	C

[1044]

[1045]

실시예 B-2: HTRF-기반 선택성 검정:

[1046]

HTRF 포맷 생화학 검정에서 각 효소(JAK1, JAK2 및 TYK2는 인-하우스(in-house)에서 생성되고; JAK3는 Carna biosciences에서 구입함, Cat# 08-046)에 대해 재조합 정제된 His 또는 GST-태그 부착된 촉매작용 도메인을 사용하여 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2의 활성을 억제하기 위한 화합물의 능력을 측정하였다. 반응은 Cisbio로부터의 시판되는 랩티드 기질(Cat# 62TKOPEC)을 이용하였다. 기본 검정 프로토콜은 하기와 같다: 우선, DMSO 중의 2.5 μ L의 희석된 화합물(4x)을 384-웰 옵티플레이트(384-well Optiplate)에 분산시킨다. 그 다음, 2.5 μ L의 효소(효소에 대한 최종 농도는 다음과 같음: TYK2- 700 ng/mL, JAK1- 80.6 ng/mL, JAK2- 2.1 ng/mL 및 JAK3- 171.8 ng/mL)를 첨가하고 5-20분 동안 실온에서 배양한다. 마지막으로, 2X ATP[최종 농도 TYK2의 경우 20 μ M, JAK1의 경우 21.43 μ M, JAK2의 경우 14.7 μ M 그리고 JAK3의 경우 2.12 μ M] + 2X 기질[최종 농도 TYK2의 경우 217 nM, JAK1의 경우 454.7 nM, JAK2의 경우 200 nM 그리고 JAK3의 경우 257.4 nM]의 5 μ L 혼합물을 384 웰 옵티플레이트에 첨가한다. 검정에 사용되는 키나아제 검정 완충액의 조성물은 하기와 같다: HEPES 50mM, EGTA 1mM, MgCl₂ 10mM, DTT 2mM, Tween-20 0.01% 및 물. 이후, 플레이트를 진탕시키고, 이후 60분 동안 26.5°C에서 배양한다. 배양 종료시, 2X 검출 혼합물[(EU3+Cryptate(1X) + 스트렙타비딘-XL665(최종 농도: 62.5nM)(HTRF KinEASE-TK 키트 Cat#62TKOPEC)]의 10 μ L 혼합물을 검정 플레이트에 첨가하고, 진탕시키고, 60분 동안 26.5°C에서 배양한다. 플레이트를 이후 HTRF 신호(665 nm 관독/615 nm 관독)에 대해 Perkin Elmer Envision 상에서 관독하였다. 비처리된 대조군에 대한 정규화 후, 각 화합물 농도에서의 HTRF 신호의 억제 백분율을 계산한다. 화합물 농도의 로그에 대한 억제 백분율의 플롯을 IC₅₀ 값을 계산하기 위해 4-파라미터 용량 반응 방정식에 피팅한다.

[1047]

표 B-2는 키나아제 도메인(JH1)에서 JAK 패밀리(TYK2, JAK1, JAK2, 및 JAK3)에 대한 예시 화합물의 선택성 데

이터를 제공하며, 여기서 A는 IC₅₀ < 30 nM을 의미하고, B는 IC₅₀이 30 내지 300 nM인 것을 의미하고; C는 IC₅₀이 300 내지 1000 nM인 것을 의미하고; D는 IC₅₀ > 1000 nM을 의미하고; n/a는 1000 nM에서 관측된 활성이 없음을 의미하고; n.d.는 결정되지 않음을 의미한다.

[1048] [표 B-2] HTRF-기반 TYK2 선택성 데이터

화합물 번호	TYK2-JH1	JAK1-JH1	JAK2-JH1	JAK3-JH1
4	D	D	n.d.	D
5	D	D	D	D
6	D	D	D	D
7	D	D	D	D
8	D	D	D	D
10	D	D	D	D
11	D	D	D	D
12	D	D	D	D
13	D	D	D	D
45	n.d.	D	D	D
46	n.d.	D	D	D
47	D	D	n.d.	D
48	D	D	D	D

[1049]

화합물 번호	TYK2-JH1	JAK1-JH1	JAK2-JH1	JAK3-JH1
52	D	D	D	D
72	D	D	B	C
73	D	D	C	D
76	D	D	C	C
77	D	D	B	C
78	D	D	D	D
79	D	D	D	D
80	D	D	B	D
83	D	D	D	D
84	D	D	D	D
85	D	D	D	D
88	D	D	D	n.d.
89	D	D	D	D

[1050]

[1051] 실시예 B-3: 선택성을 결정하기 위한 HEK-Blue™ IL-2 및 IFN γ 수용체 검정

[1052] 안정하게 통합된 사이토카인 수용체 및 STAT5 또는 STAT1을 가진 HEK-Blue™ IL-2 및 IFN γ 수용체 세포는 사이토카인 자극시 STAT-유도성 분비형 배아 알칼리 포스파타아제(SEAP) 수용체 유전자를 발현한다. 20-22 시간 동안 5% CO₂ 조건하에 37°C에서 10% 열-비활성화된 FBS(Gibco) 및 100 U/mL PenStrep(Gibco)를 포함하는 DMEM(Gibco)에 이 세포를 플레이팅하였다. 이후 24시간 동안 4 ng/mL 인간 재조합 IL-2(Miltenyl Biotech) 또는 50 ng/mL 인간 재조합 IFN γ (InvivoGen)로 자극하기 전 60분 동안 연속 희석된 시험 화합물로 세포를 전처리하였다. SEAP 유도를 제조사의 지침에 따라 QUANTI Blue™ 용액(InvivoGen)을 사용하여 측정하였다. 0% 억제에

대한 무-억제제 대조군 웰 및 100% 억제에 대한 비자극된 대조군 웰에 대한 비교에 의해 억제 데이터를 계산하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 유도되는 바와 같은 세포 반응의 50%를 억제하는 데 요구되는 농도(IC₅₀)를 결정하기 위해 용량 반응 곡선을 생성하였다.

[1053] 표 B-3은 IL-2 및 IFN- γ 에 대한 예시 화합물의 선택성 데이터(SEAP)를 제공하며, 여기서 A는 IC₅₀ < 30 nM을 의미하고; B는 IC₅₀이 30 내지 300 nM인 것을 의미하고; C는 IC₅₀이 300 내지 1000 nM인 것을 의미하고; D는 IC₅₀ > 1000 nM을 의미하고; n/a는 1000 nM에서 관측된 활성이 없음을 의미하고; n.d.는 결정되지 않음을 의미한다.

[1054] [표 B-3] IL-2 및 IFN- γ 에서의 SEAP 선택성 검정 데이터

화합물 번호	IL-2	IFN- γ
4	D	C
5	D	B
6	D	C
7	D	B
8	n/a	n.d.
10	n/a	n.d.
12	B	n.d.
13	n/a	n.d.
15	C	A
19	D	C
22	D	C
25	D	D
26	C	B
27	D	C
35	D	B
36	D	C
39	D	C
40	n/a	D
44	D	D
45	D	B
46	D	B
47	D	B
48	C	B
49	D	B
50	n/a	D
51	n/a	n.d.
52	D	n.d.
53	C	B
54	D	C
55	n/a	D
56	D	D
57	D	D

화합물 번호	IL-2	IFN- γ
60	D	D
62	D	D
63	n/a	D
64	D	D
66	n/a	D
67	n/a	n.d.
68	D	C
69	D	D
70	D	D
71	D	B
72	D	D
73	C	C
76	D	C
77	D	C
79	A	A
80	D	D
83	D	D
84	D	D
85	D	B
88	C	B
89	n/a	n.d.
90	D	B
91	D	B
92	C	B
93	C	C
94	D	C
95	D	D
96	C	B
97	D	C
100	D	D
101	D	D
102	C	B

[1055]

화합물 번호	IL-2	IFN- γ
105	D	D
107	D	D
108	B	D
110	D	C/D

화합물 번호	IL-2	IFN- γ
111	D	D
112	D	D
114	D	D
115	C	B

[1056]

[1057] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것이며, 본 기술분야의 당업자에 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원의 사상 및 범위와 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것이다.