



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0131345
(43) 공개일자 2024년08월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 211/52 (2006.01) A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 211/52 (2013.01)
A61K 31/451 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7021706

(22) 출원일자(국제) 2022년11월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년06월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/051364

(87) 국제공개번호 WO 2023/102022

국제공개일자 2023년06월08일

(30) 우선권주장

63/284,166 2021년11월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노
던 애비뉴 50

(72) 발명자

다킨, 레슬리 에이.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

브로드니, 마이클 에이.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

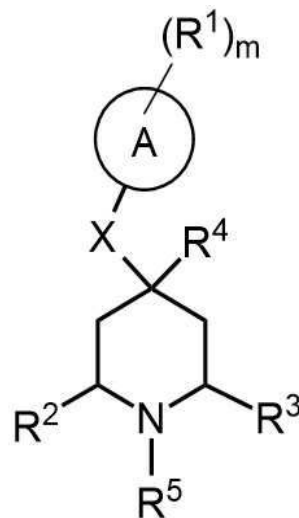
전체 청구항 수 : 총 76 항

(54) 발명의 명칭 APOL1 억제제로서의 4-페닐-2-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 유도체 및 이를 사용하는 방법

(57) 요약

본 개시는 식 (I)의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 이를 포함하는 조성물; 및 체장암, 국소 분절 사구체경화증(FSGS), 및/또는 비당뇨병성 신장 질환(NDDK)을 포함하는 APOL1 매개 질환을 치료하는 데 있어서의 용도를 포함하여, 이의 사용 방법을 제공한다.

대표도



식 (I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

돌지크, 엘레나

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

울슨, 제시카 에이치.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

셴터, 티모시 제이.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

시미즈, 아키라 제이.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

스톤, 스티븐 디.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

다니엘, 케빈 비.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

가르시아 배런츠, 페드로 엠.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

메텍, 알레스

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

트시, 샤를린

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

(30) 우선권주장

63/286,165 2021년12월06일 미국(US)

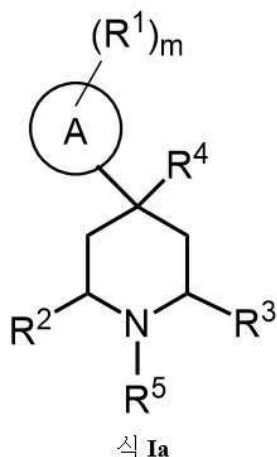
63/310,832 2022년02월16일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 식으로 표시되는 화합물:



이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

고리 A는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

R¹은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, -C(=O)N(R^c)₂, 및 -SO₂(R^c) 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^c는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

R¹의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, 및 C₁-C₄ 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R¹의 C₁-C₆ 알콕시는 -OH, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

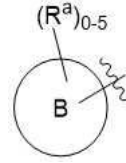
R¹의 C₃-C₆ 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R¹의 페닐은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;

2개의 **R¹**기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,

여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴은

할로젠, -OH, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



R^2 는 시아노, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)O(C₁-C₄ 알킬), C₂-C₆ 알케닐, 및 로부터 선택되고, 여기서:

R^2 의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₃-C₆ 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

고리 B는 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:

R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알케닐, C₁-C₆ 할로알콕시, -C(=O)NR^h_i, -NR^h_i, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱ_j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^h_i, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^h_i, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^a 의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 및 C₂-C₆ 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C₆ 내지 C₁₀ 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^h_i, -NR^h_i, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱ_j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^h_i, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^h_i, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) -O(C₆ 아릴), 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C₃-C₆ 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

R^a 의 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, -NR^h_i, 및 -OR^k 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 및 C₃-C₆ 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C₁-C₄ 알킬은 할로젠, 시아노, 및 -OH 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k 는 각각의 경우에 수소, C₁-C₄ 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및 C₃-C₆ 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^k 의 C₁-C₄ 알킬은 할로젠, 시아노, 및 -OH 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, -S(=O)_pR^k, 및 -OR^k 기로부터 독립적으로

선택되고, 여기서:

R^m 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, 및 -O(C_1 - C_4 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^3 은 C_1 - C_6 알킬, -C(=O)O(C_1 - C_4 알킬), C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:

R^3 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 알킬), -N(C_1 - C_4 알킬)₂, C_1 - C_4 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_4 알킬), 및 -C(=O)N(C_1 - C_4 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^3 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, (-OH로 임의 치환된) -NH(C_1 - C_4 알킬), -N(C_1 - C_4 알킬)₂, (-OH 또는 -S(=O)₂(C_1 - C_4 알킬)로 임의 치환된) C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_4 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_4 알킬), -NHC(=O)(C_1 - C_4 알킬), -C(=O)(C_1 - C_4 알콕시), 및 -C(=O)N(C_1 - C_4 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

R^4 는 할로젠, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, -(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o, -NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o, -OS(=O)_pNRⁿR^o, 및 -(CH₂)_nC(=O)OR^p 기로부터 선택되고, 여기서:

R^n 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1 - C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, 및 C_1 - C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 는 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

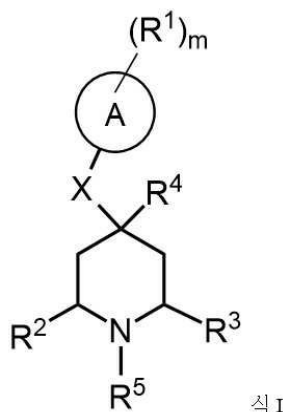
n은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

p는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

q 및 r은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수인, 화합물.

청구항 2

다음의 식으로 표시되는 화합물:



이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

X 는 결합(즉, X 는 부재함)이거나 $-(CH_2)-$, 및 $-(CH_2)SO_2-$ 로부터 선택되고;

고리 A는 C6 시클로알킬, C₆ 아릴, 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

R^1 은 각각의 경우에 할로젠, $-OR^c$, $=O$, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-S-$ (시클로프로필), 및 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

R^1 의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, 및 C₁-C₄ 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환되고;

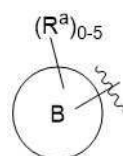
R^1 의 C₁-C₆ 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

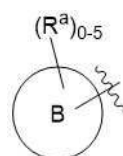
R^1 의 C₃-C₆ 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;

2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,

여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



R^2 는 시아노, C₁-C₆ 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C₂-C₆ 알케닐, 및 로부터 선택되고, 여기서:

R^2 의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C₁-C₄ 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C₃-C₆ 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

고리 B는 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:

R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알케닐, C₁-C₆ 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^a 의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_2 - C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6$ 아릴), 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3 - C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

R^a 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1 - C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 및 C_3 - C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1 - C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및 C_3 - C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^k 의 C_1 - C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^m 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1$ - C_4 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^3 은 C_1 - C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 알킬), C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:

R^3 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, C_1 - C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^3 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 알킬)로 임의 치환된) C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 알킬), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 알킬), $-C(=O)(C_1$ - C_4 알콕시), 및 $-C(=O)N(C_1$ - C_4 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

R^4 는 수소, 할로젠, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^o$, $-NR^aR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^aS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^aR^o$, $-OS(=O)_pNR^aR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:

R^o 및 R^p 는 각각의 경우에 수소 및 C_1 - C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

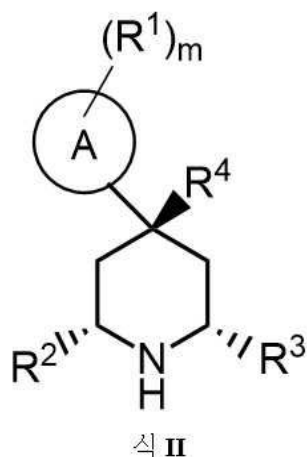
n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , **고리 A**, 및 m 은 제1항 또는 제2항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-OH$ 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

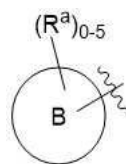
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 C_1-C_4 알킬 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-CH_3$ 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

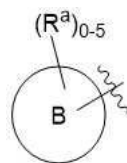


제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 C₁-C₄ 알킬 및 기로부터 선택되고; 여기서:

R^2 의 C₁-C₄ 알킬은 할로겐, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₂ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

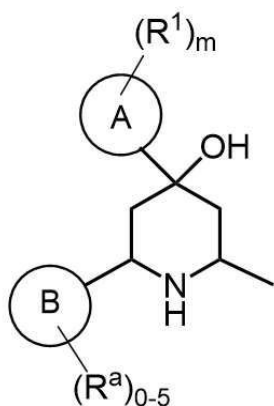


제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 -CH₃ 및 기로부터 선택되고;

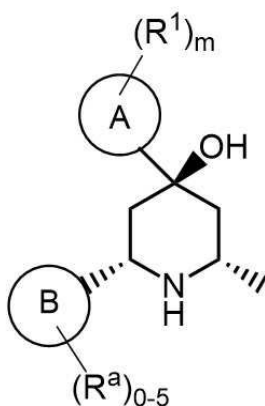
여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물:



식 I-4



식 II-4

이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서; 식 중 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는, 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 9원 헤테로아릴 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는, 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시

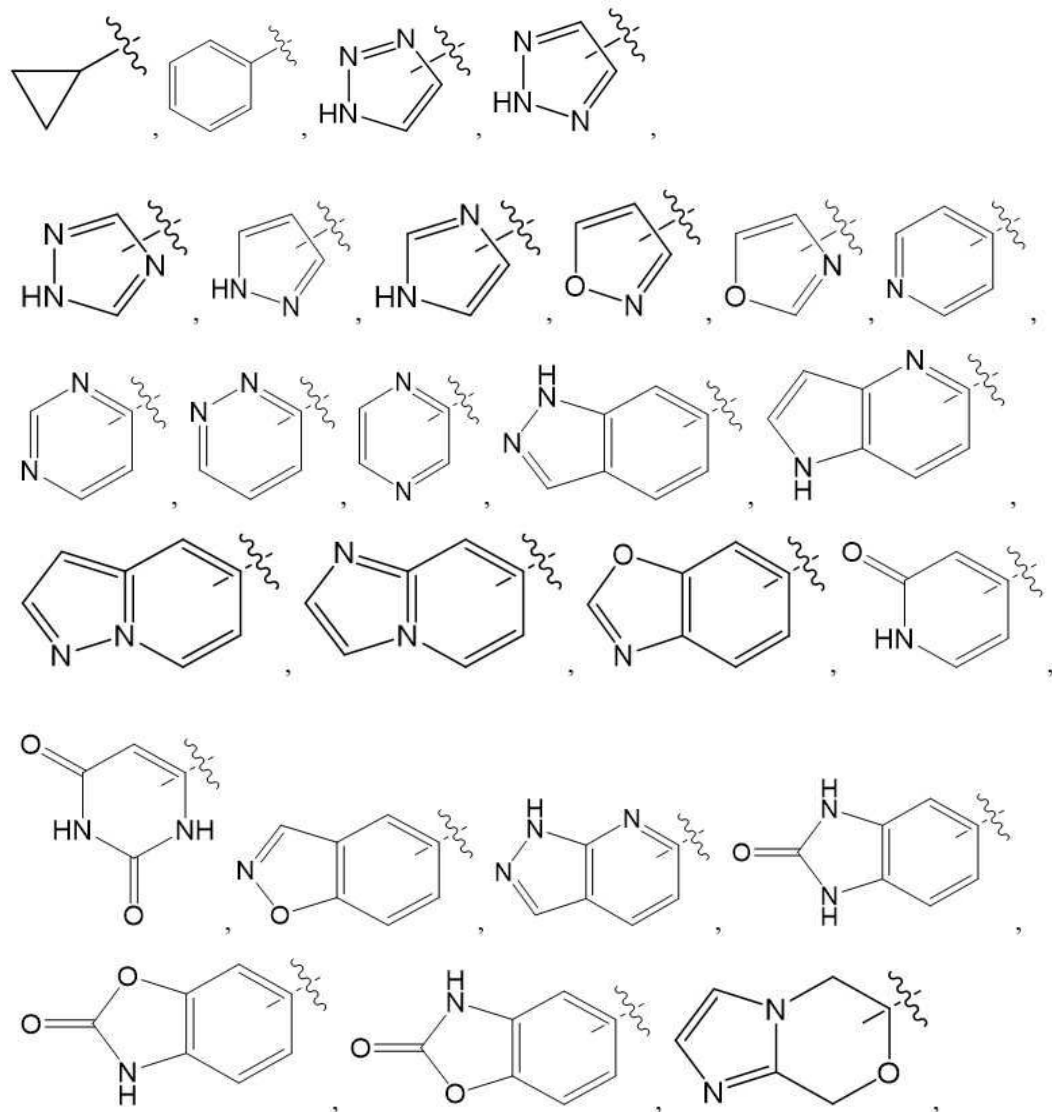
클로프로필, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 9원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

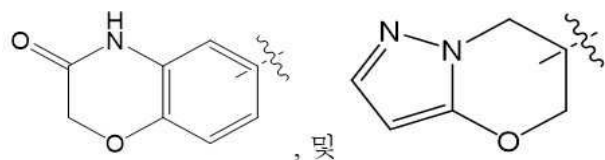
청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로시클릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로시클릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 9원 헤테로시클릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 10원 헤테로시클릴, 페닐, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴, 및 N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 9원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된

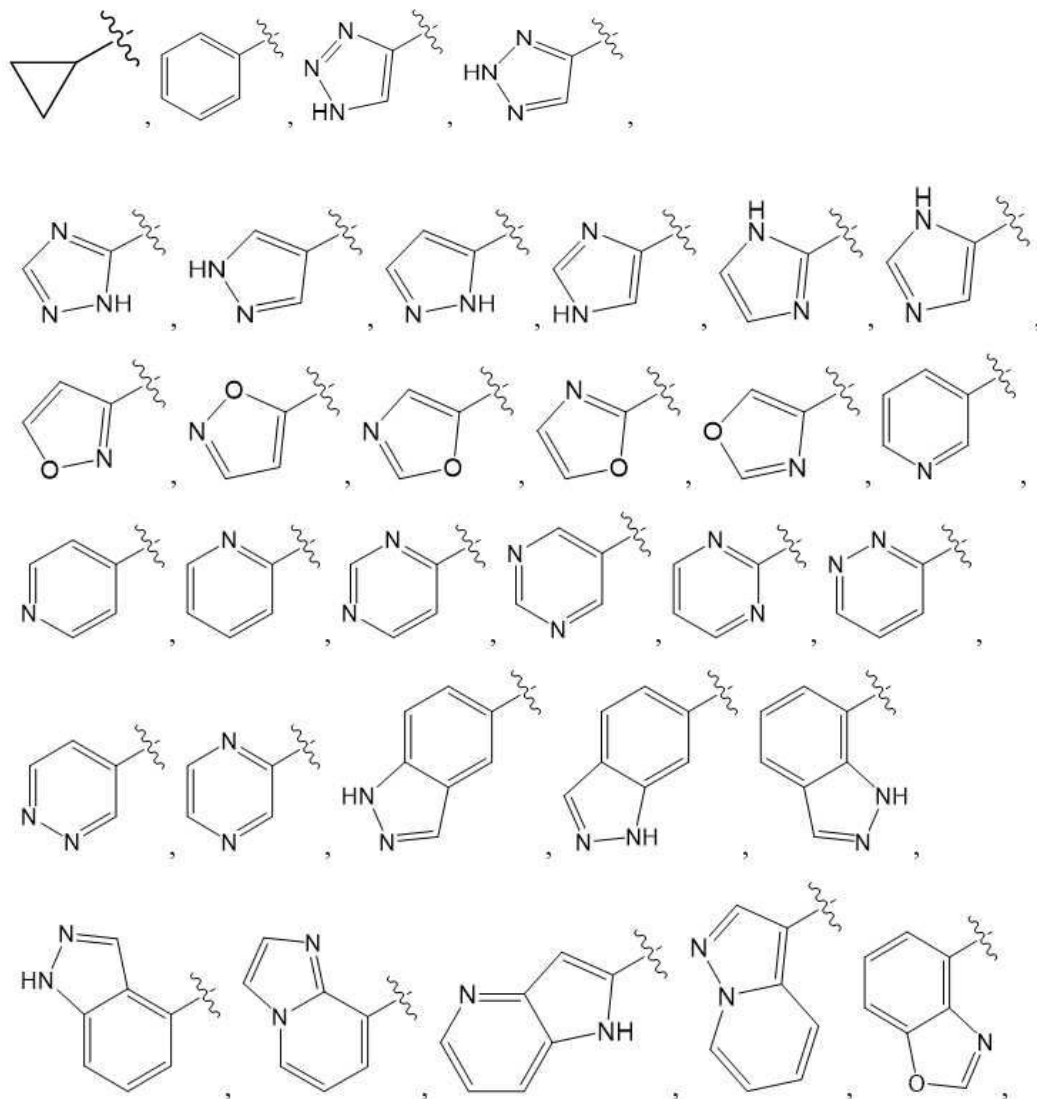


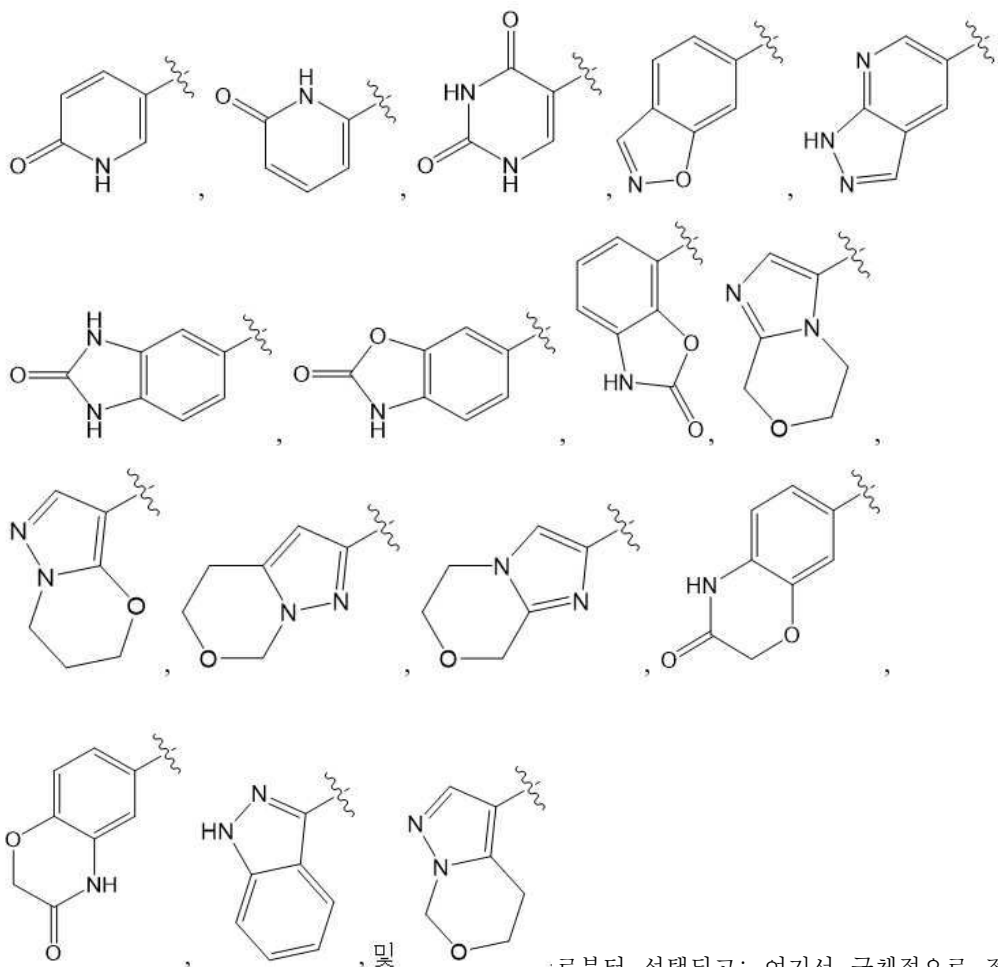


로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

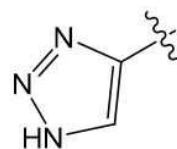
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된





로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15



제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 B**는 1개의 R^2 기로 임의 치환된 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 시아노, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^C)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^C 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 F , Cl , Br , C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로겐 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로겐 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로겐 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 F , Cl , Br , C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로겐 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로겐 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 F , Cl , Br , $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^c 는 C_1-C_4 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^c 는 C_1 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

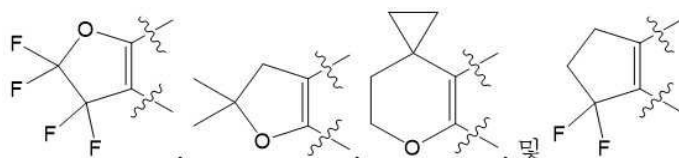
청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R^1 기는 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 함께 합쳐져, 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되며;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 R^1 기는 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 함께 합쳐져



로부터 선택된 기를 형성하고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 2이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 8원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^a 의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^a 의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 8원 헤테로시클릴은 할로젠, C_1-C_2 알킬, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로프로필, 및 시클로부틸 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

q 및 r 은 각각 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ 알킬), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^a 의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_2R^k$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, 시클로프로필, 및 시클로부틸 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^a 의 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-CH_3$, $-OH$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

R^h 및 R^i 는 각각의 경우에 수소, $-CH_3$, 시클로프로필, 및 시클로부틸 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^h 및 R^i 중 어느 하나의 $-CH_3$ 은 F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k 는 각각의 경우에 수소 및 $-CH_3$ 으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^k 의 $-CH_3$ 은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 F, Cl, Br, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2$ 알킬), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 헤테로시클릴, 페닐, 및 6원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^a 의 C_1 - C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^a 의 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로겐, $-CH_3$, $-OH$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

R^h 및 R^i 는 각각의 경우에 수소, $-CH_3$, 및 시클로프로필로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

R^h 및 R^i 중 어느 하나의 $-CH_3$ 은 F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k 는 각각의 경우에 수소 및 $-CH_3$ 으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

q 및 r 은 각각 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 F, 시아노, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (시클로프로필), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (시클로프로필), $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, 시클로프로필, 2-메톡시페닐, N-메틸피페라지닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 메틸피라졸릴, 피리디닐, 및 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 $-CH_3$ 및 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A**는 페닐, 티오펜, 및 피리디닐로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A**는 페닐이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제2항에 있어서, **X**는 결합인, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

표 1의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

표 2의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

표 3의 화합물, 이의 호변 이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 화합물은 화합물 I296이 아닌, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

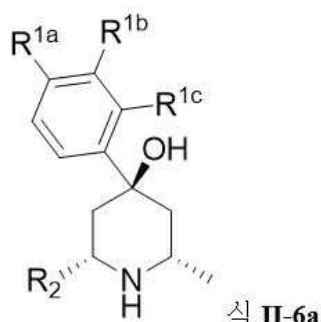
표 4의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화합물 I296 또는 화합물 43a가 아닌, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

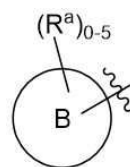
다음의 식으로 표시되는 화합물:



이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

R^{1a} 및 R^{1b} 는 할로젠, H, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{1c} 는 할로젠, H, CH_3 , $-OH$, 및 CH_3OH 로부터 선택되고;



R_2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4$ 알킬), C_2-C_6 알킬, 및 로부터 선택되고, 여기서:

R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

고리 B는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로

부터 선택되고, 여기서 **교리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:

R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및

C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

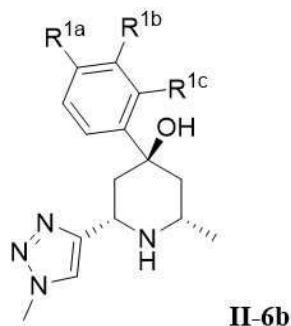
R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되는, 화합물.

청구항 40

다음의 식으로 표시되는 화합물:



이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

R^{1a} 및 R^{1b} 는 할로젠, H, C_1 - C_4 알킬, 및 C_1 - C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{1c} 는 할로젠, H, CH_3 , $-OH$, 및 CH_3OH 로부터 선택되는, 화합물, 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 규소 유도체.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 붕소 유도체.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 인 유도체.

청구항 44

화합물 16 형태 A.

청구항 45

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 46

제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 47

화합물 16 형태 A 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 48

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제

45항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51

APOL1 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 APOL1을 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제45항에 따른 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제45항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53

APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 54

APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.

청구항 57

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제45항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 58

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서, 제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 59

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서, 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약

학적 조성물의 용도.

청구항 60

APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제45항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 61

APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서, 제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 62

APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서, 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 용도.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 용도.

청구항 64

제63항에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 용도.

청구항 65

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제45항에 따른 약학적 조성물.

청구항 66

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물.

청구항 67

국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 제47항에 따른 약학적 조성물.

청구항 68

APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제45항에 따른 약학적 조성물.

청구항 69

APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제41항 내지 제43항에 따른 규소 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물.

청구항 70

APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 제47항에 따른 약학적 조성물.

청구항 71

APOL1 매개 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제45항에 따른 약학적 조성물.

청구항 72

APOL1 매개 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제41항 내지 제43항에 따른 구조 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물.

청구항 73

APOL1 매개 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 제47항에 따른 약학적 조성물.

청구항 74

APOL1 매개 췌장암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 제45항에 따른 약학적 조성물.

청구항 75

APOL1 매개 췌장암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제41항 내지 제43항에 따른 구조 유도체, 붕소 유도체, 또는 인 유도체, 또는 제46항에 따른 약학적 조성물.

청구항 76

APOL1 매개 췌장암을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 16 또는 화합물 16 형태 A, 또는 제47항에 따른 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2021년 11월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/284,166호, 2021년 12월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/286,165호, 및 2022년 2월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/310,832호의 이익을 주장하며, 이들의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

[0002] 본 개시는 아포지질단백질 L1(APOL1)을 억제할 수 있는 화합물, 및 예를 들어 췌장암, 국소 분절 사구체경화증(FSGS), 및/또는 비당뇨병성 신장 질환(NDKD)과 같은 APOL1 매개 질환을 치료하기 위해 이들 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, FSGS 및/또는 NDKD는 2개의 공통 APOL1 유전적 변이체(G1: S342G:I384M 및 G2: N388del:Y389del) 중 적어도 하나와 연관이 있다. 일부 구현예에서, 췌장암은 APOL1의 상승된 수준(예를 들어 췌장암 조직에서 APOL1의 상승된 수준)과 관련이 있다.

[0003] FSGS는 희귀 신장 질환으로서, 전 세계 발생률은 0.2 내지 1.1명/100,000명/년으로 추정된다. FSGS는 단백뇨 및 신장 기능의 점진적 저하의 원인이 되는 족세포(사구 내장 상피 세포)의 질환이다. NDKD는 당뇨병에 기인하지 않는 족세포 또는 사구체 혈관상 손상을 수반하는 신장 질환이다. NDKD는 고혈압 및 신장 기능의 점진적인 감소를 특징으로 하는 질환이다. 인간 유전학은 G1 및 G2 APOL1 변이체가 신장 질환을 유도하는 인과적 역할을 한다는 것을 뒷받침한다. 2개의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는 개체의 경우, 원발성(특발성) FSGS, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 연관 FSGS, NDKD, 세동맥경화증, 루푸스 신염, 미세알부민뇨, 및 만성 신장 질환을 포함하여, 말기 신장 질환(ESKD)이 발생할 위험이 증가한다. P. Dummer 등의 문헌[Semin Nephrol. 35(3): 222-236 (2015)] 참조.

[0004] FSGS 및 NDKD는 기저 병인에 기초하여 상이한 하위군으로 나누어질 수 있다. FSGS의 하나의 균질한 하위군은 "APOL1 위험 대립유전자"로서 지칭되는, G1 및 G2로 명명된 아포지질단백질 L1(APOL1) 유전자 중 독립적인 공통 서열 변이체가 존재하는 것을 특징으로 한다. G1은 비동의성 아미노산 변화의 상관된 쌍(S342G 및 I384M)을 암호화하고, G2는 단백질의 C 말단 부근에서 2개의 아미노산 결실(N388del:Y389del)을 암호화하며, G0은 조상(저위험) 대립유전자이다. NDKD의 뚜렷한 표현형은 APOL1 유전자 위험 변이체를 갖는 환자에서도 발견된다. APOL1-매개 FSGS 및 NDKD 둘 모두에서, 보다 높은 수준의 단백뇨 및 보다 가속화된 신장 기능 상실은, 동일한 질환을 앓고 있지만 APOL1 유전자 위험 변이체가 없거나 단 1개만 가진 환자와 비교 시, 2개의 위험 대립유전자를 가진

환자에서 발생한다. 대안적으로 AMKD에서, 하나의 위험 대립유전자를 가진 환자에서 더 높은 수준의 단백뇨 및 가속화된 신장 기능 상실이 발생할 수도 있다. G. Vajgel 등의 문헌[J. Rheumatol., November 2019, jrheum.190684] 참조.

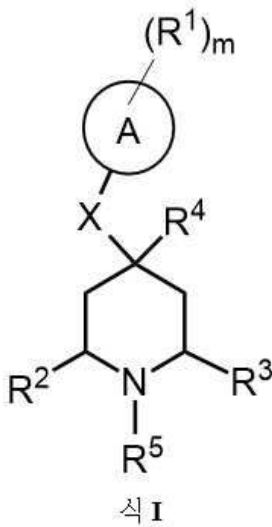
- [0005] APOL1은 인간, 고릴라, 및 개코원숭이에서만 발현되는 44 kDa 단백질이다. APOL1 유전자는 간 및 신장을 포함하여, 인간 내의 다수의 기관에서 발현된다. APOL1은 주로 간에 의해 생성되고, 혈류 내로 분비될 수 있게 하는 신호 펩티드를 함유하며, 혈류 중에서 APOL1은 고밀도 지단백질의 하위 집합에 결합한 상태로 순환한다. APOL1은 조직침입 기생충인 브루세이 파동편모충(*Trypanosoma brucei brucei*, *T. b. 브루세이*)으로부터 보호하는 역할을 한다. APOL1은 *T. b. 브루세이*에 의해 세포내 흡수되고 리소솜으로 수송되어, 리소솜 막 내로 삽입되어, 기생충을 팽윤시키고 사멸시키는 공극을 형성한다.
- [0006] *T. b. 브루세이*를 용해하는 능력은 3개의 APOL1 변이체(G0, G1, 및 G2) 모두에 의해 공유되지만, APOL1 G1 및 G2 변이체는 APOL1 G0를 억제하는 혈청 내성 연관 단백질(SRA)을 진화시킨 기생충 종에 대한 추가적인 보호를 제공하고; APOL1 G1 및 G2 변이체는 수면병을 일으키는 트라파노소마종에 대한 추가적인 보호를 제공한다. G1 및 G2 변이체는 SRA에 의한 억제를 회피한다; G1은 (서아프리카 수면병을 유발하는) *T. b. 감비엔스(gambiense)*에 대한 추가적인 보호를 제공하고, G2는 (동아프리카 수면병을 유발하는) *T. b. 로데시엔스(rhodesiense)*에 대한 추가적인 보호를 제공한다.
- [0007] 신장에서, APOL1은 족세포, 내피 세포(사구체 내피 세포 포함), 및 일부 관상 세포에서 발현된다. 유전자 이식 마우스에서의 APOL1 G1 또는 G2(G0는 아님)의 족세포 특이적 발현은, 알부민뇨, 신장 기능 감소, 족세포 이상, 및 사구체경화증을 포함하는 구조적 및 기능적 변화를 유도한다. 이러한 데이터와 일관되게, APOL1의 G1 및 G2 변이체는 인간에서 FSGS를 유도하고 이의 진행을 가속화하는 데 원인이 되는 역할을 한다. APOL1 위험 대립유전자(즉, APOL1 G1 또는 APOL1 G2 대립유전자에 대해 동형접합성 또는 이형접합성인 화합물)를 가진 개체는 FSGS가 발생할 위험이 높고, 이들이 FSGS를 발생시키는 경우, 신장 기능의 급속한 저하의 위험에 처하게 된다. 따라서, APOL1의 억제는 APOL1 위험 대립유전자를 보유하는 개체에서 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.
- [0008] APOL1의 정상적인 혈장 농도는 상대적으로 높고 인간에서 적어도 20배 변화될 수 있지만, 순환하는 APOL1은 신장 질환과 인과관계가 없다. 그러나, 신장 내 APOL1은 FSGS 및 NDKD를 포함하는 신장 질환의 발생의 원인이 되는 것으로 여겨진다. 특정 상황 하에서, APOL1 단백질 합성은 인터페론 또는 종양 괴사 인자- α 와 같은 전염증성 사이토카인에 의해 약 200배만큼 증가될 수 있다. 또한, 몇몇 연구는 APOL1 단백질이 세포막에 pH-게이팅된 Na^+/K^+ 기공을 형성하여 세포내 K^+ 의 순 유출을 초래하고, 궁극적으로 국소 및 전신 염증 반응의 활성화, 세포 팽윤, 및 사멸을 초래할 수 있음을 보여주었다.
- [0009] ESKD의 위험은 유럽 혈통에 비해 최근 사하라 이남의 아프리카 혈통의 사람들에서 상당히 더 높다. 미국에서, ESKD는 거의 유방암으로 인한 것만큼 여성의 수명을 단축시키고 결장으로 인한 것보다 남성의 수명을 더 단축시킨다.
- [0010] FSGS 및 NDKD는 사구체 여과 장벽의 일부인 족세포에 대한 손상에 의해 유발되어, 단백뇨를 초래한다. 단백뇨를 앓는 환자는 말기 신장 질환(ESKD)이 발생하고 감염 또는 혈전색전증 증상과 같은 단백뇨 관련 합병증이 발생할 위험이 더 높다. FSGS 또는 NDKD에 대한 표준화된 치료 요법이나 승인된 약물은 없다. 현재, FSGS 및 NDKD는 대증 치료(레닌 안지오텐신 계통의 차단제를 사용하는 혈압 조절 포함)로 관리되며, FSGS 및 중증 단백뇨 환자에게는 고용량 스테로이드가 제공될 수 있다. NDKD에 대한 현재의 치료 옵션은 혈압 조절 및 레닌 안지오텐신 시스템의 차단에 기초한다.
- [0011] 코르티코스테로이드는 단독으로 또는 다른 면역억제제와 병용하여 소수의 환자에서 관해(예: 소수의 환자에서 단백뇨의 관해)를 유도하지만 많은 부작용과 관련이 있다. 그러나, 관해는 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제제 치료에 초기에 반응하던 환자에서조차도 지속되지 않는 사례가 빈번하다. 그 결과, 환자들, 특히 2개의 APOL1 위험 대립유전자를 가진 사하라 이남 아프리카 혈통의 개체는 말기 신장 질환(ESRD)으로 이어지는 급속한 질환 진행을 경험한다. 따라서, FSGS 및 NDKD에 대한 치료에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다. 삽화적으로, APOL1이 신장 질환을 유도하고 그 진행을 가속하는 데 인과적인 역할을 한다는 증거를 고려할 때, APOL1의 억제는 APOL1 매개 신장 질환 환자, 특히 2개의 APOL1 위험 대립유전자를 가진 환자들(즉, G1 또는 G2 대립유전자에 대해 동형접합성이거나 복합 이형접합성인 환자들)에게 긍정적인 영향을 주게 될 것이다.
- [0012] 또한, APOL1은 다수의 암에서 비정상적으로 발현되는 유전자이다(Lin 등의 문헌[Cell Death and Disease (2021), 12:760]). 최근, APOL1은 인간 체장암 조직의 인접 조직에 비해 인간 체장암 조직에서 비정상적으로 상

승한 것으로 확인되었는데, 이는 췌장암 환자의 불량한 예후와 관련이 있었다. 생체내 및 시험관내 실험에서, APOL1의 녹다운은 암 세포 증식을 상당히 억제하였고, 췌장암 세포의 세포자멸사를 촉진하였다.

발명의 내용

[0013] 본 개시의 일 양태는 APOL1에 의해 매개되는 질환, 예컨대 FSGS 및 NDKD의 치료에 사용될 수 있고, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0014] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나는 다음 식으로 표시되는 화합물:



[0015] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0017] X는 결합(즉, X는 부재함)이거나 $-(CH_2)-$, 및 $-(CH_2)SO_2-$ 로부터 선택되고;

[0018] 고리 A는 C_6 시클로알킬, C_6 아릴, 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0019] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, $-OR^c$, $=O$, 시아노, 페닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-S-$ (시클로프로필), 및 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0020] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0021] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

[0022] R^1 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, 및 C_1-C_4 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환되고;

[0023] R^1 의 C_1-C_6 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

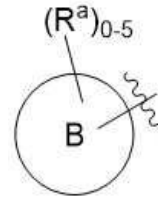
[0024] R^1 의 C_3-C_6 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및

[0025] $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0026] R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;

[0027] 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,

[0028] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



[0029] R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_2-C_6 알킬, 및 로부터 선택되고, 여기서:

[0030] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0031] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:

[0032] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0033] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,

[0034] $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0035] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

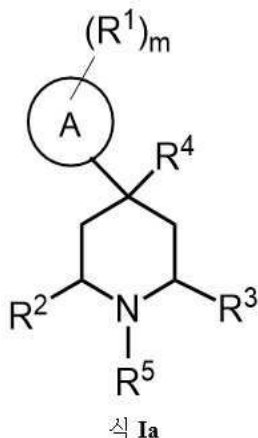
[0036] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0037] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의

기로 임의 치환되고;

- [0038] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
- [0039] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0040] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0041] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0042] R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0043] R^3 은 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4$ 알킬), C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0044] R^3 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0045] R^3 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬)로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)(C_1-C_4$ 알콕시), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0046] R^4 는 수소, 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$,
- [0047] $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0048] R^n 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0049] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0050] R^5 는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0051] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;
- [0052] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0053] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0054] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수이다.
- [0055] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물에서 변수 X 는 결함이다(즉, X 는 없음).
- [0056] 일부 구현예에서, 화합물 1296 및 화합물 43a는 식 I로부터 제외된다.

[0057] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물은 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



[0058]

[0059] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0060] **고리 A**는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0061] **R¹**은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, -C(=O)N(**R^c**)₂, 및 -SO₂(**R^c**) 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0062] **R^c**는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0063] **R¹**의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

[0064] **R¹**의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, 및 C₁-C₄ 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

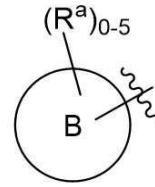
[0065] **R¹**의 C₁-C₆ 알콕시는 -OH, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0066] **R¹**의 C₃-C₆ 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0067] **R¹**의 페닐은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;

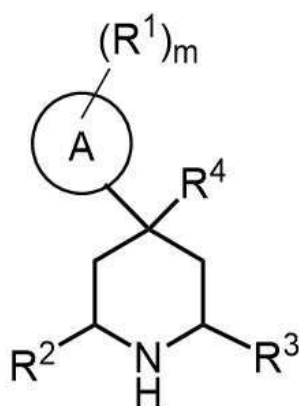
[0068] 2개의 **R¹** 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,

[0069] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



- [0070] R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_2-C_6 알키닐, 및 로부터 선택되고, 여기서:
- [0071] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0072] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0073] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노,
- [0074] C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0075] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
- [0076] $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0077] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0078] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0079] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0080] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
- [0081] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0082] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0083] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

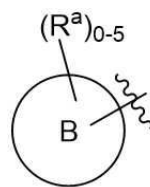
- [0084] R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0085] R^3 은 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0086] R^3 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0087] R^3 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ 알콕시})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0088] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0089] R^n 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0090] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0091] R^5 는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0092] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;
- [0093] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0094] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0095] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수이다.
- [0096] 일부 구현예에서, 화합물 1296 및 화합물 43a는 식 Ia로부터 제외된다.
- [0097] 식 I은 또한, 다음 구조를 갖는 식 Ib의 화합물:



식 Ib

- [0098]
- [0099] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

- [0100] **고리 A**는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;
- [0101] **R**¹은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, -C(=O)N(**R**^c)₂, 및 -SO₂(**R**^c) 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0102] **R**^c는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0103] **R**¹의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;
- [0104] **R**¹의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, 및 C₁-C₄ 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0105] **R**¹의 C₁-C₆ 알콕시는 -OH, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0106] **R**¹의 C₃-C₆ 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및
- [0107] -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0108] **R**¹의 페닐은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;
- [0109] 2개의 **R**¹기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,
- [0110] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



- [0111] **R**²는 시아노, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)O(C₁-C₄ 알킬), C₂-C₆ 알키닐, 및 로부터 선택되고, 여기서:
- [0112] **R**²의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₃-C₆ 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0113] **고리 B**는 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 **R**^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0114] **R**^a는 각각의 경우에 할로젠, 시아노,
- [0115] C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알케닐, C₁-C₆ 할로알콕시, -C(=O)N^h**R**ⁱ, -N^h**R**ⁱ, -N^hC(=O)**R**^k, -N^hC(=O)O**R**^k, -N^hC(=O)Nⁱ**R**^j, -N^hS(=O)_p**R**^k, -O**R**^k, -OC(=O)**R**^k, -OC(=O)O**R**^k, -OC(=O)N^h**R**ⁱ, -[O(CH₂)_q]_lO(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)_p**R**^k, -S(=O)_pN^h**R**ⁱ, -C(=O)O**R**^k, C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0116] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
[0117] $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6$ 아릴), 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
[0118] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
[0119] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
[0120] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
[0121] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
[0122] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
[0123] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
[0124] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
[0125] R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
[0126] R^3 은 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4$ 알킬), C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:
[0127] R^3 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
[0128] R^3 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬)로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)(C_1-C_4$ 알콕시), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
[0129] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^o$, $-NR^aR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^aS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^aR^o$, $-OS(=O)_pNR^aR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:
[0130] R^a 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0131] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0132] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

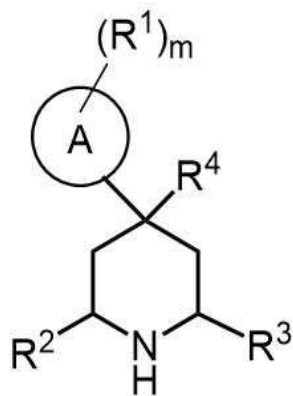
[0133] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0134] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0135] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수이다.

[0136] 일부 구현예에서, 화합물 I296 및 화합물 43a는 식 Ib로부터 제외된다.

[0137] 식 I은 또한, 다음 구조를 갖는 식 Ic의 화합물:



식 Ic

[0138]

[0139] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학 적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

[0140] 고리 A는 C_6 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0141] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, $-OH$, $=O$, 시아노, 페닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보시클릴, 4원 내지 6 원 헤테로시클릴, 및 $-C(=O)N(R^c)_2$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0142] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0143] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

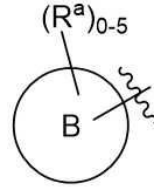
[0144] R^1 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, 및 C_1-C_4 알콕시 기로부터 독립 적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0145] R^1 의 C_1-C_6 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0146] R^1 의 C_3-C_6 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알 콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및

[0147] $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0148] R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;



- [0149] R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_2-C_6 알킬, 및 $(R^a)_{0-5}$ 로부터 선택되고, 여기서:
- [0150] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0151] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0152] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0153] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
- [0154] $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0155] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0156] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0157] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0158] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
- [0159] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0160] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0161] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0162] R^m 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0163] R^3 은 C_1 - C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0164] R^3 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1 - C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0165] R^3 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 임의 치환된) C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ 알콕시})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0166] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, $-(CH_2)_n C(=O)NR^n R^o$, $-NR^n R^o$, $-NR^o C(=O)R^p$, $-NR^n S(=O)_p R^p$, $-(CH_2)_n OR^p$, $-S(=O)_p R^p$, $-S(=O)_p NR^n R^o$, $-OS(=O)_p NR^n R^o$, 및 $-(CH_2)_n C(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0167] R^n 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1 - C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0168] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, 및 C_1 - C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0169] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;
- [0170] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0171] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0172] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수이다.
- [0173] 일부 구현예에서, 화합물 1296 및 화합물 43a는 식 Ic로부터 제외된다.
- [0174] 일부 구현예에서, 식 Ic의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에서, **고리 A**는 C_6 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴기로부터 선택되고;
- [0175] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_6 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, 및 $-C(=O)N(R^c)_2$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0176] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;
- [0177] R^1 의 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0178] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1 - C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0179] R^2 및 R^3 은 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 카르보시클릴, 및 5원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0180] 5원 헤테로아릴기는 $-S(=O)_2CH_3$ 으로 임의 치환된 1개 내지 2개의 C_1 - C_4 알킬기 임의 치환되고;
- [0181] C_1 - C_4 알킬기는 할로젠 및 C_3 - C_6 카르보시클릴 기로 임의 치환되고;

- [0182] R^4 는 -OH 및 -O(C₁-C₄ 알킬) 기이고;
- [0183] m은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이다.
- [0184] 일부 구현예에서, 식 Ic의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에서, **고리 A**는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴기로부터 선택되고;
- [0185] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₃ 시클로알킬, 및 -C(=O)N(R^c)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0186] R^1 의 C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시는 할로젠으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0187] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0188] R^2 및 R^3 은 C₁-C₄ 알킬기 및 5원 헤테로아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 5원 헤테로아릴 기는 -S(=O)₂CH₃으로 임의 치환된 1개 내지 2개의 C₁-C₄ 알킬기 임의 치환되고;
- [0189] R^4 는 -OH이고;
- [0190] m은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.
- [0191] 일부 구현예에서, 화합물 I296 및 화합물 43a는 식 Ic로부터 제외된다.
- [0192] 본 개시의 일 양태에서, 식 I의 화합물은, 적어도 하나의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 중수소화된 유도체가 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이들 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 전술한 것들 중 어느 하나의 용매화물, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 중수소화된 유도체로부터 선택되도록, 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68로부터 선택된다.
- [0193] 일부 구현예에서, 본 개시는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이들 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 전술한 것들 중 어느 하나의 용매화물, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 중수소화된 유도체를 포함할 수 있다. 이들 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및/또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0194] 본 개시의 또 다른 양태는 APOL1-매개 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0195] 본 개시의 또 다른 양태는 (예를 들어 체장암과 같은) APOL1-매개 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는

약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0196] 본 개시의 또 다른 양태는 (예를 들어 ESKD, FSGS, 및/또는 NDKD와 같은) APOL1-매개 신장 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 상기 치료 방법은 적어도 하나의 추가 활성제를 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염과 동일한 조성물로 투여하거나, 별개의 조성물로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 적어도 하나의 추가 활성제와 함께 동일한 약학적 조성물로 또는 별개의 조성물로 투여하는 단계를 포함한다.

[0198] 또한, APOL1을 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, APOL1을 억제하는 상기 방법은 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0199] 도 1은 화합물 16 형태 A의 XRPD 회절도를 도시한다.

도 2는 화합물 16 형태 A의 TGA를 도시한다.

도 3은 화합물 16 형태 A의 DSC를 도시한다.

도 4는 화합물 16 형태 A의 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0200] 정의

[0201] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "APOL1"은 아포지질단백질 L1 단백질을 의미하며, 용어 "APOL1"은 아포지질단백질 L1 유전자를 의미한다.

[0202] 용어 "APOL1 매개 질환"은 비정상적인 APOL1(예를 들어 특정 APOL1 유전자 변이체; APOL1의 상승된 수준)과 관

련된 질환 또는 병태를 지칭한다. 일부 구현예에서, APOL1 매개 질환은 APOL1 매개 신장 질환이다. 일부 구현예에서, APOL1 매개 질환은 2개의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는 환자, 예를 들어 G1 또는 G2 대립유전자에 대해 동형접합성이거나 복합 이형접합성인 환자와 연관된다. 일부 구현예에서, APOL1 매개 질환은 하나의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는 환자와 연관된다.

[0203] 용어 "APOL1 매개 신장 질환"은 신장 기능을 손상시키는 질환 또는 병태로서 APOL1에 기인할 수 있는 질환 또는 병태를 지칭한다. 일부 구현예에서, APOL1 매개 신장 질환은 2개의 APOL1 위험 대립유전자를 갖는 환자, 예를 들어 G1 또는 G2 대립유전자에 대해 동형접합성이거나 복합 이형접합성인 환자와 연관된다. 일부 구현예에서, APOL1 매개 신장 질환은 ESKD, NDKD, FSGS, HIV-연관 신병증, 세동맥경화증, 루푸스 신염, 미세알부민뇨증, 및 만성 신장 질환으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, APOL1 매개 신장 질환은 만성 신장 질환 또는 단백뇨이다.

[0204] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FSGS"는 국소 분절성 사구체경화증을 의미하며, 이는 단백뇨 및 신장 기능의 점진적인 퇴행의 원인이 되는 족세포(사구체 내장 상피 세포)의 질환이며, 2개의 공통 APOL1 유전자 변이체(G1: S342G:I384M 및 G2: N388del:Y389del)와 연관된다.

[0205] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "NDKD"는 중증 고혈압 및 신장 기능의 점진적인 퇴행을 특징으로 하는 비당뇨병성 신장 질환을 의미하며, 2개의 공통 APOL1 유전자 변이체(G1: S342G:I384M 및 G2: N388del:Y389del)와 연관된다.

[0206] 용어 "ESKD" 및 "ESRD"는 말기 신장 질환 또는 말기 신 질환을 지칭하도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. ESKD/ESRD는 신장 질환의 마지막 단계, 즉 신부전이며, 투석 또는 신장 이식 없이 환자가 생존할 수 있을 정도로 신장이 충분히 작동하는 것을 멈추었음을 의미한다. 일부 구현예에서, ESKD/NDKD는 2개의 APOL1 위험 대립유전자와 연관이 있다.

[0207] 본 개시의 화합물을 지칭할 때의 용어 "화합물(compound)"은, 분자의 구성 원자 사이에서 동위원소 변이가 있을 수 있다는 것을 제외하고는, 입체이성질체의 집합체(예를 들어, 라세미체의 집합체, 시스/트랜스 입체이성질체의 집합체, 또는 (E) 및 (Z) 입체이성질체의 집합체)로서 달리 명시되지 않는 한, 동일한 화학 구조를 갖는 분자의 집합체를 지칭한다. 따라서, 표시된 중수소 원자를 함유하는 특정 화학 구조로 표시되는 화합물은 해당 구조 내의 지정된 중수소 위치 중 하나 이상에서, 수소 원자를 갖는 더 적은 양의 동위 이성질체(isotopologue)도 함유하게 된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시의 화합물 중 이러한 동위 이성질체의 상대적인 양은 화합물을 제조하는 데 사용되는 시약의 동위원소 순도, 및 화합물을 제조하는 데 사용되는 다양한 합성 단계에서 동위원소의 혼입 효율을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라질 것이다. 그러나, 전술한 바와 같이, 이러한 동위 이성질체 전체의 상대적인 양은 화합물의 49.9% 미만일 것이다. 다른 구현예에서, 이러한 동위 이성질체 전체의 상대적인 양은 화합물의 47.5% 미만, 40% 미만, 32.5% 미만, 25% 미만, 17.5% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만, 또는 0.5% 미만일 것이다.

[0208] 본원에서 사용되는 바와 같이, "임의 치환된(optionally substituted)"은 "치환되거나 치환되지 않은"이라는 문구와 상호 교환적이다. 일반적으로, 용어 "치환된(substituted)"은 용어 "임의로(optionally)"가 선행하는지 여부와 상관없이, 주어진 구조 내의 수소 라디칼이 특정 치환기의 라디칼로 치환되는 것을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환 가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 둘 이상의 위치가 지정된 군으로부터 선택된 둘 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시에 의해 고려되는 치환기의 조합은 안정하거나 화학적으로 실현 가능한 화합물을 형성하는 것들이다.

[0209] 용어 "동위이성질체(isotopologue)"는 화학 구조가 기준 화합물과 동위원소 조성에 있어서만 상이한 종을 지칭한다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 동위원소가 풍부한 하나 이상의 원자가 존재한다는 점에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 또한 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소로 수소가 치환된 것, 또는 ¹³C 또는 ¹⁴C로 탄소가 치환된 것을 제외하고, 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위에 포함된다.

[0210] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 상기 구조의 모든 이성질체 형태, 예를 들어, 라세미 혼합물, 시스/트랜스 이성질체, 기하학적(또는 입체) 이성질체, 예컨대 (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체 및 (Z) 및 (E) 입체 이성질체를 포함하는 것을 또한 의미한다. 따라서, 본 화합물의 기하학적 및 입체적 혼합물은 본 개시의 범위에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 개시의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범위에 포함된다.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "호변이성질체(tautomer)"는 평형으로 함께 존재하는 화합물의 2개 이상의

이성질체 중 하나를 지칭하며, 분자 내의 원자(예: 수소 원자) 또는 기의 이동에 의해 쉽게 상호 교환된다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, "입체이성질체"는 거울상이성질체 및 부분 입체이성질체를 지칭한다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, "중수소화된 유도체(deuterated derivative)"는 기준 화합물과 동일한 화학 구조를 갖지만, 중수소 원자("D" 또는 "²H")에 의해 치환된 하나 이상의 수소 원자를 갖는 화합물을 지칭한다. 합성에 사용된 화학 물질의 기원에 따라 합성된 화합물에서 일부 천연 동위원소 풍부함이 발생한다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 이러한 변화에도 불구하고, 자연적으로 풍부한 안정한 수소 동위원소의 농도는 본원에 기술된 중수소화된 유도체의 안정한 동위원소 치환의 정도와 비교하여 작고 중요하지 않다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본 개시의 화합물의 "중수소화된 유도체"에 대한 참조가 이루어질 경우, 적어도 하나의 수소는 그의 천연 동위원소 풍부도(통상적으로 약 0.015%임)를 훨씬 초과하는 중수소로 치환된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 중수소화된 유도체는 각각의 중수소 원자에 대해 적어도 3500개(각각의 지정된 중수소에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4500개(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000개(75% 중수소 혼입), 적어도 5500개(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000개(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3개(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7개(97% 중수소 혼입), 또는 적어도 6600개(99% 중수소 혼입)의 동위원소 풍부화 인자를 갖는다.

[0214] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동위원소 농축 계수(isotopic enrichment factor)"는 특정 동위원소의 동위원소성 풍부함과 천연 풍부함 간의 비율을 의미한다.

[0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬" 또는 "지방족"은 완전히 포화된, 치환되거나 치환되지 않은 직쇄(즉, 선형 또는 비분지형) 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기는 1 내지 20개의 알킬 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 알킬 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 4개의 알킬 탄소 원자를 함유하고, 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 3개의 알킬 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 2개의 알킬 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 선형 또는 직쇄 또는 비분지형이다. 일부 구현예에서, 알킬기는 분지형이다.

[0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알킬" 및 "환형 알킬"은 완전히 포화된 단환 C₃₋₈ 탄화수소 또는 스피로환, 융합되거나 가교된 이환 또는 삼환 C₈₋₁₄ 탄화수소를 지칭하며, 여기서 상기 이환 고리 시스템 내의 임의의 개별 고리는 3 내지 7개의 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 C₃ 내지 C₁₂ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 C₃ 내지 C₈ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 C₃ 내지 C₆ 시클로알킬이다. 단환 시클로알킬의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜타닐, 및 시클로헥실을 포함한다.

[0217] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카르보시클릴(carbocyclyl)" 또는 "지환족(cycloaliphatic)"은 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)" 또는 "환형 알킬(cyclic alkyl)"을 포함하고, 완전히 포화되었거나; 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 것처럼 부분적으로 포화되었지만 방향족인 아닌 단환식 C₃₋₈ 탄화수소 또는 스피로환식, 융합되었거나 가교된 이환 또는 삼환 C₈₋₁₄ 탄화수소를 지칭하며, 여기서 상기 이환 고리 시스템 내의 개별 고리는 3 내지 7개의 구성원을 갖는다. 이환 카르보시클릴은 페닐에 융합된 단환식 탄소환 고리의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 카르보시클릴은 C₃ 내지 C₁₂ 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, 카르보시클릴은 C₃ 내지 C₁₀ 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, 카르보시클릴은 C₃ 내지 C₈ 카르보시클릴이다.

[0218] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬" 또는 "헤테로지방족"은 1개 또는 2개의 탄소 원자가 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 하나 이상으로 독립적으로 치환된, 위에서 정의된 것과 같은 알킬 또는 지방족 기를 의미한다.

[0219] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄(즉, 선형 또는 비분지형) 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 직쇄이다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 분지형이다.

[0220] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로환(heterocycle)", "헤테로지환족(heterocycloaliphatic)", 또는 "헤테로환형(heterocyclic)"은 고리 시스템의 하나 이상의 고리가 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비방향족

(즉, 완전히 포화되었거나; 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 것처럼 부분적으로 포화되었지만 방향족이 아닌), 단환식 또는 스피로환식, 융합되었거나 가교된 이환 또는 삼환 고리 시스템을 의미한다. 이환식 헤테로시클릴은 단환식 고리의 다음 조합을 포함한다: 단환식 헤테로시클릴에 융합된 단환식 헤테로아릴; 또 다른 단환식 헤테로시클릴에 융합된 단환식 헤테로시클릴; 폐닐에 융합된 단환식 헤테로시클릴; 단환식 카르보시클릴/시클로알킬에 융합된 단환식 헤테로시클릴; 및 단환식 카르보시클릴/시클로알킬에 융합된 단환식 헤테로아릴.

[0221] 일부 구현예에서, 헤테로환은 하나 이상의 옥소기(예를 들어 C=O기, S=O기, 또는 SO₂기)로 치환된 고리 원자를 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, "헤테로환"기, "헤테로시클릴"기, "헤테로지환족"기, 또는 "헤테로시클릭"기는, 하나 이상의 고리 구성원이 산소, 황, 질소, 및 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자인 3개 내지 14개의 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 이환 또는 삼환 고리 시스템 내의 각각의 고리는 3개 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 적어도 하나의 불포화 탄소-탄소 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 적어도 하나의 불포화 탄소-질소 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 산소, 황, 질소, 및 인으로부터 독립적으로 선택된 하나의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 질소 원자인 하나의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 산소 원자인 하나의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 질소 및 산소로부터 각각 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로환은 질소 및 산소로부터 각각 독립적으로 선택된 3개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 3원 내지 12원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 3원 내지 10원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 3원 내지 8원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 5원 내지 10원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 5원 내지 8원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴은 5원 내지 6원 헤테로시클릴이다. 단환 헤테로시클릴의 비제한적인 예는 피페리딘, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티딘, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드 등을 포함한다.

[0223] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 하나 이상을 의미한다(예를 들어 질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 사차화된 형태; 또는 헤테로시클릭 고리의 치환 가능한 질소, 예를 들어 (3,4-디하이드로-2H-피롤에서와 같은) N, (피롤리딘에서와 같은) NH, 또는 (N-치환된 피리딘에서와 같은) NR+를 포함함).

[0224] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불포화(unsaturated)"는 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위 또는 불포화 정도를 갖는 것을 의미한다. 불포화는 화합물 내의 이용가능한 원자가 결합의 전부가 치환기에 의해 만족되지 않아서, 화합물이 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 상태이다.

[0225] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 이전에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하며, 여기서 산소 원자와 황 원자가 2개의 탄소 원자 사이에서 연결되는 경우, 알킬기의 하나의 탄소는 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자로 각각 치환된다. "환형 알콕시"는 적어도 하나의 알콕시기를 포함하지만 방향족은 아닌 단환, 스피로환, 이환, 가교된 이환, 삼환, 또는 가교된 삼환 탄화수소를 지칭한다. 환형 알콕시기의 비제한적인 예는 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥세타닐, 8-옥사바이시클로[3.2.1]옥타닐, 및 옥세파닐을 포함한다.

[0226] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬", "할로알케닐", 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐, 또는 알콕시를 각각 의미한다. 할로알킬 기의 비제한적인 예는 -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂-, 및 퍼할로알킬(예: -CF₂CF₃)을 포함한다. 할로알콕시 기의 비제한적인 예는 -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₃, 및 -OCF₂를 포함한다.

[0227] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 및 I(즉, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드)를 각각 포함한다.

[0228] 용어 "아미노알킬"은 아미노기로 치환되거나 이를 함유하는 알킬기를 의미한다.

[0229] 본원에서 사용되는 바와 같이, "아미노"는 일차, 이차 또는 삼차 아민인 기를 지칭한다.

[0230] 본원에서 사용되는 바와 같이, "카르보닐"기는 C=O를 지칭한다.

[0231] 본원에서 사용되는 바와 같이, "시아노"기 또는 "니트릴"기는 -C≡N을 지칭한다.

[0232] 본원에서 사용되는 바와 같이, "하이드록시"기는 -OH를 지칭한다.

- [0233] 본원에서 사용되는 바와 같이, "티올"기는 -SH를 지칭한다.
- [0234] "터트" 및 "터트" 및 "t-"는 각각 3차를 지칭한다.
- [0235] 본원에서 사용되는 바와 같이, "방향족 기" 또는 "방향족 고리"는 $[4n+2]$ p 궤도 전자로 이루어진 탈국지화된 pi 전자 궤도를 갖는 집합된 평면형 고리 시스템을 함유하는 화학 기를 지칭하며, 여기서 n은 0 내지 6 범위의 정수이다. 방향족 기의 비제한적인 예는 아릴기 및 헤테로아릴기를 포함한다.
- [0236] 용어 "아릴"은, 단독으로 사용되거나 "아릴알킬", "아릴알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용될 때, 총 5개 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 단환 또는 스피로환, 융합되거나 가교된 이환 또는 삼환 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 모든 고리는 탄소 원자만을 함유하는 방향족 고리이고, 이환 또는 삼환 고리 시스템 내의 모든 고리는 3개 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 아릴 기의 비제한적인 예는 페닐(C_6) 및 나프틸(C_{10}) 고리를 포함한다.
- [0237] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 사용되거나 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용될 때, 총 5개 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 단환 또는 스피로환, 융합되거나 가교된 이환 또는 삼환 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하며, 이환 또는 삼환 고리 시스템 내의 모든 고리는 3개 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 이환 헤테로아릴은 단환 고리의 다음의 조합을 포함한다: 또 다른 단환 헤테로아릴에 융합된 단환 헤테로아릴; 및 페닐에 융합된 단환 헤테로아릴. 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 하나의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 5개의 고리 구성원을 갖는 단환 고리 시스템이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 6개의 고리 구성원을 갖는 단환 고리 시스템이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 3원 내지 12원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 3원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 3원 내지 8원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 내지 8원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 단환 헤테로아릴의 비제한적인 예는 피리디닐, 피리미디닐, 티오펜, 티아졸릴, 이소옥사졸릴 등이다.
- [0238] 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 하나 이상의 옥소기(예를 들어 $C=O$ 기, $S=O$ 기, 또는 SO_2 기)로 치환된 고리 원자를 포함한다. 예시적으로, 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 기이다.
- [0239] 아민 기와 같이 질소 함유기에 유용한 보호기의 비제한적인 예는, 예를 들어, t-부틸 카르바메이트(Boc), 벤질(Bn), 테트라하이드로피라닐(THP), 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 벤질 카르바메이트(Cbz), 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 트리페닐메틸아민, 벤질리텐아민, 및 p-톨루엔설포아미드를 포함한다. 이러한 아민 보호기를 추가하는 방법(일반적으로 "보호"로서 지칭되는 프로세스) 및 제거하는 방법(일반적으로 "탈보호"로서 지칭되는 프로세스)은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 P. J. Kocienski의 문헌[Protecting Groups, Thieme, 1994] 및 Greene와 Wuts의 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999) 및 4th Edition (John Wiley & Sons, New Jersey, 2014)]에서 확인할 수 있다.
- [0240] 본 개시에서 사용될 수 있는 적절한 용매의 비제한적인 예는 물, 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 디클로로메탄 또는 "염화메틸렌"(CH_2Cl_2), 톨루엔, 아세트니트릴(MeCN), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설펝사이드(DMSO), 아세트산메틸(MeOAc), 아세트산에틸(EtOAc), 헵탄, 이소프로필 아세테이트(IPAc), t-부틸 아세테이트(t-BuOAc), 이소프로필 알코올(IPA), 테트라하이드로퓨란(THF), 2-메틸 테트라하이드로퓨란(2-Me THF), 메틸 에틸 케톤(MEK), t-부탄올, 디에틸 에테르(Et_2O), 메틸-t-부틸 에테르(MTBE), 1,4-디옥산, 및 N-메틸 피롤리돈(NMP)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0241] 본 개시에서 사용될 수 있는 적절한 염기의 비제한적인 예는 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU), 칼륨 터트-부톡사이드(KOtBu), 탄산칼륨(K_2CO_3), N-메틸포몰린(NMM), 트리에틸아민(Et_3N ; TEA), 디이소프로필-에틸아민(i-Pr₂EtN; DIPEA), 피리딘, 수산화칼륨(KOH), 수산화나트륨(NaOH), 수산화리튬(LiOH), 및 메톡시드나트륨(NaOMe; NaOCH₃)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0242] 본 개시는 본 발명의 화합물의 소정의 실질적으로 결정질인 고형분 형태를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어

"결정질 형태(crystalline form)" 및 "형태(Form)"는 결정 격자 내에 특정 분자 충전 배열을 갖는 결정 구조 (또는 다형체)를 상호 교환적으로 지칭한다. 결정질 형태들은, 예를 들어, X-선 분말 회절(XRPD), 단결정 X-선 회절, 고상 핵 자기 공명(SSNMR), 시차주사 열량측정(DSC), 적외선 방사(IR), 및/또는 열중량 분석(TGA)을 포함 하는 하나 이상의 특성분석 기술에 의해 식별되고 서로 구별될 수 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화합물 [Y]의 결정질 형태 [X]"는, 예를 들어, X-선 분말 회절(XRPD), 단결정 X-선 회절, SSNMR, 시차주 사 열량측정(DSC), 적외선 방사(IR), 및/또는 열중량 분석(TGA)을 포함하는 하나 이상의 특성분석 기술에 의해 화합물 [Y]의 다른 결정질 형태로부터 식별되고 구별될 수 있는 고유한 결정질 형태를 지칭한다. 일부 구현예에 서, 화합물 [Y]의 신규한 결정질 형태 [X]는 하나 이상의 특정된 2θ 값($^{\circ} 2\theta$)에서 하나 이상의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0243] 본원에서 사용되는 용어 "SSNMR"은 고상 핵 자기 공명의 분석적 특성분석 방법을 지칭한다. 샘플에 존재하는 임 의의 자기 활성 동위원소에 대한 SSNMR 스펙트럼은 주변 조건에서 또는 비-주변 조건에서(예: 275 K에서) 기록 될 수 있다. 저분자 활성 약학적 성분을 위한 활성 동위원소의 일반적인 예는 ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br , 및 ^{195}Pt 를 포함한다.

[0244] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "XRPD"는 X-선 분말 회절의 분석적 특성분석 방법을 지칭한다. XRPD 패턴은 투과 또는 반사 기하학적 구조에 있어서의 주변 조건 하에 회절계를 사용하여 기록될 수 있다.

[0245] 본원에서 사용되는 용어 "X-선 분말 회절도", "X-선 분말 회절 패턴", 및 "XRPD 패턴"은 세포 좌표 상의 신호 강도에 대한 (가로 좌표 상의) 신호 위치를 도표화하는, 실험적으로 획득한 패턴을 상호 교환적으로 지칭한다. 비정질 물질의 경우, X-선 분말 회절도는 하나 이상의 넓은 신호를 포함할 수 있고; 결정질 물질의 경우, X-선 분말 회절도는 하나 이상의 신호를 포함할 수 있고, 이들 신호 각각은 ...도 2θ ($^{\circ} 2\theta$)에서 측정했을 때의 이 들의 각도 값에 의해 식별되며, "...도 2θ 에서의 신호", "...의 [a] 2θ 값(들)에서의 신호" 및/또는 "...로부터 선택된 적어도 ... 2θ 값(들)에서의 신호"로서 표현될 수 있다.

[0246] 본원에서 사용되는 "신호(signal)" 또는 "피크(peak)"는 계수(count)로서 측정된 강도가 국지적 최대인, XRPD 패턴 또는 SSNMR 스펙트럼에서의 한 지점을 지칭한다. 당업자는, XRPD 패턴 내의 하나 이상의 신호(또는 피크) 가 중첩될 수 있고, 예를 들어 육안으로는 명백하지 않을 수 있음을 인식할 것이다. 실제로, 당업자는 당업계에 서 인식된 일부 방법이 리트벨트 정제(Rietveld refinement)와 같은 패턴으로 신호가 존재하는지 여부를 결정할 수 있고 이에 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0247] 본원에서 사용되는, "...도 $2-\theta$ 에서의 신호", "...의 [a] $2-\theta$ 값[]에서의 신호", 및/또는 "...로부터 선택된 적어도 ... $2-\theta$ 값(들)에서의 신호"는 X-선 분말 회절 실험($^{\circ} 2\theta$)에서 측정하고 관찰했을 때의 X-선 반사 위치 를 지칭한다.

[0248] 각도 값의 반복성은 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 의 범위 내에 있다. 즉, 각도 값은 인용된 각도 값 + $0.2^{\circ} 2\theta$, 각도 값 - $0.2^{\circ} 2\theta$, 또는 이들 2개의 단부 지점(각도 값 + $0.2^{\circ} 2\theta$ 및 각도 값 - $0.2^{\circ} 2\theta$) 사이의 임의의 값일 수 있다.

[0249] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "신호 강도(signal intensities)" 및 "피크 강도(peak intensities)"는 주 어진 X-선 분말 회절도 내의 상대 신호 강도를 상호 교환적으로 지칭한다. 상대 신호 또는 피크 강도에 영향을 미칠 수 있는 인자는 샘플 두께 및 바람직한 배향(예를 들어, 결정질 입자는 무작위로 분포되지 않음)을 포함한 다.

[0250] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "... 2θ 값에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도" 및 "... 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도"는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되며, X-선 분말 회절 실험에서 측정하 고 관찰했을 때의 X-선 반사 위치($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 지칭한다.

[0251] 본원에서 사용되는, X-선 분말 회절도는 2개의 회절도에서 신호의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사도"를 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 XRPD 회절도에서의 강도 및/또는 신호 위치에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 XRPD 회절도에서의 신호 위치(본원에서 ...도 2θ ($^{\circ} 2\theta$)로 지칭됨)는, 보고된 값 $\pm 0.2^{\circ}$ (당업계에서 인지된 편차) 2θ 를 일반적으로 의미한다는 것을 이해할 것이다.

[0252] 본원에서 사용되는, SSNMR 스펙트럼은 2개의 스펙트럼에서 신호의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사도"를 결정함에

있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 SSNMR 스펙트럼에서의 강도 및/또는 신호 위치에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 본원에서 지칭된 SSNMR 스펙트럼에서의 신호 위치(ppm 단위)는, 보고된 값 ± 0.2 ppm(당업계에서 인지된 편차)을 일반적으로 의미한다는 것을 이해할 것이다.

[0253] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "DSC"는 시차주사 열량측정의 분석 방법을 지칭한다. DSC 곡선은 2개의 곡선에서 특성의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사성"을 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 DSC 곡선에서의 강도 및/또는 피크(예: 흡열 또는 발열)에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다.

[0254] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "TGA"는 열중량 분석(Thermo Gravimetric Analysis 또는 thermogravimetric Analysis)의 분석 방법을 지칭한다. TGA 온도변화도는 2개의 온도변화도에서 특성의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사성"을 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 TGA 온도변화도에서의 강도 및/또는 피크(예: 분해 피크)에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다.

[0255] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 결정질"은 비정질 분자가 별로 없거나 전혀 없는 고형분 물질을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 결정질 재료는 15% 미만의 비정질 분자(예를 들어, 10% 미만의 비정질 분자, 5% 미만의 비정질 분자, 또는 2% 미만의 비정질 분자)를 갖는다. 또한, 용어 "실질적으로 결정질"은 100% 결정질 형태인 물질을 지칭하는 설명자 "결정질"을 포함한다는 것에도 주목한다.

[0256] 본원에서 사용되는 바와 같이, 결정질 형태는, 정량적 XRPD와 같은 당업계의 방법에 의해 결정했을 때, 결정질 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 90% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 일부 구현예에서, 고형분 형태는, 고형분 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 95% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 일부 구현예에서, 고형분 형태는, 고형분 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 99% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다.

[0257] 본 개시는 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화합물의 염은 산과 화합물의 염기성기(예: 아미노 작용기), 또는 염기와 화합물의 산성기(예: 카르복실 작용기) 사이에서 형성된다.

[0258] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 다른 포유동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 구성요소를 지칭하며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응한다. "약학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 수용자에게 투여 시, 본 개시의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비독성 염을 의미한다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, S. M. Berge 등의 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 기술되어 있는 것들이다.

[0259] 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위해 일반적으로 사용되는 산은 이황화 수소(hydrogen bisulfide), 염산(hydrochloric acid), 하이드로브롬산(hydrobromic acid), 하이드로요오드산(hydroiodic acid), 황산(sulfuric acid), 및 인산(phosphoric acid)과 같은 무기산을 비롯하여, 파라-톨루엔설폰산(para-toluenesulfonic acid), 살리실산(salicylic acid), 타르타르산(tartaric acid), 바이타르타르산(bitartaric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 말레산(maleic acid), 베실산(besylic acid), 푸마르산(fumaric acid), 글루콘산(gluconic acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 포름산(포름산), 글루탐산(glutamic acid), 메탄설폰산(methanesulfonic acid), 에탄설폰산(ethanesulfonic acid), 벤젠설폰산(benzenesulfonic acid), 젖산(lactic acid), 옥살산(oxalic acid), 파라-브로모페닐설폰산(para-브로모페닐설폰산), 탄산(carbonic acid), 숙신산(succinic acid), 구연산(citric acid), 벤조산(benzoic acid), 및 아세트산(acetic acid)과 같은 유기산뿐만 아니라 관련된 무기 및 유기산도 포함한다. 따라서, 이러한 약학적으로 허용 가능한 염은 황산염, 파이로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 모노수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 파이로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피온산염, 데칸산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 포름산염, 이소부티르산염, 카프르산염, 헵탄산염, 프로피올산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수페르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1, 6-디오에이트, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 디니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈산염, 테레프탈산염, 설펜산염, 크실렌 설펜산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 구연산염, 젖산염, β -하이드록시부티르산염, 글리콜산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염, 프로판설폰산염, 나프탈렌-1-설폰산염, 나프탈렌-2-설폰산염, 만델산염, 및 기타 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 염산 및 브롬화수소산과 같은 무기산으로 형성된 것들, 및 말레산과 같은 유기산으로 형성된 것들을 포함한다.

- [0260] 적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 개시는 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 기의 사차화를 고려한다. 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염의 적절한 비제한적인 예는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 비제한적인 예는 암모늄, 사차 암모늄, 및 할로겐화물, 수산화물, 카복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설포산염, 및 아릴 설포산염과 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 적절한 비제한적인 예는 베실산염 및 글루코사민 염을 포함한다.
- [0261] 용어 "환자(patient)" 및 "대상체(subject)"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 인간을 포함하는 동물을 지칭한다.
- [0262] 용어 "유효 투여량(effective dose)" 및 "유효량(effective amount)"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 화합물이 투여될 때 원하는 효과(예: FSGS 및/또는 NDKD의 증상을 개선하는 것, FSGS 및 NDKD의 중증도 또는 FSGS 및/또는 NDKD의 증상을 완화시키는 것, 및/또는 FSGS 및/또는 NDKD 또는 FSGS 및/또는 NDKD의 증상의 진행을 감소시키는 것)를 생성하는 양을 지칭한다. 유효 투여량의 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라지게 되며, 당업자가 공지된 기술을 사용해 확인할 수 있을 것이다(예를 들어, Lloyd의 문헌[(1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding] 참조).
- [0263] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료" 및 이의 동의어는 질환 진행을 둔화시키거나 중단시키는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료" 및 이의 유사어는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 완전 관해 또는 부분 관해, 신부전(예: ESRD)의 위험 저하, 및 질환 관련 합병증(예: 부종, 감염에 대한 민감성, 또는 혈전-색전성 증상)의 저하. 이들 증상 중 어느 하나의 중증도에 있어서의 개선 또는 이를 완화시키는 것은 당업계에 공지되어 있거나 후속하여 개발되는 방법 및 기술에 따라 용이하게 평가될 수 있다.
- [0264] 용어 "약" 및 "대략"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 투여량, 양, 또는 중량%와 관련하여 사용될 때, 명시된 투여량, 양, 또는 중량%의 값, 또는 명시된 투여량, 양, 또는 중량%로부터 수득되는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자가 인식하는 투여량, 양, 또는 중량%의 범위를 포함한다. 용어 "약" 및 "대략"은 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 지칭할 수 있으며, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방법에 따라 부분적으로 달라진다. 일부 구현예에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 이내를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 수치 값 바로 앞에 나타나는 기호 "~"는 용어 "약" 및 "대략"과 동일한 의미를 갖는다.
- [0265] 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 FSGS의 치료를 위해 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물은 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어

도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 3회 투여된다.

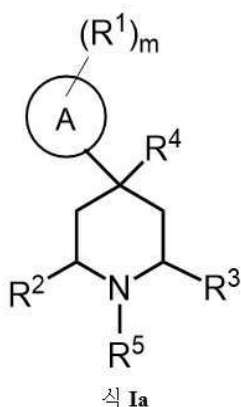
[0266] 일부 구현예에서, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 2 mg 내지 1500 mg 또는 5 mg 내지 1000 mg이 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 2 mg 내지 1500 mg 또는 5 mg 내지 1000 mg이 매일 1회, 매일 2회, 또는 매일 3회 투여된다.

[0267] 당업자는, 화합물의 양이 개시될 때, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 관련된 양이 화합물의 유리 염기의 농도와 동등한 양이라는 것을 인식할 것이다. 본원에 개시된 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 및 중수소화된 유도체의 양은 기준 화합물의 유리 염기 형태를 기준으로 한다. 예를 들어, "식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 1000 mg"은 식 I의 화합물 1000 mg, 및 식 I의 화합물 1000 mg과 동등한 식 I의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도를 포함한다.

[0268] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "주변 조건(ambient condition)"은 실온, 개방 대기 조건, 및 조절되지 않은 습도 조건을 의미한다.

[0269] 화합물 및 조성물

[0270] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나는 다음 구조식으로 표시되는 화합물:

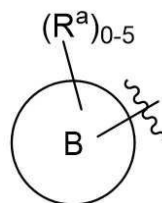


[0271] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0273] **고리 A**는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0274] **R¹**은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, -C(=O)N(R^C)₂, 및 -SO₂R^C 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0275] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0276] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;
- [0277] R^1 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, 및 C_1-C_4 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0278] R^1 의 C_1-C_6 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0279] R^1 의 C_3-C_6 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및
- [0280] $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0281] R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;
- [0282] 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,
- [0283] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



- [0284] R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_2-C_6 알킬, 및 로부터 선택되고, 여기서:
- [0285] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0286] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0287] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노,
- [0288] C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_lO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0289] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$,

$-\text{NR}^{\text{h}}\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{k}}$, $-\text{OR}^{\text{k}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{k}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{k}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{k}}$,

[0290] $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$, (1 내지 3개의 R^{m} 기로 임의 치환된) $-\text{O}(\text{C}_6 \text{ 아틸})$, 및 (1 내지 3개의 R^{m} 기로 임의 치환된) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0291] R^{a} 의 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아틸, 및 5원 내지 10원 헤테로아틸은 할로젠, 시아노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $-\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$, 및 $-\text{OR}^{\text{k}}$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

[0292] R^{h} , R^{i} , 및 R^{j} 는 각각의 경우에 수소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아틸, 및 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0293] R^{h} , R^{i} , 및 R^{j} 중 어느 하나의 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-\text{OH}$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0294] R^{k} 는 각각의 경우에 수소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및

[0295] $\text{C}_3\text{-C}_6$ 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

[0296] R^{k} 의 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-\text{OH}$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0297] R^{m} 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{k}}$, 및 $-\text{OR}^{\text{k}}$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0298] R^{m} 의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬은 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$, 및 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0299] R^{3} 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아틸, 및 5원 내지 10원 헤테로아틸 기로부터 선택되고, 여기서:

[0300] R^{3} 의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬은 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0301] R^{3} 의 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아틸, 및 5원 내지 10원 헤테로아틸은 할로젠, 시아노, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, ($-\text{OH}$ 로 임의 치환된) $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$, ($-\text{OH}$ 또는 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$ 로 임의 치환된) $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알콕시})$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0302] R^{4} 는 할로젠, 시아노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{o}}$, $-\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{o}}$, $-\text{NR}^{\text{o}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{p}}$, $-\text{NR}^{\text{n}}\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{p}}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{p}}$, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{p}}$, $-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{o}}$, $-\text{OS}(=\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{o}}$, 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{p}}$ 기로부터 선택되고, 여기서:

[0303] R^{n} 및 R^{o} 는 각각의 경우에 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0304] R^{p} 는 각각의 경우에 수소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0305] R^{5} 는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로부터 선택되고;

[0306] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

[0307] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0308] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

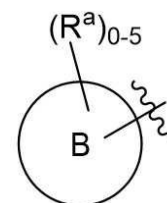
[0309] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수이다.

[0310] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^4 는 -OH이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0311] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, m 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 본 개시의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, m 은 0이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, m 은 1이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0312] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 A**는 페닐, 티오페닐, 또는 피리디닐이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 A**는 페닐이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 A**는 티오페닐이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 A**는 피리디닐이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

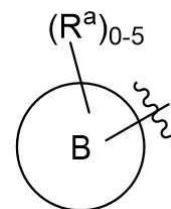
[0313] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의



호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^2 는 C_1 - C_4 알킬 및
로부터 선택되고, 여기서:

[0314] R^2 의 C_1 - C_4 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 알킬), -N(C_1 - C_4 알킬)₂, C_1 - C_2 알콕시, C_3 - C_6 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

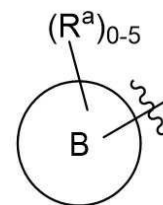
[0315] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의



호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^2 는 C_1-C_2 알킬 및 기로부터 선택되고, 여기서:

[0316] R^2 의 C_1-C_2 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 5원 내지 6원 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0317] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의



호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^2 는 $-CH_3$ 및 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

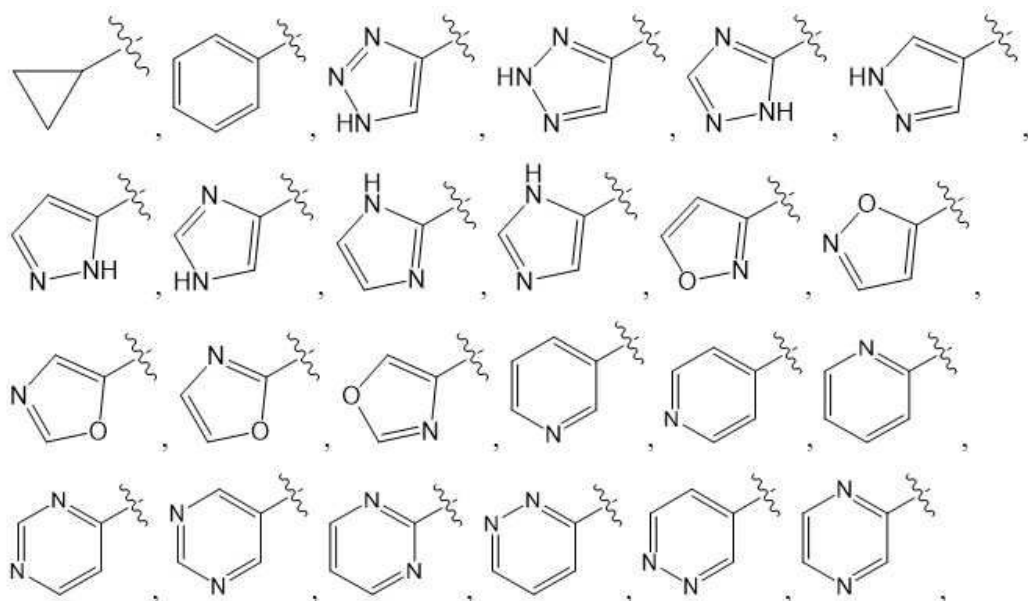
[0318] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^2 는 $-CH_3$, $-CH_2OH$, 및 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0319] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 9원 헤테로아릴 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

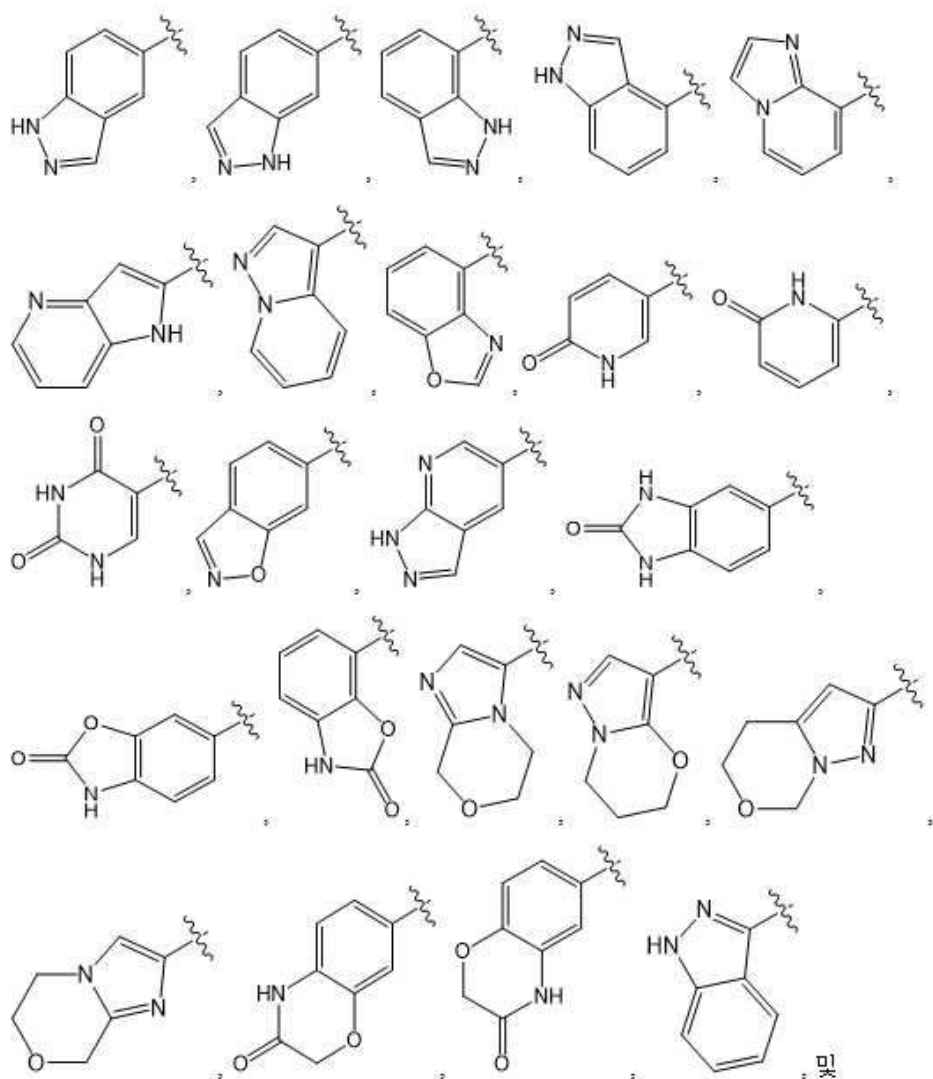
[0320] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, N 및 0로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 N 및 0로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 9원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0321] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로시클릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로시클릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 9원 헤테로시클릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 10원 헤테로시클릴, 페닐, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴, 및 N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 9원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

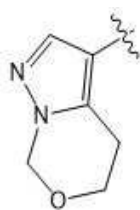
[0322] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의



[0326]



[0327]

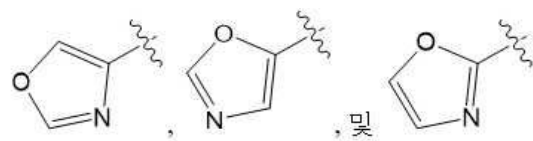
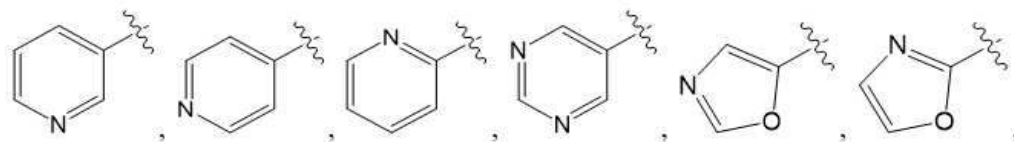
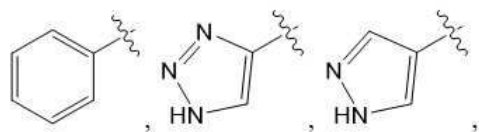


[0328]

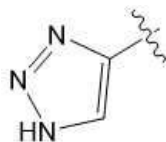
로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현에 중 어느 하나

에서 정의된 것과 같다.

[0329] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^2 는 $-CH_3$ 및 **고리 B**로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 각각 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된



[0330]로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.



[0331] 일부 구현예에서, **고리 B**는 1개의 R^a 기로 임의 치환된 이다.

[0332] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 C_1-C_4 알킬,

[0333] $-C(=O)O(C_1-C_2$ 알킬), C_3-C_6 시클로알킬, 및 5원 내지 10원 헤테로시클릴 기로부터 선택되고, 여기서:

[0334] R^3 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0335] R^3 의 C_3-C_6 시클로알킬 및 5원 내지 10원 헤테로시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, C_1-C_2 알킬, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0336] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0337] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 C_1-C_2 알킬,

[0338] $-C(=O)O(C_1-C_2$ 알킬), 시클로프로필, 시클로부틸, 및 5원 내지 6원 헤테로시클릴 기로부터 선택되고, 여기서:

[0339] R^3 의 C_1-C_2 알킬은 F, Cl, Br, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0340] R^3 의 시클로프로필, 시클로부틸, 및 5원 내지 6원 헤테로시클릴은 F, Cl, Br, 시아노, $-OH$,

[0341] C_1-C_2 알킬, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0342] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

- [0344] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$,
- [0345] $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 시클로프로필, 디플루오로시클로프로필, 및
- [0346] 테트라하이드로-2H-피라닐로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0347] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 $-CH_3$ 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0348] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, 식 중 R^1 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 시아노, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 $-SO_2(R^c)$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0349] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0350] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0351] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0352] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;
- [0353] 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 함쳐져
- [0354] 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,
- [0355] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0356] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0357] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 시아노, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0358] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0359] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0360] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0361] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

- [0362] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0363] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 시아노, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0364] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, 및 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0365] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0366] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠, 시아노, -OH, 및 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0367] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0368] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, C_1-C_4 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0369] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0370] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0371] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0372] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0373] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0374] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0375] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0376] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0377] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0378] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, C_1-C_4 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0379] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0380] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0381] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0382] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 호변이성질체,

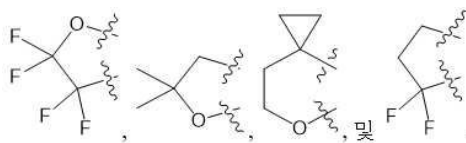
중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0383] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0384] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0385] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0386] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0387] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우 Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, 디플루오로시클로부틸, 및 시클로헥실로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0388] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우 F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, 및 시클로헥실로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 모든 다른 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0389] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우 Cl이며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0390] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 할로젠, -OH, 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0391] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0392] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0393] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, -OH, 및 C_1-C_2 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0394] R^1 의 C_1-C_2 알킬은 F, Cl, 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0395] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0396] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우 F, -OH, $-CH_3$, $-CHF_2$, 및 $-CH_2OH$ 로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0397] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^1 은 각각의 경우 $-SO_2(R^c)$ 로부터 독립적으로 선택되고, R^c 는 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, R^c 는 C_1-C_2 알킬 기로부터 선택된다.

일부 구현예에서, R^c 는 C_1 알킬 기로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^c 는 $-CH_3$ 이다.

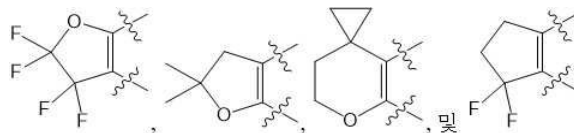
[0398] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 중, 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0399] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, 2개의 R^1 기가 합쳐져



로부터 선택된 기를 형성하고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0400] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, 2



개의 R^1 가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 선택된 기를 형성하고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0401] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시,

[0402] $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 8원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서:

[0403] R^a 의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0404] R^a 의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 8원 헤테로아릴은 할로젠, C_1-C_2 알킬, 및 $-OR^k$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

[0405] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로프로필, 및 시클로부틸로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0406] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0407] R^k 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

[0408] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0409] q 및 r 은 각각 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

- [0410] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0411] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 할로알콕시,
- [0412] $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0413] R^a 의 C_1 - C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, 시클로프로필, 및 시클로부틸로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0414] R^a 의 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-CH_3$, $-OH$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고, 여기서:
- [0415] R^h 및 R^i 는 각각의 경우에 수소, $-CH_3$, 시클로프로필, 및 시클로부틸로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0416] R^h 및 R^i 중 어느 하나의 $-CH_3$ 은 F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0417] R^k 는 각각의 경우에 수소 및
- [0418] $-CH_3$ 으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0419] R^k 의 $-CH_3$ 은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0420] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0421] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^a 는 각각의 경우에 F, Cl, Br, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_2 알콕시, C_1 - C_2 할로알킬, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 헤테로시클릴, 페닐, 및 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0422] R^a 의 C_1 - C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0423] R^a 의 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-CH_3$, $-OH$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고, 여기서:
- [0424] R^h 및 R^i 는 각각의 경우에 수소, $-CH_3$, 및 시클로프로필로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0425] R^h 및 R^i 중 어느 하나의 $-CH_3$ 은 F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0426] R^k 는 각각의 경우에 수소 및
- [0427] $-CH_3$ 으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0428] q 및 r 은 각각 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0429] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.
- [0430] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 **I**, **Ia**, **Ib**, 및 **Ic** 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의

호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^a 는 각각의 경우에 F, 시아노, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH(OH)C₂H₅, -CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -[O(CH₂)₂]₂OCH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂(시클로프로필), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(시클로프로필), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₂CH₂OH,

[0431] -NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, 시클로프로필, 2-메톡시페닐, N-메틸피페라지닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 메틸피라졸릴, 피리디닐, 및 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0432] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^a 는 각각의 경우에 -CH₃ 및 -(CH₂)₂SO₂CH₃으로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

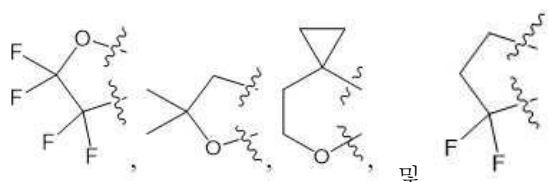
[0433] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^5 는 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0434] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^5 는 수소, 메틸, 및 프로필로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0435] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^5 는 수소이고, R^1 은 각각의 경우 -SO₂(R^c)로부터 독립적으로 선택되고, R^c 는 수소 및 C₁-C₂ 알킬 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, R^c 는 C₁-C₂ 알킬 기로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^c 는 C₁ 알킬 기로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^c 는 -CH₃이다.

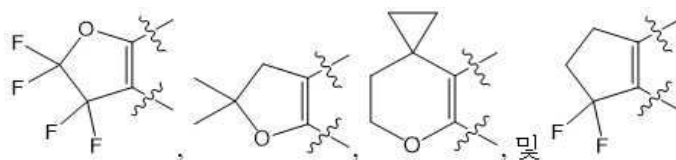
[0436] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^5 는 수소이고, 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 고리 A 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0437] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^5 는 수소이고, 2개의 R^1 기가 합쳐져



로부터 선택된 기를 형성하고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

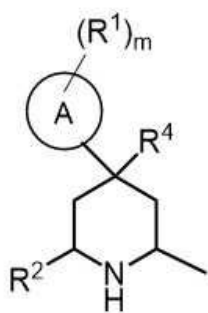
[0438] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(즉, 식 I, Ia, Ib, 및 Ic 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^5 는 수소이고, 2개의 R^1 기가 이들을 연



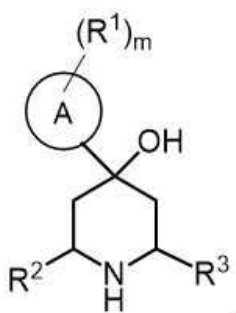
결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 형성하고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0439]

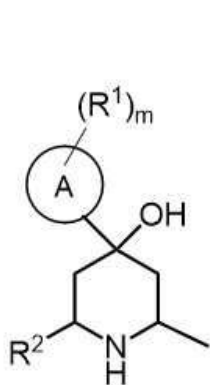
일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조식 중 하나로 표시되는 화합물:



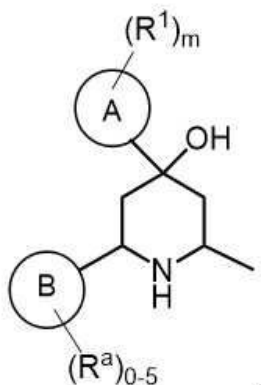
식 Ic-1



식 Ic-2

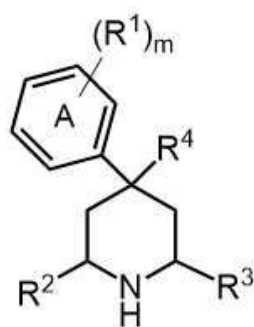


식 Ic-3

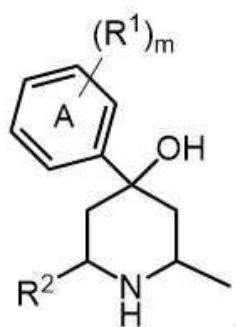


식 Ic-4

[0440]



식 Ic-5



식 Ic-6

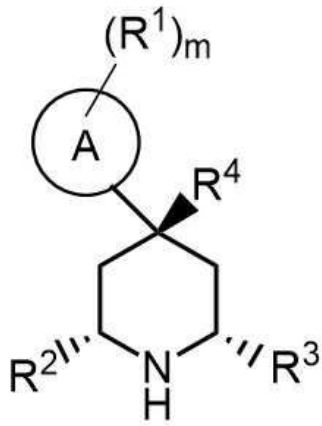
[0441]

[0442]

이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 식 Ic-1 내지 Ic-6의 일부 구현예에서, 화합물 1296 및 화합물 43a는 제외된다.

[0443]

일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나는 다음 식으로 표시되는 화합물:



식 II

[0444]

[0445] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:

[0446] 고리 A는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0447] R¹은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, 및 -C(=O)N(R⁶)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0448] R⁶는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0449] R¹의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

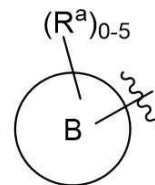
[0450] R¹의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, 및 C₁-C₄ 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0451] R¹의 C₁-C₆ 알콕시는 -OH, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0452] R¹의 C₃-C₆ 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및

[0453] -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0454] R¹의 페닐은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;



[0455] R²는 시아노, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)O(C₁-C₄ 알킬), C₂-C₆ 알킬, 및 로부터 선택되고, 여기서:

[0456] R²의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₃-C₆ 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

- [0457] **고리 B**는 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 **R^a** 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0458] **R^a**는 각각의 경우에 할로젠, 시아노,
- [0459] C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알케닐, C₁-C₆ 할로알콕시, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0460] **R^a**의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 및 C₂-C₆ 알케닐은 (1 내지 3개의 **R^m** 기로 임의 치환된) C₆ 내지 C₁₀ 아릴, (1 내지 3개의 **R^m** 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 **R^m** 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k,
- [0461] -S(=O)_pNR^hRⁱ, (1 내지 3개의 **R^m** 기로 임의 치환된) -O(C₆ 아릴), 및 (1 내지 3개의 **R^m** 기로 임의 치환된) C₃-C₆ 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0462] **R^a**의 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, -NR^hRⁱ, 및 -OR^k 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0463] **R^h**, **Rⁱ**, 및 **R^j**는 각각의 경우에 수소, C₁-C₄ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 및 C₃-C₆ 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0464] **R^h**, **Rⁱ**, 및 **R^j** 중 어느 하나의 C₁-C₄ 알킬은 할로젠, 시아노, 및 -OH 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0465] **R^k**는 각각의 경우에 수소, C₁-C₄ 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
- [0466] C₃-C₆ 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0467] **R^k**의 C₁-C₄ 알킬은 할로젠, 시아노, 및 -OH 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0468] **R^m**은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, -S(=O)_pR^k, 및 -OR^k 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0469] **R^m**의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, 및 -O(C₁-C₄ 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0470] **R³**은 C₁-C₆ 알킬, -C(=O)O(C₁-C₄ 알킬), C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0471] **R³**의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0472] R^3 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬)로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)(C_1-C_4$ 알콕시), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0473] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_n C(=O)NR^m R^o$, $-NR^m R^o$, $-NR^o C(=O)R^p$, $-NR^m S(=O)_p R^p$, $-(CH_2)_n OR^p$, $-S(=O)_p R^p$, $-S(=O)_p NR^m R^o$, $-OS(=O)_p NR^m R^o$, 및 $-(CH_2)_n C(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:

[0474] R^m 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0475] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0476] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

[0477] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0478] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0479] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수이다.

[0480] 일부 구현예에서, 화합물 1296 및 화합물 43a는 식 II로부터 제외된다.

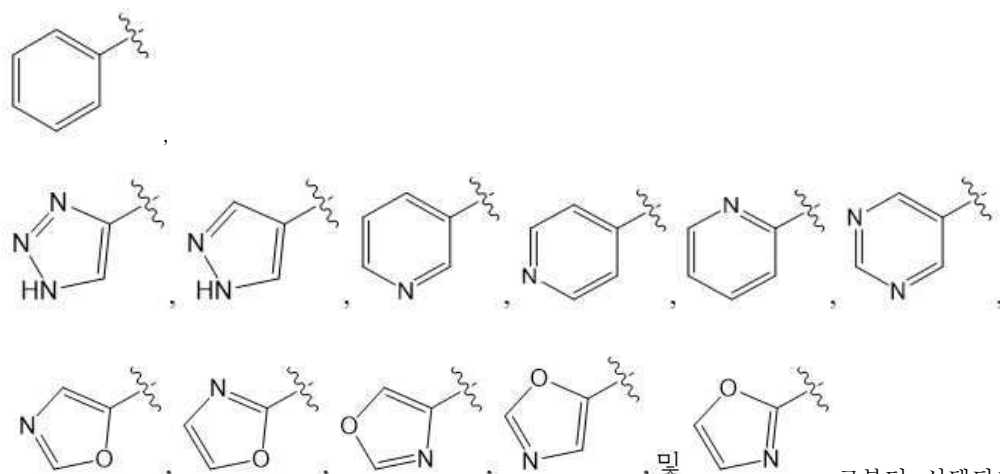
[0481] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^4 는 $-OH$ 이며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0482] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, m 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0483] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 A**는 페닐, 티오펜일, 또는 피리디닐이며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0484] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 C_{1-4} 알킬 기로부터 선택되며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수들은 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0485] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 $-CH_3$ 및 **고리 B**로부터 선택되며, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^2 기로 임의 치환된

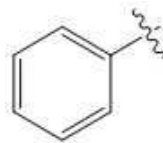


[0487] 로부터 선택되고; 여기서 구체적으로

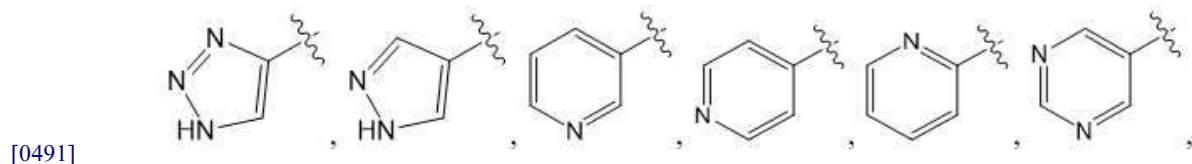
정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현에 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0488] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 $-CH_3$ 이고;

[0489] R^2 는 $-CH_3$ 및 **고리 B**로부터 선택되며, 여기서:



[0490] **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된

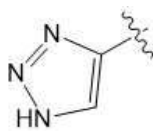


[0491]

[0492] 로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현에 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0493] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, R^3 은 $-CH_3$ 이고;

[0494] R^2 는 $-CH_3$ 및 **고리 B**로부터 선택되며, 여기서:



[0495] **고리 B**는 각각이 1 또는 2개의 R^a 기로 임의 치환된 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현에 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다.

[0496] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중, **고리 A**는 C_6 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴기로부터 선택되고;

[0497] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_3 시클로알킬, 및 $-C(=O)N(R^c)_2$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0498] C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시는 할로젠으로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0499] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_{1-4} 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

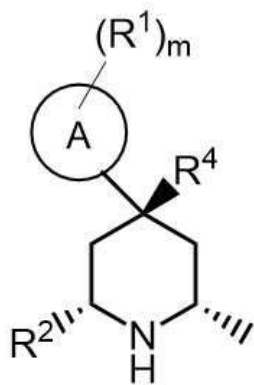
[0500] R^2 는 C_{1-4} 알킬기 및 5-원 헤테로아릴 기로부터 선택되되, 5-원 헤테로아릴 기는 $-S(=O)_2CH_3$ 으로 임의 치환된 1 또는 2개의 C_{1-4} 알킬기로 임의 치환되고;

[0501] R^3 은 C_{1-4} 알킬기로부터 선택되고;

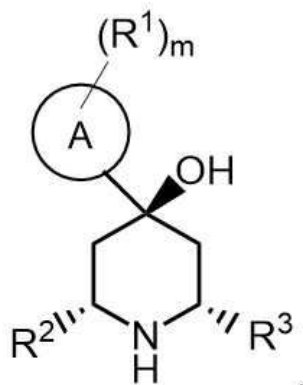
[0502] m 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이다.

[0503] 일부 구현예에서, 식 II의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한

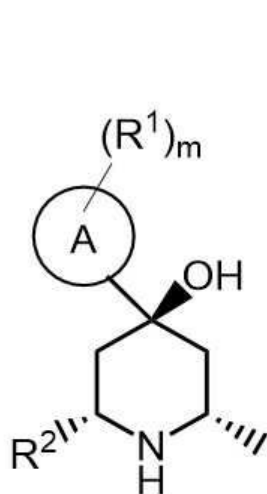
염은 다음 구조식 중 하나로 표시되는 화합물:



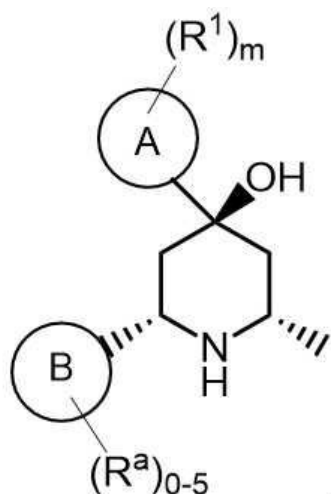
식 II-1



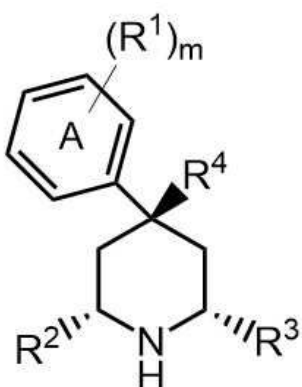
식 II-2



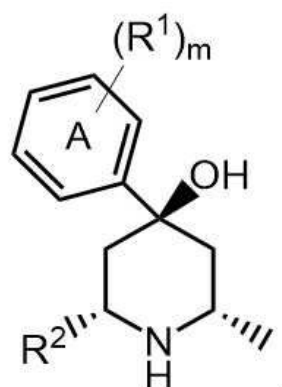
식 II-3



식 II-4



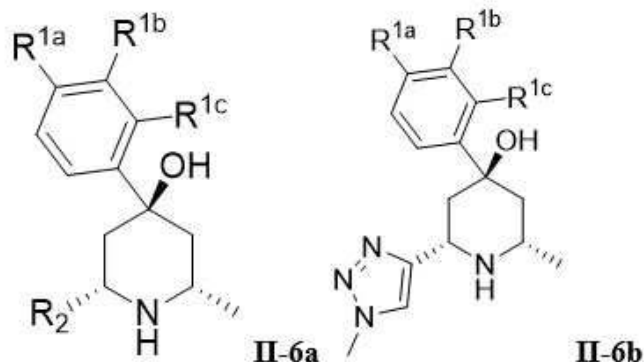
식 II-5



식 II-6

이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 전술한 구현예 중 어느 하나에서 정의된 것과 같다. 식 II-1 내지 II-6의 일부 구현예에서, 화합물 I296 및 화합물 43a는 제외된다.

[0508] 일부 구현예에서, 식 II-6의 화합물은 식 II-6a 및 식 II-6b의 화합물로부터 선택되고:



[0509]

[0510] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 할로젠, H, C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

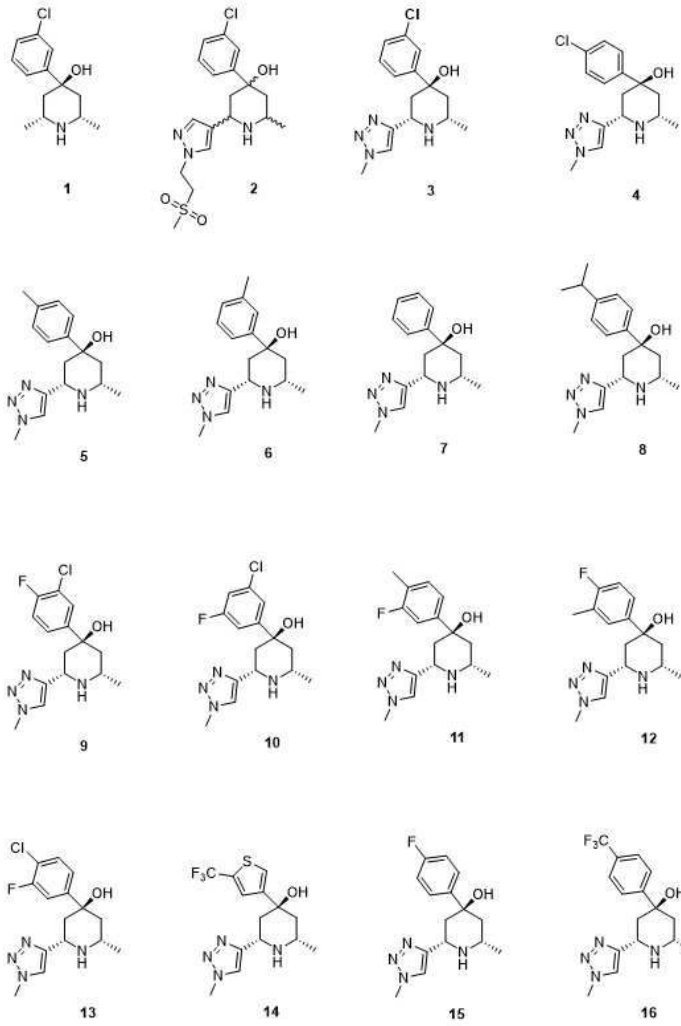
[0511] R^{1c} 는 할로젠, H, CH₃, -OH, 및 CH₃OH로부터 선택되고;

[0512] 식 II-6a 중 R₂는 식 II에서와 같이 정의된다.

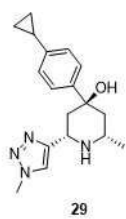
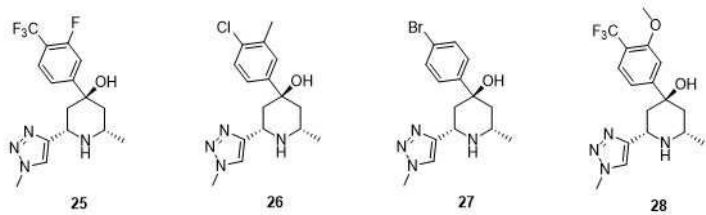
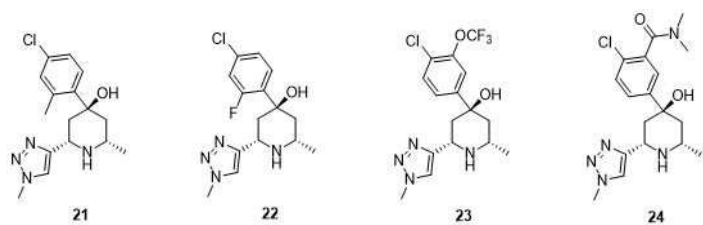
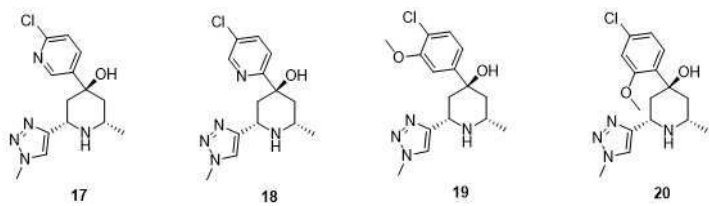
[0513] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나는 표 1에 도시된 화합물 1 내지 29, 표 2에 도시된 화합물 15 내지 1295, 표 3에 도시된 화합물 30 내지 44, 및 표 4에 도시된 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 표 1 내지 4 중 어느 하나에 도시된 화합물에서의 물결선(즉, ~~~)은 2개의 원자 사이의 결합을 나타내며, 라세미 혼합물, 시스/트랜스 이성질체, 또는 (E)/(Z) 이성질체와 같은 분자의 집합에 대한 혼합 입체화학의 위치를 나타낸다. 유사하게, 표

2에 도시된 화합물에서 키랄 중심(예를 들어, $\begin{matrix} R^X & R^Y \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & C \\ & \diagup \quad \diagdown \\ R^Z & \end{matrix}$ 및 $\begin{matrix} R^W & R^X & R^Y \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & C \\ & \diagup \quad \diagdown \\ R^Z & \end{matrix}$, 여기서 R^W, R^X, R^Y, 및 R^Z는 상이함)으로부터 나오는 직선(즉, /)은 분자의 집합에 대한 혼합된 입체화학의 위치를 나타낸다.

[표 1] 화합물 1 내지 29

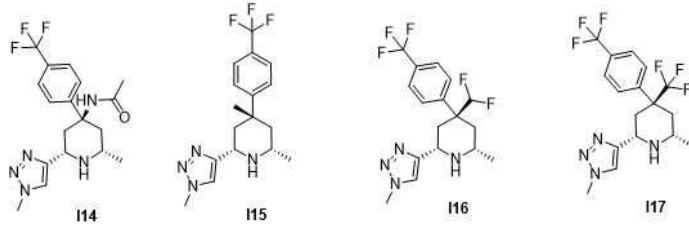
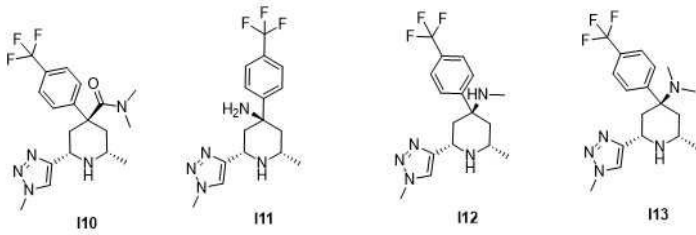
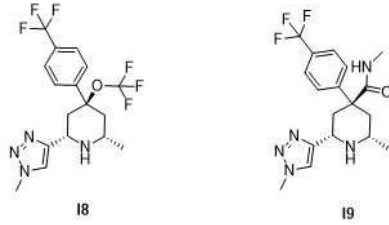
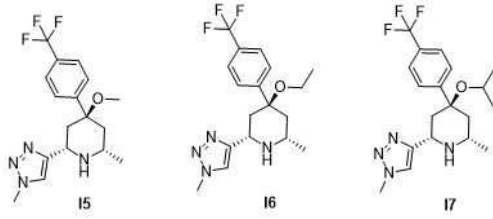


[0514]

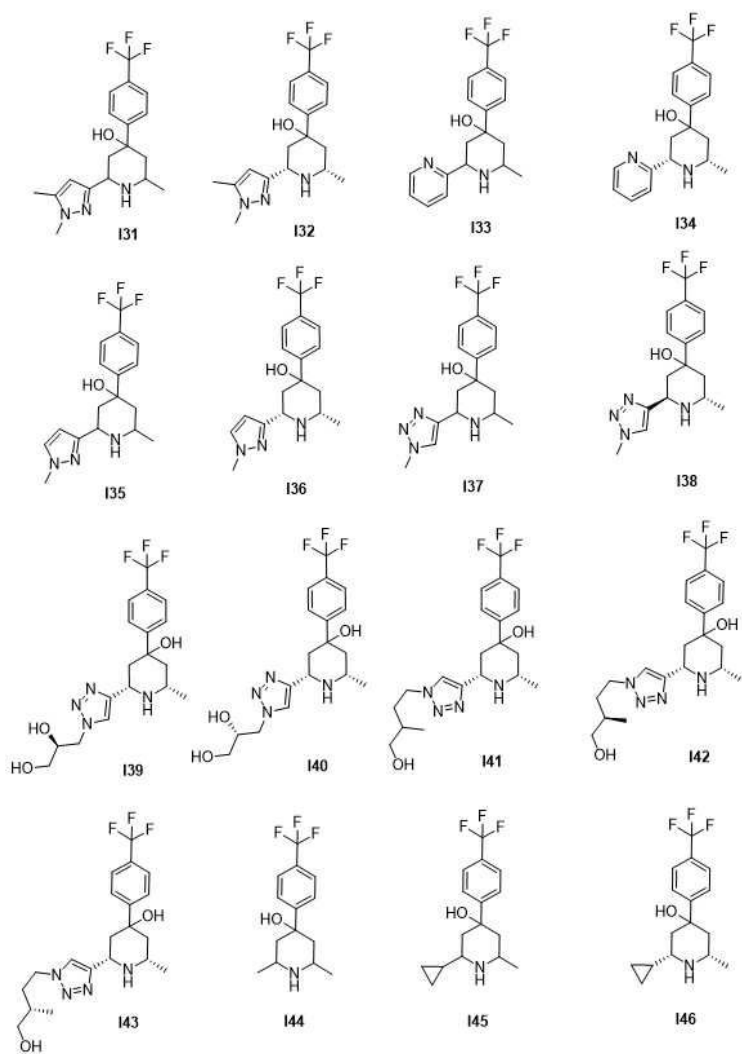


[0515]

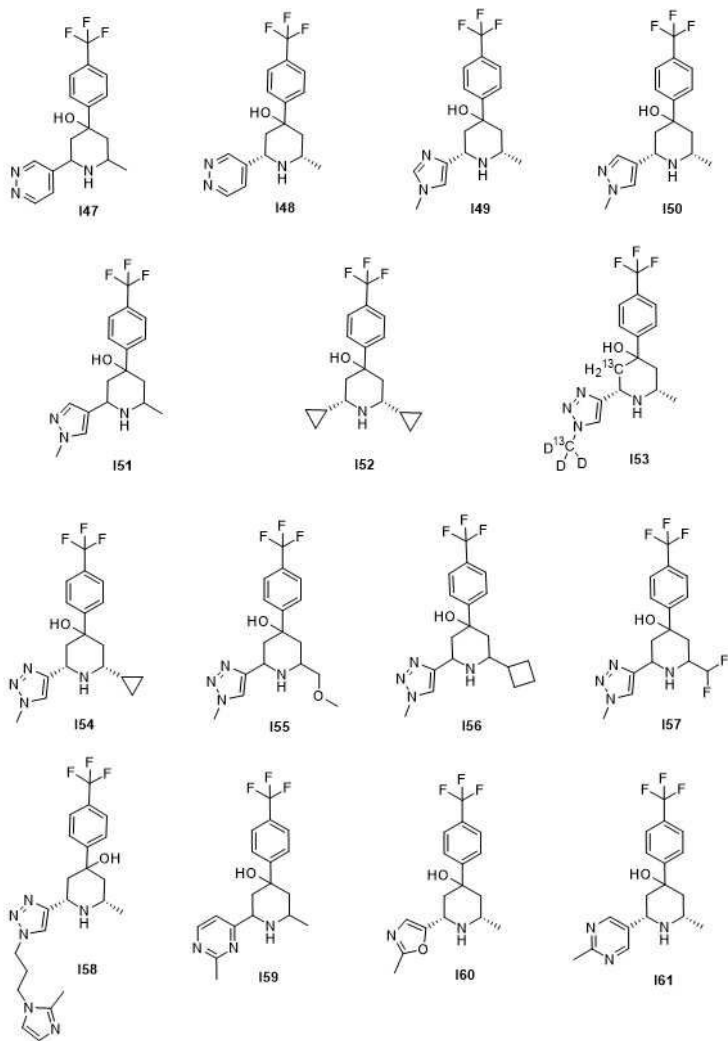
[표 2] 화합물 15 내지 1295



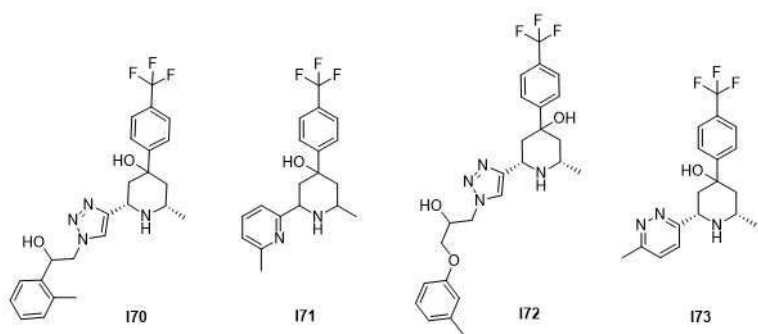
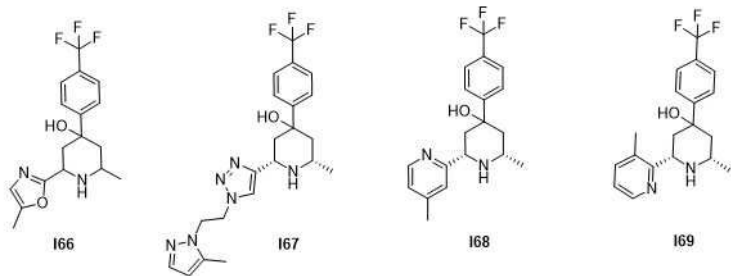
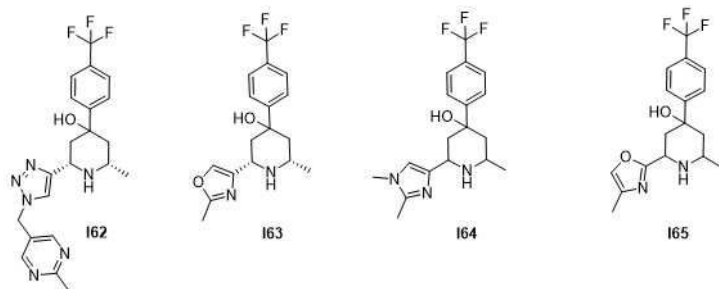
[0516]



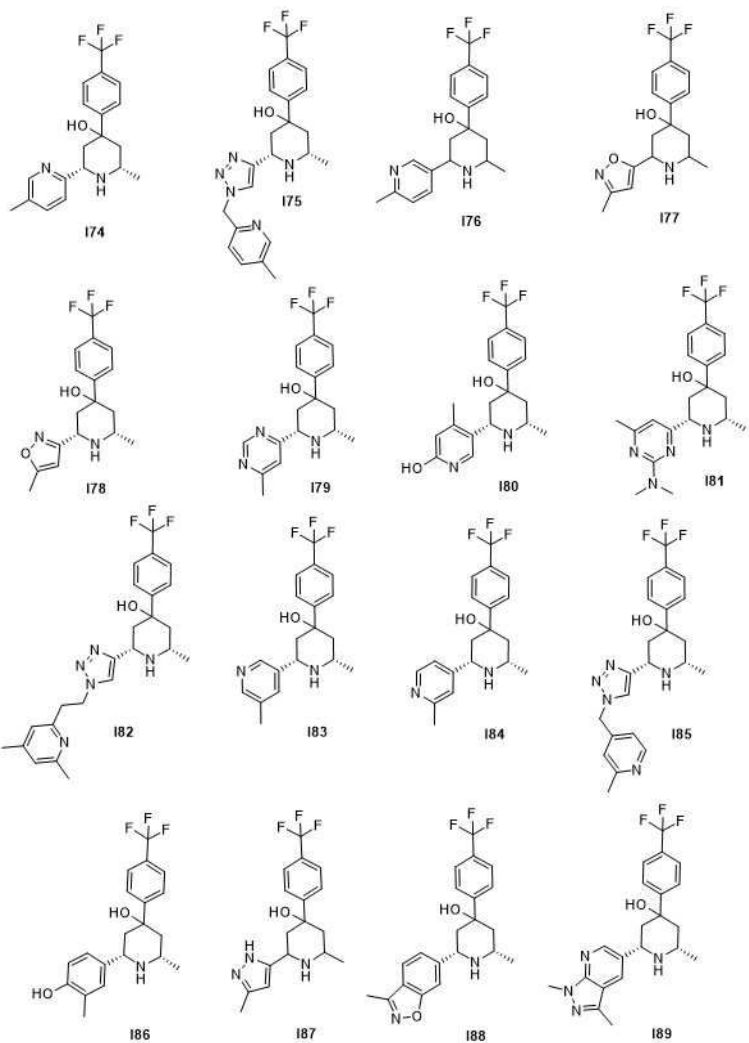
[0518]



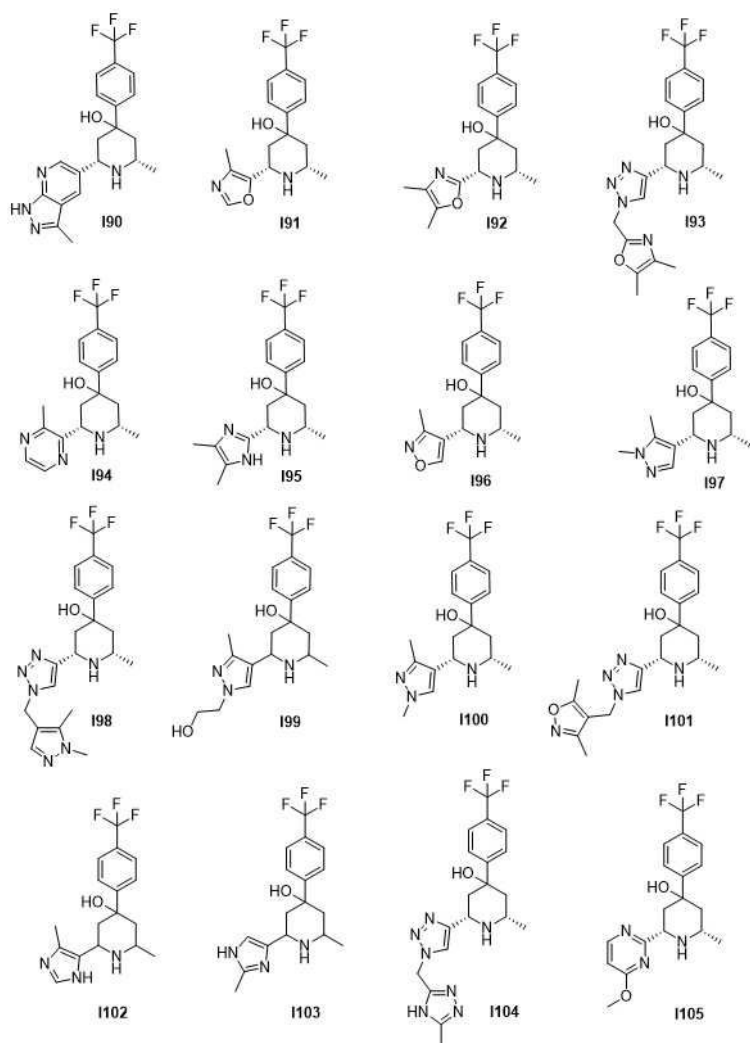
[0519]



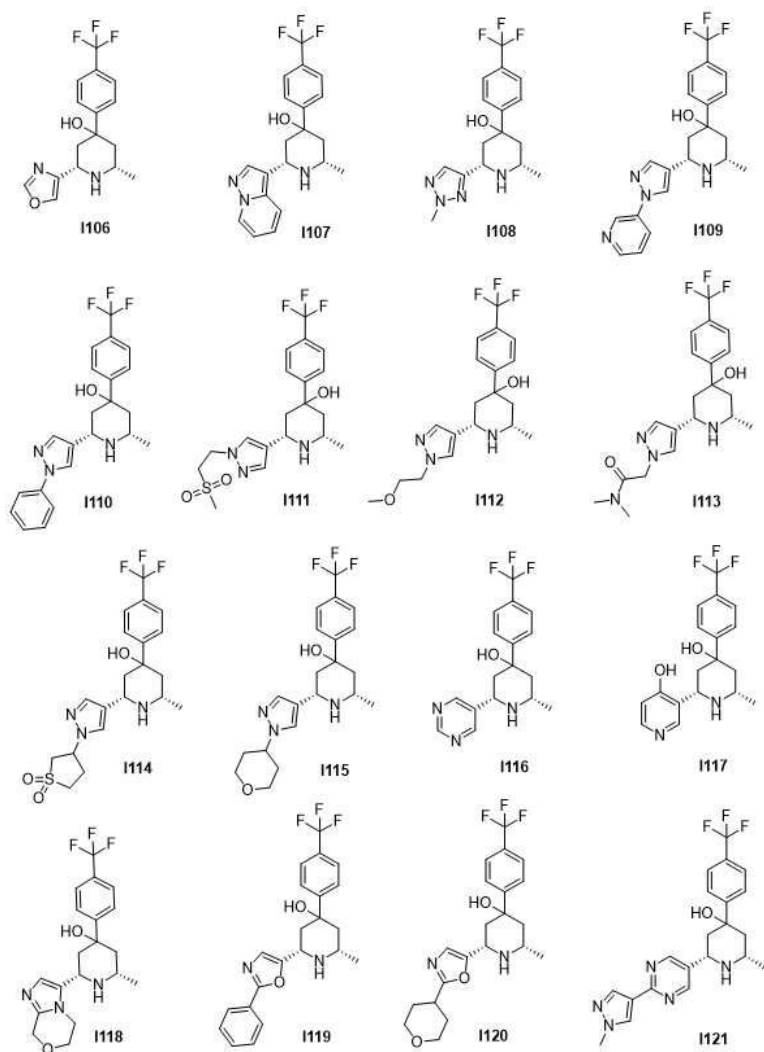
[0520]



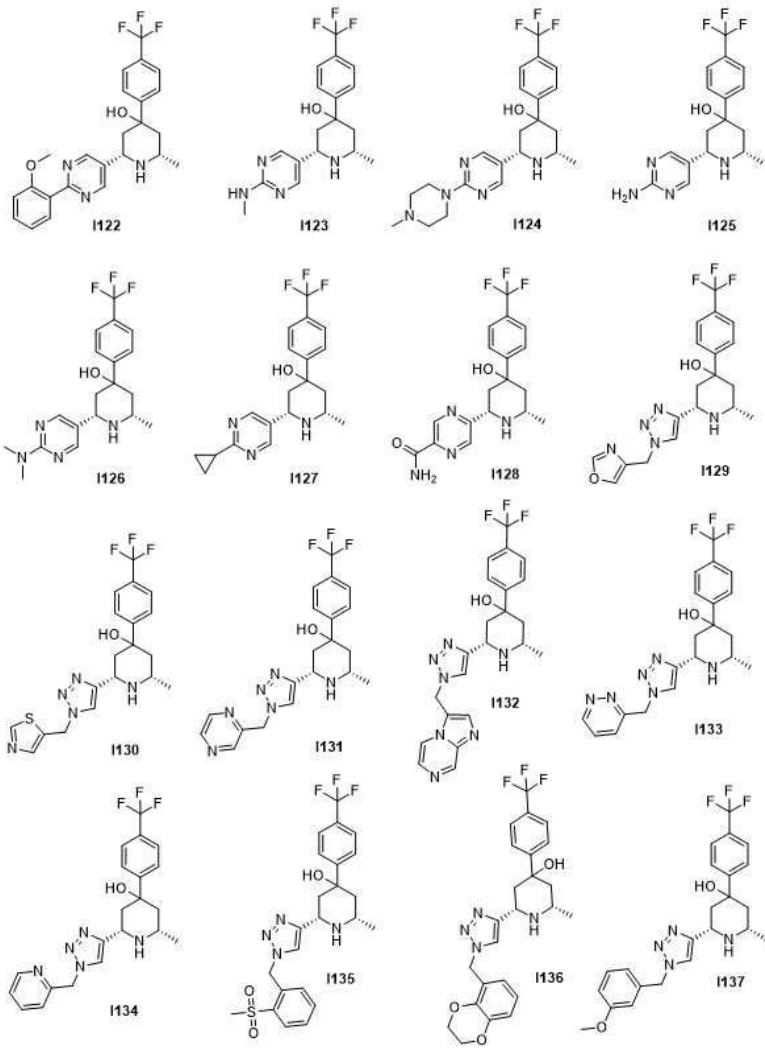
[0521]



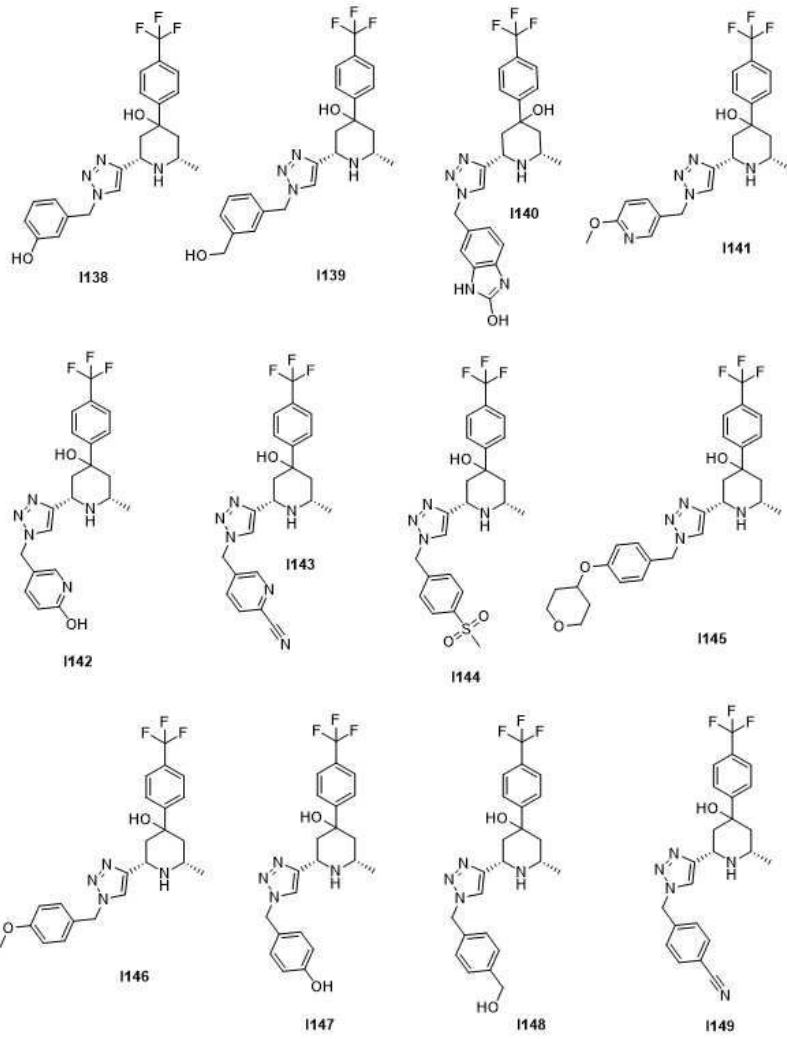
[0522]



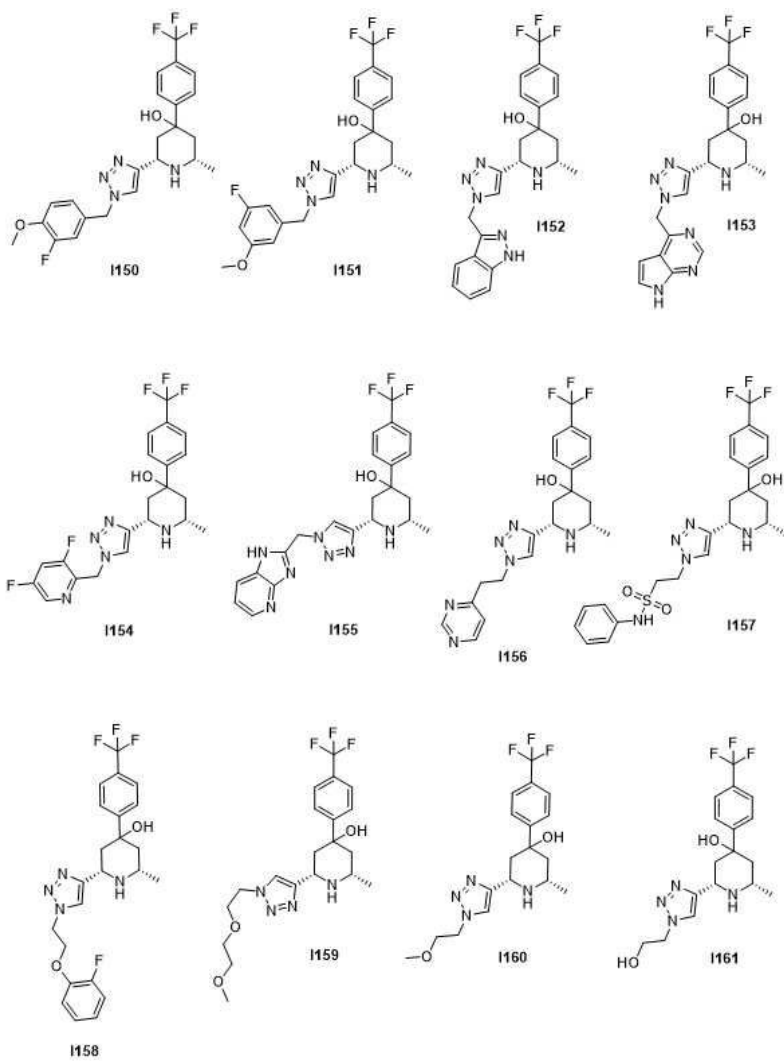
[0523]



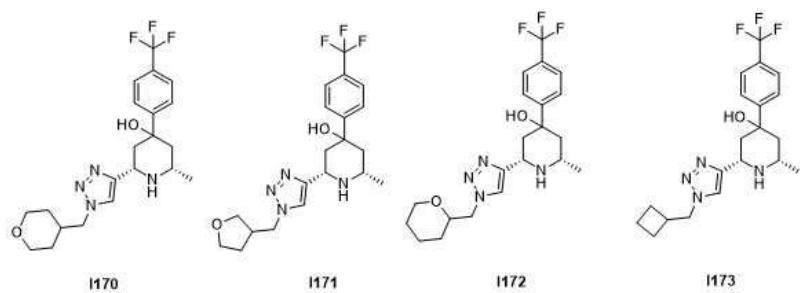
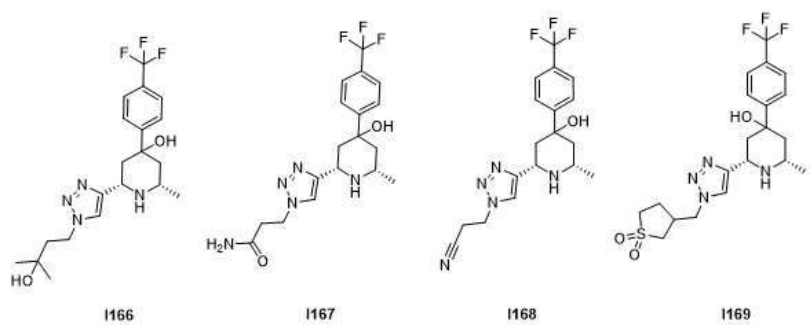
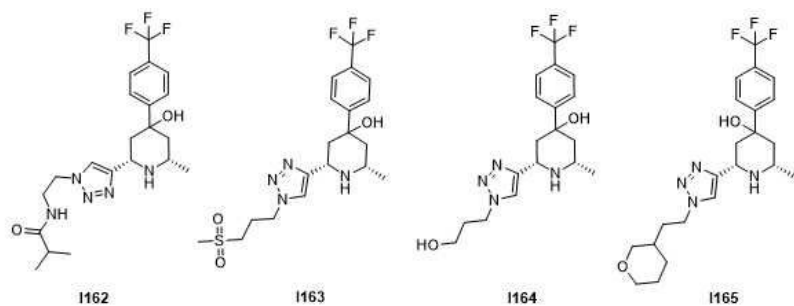
[0524]



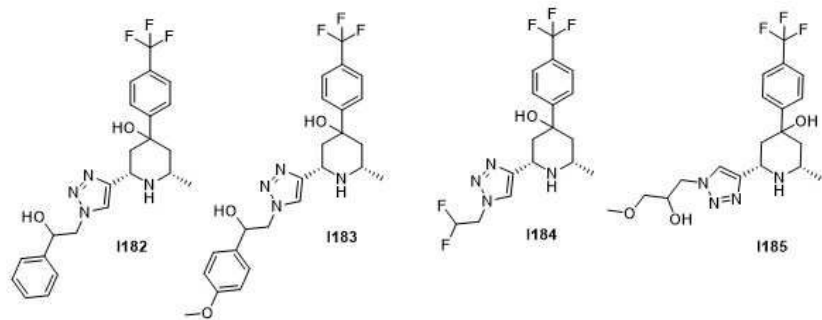
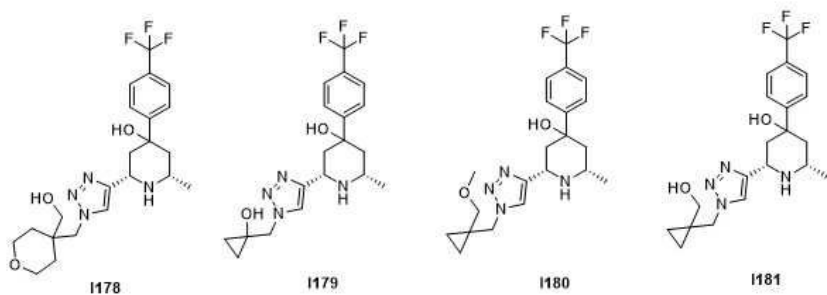
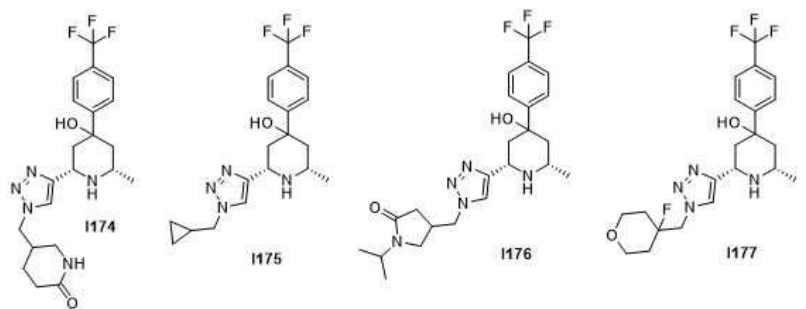
[0525]



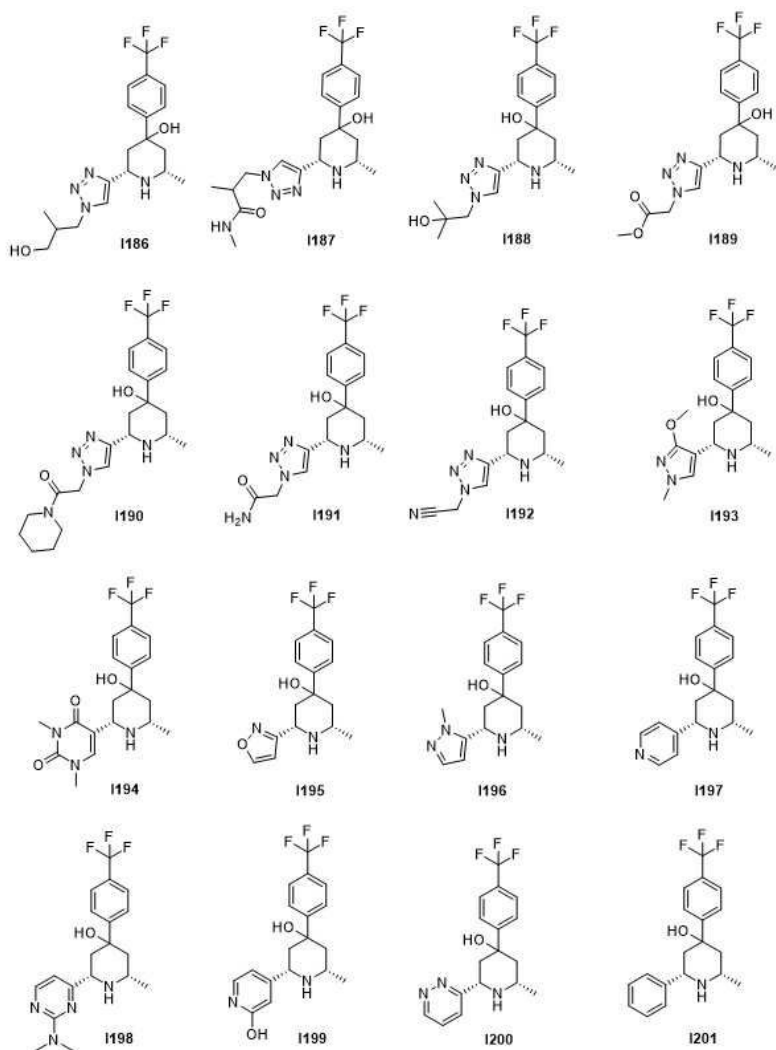
[0526]



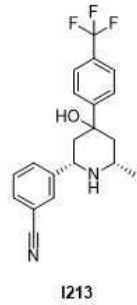
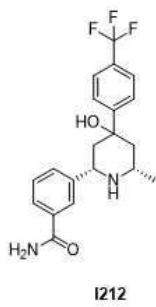
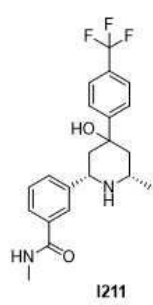
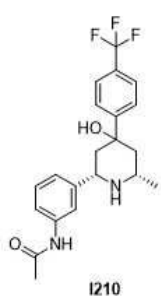
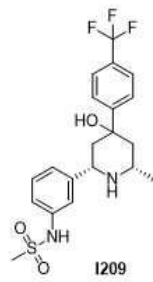
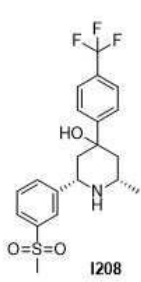
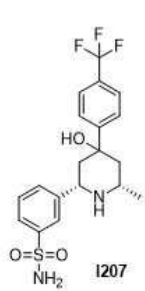
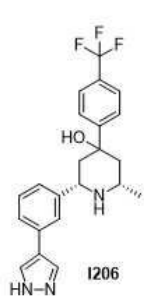
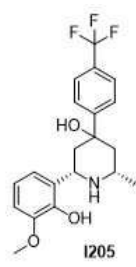
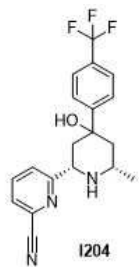
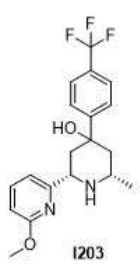
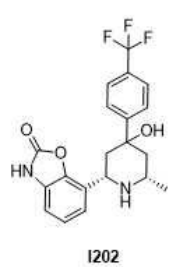
[0527]



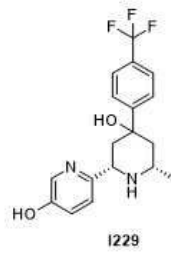
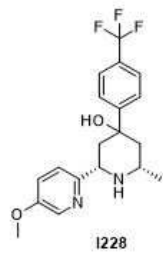
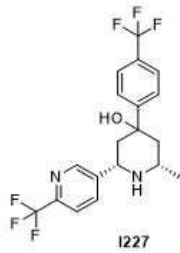
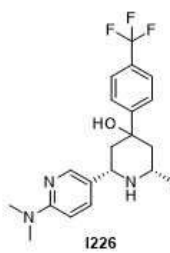
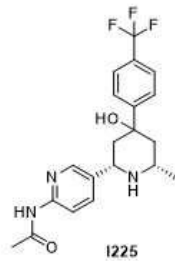
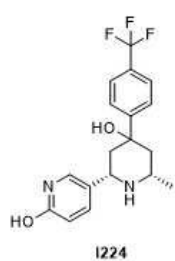
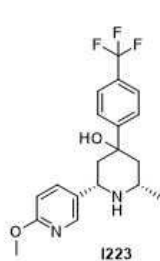
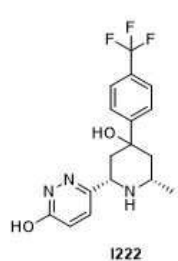
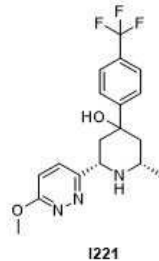
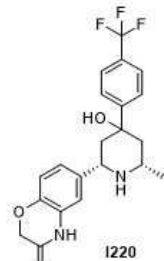
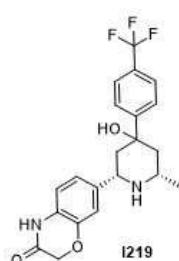
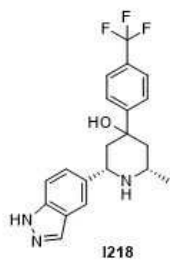
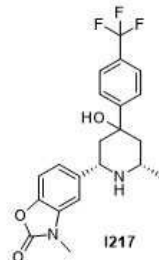
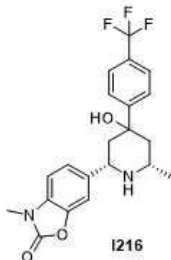
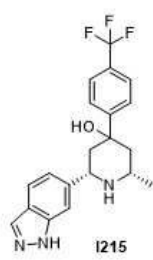
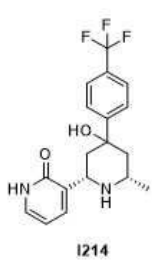
[0528]



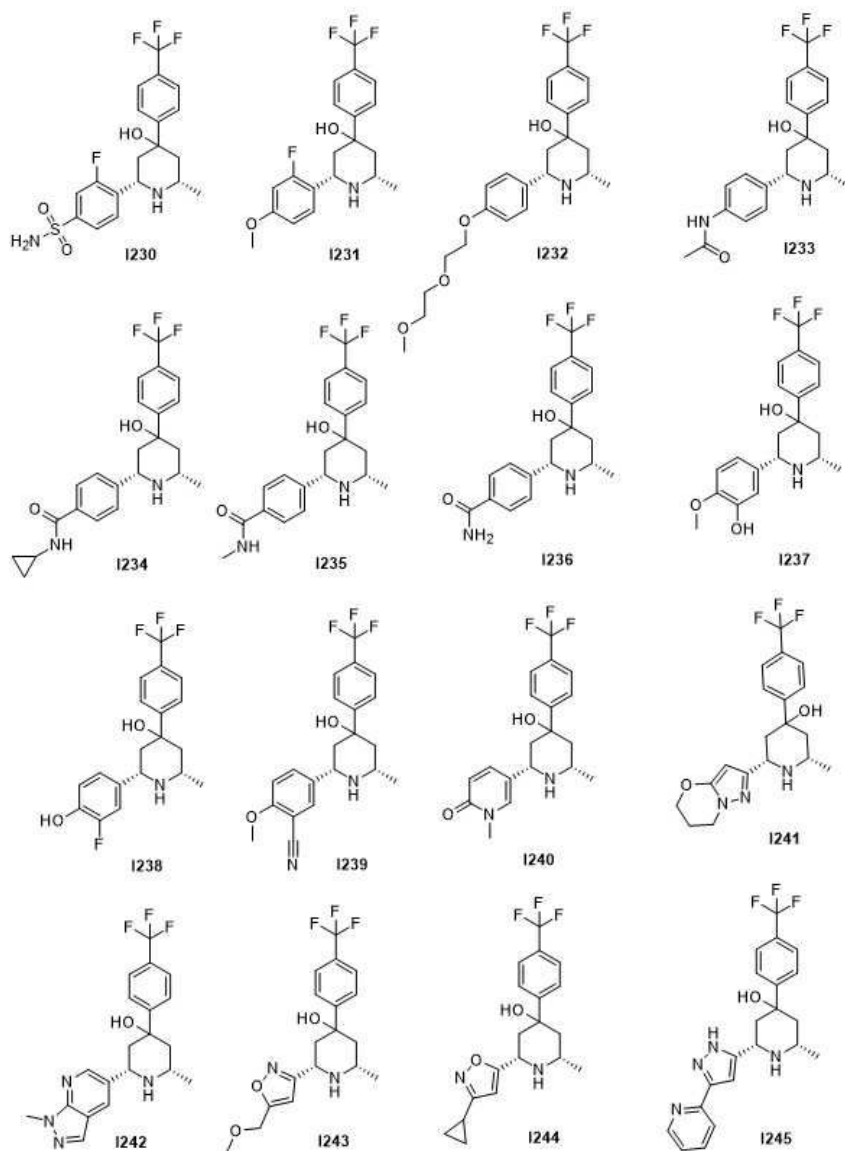
[0529]



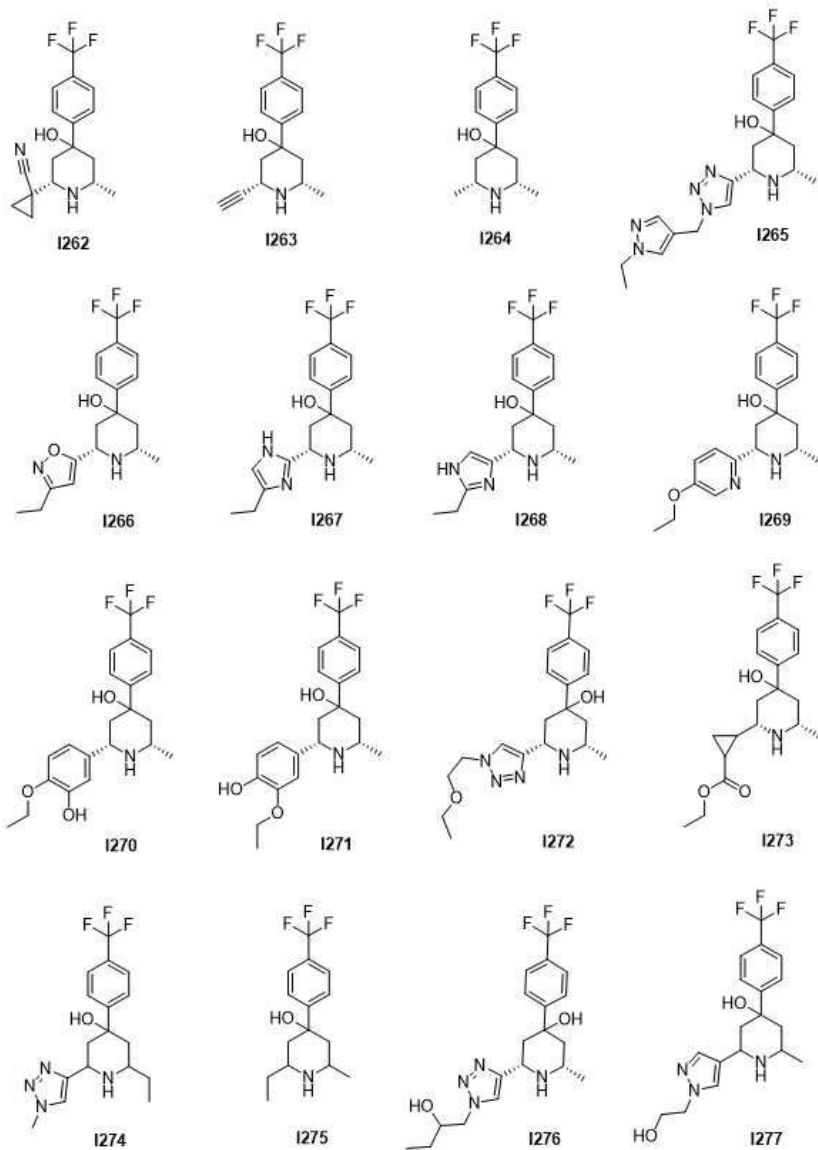
[0530]



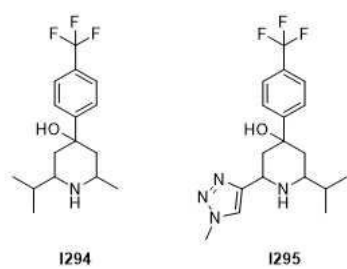
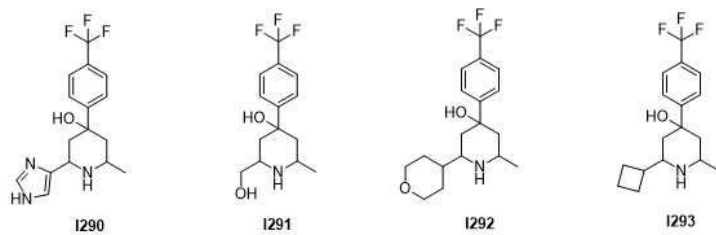
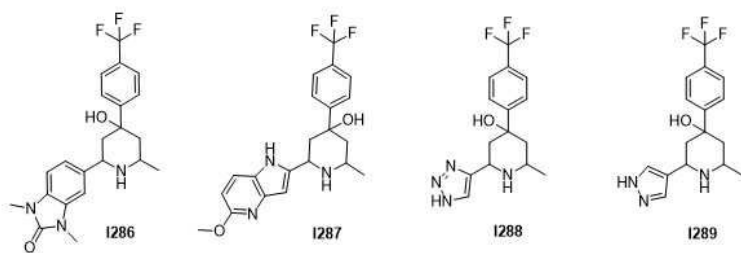
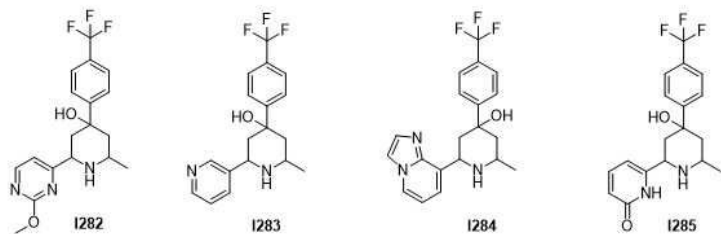
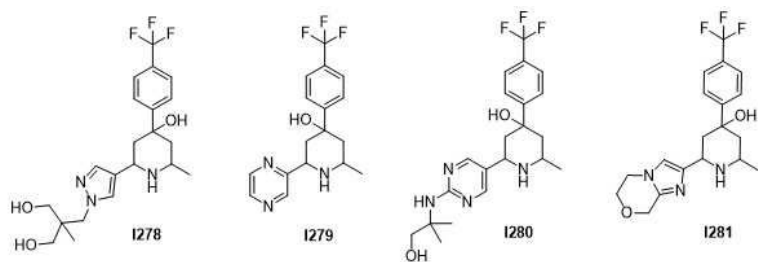
[0531]



[0532]



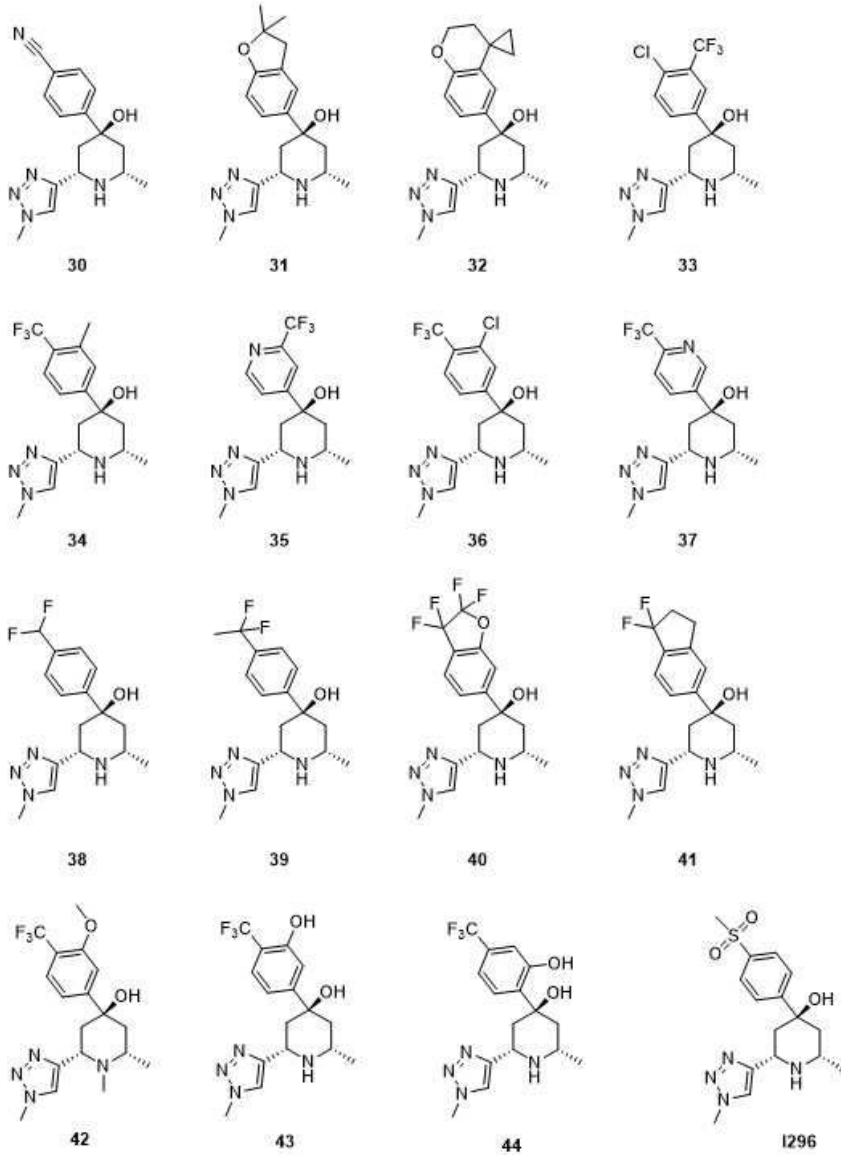
[0534]



[0535]

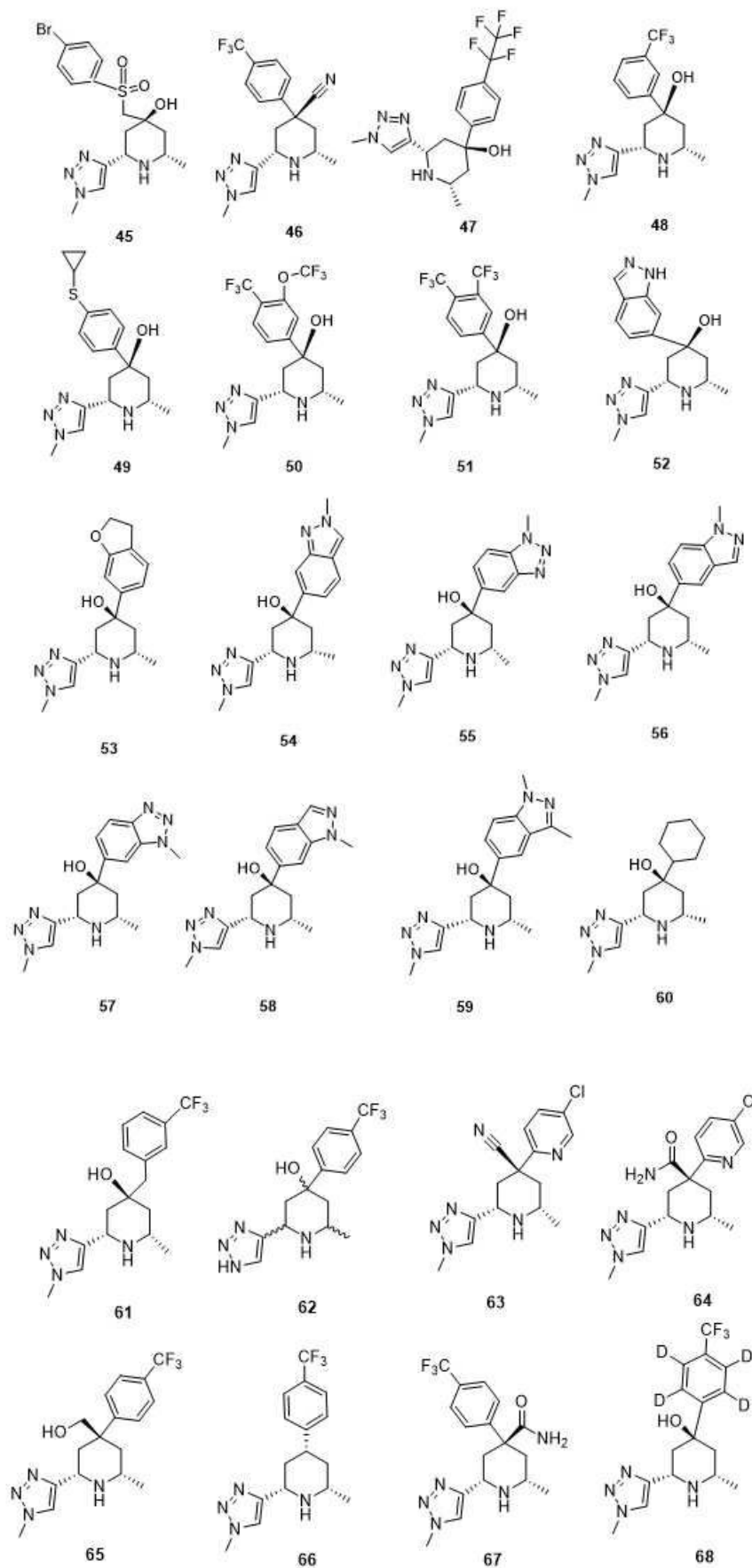
[0536]

[표 3] 화합물 30 내지 44 및 화합물 I296



[0537]

[표 4] 화합물 45 내지 68



본 개시의 일부 구현에는 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-

6a 및 II-6b의 화합물의 유도체, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 유도체는, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나의 탄소 원자가 규소로 대체된, 규소 유도체이다. 일부 구현예에서, 상기 유도체는, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나의 탄소 원자가 붕소로 대체된, 붕소 유도체이다. 다른 구현예에서, 상기 유도체는, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나의 탄소 원자가 인으로 대체된, 인 유도체이다.

[0541] 일부 구현예에서, 상기 유도체는, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 적어도 하나의 탄소 원자가 규소 또는 규소 유도체(예를 들어, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ 또는 $-\text{Si}(\text{OH})_2-$)로 대체된, 규소 유도체이다. 규소로 치환된 탄소는 비방향족 탄소일 수 있다. 다른 구현예에서, 붕소는 규소 유도체(예: $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)로 치환되었다. 일부 구현예에서, 본 개시의 규소 유도체는 중수소로 치환된 하나 이상의 수소 원자를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 규소 유도체는 헤테로환 고리 내에 혼입된 규소를 가질 수 있다.

[0542] 일부 구현예에서, 상기 유도체는, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 하나의 탄소 원자가 붕소 또는 붕소 유도체로 대체된, 붕소 유도체이다.

[0543] 일부 구현예에서, 상기 유도체는, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 또는 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중 하나의 탄소 원자가 인 또는 인 유도체로 대체된, 인 유도체이다.

[0544] 본 개시의 또 다른 양태는, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b로부터 선택된 식 중 어느 하나, 및 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지

I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b, 및 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0545] 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적으로 허용 가능한 비히클 및 약학적으로 허용 가능한 보조제(adjutant)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 것은 약학적으로 허용 가능한 필러, 봉해제, 계면활성제, 결합제, 및 윤활제로부터 선택된다.

[0546] 본 개시의 약학적 조성물은 병용 요법에 사용될 수 있다는 것; 즉, 본원에 기술된 약학적 조성물이 적어도 하나의 추가 활성 치료제를 추가로 포함할 수 있다는 것도 이해할 수 있을 것이다. 대안적으로, 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 별도의 조성물로서, 적어도 하나의 다른 활성 치료제를 포함하는 조성물과 동시에, 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 별도의 조성물로서, 적어도 하나의 다른 활성 치료제를 포함하는 조성물과 동시에, 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0547] 전술한 바와 같이, 본원에 개시된 약학적 조성물은 임의로 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 보조제 및 비히클로부터 선택될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 경우, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 기타 액체 비히클, 분산 보조제, 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제, 유화제, 보존제, 고형분 결합제, 및 윤활제를 포함한다. D.B. Troy(ed.)의 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia], 및 J. Swarbrick 및 J. C. Boylan(eds.)의 문헌[*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 1988 to 1999, Marcel Dekker, New York]에는 약학적 조성물을 제형화하는데 사용된 다양한 담체, 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 개시되어 있다. 임의의 종래 담체가, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나, 달리 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 개시의 화합물과 호환되지 않는 경우를 제외하고, 이러한 종래 담체를 사용하는 것도 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 본다. 약학적으로 허용 가능한 적절한 담체의 비제한적인 예는 이온 교환기, 알루미늄, 스테아린산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예: 인간 혈청 알부민), 완충 물질(예: 인산염, 글리신, 소르브산, 및 소르브산칼륨), 포화 식물성 지방산, 물, 염, 및 전해질(예를 들어, 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 및 아연 염)의 부분 글리세리드 혼합물, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 올 지방, 당류(예: 락토오스, 포도당, 및 수크로오스), 전분(예: 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로오스 및 이의 유도체(예: 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트), 분말 트라카간스, 맥아, 젤라틴, 탈크, 부형제(예: 코코아 버터 및 좌제 왁스), 오일(예: 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 글리콜(예: 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 에스테르(예: 올레산 에틸 및 라우린산 에틸), 한천, 완충제(예: 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 알긴산, 발열원이 없는 물, 등장성 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올, 인산염 완충액, 비독성의 호환 윤활제(예: 라우릴 황산 나트륨 및 스테아린산 마그네슘), 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 보존제, 및 향산화제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0548] 본 개시의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 약학적 조성물은 FSGS 및/또는 NDKD를 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, FSGS는 APOL1에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, NDKD는 APOL1에 의해 매개된다.

- [0549] 본 개시의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 약학적 조성물은 암을 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 암은 APOL1에 의해 매개된다.
- [0550] 본 개시의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 약학적 조성물은 췌장암을 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 췌장암은 APOL1에 의해 매개된다.
- [0551] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 상기 환자는 APOL1 유전자 변이체, 즉 G1: S342G:I384M 및 G2: N388del:Y389del을 가지고 있다.
- [0552] 본 개시의 또 다른 양태는 APOL1 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 APOL1을 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a, 및 II-6b의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, APOL1 활성을 억제하는 방법은 상기 APOL1을 화합물 1 내지 29, 화합물 15 내지 1295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0553] **고형분 형태**
- [0554] 본 개시의 일부 구현예는 화합물 16의 고형분 형태를 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물 16의 고형분 형태는 형태 A이다. 본 개시의 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 실질적으로 순수하다. 본 개시의 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 실질적으로 결정질이다.
- [0555] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, 및 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, 및 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 2개 이상의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, 및 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.
- [0556] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, 및 $26.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 2개 이상의 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, 및 $26.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 3개 이상의 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, 및 $26.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 4개 이상의 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 $10.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $20.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $22.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$,

26.1 ± 0.2도 2θ, 및 26.2 ± 0.2도 2θ로부터 선택된 5개 이상의 도 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 10.9 ± 0.2도 2θ, 14.1 ± 0.2도 2θ, 15.4 ± 0.2도 2θ, 16.1 ± 0.2도 2θ, 17.5 ± 0.2도 2θ, 18.2 ± 0.2도 2θ, 19.3 ± 0.2도 2θ, 19.9 ± 0.2도 2θ, 20.0 ± 0.2도 2θ, 20.5 ± 0.2도 2θ, 20.6 ± 0.2도 2θ, 21.4 ± 0.2도 2θ, 21.7 ± 0.2도 2θ, 22.8 ± 0.2도 2θ, 23.3 ± 0.2도 2θ, 23.8 ± 0.2도 2θ, 26.1 ± 0.2도 2θ, 및 26.2 ± 0.2도 2θ로부터 선택된 6개 이상의 도 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 10.9 ± 0.2도 2θ, 14.1 ± 0.2도 2θ, 15.4 ± 0.2도 2θ, 16.1 ± 0.2도 2θ, 17.5 ± 0.2도 2θ, 18.2 ± 0.2도 2θ, 19.3 ± 0.2도 2θ, 19.9 ± 0.2도 2θ, 20.0 ± 0.2도 2θ, 20.5 ± 0.2도 2θ, 20.6 ± 0.2도 2θ, 21.4 ± 0.2도 2θ, 21.7 ± 0.2도 2θ, 22.8 ± 0.2도 2θ, 23.3 ± 0.2도 2θ, 23.8 ± 0.2도 2θ, 26.1 ± 0.2도 2θ, 및 26.2 ± 0.2도 2θ로부터 선택된 7개 이상의 도 2θ 값에서의 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 10.9 ± 0.2도 2θ, 14.1 ± 0.2도 2θ, 15.4 ± 0.2도 2θ, 16.1 ± 0.2도 2θ, 17.5 ± 0.2도 2θ, 18.2 ± 0.2도 2θ, 19.3 ± 0.2도 2θ, 19.9 ± 0.2도 2θ, 20.0 ± 0.2도 2θ, 20.5 ± 0.2도 2θ, 20.6 ± 0.2도 2θ, 21.4 ± 0.2도 2θ, 21.7 ± 0.2도 2θ, 22.8 ± 0.2도 2θ, 23.3 ± 0.2도 2θ, 23.8 ± 0.2도 2θ, 26.1 ± 0.2도 2θ, 및 26.2 ± 0.2도 2θ에서 신호를 포함하는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0557] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 도 1과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0558] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 주변 온도로부터 250℃까지 최소 중량 손실을 나타내는 열중량 분석을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 도 2와 실질적으로 유사한 TGA 온도변화도를 특징으로 한다.

[0559] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 147℃에서 하나의 흡열 피크를 나타내는 시차주사 열량측정 분석을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 도 3과 실질적으로 유사한 DSC 온도변화도를 특징으로 한다.

[0560] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 고상 NMR을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 153.5 ± 0.2 ppm, 151.5 ± 0.2 ppm, 126.9 ± 0.2 ppm, 125.1 ± 0.2 ppm, 123.9 ± 0.2 ppm, 122.1 ± 0.2 ppm, 73.6 ± 0.2 ppm, 49.9 ± 0.2 ppm, 47.2 ± 0.2 ppm, 37.2 ± 0.2 ppm, 및 23.0 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 하나 이상의 신호를 포함하는 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 153.5 ± 0.2 ppm, 151.5 ± 0.2 ppm, 126.9 ± 0.2 ppm, 125.1 ± 0.2 ppm, 123.9 ± 0.2 ppm, 122.1 ± 0.2 ppm, 73.6 ± 0.2 ppm, 49.9 ± 0.2 ppm, 47.2 ± 0.2 ppm, 37.2 ± 0.2 ppm, 및 23.0 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 2개의 이상의 신호를 포함하는 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 153.5 ± 0.2 ppm, 151.5 ± 0.2 ppm, 126.9 ± 0.2 ppm, 125.1 ± 0.2 ppm, 123.9 ± 0.2 ppm, 122.1 ± 0.2 ppm, 73.6 ± 0.2 ppm, 49.9 ± 0.2 ppm, 47.2 ± 0.2 ppm, 37.2 ± 0.2 ppm, 및 23.0 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 3개의 이상의 신호를 포함하는 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 153.5 ± 0.2 ppm, 151.5 ± 0.2 ppm, 126.9 ± 0.2 ppm, 125.1 ± 0.2 ppm, 123.9 ± 0.2 ppm, 122.1 ± 0.2 ppm, 73.6 ± 0.2 ppm, 49.9 ± 0.2 ppm, 47.2 ± 0.2 ppm, 37.2 ± 0.2 ppm, 및 23.0 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 4개의 이상의 신호를 포함하는 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 153.5 ± 0.2 ppm, 151.5 ± 0.2 ppm, 125.9 ± 0.2 ppm, 126.1 ± 0.2 ppm, 123.9 ± 0.2 ppm, 122.1 ± 0.2 ppm, 73.6 ± 0.2 ppm, 49.9 ± 0.2 ppm, 47.2 ± 0.2 ppm, 37.2 ± 0.2 ppm, 및 23.0 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 5개의 이상의 신호를 포함하는 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 153.5 ± 0.2 ppm, 151.5 ± 0.2 ppm, 125.9 ± 0.2 ppm, 126.1 ± 0.2 ppm, 123.9 ± 0.2 ppm, 122.1 ± 0.2 ppm, 73.6 ± 0.2 ppm, 49.9 ± 0.2 ppm, 47.2 ± 0.2 ppm, 37.2 ± 0.2 ppm, 및 23.0 ± 0.2 ppm으로부터 선택된 6개의 이상의 신호를 포함하는 ¹³C SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0561] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 도 4와 실질적으로 유사한 ¹³C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0562] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 -58.0 ± 0.2 ppm에서의 신호를 포함하는 ^{19}F SSNMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0563] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 사방정계, $P2_12_12_1$ 스페이스 그룹, 및 Bruker 회절계에 장착된 Cu K α 방사선($\lambda=1.54178$ Å)을 이용해 100 K에서 측정했을 때 다음의 유닛 셀 치수를 특징으로 한다:

a	5.0 ± 0.1 Å	α	90°
b	9.0 ± 0.1 Å	β	90°
c	34.5 ± 0.1 Å	γ	90° .

[0564]

[0565] 일부 구현예에서, 화합물 16 형태 A는 사방정계, $P2_12_12_1$ 스페이스 그룹, 및 Bruker 회절계에 장착된 Cu K α 방사선($\lambda=1.54178$ Å)을 이용해 298 K에서 측정했을 때 다음의 유닛 셀 치수를 특징으로 한다:

a	5.1 ± 0.1 Å	α	90°
b	9.2 ± 0.1 Å	β	90°
c	34.5 ± 0.1 Å	γ	90° .

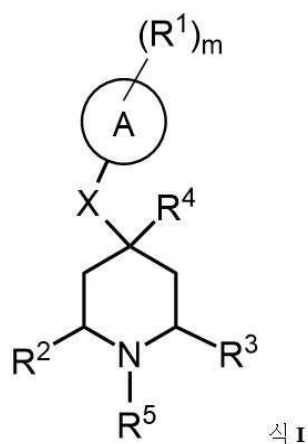
[0566]

[0567] 본 개시의 또 다른 양태는 MTBE로 화합물 16을 결정화하고, 결정화된 화합물을 여과하고, 60°C에서 밤새 진공 건조시켜 화합물 16 형태 A를 수득하는 단계에 의해 결정질 화합물 16 형태 A를 제조하는 방법을 제공한다.

[0568] 비제한적인 예시적인 구현예

[0569] 본 개시의 일부 구현예는 다음을 포함하되 이에 한정되지는 않는다:

[0570] 1. 다음의 식으로 표시되는 화합물:



[0571]

[0572] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학 적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

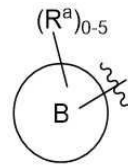
[0573] X는 결합(즉, X는 부재함)이거나 $-(\text{CH}_2)-$, 및 $-(\text{CH}_2)\text{SO}_2-$ 로부터 선택되고;

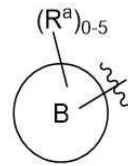
[0574] 고리 A는 C6 시클로알킬, C₆ 아릴, 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0575] R¹은 각각의 경우에 할로젠, $-\text{OR}^c$, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$, $-\text{S}-$ (시클로프로필), 및 $-\text{SO}_2(\text{R}^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0576] R^c는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

- [0577] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;
- [0578] R^1 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, 및 C_1-C_4 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 6개의 기로 임의 치환되고;
- [0579] R^1 의 C_1-C_6 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0580] R^1 의 C_3-C_6 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0581] R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;
- [0582] 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,
- [0583] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



- [0584] R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_2-C_6 알키닐, 및 로부터 선택되고, 여기서:
- [0585] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0586] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0587] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노,
- [0588] C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0589] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1

개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0590] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

[0591] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0592] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0593] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및

[0594] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

[0595] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0596] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0597] R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0598] R^3 은 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4$ 알킬), C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:

[0599] R^3 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0600] R^3 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬)로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)(C_1-C_4$ 알콕시), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0601] R^4 는 수소, 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^bR^o$, $-NR^bR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^bS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^bR^o$, $-OS(=O)_pNR^bR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:

[0602] R^b 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0603] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0604] R^5 는 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

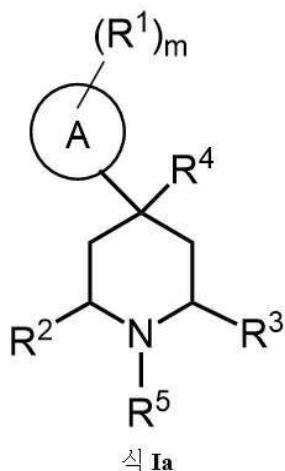
[0605] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

[0606] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0607] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0608] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수인, 화합물.

[0609] 1a. 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



[0610]

[0611] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

[0612] **고리 A**는 C_6 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0613] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, $-OH$, $=O$, 시아노, 페닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0614] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0615] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

[0616] R^1 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, 및 C_1-C_4 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

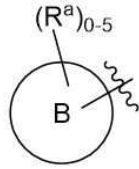
[0617] R^1 의 C_1-C_6 알콕시는 $-OH$, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0618] R^1 의 C_3-C_6 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0619] R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;

[0620] 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하되,

[0621] 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-OH$, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고; R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬,



$-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬}), C_2-C_6 \text{ 알킬닐}$, 및 로부터 선택되고, 여기서:

[0622] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0623] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:

[0624] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0625] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,

[0626] $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0627] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

[0628] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0629] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

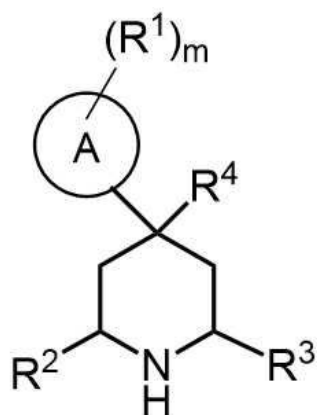
[0630] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및

[0631] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

[0632] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0633] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

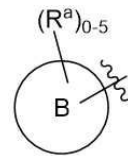
- [0634] R^m 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0635] R^3 은 C_1 - C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0636] R^3 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1 - C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0637] R^3 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 임의 치환된) C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ 알콕시})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0638] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0639] R^n 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1 - C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0640] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, 및 C_1 - C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0641] R^5 는 수소 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0642] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;
- [0643] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0644] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0645] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수인, 화합물.
- [0646] 1b. 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



식 1b

- [0647]
- [0648] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:
- [0649] **고리 A**는 C_6 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

- [0650] R^1 은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0651] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0652] R^1 의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;
- [0653] R^1 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, 및 C_1-C_4 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0654] R^1 의 C_1-C_6 알콕시는 -OH, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0655] R^1 의 C_3-C_6 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0657] R^1 의 페닐은 할로젠, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되거나;
- [0658] 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐져 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하되,
- [0659] 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 및 C_1-C_4 알킬기로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;



- [0660] R^2 는 시아노, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_2-C_6 알케닐, 및 $(R^a)_{0-5}$ 로부터 선택되고, 여기서:
- [0661] R^2 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0662] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0663] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0664] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원

원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6$ 아릴), 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0665] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:

[0666] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0667] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0668] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및

[0669] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:

[0670] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0671] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0672] R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4$ 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0673] R^3 은 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4$ 알킬), C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:

[0674] R^3 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0675] R^3 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬)로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(=O)(C_1-C_4$ 알콕시), 및 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;

[0676] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$, 및 $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:

[0677] R^n 및 R^o 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0678] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

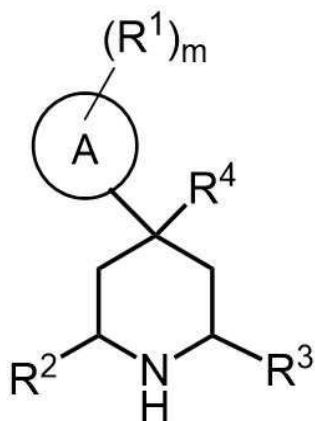
[0679] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;

[0680] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;

[0681] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;

[0682] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수인, 화합물.

[0683] 1c. 다음의 구조식으로 표시되는 화합물:



식 1c

[0684]

[0685] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

[0686] 고리 A는 C₆ 아릴 및 5원 및 6원 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0687] R¹은 각각의 경우에 할로젠, -OH, =O, 시아노, 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보시클릴, 4원 내지 6원 헤테로시클릴, 및 -C(=O)N(R^c)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0688] R^c는 각각의 경우에 수소 및 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

[0689] R¹의 4원 내지 6원 헤테로시클릴은 질소 및 산소로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고;

[0690] R¹의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, 및 C₁-C₄ 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

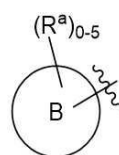
[0691] R¹의 C₁-C₆ 알콕시는 -OH, 시아노, 및 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0692] R¹의 C₃-C₆ 카르보시클릴은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및

[0693] -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0694] R¹의 페닐은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

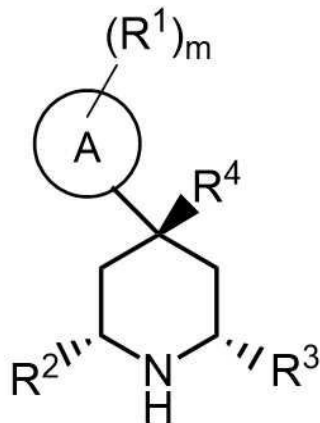
[0695] R²는 시아노, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)O(C₁-C₄ 알킬), C₂-C₆ 알킬, 및



로부터 선택되고, 여기서:

- [0696] R^2 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_3-C_6 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C_6 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0697] **고리 B**는 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0698] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0699] R^a 의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 C_2-C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
- [0700] $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6 \text{ 아릴})$, 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0701] R^a 의 C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0702] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0703] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0704] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
- [0705] C_3-C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0706] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0707] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0708] R^m 의 C_1-C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0709] R^3 은 C_1-C_6 알킬, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, C_3-C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서:

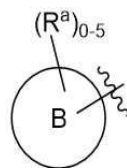
- [0710] R^3 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0711] R^3 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, ($-OH$ 로 임의 치환된) $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$, ($-OH$ 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 임의 치환된) C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ 알콕시})$, 및 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0712] R^4 는 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-(CH_2)_n C(=O)NR^p R^o$, $-NR^p R^o$, $-NR^p C(=O)R^p$, $-NR^p S(=O)_p R^p$, $-(CH_2)_n OR^p$, $-S(=O)_p R^p$, $-S(=O)_p NR^p R^o$, $-OS(=O)_p NR^p R^o$, 및 $-(CH_2)_n C(=O)OR^p$ 기로부터 선택되고, 여기서:
- [0713] R^o 및 R^p 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0714] R^p 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_4 알킬, 및 C_1-C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0715] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된 정수이고;
- [0716] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된 정수이고;
- [0717] p 는 각각의 경우에 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0718] q 및 r 은 각각의 경우에 각각 1, 2, 3, 및 4로부터 독립적으로 선택된 정수인, 화합물.
- [0719] 2. 구현에 1 내지 1b 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물:



식 II

- [0720]
- [0721] 이의 호변이성질체, 해당 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 고리 A, 및 m 은 구현에 1 내지 1b 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0722] 3. 구현에 1 내지 2 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 $-OH$ 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 2 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0723] 4. 구현에 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 C_1-C_4 알킬 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 3 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

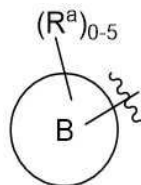
[0724] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 $-CH_3$ 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.



[0725] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, R^2 은 C_1-C_4 알킬 및 기로부터 선택되고; 여기서:

[0726] R^2 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-N(C_1-C_4$ 알킬) $_2$, C_1-C_2 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

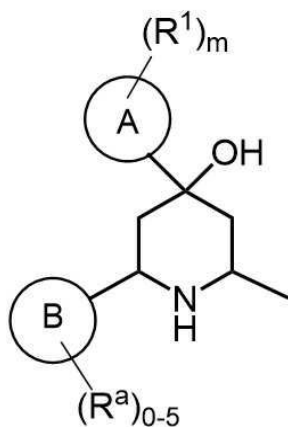
[0727] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.



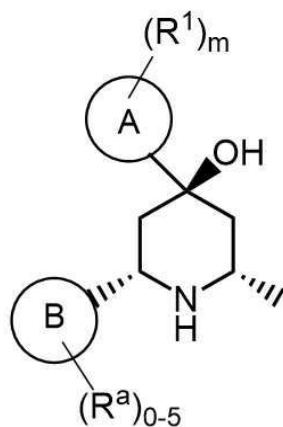
[0728] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^2 은 $-CH_3$ 및 로부터 선택되고;

[0729] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0730] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 다음의 구조식 중 하나로 표시되는 화합물:



식 I-4



식 I-5

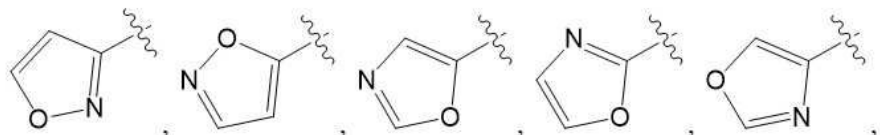
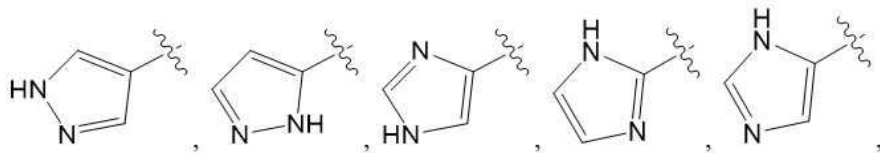
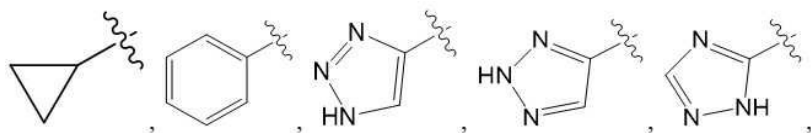
[0731]

[0732] 이의 호변이성질체, 이 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

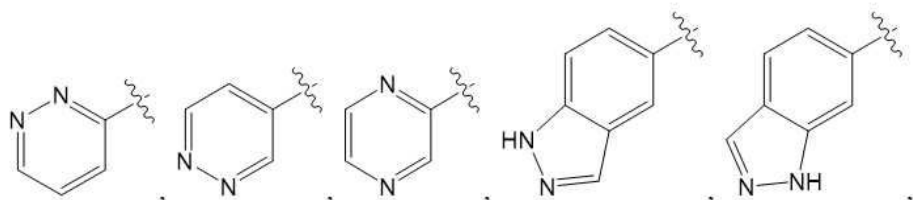
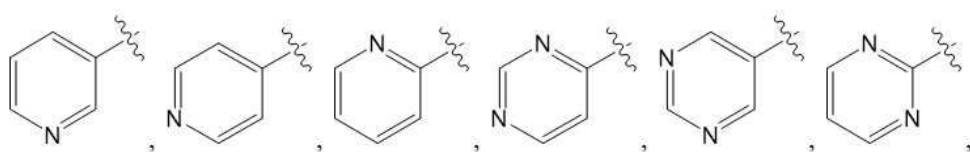
[0733] 9. 구현예 8에 있어서, **고리 B**는, 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 9원 헤테로아릴 기로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0734] 10. 구현예 8에 있어서, **고리 B**는, 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된 시클로프로필, N 및 0로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 N 및 0로부터 선택된

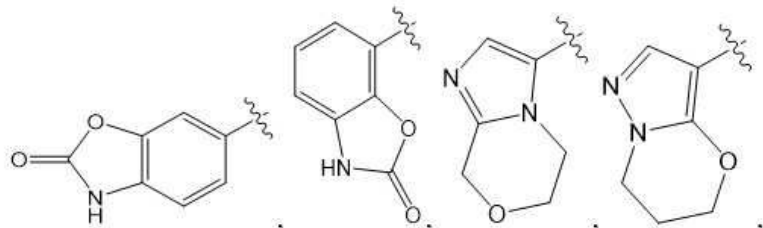
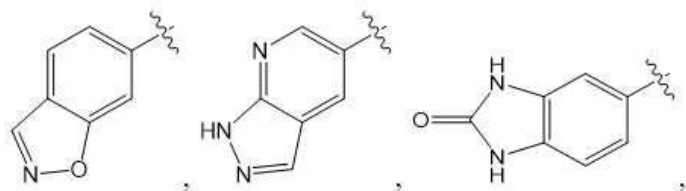
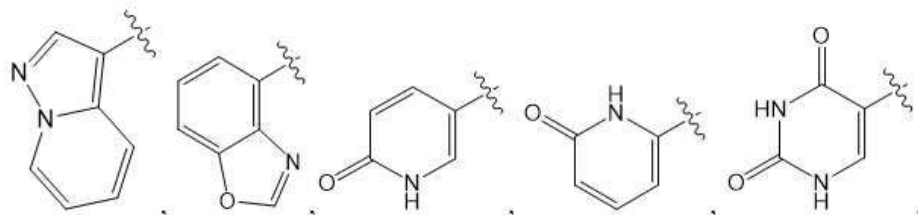
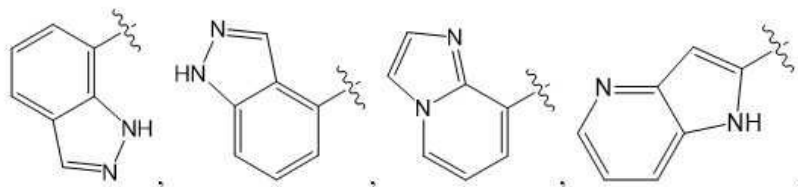
[0740] 13. 구현예 8에 있어서, **고리 B**는 각각이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환된



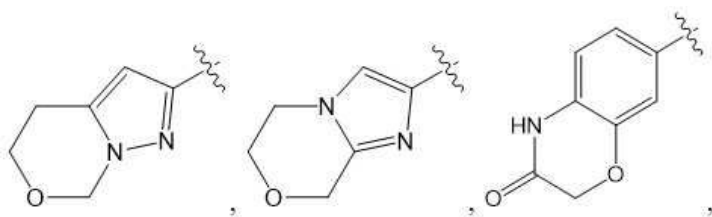
[0741]



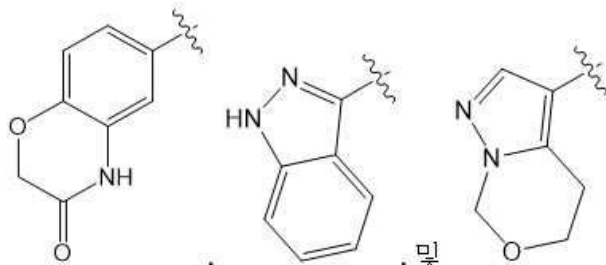
[0742]



[0743]

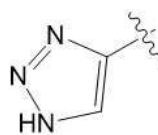


[0744]



[0745]

로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 8 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.



[0746]

14. 구현에 8에 있어서, **고리 B**는 1개의 R^a 기로 임의 치환된 이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 8 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0747]

15. 구현에 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 시아노, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및

[0748]

C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

[0749]

R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0750]

R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0751]

R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0752]

R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 C_1-C_2 알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

[0753]

여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 14 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0754]

16. 구현에 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

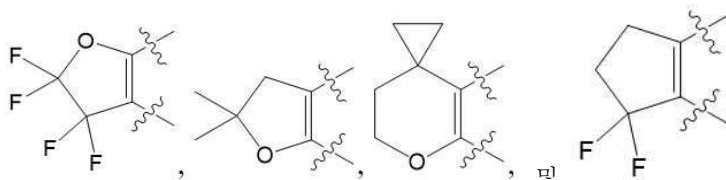
[0755]

R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0756]

R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;

- [0757] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0758] R^1 의 C_3-C_6 시클로알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0759] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0760] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-C(=O)N(R^c)_2$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0761] R^c 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_2 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0762] R^1 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 -OH로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0763] R^1 의 C_1-C_4 알콕시는 할로젠 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0764] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0765] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되고;
- [0766] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0767] 18a. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^c 는 C_1-C_4 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0768] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0769] 18b. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 각각의 경우에 $-SO_2(R^c)$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^c 는 C_1 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0770] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0771] 18c. 구현예 1, 1a-1, 1a-2, 및 2 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 2개의 R^1 기가 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 합쳐쳐 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고,
- [0772] 여기서 5원 내지 6원 시클로알킬, 5원 내지 8원 헤테로시클릴, 5원 내지 6원 아릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1개 내지 4개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0773] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0774] 18d. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 2개의 R^1 기는 이들을 연결하는 **고리 A** 원자와 함께 합쳐쳐



로부터 선택된 기를 형성하고;

- [0775] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 14 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0776] 19. 구현에 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, m 은 1이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 18 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0777] 20. 구현에 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, m 은 2이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 18 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0778] 21. 구현에 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 8원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0779] R^a 의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 및 C_3-C_6 시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0780] R^a 의 C_3-C_6 시클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 8원 헤테로시클릴은 할로젠, C_1-C_2 알킬, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0781] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1-C_2 알킬, 시클로프로필, 및 시클로부틸 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0782] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1-C_2 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0783] R^k 는 각각의 경우에 수소 및 C_1-C_4 알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0784] R^k 의 C_1-C_4 알킬은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0785] q 및 r 은 각각 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;
- [0786] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현에 1 내지 20 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0787] 22. 구현에 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 시클로프로필, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0788] R^a 의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_2R^k$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, 시클로프로필, 및 시클로부틸 기로부터 독립적

으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고:

- [0789] R^a 의 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-CH_3$, $-OH$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0790] R^h 및 R^i 는 각각의 경우에 수소, $-CH_3$, 시클로프로필, 및 시클로부틸 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0791] R^h 및 R^i 중 어느 하나의 $-CH_3$ 은 F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0792] R^k 는 각각의 경우에 수소 및 $-CH_3$ 으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0793] R^k 의 $-CH_3$ 은 할로젠 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0794] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0795] 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 F, Cl, Br, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_2 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2$ 알킬), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 헤테로시클릴, 페닐, 및 6원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0796] R^a 의 C_1-C_6 알킬은 시아노, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0797] R^a 의 시클로프로필, 시클로부틸, 5원 내지 6원 헤테로시클릴, 페닐, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, $-CH_3$, $-OH$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0798] R^h 및 R^i 는 각각의 경우에 수소, $-CH_3$, 및 시클로프로필로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0799] R^h 및 R^i 중 어느 하나의 $-CH_3$ 은 F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0800] R^k 는 각각의 경우에 수소 및 $-CH_3$ 으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0801] q 및 r 은 각각 1 및 2로부터 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0802] 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0803] 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 F, 시아노, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (시클로프로필), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (시클로프로필), $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, 시클로프로필, 2-메톡시페닐, N-메틸피페라지닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 메틸피라졸릴, 피리디닐, 및 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0804] 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 각각의 경우에 $-CH_3$ 및 $-(CH_2)_2SO_2CH_3$ 으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에서 정의된 것과

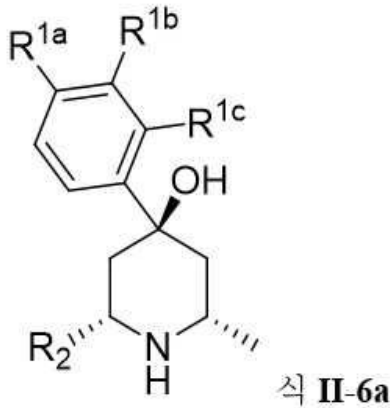
같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

- [0805] 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 페닐, 티오펜, 및 피리디닐로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0806] 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, **고리 A**는 페닐이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0807] 27a. 구현예 1 및 2 내지 27 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소, 메틸, 및 프로필로부터 선택되고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 및 2 내지 27 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0808] 27b. 구현예 1 및 2 내지 27a 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 수소이고; 여기서 구체적으로 정의되지 않은 다른 모든 변수는 구현예 1 및 2 내지 27a 중 어느 하나에서 정의된 것과 같은, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0809] 28. 표 1의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0810] 28a. 표 2의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0811] 28b. 표 3의 화합물, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 및 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0812] 29. 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.
- [0813] 30. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0814] 31. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0815] 32. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는데 사용하기 위한 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물.
- [0816] 33. APOL1 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 APOL1을 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0817] 34. APOL1 활성을 억제하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0818] 35. APOL1 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물.
- [0819] 36. APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 구현예 29에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

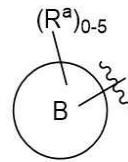
- [0820] 37. 구현에 36에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 방법.
- [0821] 38. 구현에 36 또는 구현에 37에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0822] 39. APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현에 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현에 29에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0823] 40. 구현에 39에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 용도.
- [0824] 41. 구현에 39 또는 구현에 40에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0825] 42. APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 구현에 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현에 29에 따른 약학적 조성물.
- [0826] 43. 구현에 42에 따른 용도에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0827] 44. 구현에 42 또는 구현에 43에 따른 용도에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0828] 45. APOL1 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 APOL1을 구현에 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현에 29에 따른 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0829] 46. APOL1 활성을 억제하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현에 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현에 29에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0830] 47. APOL1 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 구현에 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현에 29에 따른 약학적 조성물.
- [0831] 48. 구현에 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 규소 유도체.
- [0832] 49. 구현에 48의 규소 유도체를 포함하는 약학적 조성물.
- [0833] 50. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 구현에 48에 따른 규소 유도체 또는 구현에 49에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0834] 51. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현에 48에 따른 규소 유도체 또는 구현에 49에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0835] 52. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는데 사용하기 위한 구현에 48에 따른 규소 유도체 또는 구현에 49에 따른 약학적 조성물.
- [0836] 53. APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 구현에 48에 따른 규소 유도체 또는 구현에 49에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0837] 54. 구현에 53에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 방법.
- [0838] 55. 구현에 53 또는 구현에 54에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0839] 56. APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현에 48에 따른 규소 유도체 또는 구현에 49에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0840] 57. 구현에 56에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 용도.
- [0841] 58. 구현에 56 또는 구현에 57에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0842] 59. APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 구현에 48에 따른 규소 유도체 또는 구현에 49에 따른 약학적 조성물.

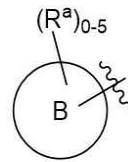
- [0843] 60. 구현예 59에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 규소 유도체 또는 약학적 조성물.
- [0844] 61. 구현예 59 또는 구현예 60에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 규소 유도체 또는 약학적 조성물.
- [0845] 62. 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 붕소 유도체.
- [0846] 63. 구현예 62의 붕소 유도체를 포함하는 약학적 조성물.
- [0847] 64. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 62에 따른 붕소 유도체 또는 구현예 63에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0848] 65. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 62에 따른 붕소 유도체 또는 구현예 63에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0849] 66. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는데 사용하기 위한 구현예 62에 따른 붕소 유도체 또는 구현예 63에 따른 약학적 조성물.
- [0850] 67. APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 62에 따른 붕소 유도체 또는 구현예 63에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0851] 68. 구현예 67에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 방법.
- [0852] 69. 구현예 67 또는 구현예 68에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0853] 70. APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 62에 따른 붕소 유도체 또는 구현예 63에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0854] 71. 구현예 70에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 용도.
- [0855] 72. 구현예 70 또는 구현예 71에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0856] 73. APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 구현예 62에 따른 붕소 유도체 또는 구현예 63에 따른 약학적 조성물.
- [0857] 74. 구현예 73에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 붕소 유도체 또는 약학적 조성물.
- [0858] 75. 구현예 73 또는 구현예 74에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 붕소 유도체 또는 약학적 조성물.
- [0859] 76. 구현예 1 내지 28b 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 인 유도체.
- [0860] 77. 구현예 76의 인 유도체를 포함하는 약학적 조성물.
- [0861] 78. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 76에 따른 인 유도체 또는 구현예 77에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0862] 79. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 76에 따른 인 유도체 또는 구현예 77에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0863] 80. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는데 사용하기 위한 구현예 76에 따른 인 유도체 또는 구현예 77에 따른 약학적 조성물.
- [0864] 81. APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 76에 따른 인 유도체 또는 구현예 77에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0865] 82. 구현예 81에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 방법.
- [0866] 83. 구현예 81 또는 구현예 82에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0867] 84. APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 76에 따른 인 유도체 또는 구현예 77에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0868] 85. 구현예 84에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 용도.

- [0869] 86. 구현예 84 또는 구현예 85에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0870] 87. APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 구현예 76에 따른 인 유도체 또는 구현예 77에 따른 약학적 조성물.
- [0871] 88. 구현예 87에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 인 유도체 또는 약학적 조성물.
- [0872] 89. 구현예 87 또는 구현예 88에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 인 유도체 또는 약학적 조성물.
- [0873] 90. 구현예 1에 있어서, 변수 **X**는 결합(즉, **X**는 존재하지 않음)인, 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0874] 91. 다음의 식으로 표시되는 화합물:

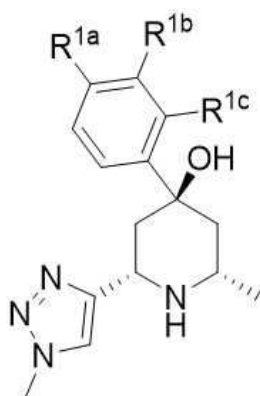


- [0875] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:
- [0877] R^{1a} 및 R^{1b} 는 할로젠, H, C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0878] R^{1c} 는 할로젠, H, CH₃, -OH, 및 CH₃OH로부터 선택되고;



- [0879] **R2**는 시아노, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)O(C₁-C₄ 알킬), C₂-C₆ 알킬, 및 로부터 선택되고, 여기서:
- [0880] R^2 의 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₄ 알킬)₂, C₃-C₆ 카르보시클릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, C₆ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0881] **고리 B**는 C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 선택되고, 여기서 **고리 B**는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^a 기로 임의 치환되고; 여기서:
- [0882] R^a 는 각각의 경우에 할로젠, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알케닐, C₁-C₆ 할로알콕시, -C(=O)NR^h_i, -NR^h_i, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱ_j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^h_i, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^h_i, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C₆ 및 C₁₀ 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:

- [0883] R^a 의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_2 - C_6 알케닐은 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_6 내지 C_{10} 아릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로시클릴, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) 5원 내지 10원 헤테로아릴, 시아노, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) $-O(C_6$ 아릴), 및 (1 내지 3개의 R^m 기로 임의 치환된) C_3 - C_6 카르보시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고;
- [0885] R^a 의 C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 3원 내지 12원 헤테로시클릴, C_6 및 C_{10} 아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1 - C_4 알킬, $-NR^hR^i$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 각각 임의 치환되고; 여기서:
- [0886] R^h , R^i , 및 R^j 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, C_6 - C_{10} 아릴, 및 C_3 - C_6 시클로알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0887] R^h , R^i , 및 R^j 중 어느 하나의 C_1 - C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0888] R^k 는 각각의 경우에 수소, C_1 - C_4 알킬, 5원 내지 10원 헤테로시클릴, 및
- [0889] C_3 - C_6 카르보시클릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; 여기서:
- [0890] R^k 의 C_1 - C_4 알킬은 할로젠, 시아노, 및 $-OH$ 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되고;
- [0891] R^m 은 각각의 경우에 할로젠, 시아노, 옥소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, $-S(=O)_pR^k$, 및 $-OR^k$ 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서:
- [0892] R^m 의 C_1 - C_6 알킬은 할로젠, 시아노, $-OH$, 및 $-O(C_1$ - C_4 알킬) 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의 치환되는, 화합물.
- [0893] 92. 다음의 식으로 표시되는 화합물:



II-6b

- [0894]
- [0895] 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 식 중:
- [0896] R^{1a} 및 R^{1b} 는 할로젠, H, C_1 - C_4 알킬, 및 C_1 - C_4 할로알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

- [0897] R^{1c} 는 할로젠, H, CH_3 , $-OH$, 및 CH_3OH 로부터 선택되는, 화합물, 이의 호변이성질체, 상기 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0898] 93. 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.
- [0899] 94. APOL1 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0900] 95. 구현예 94에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 방법.
- [0901] 96. 구현예 94 또는 구현예 95에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0902] 97. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0903] 98. APOL1 매개 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0904] 99. 구현예 98에 있어서, APOL1 매개 질환은 암인, 용도.
- [0905] 100. 구현예 98 또는 구현예 99에 있어서, APOL1 매개 질환은 췌장암인, 방법.
- [0906] 101. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 구현예 91 또는 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물의 용도.
- [0907] 102. APOL1 매개 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물.
- [0908] 103. APOL1 매개 암을 치료하는 데 사용하기 위한 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물.
- [0909] 104. APOL1 매개 췌장암을 치료하는 데 사용하기 위한 구현예 91 또는 구현예 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물.
- [0910] 105. 국소 분절 사구체경화증 및/또는 비당뇨병성 신장 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 구현예 91 또는 92에 따른 화합물, 호변이성질체, 중수소화된 유도체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 93에 따른 약학적 조성물.
- [0911] **실시예**
- [0912] 본원에 기술된 개시 내용이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 임의의 방식으로 본 개시를 제한하는 것으로 간주되지 않는다는 것을 이해해야 한다.
- [0913] 본 개시의 화합물은 표준 화학 지침에 따라 제조되거나 본원에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 다음의 합성 반응식 및 식 I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a 및 II-6b의 화합물, 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68, 이의 호변이성질체, 이들 화합물 또는 호변이성질체의 중수소화된 유도체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 대한 설명에서, 다음의 약어가 사용된다:
- [0914] **약어**
- [0915] AIBN = 아조비스이소부티로니트릴
- [0916] ARP = 검정 준비 플레이트
- [0917] BBBPY = 4,4'-디-*tert*-부틸-2,2'-디피리딜

[0918]	BF_3 = 삼플루오르화붕소
[0919]	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ = 삼플루오르화붕소 디에틸 에테레이트
[0920]	Boc_2O = 디-터트-부틸 디카르보네이트
[0921]	CBzCl = 클로로포름산벤질
[0922]	CDMT = 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진
[0923]	DAST = 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드
[0924]	DBU = 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔
[0925]	DCM = 디클로로메탄
[0926]	DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 수소화물
[0927]	DIPEA = N,N-다이이소프로필에틸아민 또는 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민
[0928]	DMAP = 디메틸아미노 피리딘
[0929]	DMA = 디메틸 아세트아미드
[0930]	DME = 디메톡시에탄
[0931]	DMEM = Dulbecco의 변형된 이글의 배지
[0932]	DMF = 디메틸포름아미드
[0933]	DMPU = N,N'-디메틸프로필렌우레아
[0934]	DMSO = 디메틸 설펝사이드
[0935]	DPPA = 디페닐포스포릴 아지드
[0936]	dppb = 1-4-비스[P(Ph) ₂]-부탄
[0937]	EtOAc = 아세트산에틸
[0938]	EtOH = 에탄올
[0939]	Et_2O = 디에틸 에테르
[0940]	FBS = 소 태아 혈청
[0941]	FLU = 형광 값
[0942]	HATU = [디메틸아미노(트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-디메틸-암모늄 (6불화인 이온)
[0943]	HDMC = N-[(5-클로로-3-옥시도-1H-벤조트리아졸-1-일)-4-모르폴리닐메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트
[0944]	HEPES = 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
[0945]	HBSS = Hank의 균형 염 용액
[0946]	IPA = 이소프로필 알코올
[0947]	$\text{Ir}[\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ = 육불화인
[0948]	LDA = 리튬 다이소프로필 아미드
[0949]	LED = 발광 다이오드
[0950]	MeCN = 아세토니트릴
[0951]	MeI = 요오드화메틸

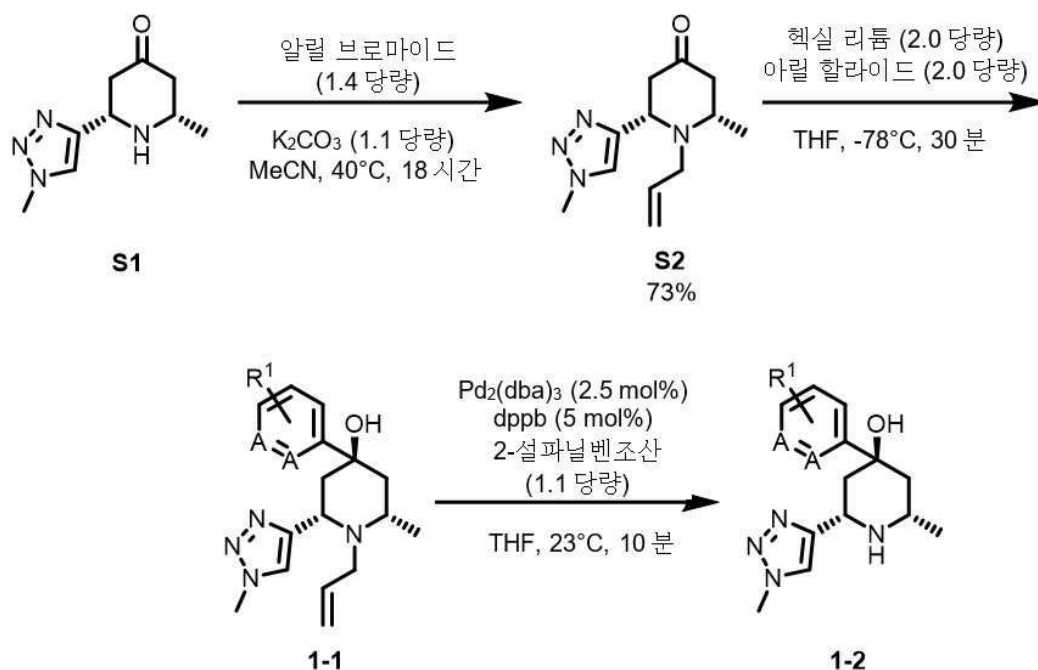
- [0952] MeOH = 메탄올
- [0953] MsOH = 메탄설포산
- [0954] MTBE 또는 TBME = 메틸 *tert*-부틸 에테르
- [0955] n-BuLi = n-부틸리튬
- [0956] NBS = N-브로모숙신이미드
- [0957] NMM = N-메틸 모르폴린
- [0958] NMP = N-메틸 피롤리딘
- [0959] PBS = 인산염 완충 식염수
- [0960] Pd(dppf)₂Cl₂ = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0961] PdCl₂(PPh₃)₂ = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 이염화물
- [0962] Pd₂dba₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
- [0963] PP = 폴리프로필렌
- [0964] psig = 제곱인치당 파운드 게이지
- [0965] PTSA = *p*-톨루엔설포산 일수화물
- [0966] rt = 실온
- [0967] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피
- [0968] T3P = 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드
- [0969] TBAF = 테트라-n-부틸암모늄 불화물
- [0970] TBSCl = *tert*-부틸디메틸실릴 염화물
- [0971] TBME = 메틸 *tert*-부틸 에테르
- [0972] TEA = 트리에틸아민
- [0973] Tet = 테트라시클린
- [0974] TFA 또는 TFAA = 트리플루오로아세트산
- [0975] TfOH = 트리플산
- [0976] THF = 테트라하이드로푸란
- [0977] 2-Me-THF = 2-메틸테트라하이드로푸란
- [0978] THP = 테트라하이드로피란
- [0979] TMSCl = 염화 트리메틸실릴
- [0980] TMSS = 트리스(트리메틸실릴)실란
- [0981] **실시예 1. 화합물의 합성**
- [0982] 모든 특정 화합물과 일반 화합물, 및 이들 화합물을 제조하기 위한 개시된 중간체는 본원에 개시된 본 개시의 일부인 것으로 간주한다.
- [0983] **출발 물질의 합성**
- [0984] 제조는 화합물 1 내지 29, 화합물 I5 내지 I295, 화합물 I296, 화합물 30 내지 44, 및 화합물 45 내지 68의 합성에 사용된 중간체에 대한 합성 경로를 기술한다.
- [0985] **일반 반응식**

[0986] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물을 제조하기 위한 방법은 반응식 1~10에 기술된 반응을 포함한다. 아래 반응식에서, A는 CH 또는 N이고, R¹, R², 및 R³은 위에서 정의된 바와 같다.

[0987] 반응식 1은 피페리딘(S1)으로부터 식 1-2의 화합물을 제조하기 위한 방법을 나타낸다. 피페리딘(S1)은 알릴 브로마이드와 같은 보호기 시약으로 임의 치환되어 S2로 도식된 보호된 피페리딘을 제공할 수 있다. 적절한 아릴 할라이드는 THF와 같은 용매 중 헥실 리튬으로 처리된 다음, S2와 조합되어 식 1-1로 도식된 화합물을 형성한다. 이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 1-2로 도식된 화합물을 수득한다.

[0988] 반응식 1

[0989] *n*-헥실리튬을 사용하여 1,2-첨가를 위한 아릴 리튬 친핵체를 형성하는 대표적인 반응식

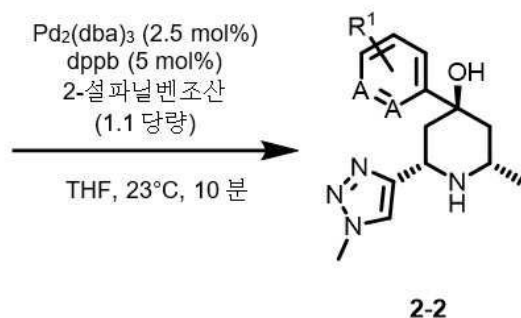
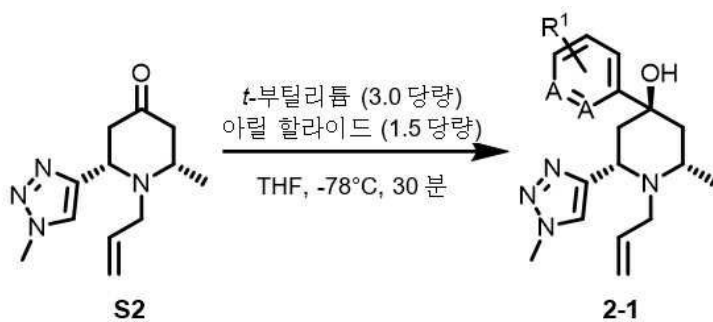


[0990]

[0991] 반응식 2는 보호된 피페리딘(S2)로부터 식 2-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 적절한 아릴 할라이드는 THF와 같은 용매 중 *t*-부틸리튬으로 처리된 다음, S2와 조합되어 식 2-1로 도식된 화합물을 형성한다. 이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 2-2로 도식된 화합물을 수득한다.

[0992] 반응식 2

[0993] *tert*-부틸리튬을 사용하여 1,2-첨가를 위한 아릴 리튬 친핵체를 형성하는 대표적인 반응식

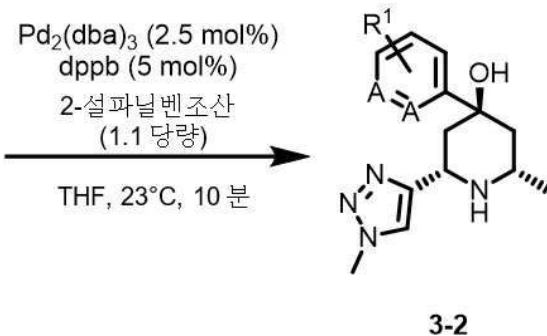


[0994]

[0995] 반응식 3은 보호된 피페리딘(S2)으로부터 식 3-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 적절한 아릴 할라이드는 THF와 같은 용매 중 *n*-부틸리튬으로 처리된 다음, S2와 조합되어 식 3-1로 도식된 화합물을 형성한다. 이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 3-2로 도식된 화합물을 수득한다.

[0996] 반응식 3

[0997] *n*-부틸리튬을 사용하여 1,2-첨가를 위한 아릴 리튬 친핵체를 형성하는 대표적인 반응식



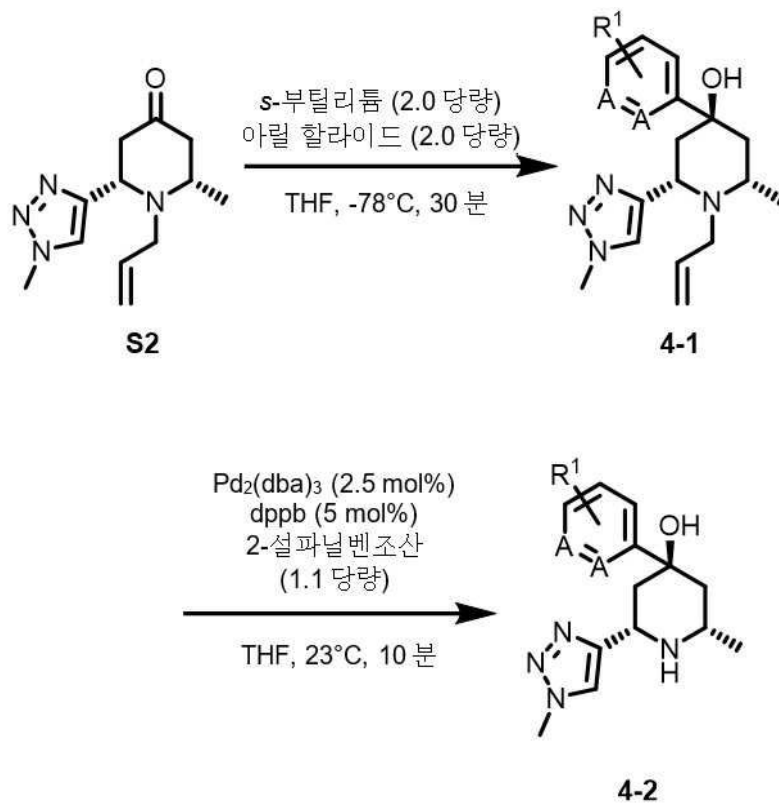
[0998]

[0999] 반응식 4는 보호된 피페리딘(S2)으로부터 식 4-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 적절한 아릴 할라이드는 THF와 같은 용매 중 *s*-부틸리튬으로 처리된 다음, S2와 조합되어 식 4-1로 도식된 화합물을

형성한다. 이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 4-2로 도시된 화합물을 수득한다.

반응식 4

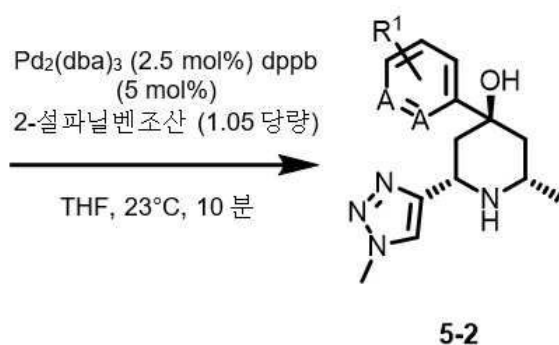
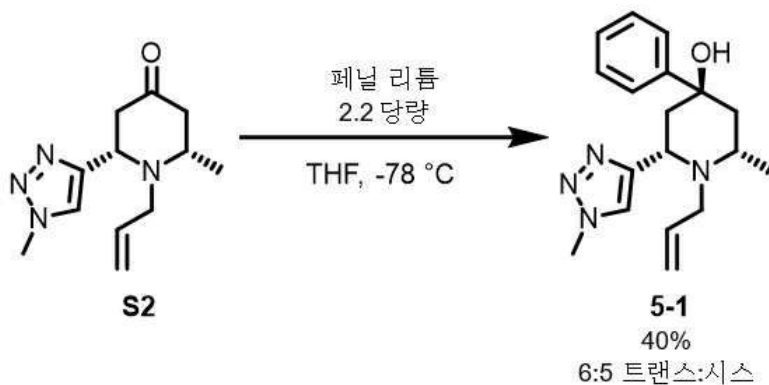
이차-부틸리튬을 사용하여 1,2-첨가를 위한 아릴 리튬 친핵체를 형성하는 대표적인 반응식



반응식 5는 보호된 피페리딘(S2)으로부터 식 5-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. THF와 같은 용매 중 적절한 아릴 리튬산염 시약은 S2와 조합되어 식 5-1로 도시된 화합물을 형성한다. 이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 5-2로 도시된 화합물을 수득한다.

반응식 5

[1005] 아릴 리튬 친핵체에 대해 페닐 리튬을 사용하는 1,2-첨가의 대표적인 반응식

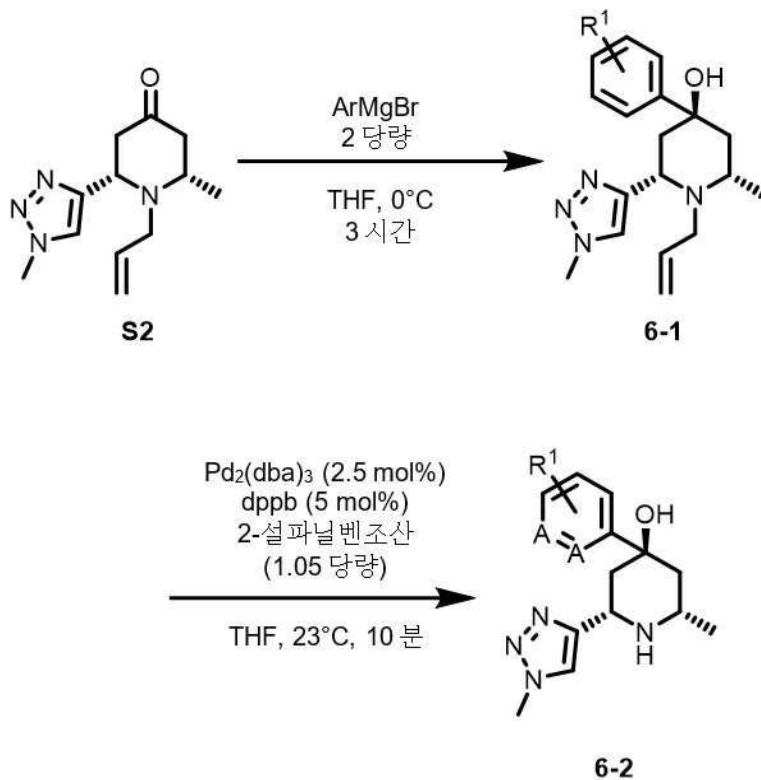


[1006]

[1007] 반응식 6은 보호된 피페리딘(S2)으로부터 식 6-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 이어서, 일부 구현예에서 THF와 같은 용매 중 마그네슘으로 적절한 아릴 할라이드를 처리함으로써 제조되는 적절한 아릴 그리냐드(Grignard) 시약(ArMgX)을 S2와 조합하여 식 6-1로 도식된 화합물을 형성한다. 이어서, 알킬기의 탈보호화에 의해 식 6-2로 도식된 화합물을 수득한다.

[1008] 반응식 6

[1009] 아릴마그네슘 브로마이드 친핵체를 사용하는 1,2-첨가의 대표적인 반응식

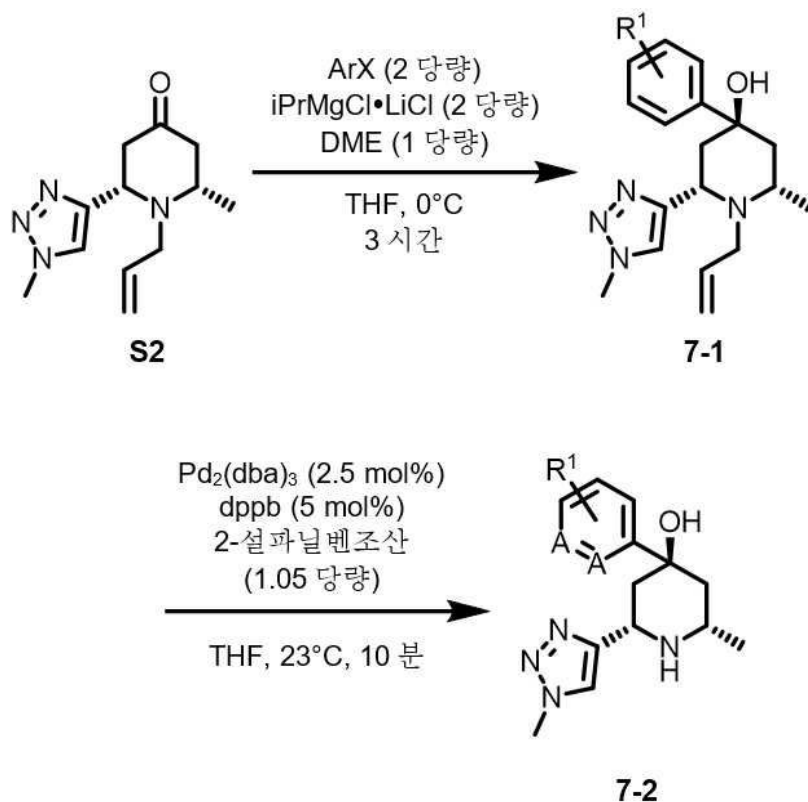


[1010]

[1011] 반응식 7은 보호된 피페리디논(S2)으로부터 식 7-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 적절한 아릴 할라이드는 THF와 같은 용매 중 iPrMgCl-LiCl로 처리된 다음, S2와 조합되어 식 7-1로 도식된 화합물을 형성한 다음, 알릴기의 탈보호에 의해 식 7-2로 도식된 화합물을 제공할 수 있다.

[1012] 반응식 7

[1013] 아릴마그네슘 할라이드 친핵체의 생성 및 이들의 첨가를 위한 대표적인 반응식

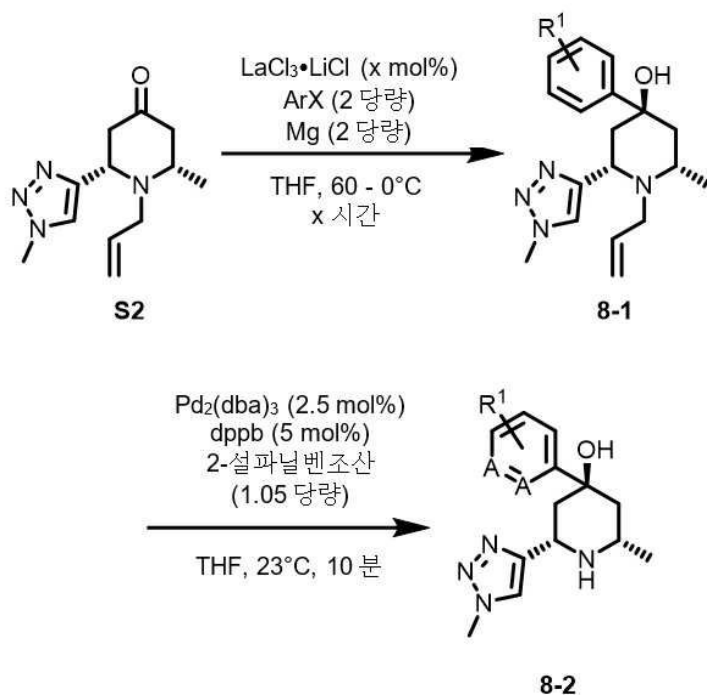


[1014]

[1015] 반응식 8은 보호된 피페리딘(S2)으로부터 식 8-2의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 이어
서, 일부 구현예에서 THF와 같은 용매 중 마그네슘으로 적절한 아릴 할라이드를 처리함으로써 제조되는 적절한
아릴 그리냐드(Grignard) 시약(ArMgX)을 LaCl₃·2LiCl 및 S2와 조합하여 식 8-1로 도식된 화합물을 형성한다.
이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 8-2로 도식된 화합물을 수득한다.

[1016] 반응식 8

[1017] 친핵체로서의 LaCl₃·2LiCl과 함께 아릴마그네슘 할라이드 그리냐드 시약을 사용하는 대표적인 반응식

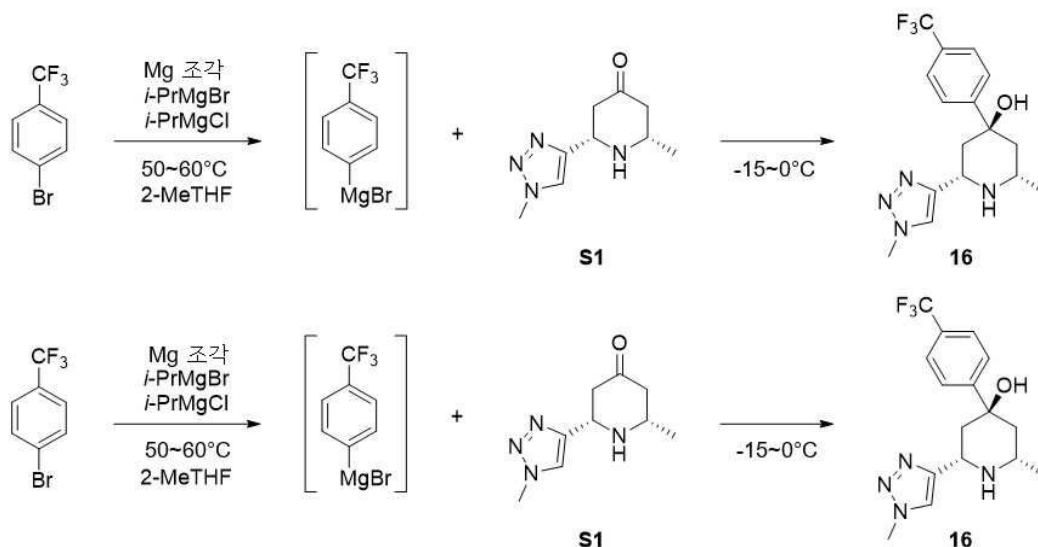


[1018]

[1019] 반응식 8a는 식 S1의 피페리딘으로부터 식 16의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. 이러한 화합물질은 N-보호기가 없는 상태에서 진행될 수 있음에 유의한다. 이어서, 일부 구현예에서 THF 또는 2-MeTHF와 같은 용매 중 마그네슘으로 적절한 아릴 할라이드를 처리함으로써 제조되는 적절한 아릴 그리냐드 (Grignard) 시약(ArMgX)을 S1과 조합하여 식 16로 도식된 화합물을 형성한다.

[1020] 반응식 8a

[1021] 아릴마그네슘 할라이드 친핵체의 생성 및 이들의 첨가를 위한 대표적인 반응식

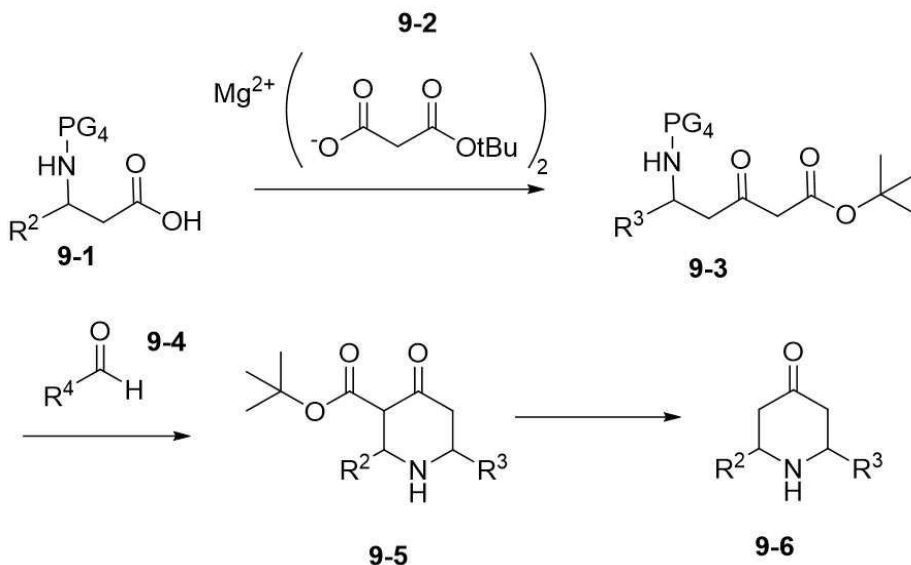


[1022]

[1023] 반응식 9는 식 9-1의 N-보호된 베타-아미노산으로부터 식 9-6의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다. PG⁴는 Boc 또는 임의의 적절한 질소 보호기일 수 있다. 화합물 9-2 디마그네슘 염은 THF와 같은 용매 중에서 CDI와 같은 시약을 사용하여 식 9-1의 화합물에 커플링될 수 있다. 식 9-3의 화합물을 식 9-4의 알데히드로 축합하면 식 9-5의 화합물이 생성된다. 일부 구현예에서, 반응은 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 식 9-3의 화합물을 처리하고, 식 9-4의 알데히드를 첨가함으로써 수행될 수 있다. 식 9-6의 화합물은 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 메탄설폰산과 같은 산으로 처리하여 식 9-5의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응은 가열된 상태로(예를 들어 환류 조건에서) 수행될 수 있다.

[1024] 반응식 9

[1025] 2,6-이중치환 피페리디논을 합성하기 위한 대표적인 반응식



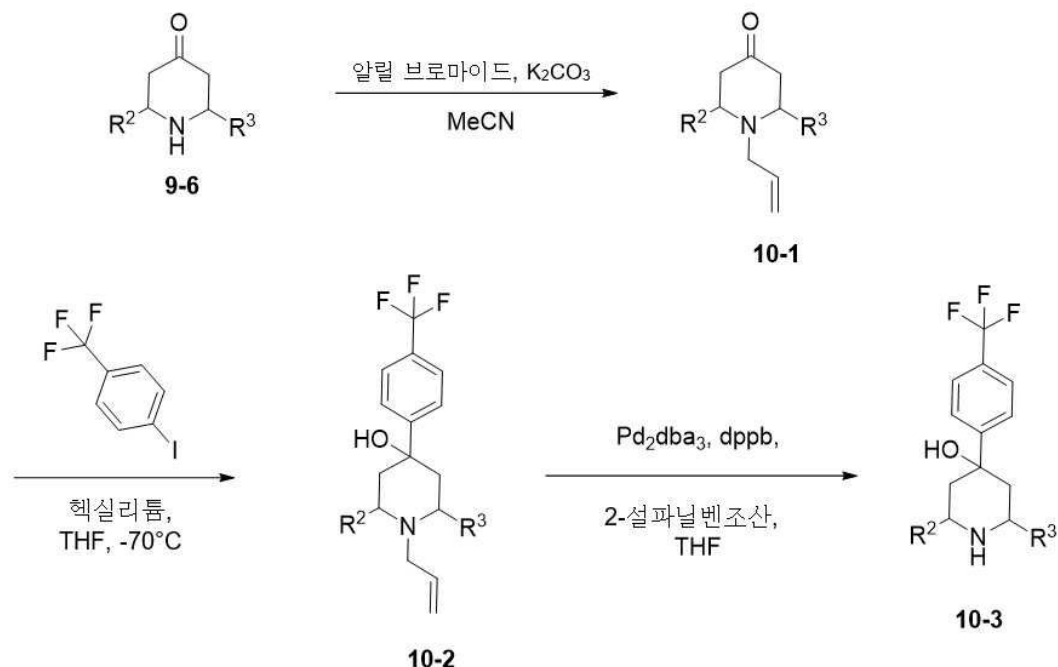
[1026]

[1027] 반응식 10은 피페리디논(9-6)으로부터 식 10-3의 화합물을 제조하기 위한 방법을 나타낸다. 피페리디논(9-6)은

알릴 브로마이드와 같은 보호기 시약으로 임의 치환되어 식 10-1로 도시된 보호된 피페리디논을 제공할 수 있다. 1-요오드-4-(트리플루오로메틸)벤젠과 같은 적절한 아릴 할라이드는 THF와 같은 용매 중 헥실 리튬으로 처리된 다음, 식 10-1과 조합되어 식 10-2로 도시된 화합물을 형성한다. 이어서, 알릴기의 탈보호화에 의해 식 10-3으로 도시된 화합물을 수득한다.

[1028] 반응식 10

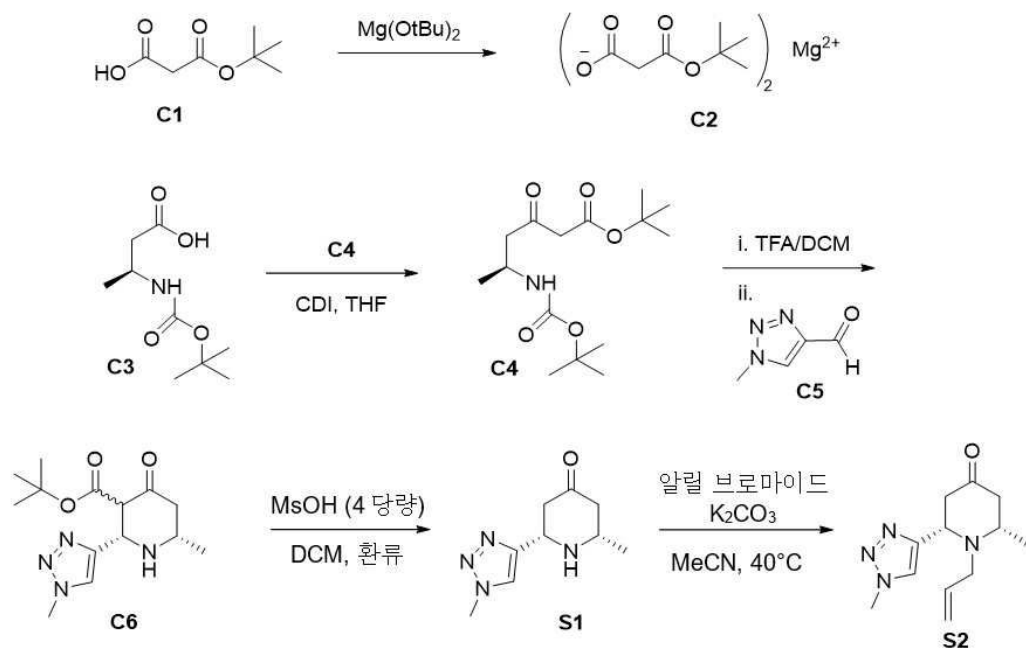
[1029] 알릴 보호, 1,2-첨가, 및 탈보호의 일반 반응식



[1030]

[1031] S1의 제조

[1032] (2S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(S1)



[1033]

[1034] 단계 1. 비스[(3-tert-부톡시-3-옥소-프로판노일)옥시]마그네슘(C2)의 합성

[1035] THF(2 L) 중 3-tert-부톡시-3-옥소-프로판산(C1)(321.51 g, 1.907 mol)의 용액을 얼음조에서 5°C로 냉각시키고, Mg(OEt)₂(111.33 g, 953.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 냉각조를

제거하고, 실온까지 밤새 교반하였다. 반응물을 Celite®의 플러그를 통해 여과하고, 플러그를 추가의 THF로 세척하였다. 투명한 무색 여액을 진공에서 증발시켜 습식 고형분을 수득하였다. 고형분을 1 L의 디에틸 에테르로 분쇄하고 여과하였다. 필터-케이크를 Et₂O로 세척하고 진공에서 건조시켰다. 여액을 진공에서 다시 증발시킨 다음, 소량의 Et₂O로 분쇄하고, 여과하여 생성물의 두 번째 수확물을 수득하였다. 생성물을 합치고 진공에서 건조시켜 표제 화합물(C2)(294.49 g, 90%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 4.92 (s, 4H), 1.48 (s, 18H).

[1036] 단계 2. *tert*-부틸 (5*S*)-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-옥소-헥사노에이트(C4)의 합성

[1037] THF(1.5 L) 중 (3*S*)-3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부탄산(C3)(170.15 g, 837.2 mmol)의 용액에 CDI(149.8 g, 923.8 mmol)를 첨가하였다. 우유색 현탁액은 몇 분에 걸쳐 맑아졌다. 가스 방출이 관찰되었다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 비스[(3-*tert*-부톡시-3-옥소-프로판노일)옥시]마그네슘(C2)(172.19 g, 502.6 mmol)를 첨가하였다. 우유색 현탁액이 다시 형성되었고, 이는 30분 동안의 교반 후 맑아졌다. 반응물을 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 1.5 L의 1 M HCl에 붓고, MTBE(1 L)로 추출하였다. pH는 대략 3인 것으로 확인되었다. 추출물을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물(C4)(248.5 g, 99%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.90 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.22 (m, 2H), 2.76 (qd, J = 17.0, 5.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1038] 단계 3. *tert*-부틸 (2*S*,3*R*,6*S*)-6-메틸-2-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-옥소-피페리딘-3-카복실레이트(C6)의 합성

[1039] DCM(1.5 L) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-옥소-헥사노에이트(C4)(248.5 g, 824.5 mmol)의 용액에 TFA(240 mL, 3.115 mol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 25℃에서 진공에서 증발시켰다. 남은 고형분을 500 mL의 펜탄으로 분쇄하고 여과하였다. 필터 케이크를 펜탄으로 세척하자, 대부분의 용매가 필터-케이크로부터 떨어져나갔다. 케이크를 반응 플라스크로 다시 옮기고 1 L의 DCM에 용해시켰다. 1-메틸트리아졸-4-카르보알데히드(120.7 g, 1.086 mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 염수(100 mL)를 첨가하고, 이어서 깔때기를 진탕했을 때 수성층이 알칼리로 유지될 때까지 6 M NaOH를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM(1 L)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 실리카 겔 플러그로 여과하였다. 플러그를 10% MeOH/EtOAc로 용리시켰다. 여액을 진공에서 증발시켜 고형분을 수득하고, 이를 MTBE(500 mL)로 분쇄하고 여과하였다. 필터 케이크를 MTBE로 세척하고 진공에서 건조시켜 생성물의 수확물을 수득하였다. 분쇄 후 모액을 농축시켰다. 침전된 고형분을 여과하여 생성물의 두 번째 수확물을 수득하였다. 생성물을 합쳐 표제 화합물(C6)(105.45 g, 43%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 4.52 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 11.0, 1.0 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 11.7, 6.1, 2.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.7, 2.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1040] 단계 4. (2*S*,6*S*)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(S1)의 합성

[1041] DCM(750 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,3*R*,6*S*)-6-메틸-2-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-옥소-피페리딘-3-카복실레이트(C6)(70.59 g, 239.8 mmol)의 용액에 MsOH(62 mL, 955.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 6시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 분리 깔때기에 부었다. 염수(100 mL)를 첨가하고, 이어서 진탕 후 수성층이 알칼리로 유지될 때까지 6 M NaOH를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM(2 x 500 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물(S1)(43.74 g, 94%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.46 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.11 (dq, J = 12.3, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 2.73 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = 14.1, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.00 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

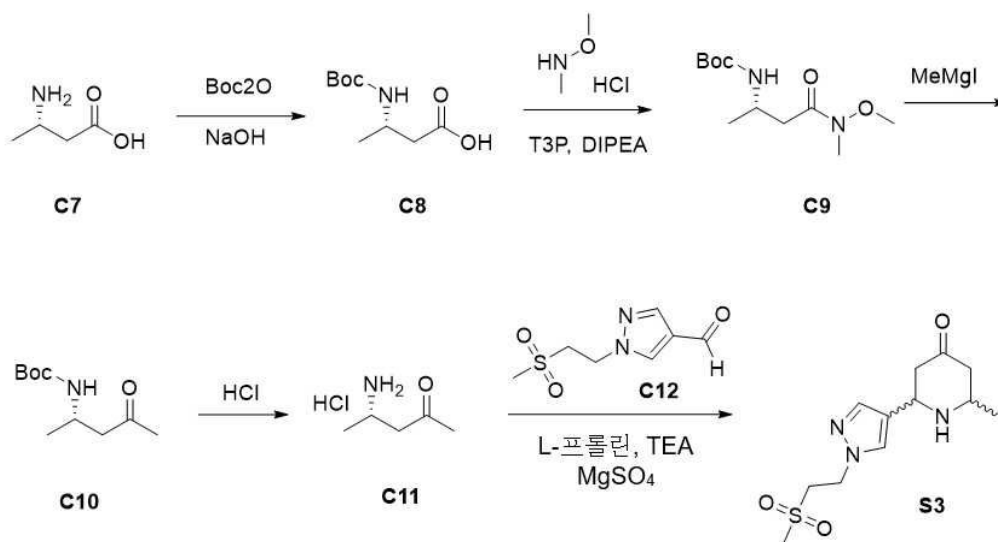
[1042] 단계 5. (2*S*,6*S*)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(S2)

[1043] MeCN(100 mL) 중 (2*S*,6*S*)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(S1)(10.0 g, 50.5 mmol) 및 K₂CO₃(8.0 g, 57.9 mmol)의 현탁액에 알릴 브로마이드(5.5 mL, 63.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 현탁액을 여과하고, MeCN으로 행구고, 약 3 부피로 농축시켰다. 혼합물을

TBME/EtOAc/DCM 1:1:1(300 mL) 및 물(250 mL)로 희석하였다. 수성층을 DCM(2 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기층을 포화 염수(250 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 TBME(180 mL) 중에 현탁시키고 환류시켰다. 환류 시, 황색 용액으로의 완전한 용해가 관찰되었다. 혼합물을 조로부터 제거하고 교반하였다. 약 5분 후, 상당한 침전이 관찰되었다. 이 시점에서, 혼합물을 얼음조로 10분 동안 냉각시키고, 여과하고, TBME(2 x 15 mL)로 행구었다. 용해가 관찰되었으므로, 후속 행구는 헵탄(3 x 20 mL)을 사용하여 수행되었다. 헵탄의 첨가는 모액에서 상당한 양의 침전을 야기하였으며, 이를 여과하고 헵탄(3 x 10 mL)으로 행구어 제2 생성물을 수득하였다. 생성물을 합쳐서 표제 화합물(**S2**) (2S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(8.42 g, 71%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 16.9, 11.1, 6.4 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 14.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 3.44 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 14.6, 10.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.8, 3.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1044] **S3의 제조**

[1045] 2-메틸-6-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)피페리딘-4-온(**S3**)



[1046]

[1047] 단계 1. (3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)부탄산(**C8**)의 합성

[1048] 디옥산(600 mL) 중 (3S)-3-아미노부탄산(**C7**)(100 g, 969.7 mmol)의 용액에 수성 NaOH 용액(950 mL의 1 M, 950.0 mmol)을 15분에 걸쳐 첨가한 다음, Boc₂O(300 g, 1.375 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 MTBE(1 L)와 물(300 mL)로 분리시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 MTBE(500 mL)로 다시 추출하였다. 그런 다음, 수성층을 1 M HCl로 pH = 2까지 산성화시키고, DCM(3 x 600 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물(**C8**)(176 g, 89%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.92 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.56 (dd, *J* = 5.5, 2.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1049] 단계 2. tert-부틸 N-[(1S)-3-[메톡시(메틸)아미노]-1-메틸-3-옥소-프로필]카르바메이트(**C9**)의 합성

[1050] DCM(1.5 L) 중 (3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)부탄산(**C8**)(160 g, 787.3 mmol)의 용액에 N-메톡시메탄아민 (염산염)(81 g, 830.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIPEA(560 mL, 3.215 mol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, T3P(EtOAc 중 600 g의 50%w/w, 942.9 mmol)를 45분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후, 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 수성 1 M NaOH 용액(700 mL)을 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성 포화 염화암모늄 용액(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 건조시키고, 실리카 겔 플러그를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물(**C9**)(180 g, 93%)을 투명한 무색 점성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.30 (s, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 14.3, 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 15.6,

5.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.7, 5.7$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[1051] 단계 3. *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트(C10)의 합성

[1052] 0℃의 THF(4 L) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-3-[메톡시(메틸)아미노]-1-메틸-3-옥소-프로필]카르바메이트(C9)(220 g, 893.2 mmol)의 용액에 요오드(메틸)마그네슘(900 mL의 3 M, 2.7 mol)을 40분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액(2 L)에 이어서 MTBE(1 L)와 물(2 L)로 퀀칭시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 유기층을 분리하였다. 수성상을 MTBE(1 L)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 염화암모늄 용액(1 L)으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중 0~70% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(C10)(115 g, 64%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.83 (s, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 1H), 2.69 (dd, $J = 16.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 9H), 1.20 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 3H).

[1053] 단계 4. (4S)-4-아미노펜탄-2-온(염산염 염)(C11)의 합성

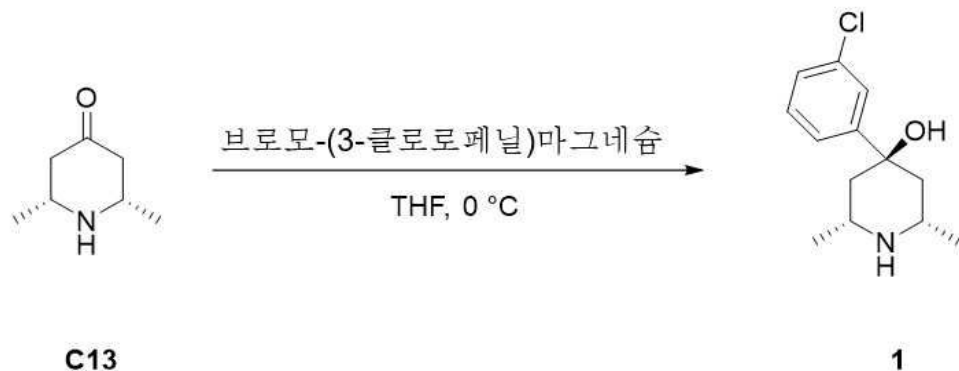
[1054] MeOH(30 mL) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트(C10)(16.3 g, 80.2 mmol)의 용액에 염화수소(디옥산 중 4 M의 50 mL, 200.0 mmol)를 3분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(2 x 30 mL)와 함께 증발시키고 진공에서 건조시켜 표제 화합물(C11)(12 g, 98%)을 분홍색 점성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.06 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 18.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 18.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[1055] 단계 5. 2-메틸-6-(1-(2-(메틸설포닐)에틸)-1H-피라졸-4-일)피페리딘-4-온(S3)의 합성

[1056] EtOH(13 mL) 중 (4S)-4-아미노펜탄-2-온(염산염)(C11)(580 mg, 4.088 mmol)의 혼합물에 1-(2-메틸설포닐에틸)피라졸-4-카르보알데히드(760 mg, 3.758 mmol), L-프롤린(94 mg, 0.8165 mmol), 황산마그네슘(600 mg, 4.985 mmol), 및 TEA(600 μL, 4.305 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되지 않았음을 나타냈으며, 이에 따라 추가의 1-(2-메틸설포닐에틸)피라졸-4-카르보알데히드(C12)(150 mg, 0.74 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 퀀칭시키고 DCM(x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0~60%의 20% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 표제 화합물(S3)(500 mg, 38%)을 주황색 오일로서 7:1 시스 대 트랜스 비율로 수득하였다. 추가로, C11의 입체 중심에서의 거울상이성질체 비율은 약 85%로 침식되었다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.10 (dq, $J = 12.1, 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.17 (dd, $J = 14.1, 11.6$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H) (시스 이성질체).

[1057] 화합물 1

[1058] (2S,6R)-4-(3-클로로페닐)-2,6-디메틸피페리딘-4-올(1)



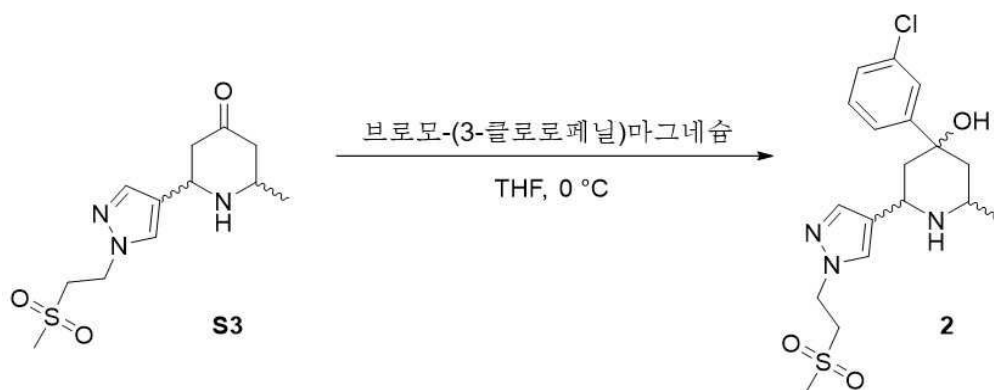
[1059]

[1060] 브로모-(3-클로로페닐)마그네슘(0.5 M의 3.2 mL, 1.60 mmol)의 THF 용액을 THF(4.8 mL)로 희석한 다음 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 THF(2 mL) 중 용액으로서 (2S,6R)-2,6-디메틸피페리딘-4-온(C13)(100 mg, 0.786 mmol)

을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이에 이어서 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 물(5 mL)로 퀀칭시키고 DCM(5 mL)으로 희석하였다. 수성층을 추가의 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: DCM 중 0~20% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(1)을 부분입체이성질체의 약 3:1 혼합물로서 수득하였다. 이어서, 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: DCM 중 0~20% MeOH)로 다시 정제하여 정제된 표제 화합물(1)(60.5 mg, 30%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.70 - 7.14 (m, 4H), 3.22 (ddd, *J* = 11.2, 6.1, 2.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 239.1077, 확인된 값 240.09 (M+H)⁺.

[1061] 화합물 2

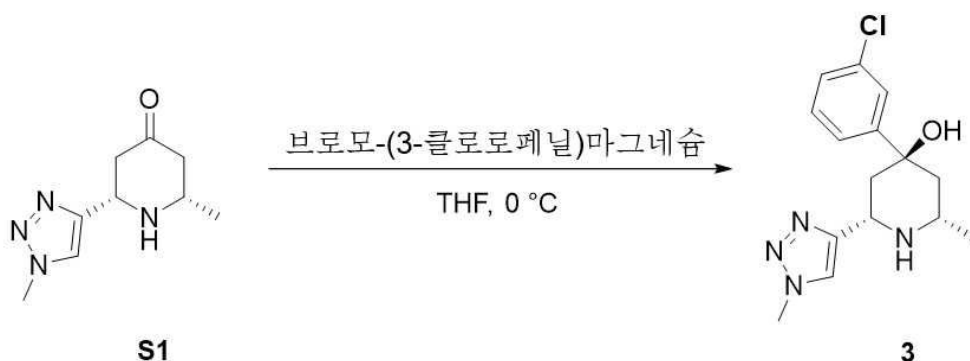
[1062] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-6-[1-(2-메틸설포닐에틸)피라졸-4-일]피페리딘-4-올(2)



[1063] 화합물 2는 화합물 1에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S3으로부터 제조하였다. 반응물을 실리카 겔 크로마토그래피(구배: DCM 중 0~20% MeOH)로 정제한 다음, 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크로. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(2)(2.0 mg, 2%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.13 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.07 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.59 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 397.12268, 확인된 값 398.26 (M+H)⁺.

[1065] 화합물 3

[1066] (2*S*, 4*R*, 6*S*)-4-(3-클로로페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(3)



[1067] 화합물 3은 화합물 1에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S1로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크로. 구배: 10 mM 수산화암모늄이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(3)(2 mg, 1%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.84 (dd, *J* = 12.3,

2.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.55 (dt, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 13.4, 11.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 306.12473, 확인된 값 307.32 (M+H)⁺.

[1069] **화합물 4**

[1070] (2S, 4S, 6S)-4-(4-클로로페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(4)



[1071]

[1072] THF(2 mL) 중 화합물(S2)(100 mg, 0.4268 mmol)의 혼합물에 브로모-(4-클로로페닐)마그네슘(1 M의 1 mL, 1.000 mmol)의 디에틸 에테르 용액을 -20°C에서 첨가하였다(1:15). 첨가 후, UPLC를 수행하였으며, 이는 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 퀀칭시킨 다음, 실온까지 가온시켰다. 현탁액을 물(1 mL)과 아세트산에틸(4 mL)로 희석하였다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 x 2 mL)로 세척하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시키고, DCM에서 최소로 희석시키고, 정제를 위해 실리카 젤 컬럼 상에 로딩하여(구배: DCM 중 0~10% MeOH) 중간체를 수득하였다.

[1073] 불활성 글로브박스에서, THF(0.5 mL) 중 Pd₂(dba)₃(4 mg, 0.004368 mmol) 및 dppb(5 mg, 0.01172 mmol)의 혼합물에 2-에틸페닐벤조산(30 mg, 0.1946 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 10분 동안 교반하였다(9:30). 이 시점에서, 혼합물에 THF(1 mL) 중 중간체(60 mg, 0.1730 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응물을 TBME(6 mL) 및 1 M HCl(5 mL)로 희석하였다. 층을 혼합하고, 유기층을 제거하고 1 M HCl(5 mL)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 합쳐진 수성층을 0.45 마이크로 필터를 통해 여과하고, 추가 TBME(5 mL)로 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨과 6 M NaOH의 조합으로 pH를 pH 약 11까지 조정하였다. 이어서, 탁한 혼합물을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기에 통과시키고 농축시켜 표제 화합물(4)(37.5 mg, 65%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.38 (dtd, J = 12.6, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (dd, J = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 306.12473, 확인된 값 307.15 (M+H)⁺.

[1074] **화합물 5**

[1075] (2S, 4S, 6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-(p-톨릴)피페리딘-4-올(5)



[1076]

[1077] 화합물(S2)(20 mg, 0.08536 mmol)를 클로로리튬;트리클로로란타넘(0.6 M의 145 μL, 0.0870 mmol)의 THF 용액으로 희석하고 -20°C로 냉각시켰다. 이 시점에서, 브로모-(p-톨릴)마그네슘(1 M의 200 μL, 0.200 mmol)을 -20°C에서 첨가하였다(1:15). 첨가 후, UPLC를 수행하였으며, 이는 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(2 mL) 및 아세트산에틸(2 mL)로 퀀칭시킨 다음, 실온까지 가온시켰다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 x 2 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정

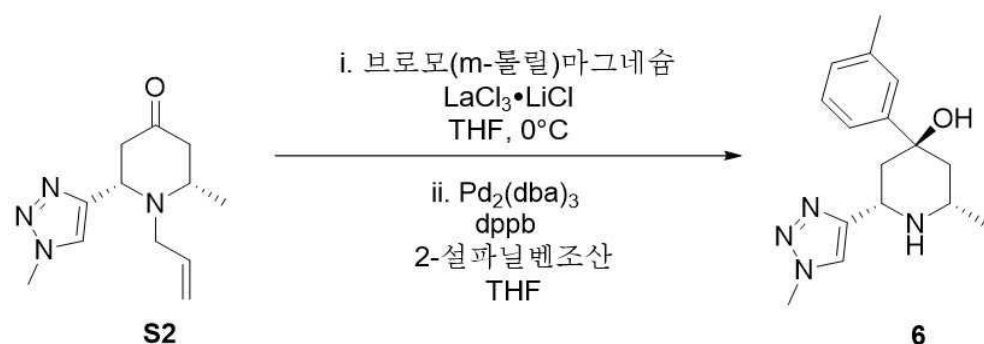
제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1078] 미정제 혼합물을 THF(0.2 mL)로 희석하고, 2-설파닐벤조산(14 mg, 0.09080 mmol)을 첨가하였다. 불활성 글로브 박스에서, THF(0.2 mL) 중 dppb(2 mg, 0.004690 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.002184 mmol)의 용액을 제조하고, 5분 혼합 후, 연갈색 혼합물을 중간 혼합물에 첨가하고, 형성된 용액을 5분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응물을 아세트산에틸(1 mL) 및 1 M TFA(2 x 0.75 mL)로 희석하였다. 수성층을 합치고 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하였다. 표제 화합물(5)(8.3 mg, 24%)을 투명한 비정질 고형분으로서 단리하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.40 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1079] ESI-MS m/z 계산된 값 286.17935, 확인된 값 287.36 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1080] 화합물 6

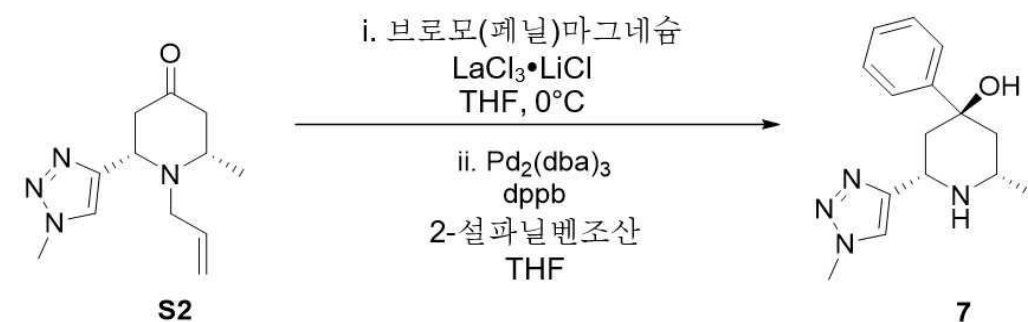
[1081] (2S, 4S, 6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-(*m*-톨릴)피페리딘-4-올(6)



[1082] 화합물 6을 화합물 5에 대해 기술된 방법에 따라 화합물 S2로부터 합성하고, 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(6)(8.3 mg, 24%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 7.10 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.42 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 27.8, 13.0 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 286.17935, 확인된 값 287.32 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1084] 화합물 7

[1085] (2S, 4S, 6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-(페닐)피페리딘-4-올(7)

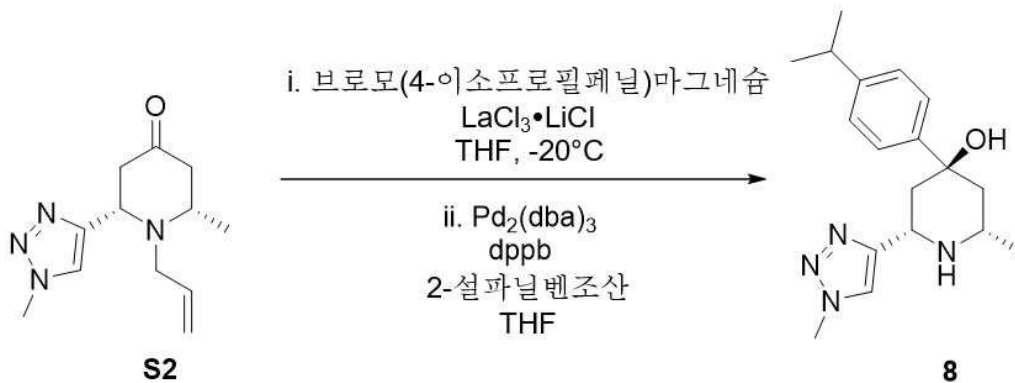


[1086] 화합물 7을 화합물 5에 대해 기술된 방법에 따라 화합물 S2로부터 합성하고, 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(7)(8.9 mg, 25%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz,

2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.43 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 272.1637, 확인된 값 273.32 (M+H)⁺.

[1088] **화합물 8**

[1089] (2S,4S,6S)-4-(4-이소프로필페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(8)



i. THF(0.4 mL) 중 화합물(S2)(80 mg, 0.3414 mmol)의 용액에 클로로리튬;트리클로로란타넘(0.6 M 의 580 μ L, 0.3480 mmol)의 THF 용액을 첨가하고, 혼합물을 -20°C로 냉각시켰다. 이 시점에서, 브로모-(4-이소프로필페닐)마그네슘(0.5 M의 1.2 mL, 0.6000 mmol)을 -20°C에서 첨가하였다. 10분 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(0.1 mL)으로 퀀칭시킨 다음, 실온까지 가온시켰다. 현탁액을 물(2 mL) 및 EtOAc(2 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 2 mL)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였다.

ii. 미정제 혼합물을 THF(0.4 mL)로 희석하고, 2-설파닐벤조산(56 mg, 0.3632 mmol)을 첨가하였다. 글로브박스에서, dppb(4 mg, 0.009379 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(4 mg, 0.004368 mmol)의 용액을 제조하고, 30분 혼합 후, 연갈색 혼합물을 중간체 용액에 첨가하였다. 혼합물을 교반하였다. 30분 후, 완전한 전환이 관찰되었다. 혼합물을 TBME(5 mL)로 희석한 다음, 1 M HCl(2 x 5 mL)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, NaOH 수용액(6 M, 1.7 mL)에 이어서 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 미정제 잔류물로 농축시키고, 이를 역상 HPLC(방법: Waters XBridge Prep C8 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 10 mM 수산화암모늄이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(8)(23 mg, 21%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.90 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 3H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 314.21066, 확인된 값 315.32 (M+H)⁺.

[1092] **화합물 9**

[1093] (2S,4S,6S)-4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(9)



[1094]

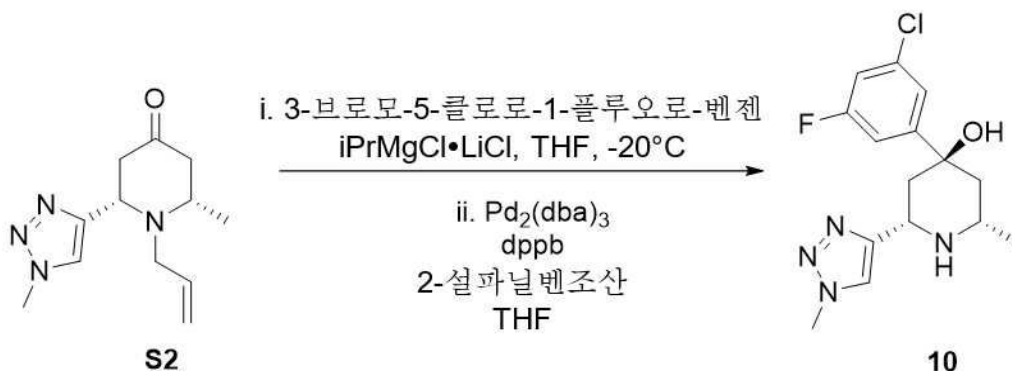
[1095] i. 4-브로모-2-클로로-1-플루오로-벤젠(54 mg, 0.258 mmol)의 혼합물을 THF(0.25 mL)에 희석하였다. -20°C로 냉각시킨 혼합물에 터보 그리냐드(1.3 M의 200 μ L, 0.260 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다

음(11:00), 이 시점에서 화합물(**S2**)(20 mg, 0.0854 mmol)의 THF(0.25 mL) 용액을 첨가하고, 반응물을 45분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 혼합물을 아세트산에틸(2 mL)로 희석하고 분리하였다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시키고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1096] ii. THF(0.25 mL) 중 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.00218 mmol) 및 4-디페닐포스파닐부틸 (디페닐)포스판(2 mg, 0.00469 mmol)의 혼합물을 아르곤 하 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 시점에서, THF(0.25 mL) 중 단계 i의 중간체, (2S,4S,6S)-1-알릴-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-올, 및 2-설파닐벤조산(15 mg, 0.0973 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl(2 x 750 μL)로 추출하고, 역상 HPLC로 직접 정제하였다. (방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크로, 구매: 5 mM 염산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴.) 표제 화합물(**9**)(7.6 mg, 23%)을 백색 고형 분으로서 단리하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.7, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.5, 12.5 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 324.11533, 확인된 값 325.34 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1097] 화합물 10

[1098] (2S,4S,6S)-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**10**)



[1099]

[1100] i. 1-브로모-3-클로로-5-플루오로-벤젠(67 mg, 0.320 mmol)의 혼합물을 THF(0.25 mL)에 희석하였다. -20°C로 냉각시킨 혼합물에 터보 그리냐드(1.3 M의 250 μL , 0.325 mmol)에 이어서 디글림(diglyme)(50 μL , 0.349 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 이 시점에서 화합물(**S2**)(25 mg, 0.107 mmol)의 THF(0.25 mL) 용액을 첨가하고, 반응물을 45분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 혼합물을 아세트산에틸(2 mL)로 희석하고 분리하였다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시키고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1101] ii. THF(0.25 mL) 중 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mg, 0.00273 mmol) 및 4-디페닐포스파닐부틸 (디페닐)포스판(2.5 mg, 0.00586 mmol)의 혼합물을 아르곤 하 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 시점에서, THF(0.25 mL) 중 중간체 및 2-설파닐벤조산(18 mg, 0.117 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl(2 x 750 μL)로 추출하고, 역상 HPLC로 직접 정제하였다. (방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크로, 구매: 5 mM 염산이 포함된 물 중 아세토니트릴.) 표제 화합물(**10**)(17 mg, 43%)을 백색 고형 분으로서 단리하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.7, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.5, 12.5 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 324.781, 확인된 값 325.29 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1102] 화합물 11

[1103] (2S,4S,6S)-4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**11**)



[1104]

[1105] 화합물 **11**은 화합물 **10**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 5 mM 염산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(**11**)(18.3 mg, 50%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 - 9.18 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.22 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.08 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 304.363, 확인된 값 305.34 (M+H)⁺.

[1106] 화합물 **12**

[1107] (2S,4S,6S)-4-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**12**)



[1108]

[1109] 화합물 **12**는 화합물 **10**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 5 mM 염산이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(**12**)(4.6 mg, 12%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.05 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 2.25 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.08 (t, J = 15.7 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 304.363, 확인된 값 305.34 (M+H)⁺.

[1110] 화합물 **13**

[1111] (2S,4S,6S)-4-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(13)

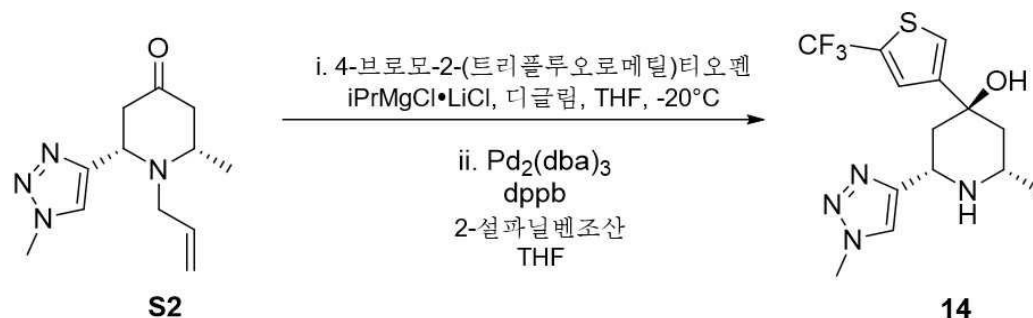


[1112]

[1113] 화합물 13은 화합물 10에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 5 mM 염산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(13)(23 mg, 59%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.12 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 14.5, 12.6 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 324.781, 확인된 값 325.29 (M+H)⁺.

[1114] 화합물 14

[1115] (2S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[5-(트리플루오로메틸)-3-티에닐]피페리딘-4-올(14)

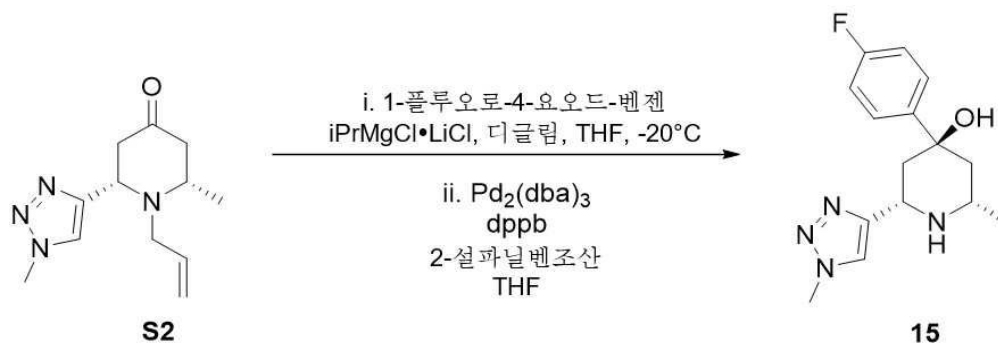


[1116]

[1117] 화합물 14는 화합물 10에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 5 mM 염산이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(14)(21 mg, 51%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산된 값 346.371, 확인된 값 347.28 (M+H)⁺.

[1118] 화합물 15

[1119] (2S,4S,6S)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(15)



[1120]

[1121] 화합물 15는 화합물 10에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 5 mM 염산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트

릴)로 정제하여 표제 화합물(**15**)(17 mg, 46%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 1H), 7.36 (dt, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.82 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.70 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 290.336, 확인된 값 291.34 ($M+H$) $^+$.

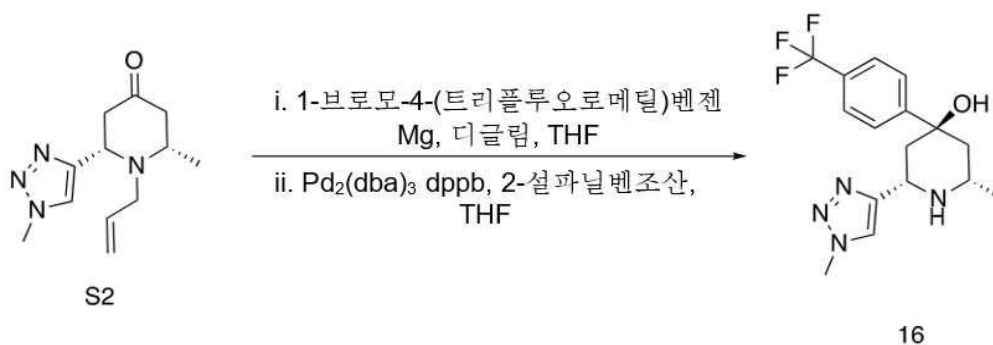
[1122] 화합물 16

[1123] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올(**16**)



[1124] 단계 i: 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠(600 μL , 4.285 mmol)의 THF(10 mL) 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 이 시점에서, tBuLi(1.7 M의 5 mL, 8.500 mmol)의 펜탄 용액을 20분에 걸쳐 적가하고, 황색 현탁액을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 화합물(**S2**)(0.427 M의 5 mL, 2.135 mmol)의 THF 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 30분 후, 반응물을 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)으로 퀀칭시키고, 에테르(20 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성층을 추가의 에테르(20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM 중 최소로 용해시키고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(구배: DCM 중 0~10% MeOH) 상에 로딩하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고 농축시켰다. 이러한 순서를 2회 더 반복하고, 다음 단계를 위해 반응 당 약 60% 수율로 합쳤다.

[1126] 단계 i의 대안적인 제조:



[1127] 질소 분위기 하 THF(100 mL) 중 마그네슘(1.712 g, 70.44 mmol)의 현탁액에 1방울의 1,2-디브로모에탄을 첨가하고 이에 이어서 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠(14.88 g, 66.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 초음파 처리하고, 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 염 얼음조를 통해 -10°C 내지 -15°C 로 냉각시키고, 디글림(3.123 mL, 21.81 mmol)을 첨가하고 이에 이어서 (2S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(0.427 M의 49.98 mL, 21.34 mmol)의 THF 용액을 적가하였다. 45분 동안 계속하여 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고, 염화암모늄(50 mL)으로 pH를 약 9로 조정하고, 에테르(2 x 100 mL)로 추출하고, 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 DCM 중 최소로 희석하고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(구배: DCM 중 0~10% MeOH) 상에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 풀링하고 농축시켜 (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올(4.350 g, 51%), ESI-MS m/z 계산된 값 380.1824, 확인된 값 381.2 ($M+H$) $^+$ 를 회백색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

[1129] 단계 ii: THF(5 mL)로 희석한 중간체(1.756 g, 4.496 mmol)에 2-설펜닐벤조산(740 mg, 4.607 mmol)을 첨가하였다. 불활성 글로브박스에서, THF(5 mL) 중 dppb(20 mg, 0.04690 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0.02184 mmol)의 용액을 제조하고, 10분 혼합 후, 연갈색 용액을 이전의 혼합물에 첨가하였다. 새롭게 형성된 갈색 용액을 35분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 TBME(30 mL)로 희석한 다음, 1 M HCl(2 x 20 mL)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, NaOH 수용액(6 M의 7.4 mL, 44.40 mmol)에 이어서 약 1 mL의 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)와 함께 건조시키고, 이를 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 현탁액에 MP-TMT 수지(350 mg, 0.66 mmol/g)를 첨가하고, 현탁액을 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고 농축시켰다. 발포체를 30 mL TBME에서 희석하고, 황색 용액에 HCl의 디옥산 용액(4 M의 1.2 mL, 4.800 mmol)을 적가하였으며, 이는 즉시 혼합물의 색을 없애고 백색 침전물을 생성하였다. 현탁액을 3분 동안 교반한 다음, 여과하고, 추가의 TBME로 행구고, 70°C에서 3일 동안 건조시켜 표제 화합물 (16)(1.463 g, 84%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.49 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.40 (dtd, J = 12.9, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 340.1511, 확인된 값 341.14 (M+H)⁺.

[1130] 화합물 16 형태 A의 제조 및 특성 분석:

[1131] THF(4.365 mL)로 희석된 (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올(1.534 g, 3.928 mmol)에 2-설펜닐벤조산(646.0 mg, 4.022 mmol)을 첨가하였다. 불활성 글로브박스에서, THF(4.365 mL) 중 dppb(17.47 mg, 0.04096 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.47 mg, 0.01908 mmol)의 용액을 제조하고, 10분 혼합 후, 연갈색 용액을 이전의 혼합물에 첨가하였다. 새롭게 형성된 갈색 용액을 35분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 TBME(30 mL)로 희석한 다음 1 N HCl(2 x 20 mL)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, NaOH 수용액(6 M의 6.463 mL, 38.78 mmol)에 이어서 약 1 mL의 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)와 함께 건조시키고, 이를 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 플로리실(Florisil) 패드를 통해 여과하고, 서서히 회전시키면서 조밀한 백색 고형분으로 결정화시켰다.

[1132] 이 물질을 MTBE에서 희석하여 균질화시킨 다음, 서서히 농축시키면서 용액으로부터 침전되는 조밀한 백색 고형분을 관찰하였다. 생성된 백색 고형분을 진공 오븐 중 60°C에서 밤새 건조시켰다.

[1133] X-선 분말 회절

[1134] 화합물 16 형태 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 회절도는, 밀봉된 튜브 소스 및 PIXcel 3D Medipix-3 검출기가 구비된 PANalytical Empyrean 시스템(Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts)을 투과 모드에서 사용하여 실온에서 얻었다. X-선 발생기는 45 kV의 전압 및 40 mA의 전류에서 구리 방사(1.54060 Å)로 작동하였다. 분말 샘플을 마일라 필름이 있는 96웰 샘플 홀더 상에 배치하고 기기에 로딩하였다. 샘플을 약 3° 내지 약 40° 2θ의 범위에 걸쳐 스캔하였고, 단계 크기는 0.0131303° 였고, 단계당 49초가 소요되었다. 결과는 도 1 및 하기 표에 도시되어 있다:

XRPD 피크	각도 (°2θ ±0.2)	강도 (%)	XRPD 피크	각도 (°2θ ±0.2)	강도 (%)
1	19.9	100.0	10	26.1	15.8
2	20.0	60.3	11	23.8	15.0
3	10.9	28.5	12	21.7	14.4
4	20.6	26.6	13	18.2	14.4
5	20.5	24.0	14	23.3	13.3
6	16.1	20.4	15	26.2	12.9
7	17.5	19.6	16	14.1	12.9
8	19.3	19.6	17	21.4	10.9
9	22.8	16.9	18	15.4	10.1

[1135]

[1136] 열중량 분석 (TGA):

[1137] 화합물 16 형태 A의 열중량 분석은 TA5500 Discovery TGA를 사용하여 측정하였다. 중량이 대략 1~10 mg인 샘플을 개방된 백금 팬에 넣었다. 질소로 퍼징하면서 주변 온도로부터 350℃까지 분당 10℃의 가열 속도로 가열하도록 프로그램을 설정하였다. TGA 온도변화도는 주변 온도로부터 250℃까지의 최소 중량 손실을 나타낸다. 도 2는 TGA 온도변화도를 나타낸다.

[1138] 시차주사 열량측정 분석 (DSC):

[1139] TA Instruments TA2500 DSC를 사용하여 화합물 16 형태 A의 DSC 분석을 측정하였다. 중량이 1~10 mg인 샘플을 핀홀이 있는 알루미늄 크립프 밀봉 팬 내로 칭량하였다. 이 팬을 열량계 셀 내의 샘플 위치에 두었다. 빈 팬을 기준 위치에 두었다. 열량측정기 셀을 폐쇄하고, 질소 흐름이 셀을 통과하도록 하였다. 프로그램은 250℃의 온도까지 분당 10℃의 가열 속도로 설정되었다. 온도변화도(도 3)는 약 147℃에서의 하나의 흡열 피크를 나타낸다.

[1140] 고상 NMR:

[1141] Bruker-Biospin 4 mm HFX 프로브가 장착된 Bruker-Biospin 400 MHz 대구경 분광계를 사용하였다. 샘플을 4 mm ZrO₂ 로터에 충전하고, 매직 앵글 스피닝(Magic Angle Spinning, MAS) 조건 하에, 일반적으로 12.5 kHz로 설정된 회전 속도로 회전시켰다. ¹³C 교차 편광(CP) MAS 실험의 적절한 재순환 지연을 설정하기 위해, ¹H MAS T₁ 포화 회복 완화 실험을 사용해 양성자 완화 시간을 측정하였다. ¹⁹F MAS 실험의 적절한 재순환 지연을 설정하기 위해, ¹⁹F MAS T₁ 포화 회복 완화 실험을 사용해 플루오르 완화 시간을 측정하였다. 탄소 CPMAS 실험의 CP 접촉 시간을 2 ms로 설정하였다. (50%에서 100%까지) 선형 경사를 갖는 CP 양성자 펄스를 사용하였다. 탄소 하르트만-한 정합(Hartmann-Hahn match)을 외부 기준 샘플(글리신)에 대해 최적화하였다. 대략 100 kHz의 전계 강도로 TPPM15 디커플링 시퀀스를 사용하여 양성자 디커플링으로 탄소와 플루오르 스펙트럼을 기록하였다. 결과는 도 4(¹³C CPMAS) 및 아래 표에 나타나 있다:

¹³C CPMAS SSNMR

피크 #	화학적 이동 [ppm]	강도 [상대 강도]
1	153.5	3.57
2	151.5	5.83
3	126.9	3.7
4	125.1	1.05
5	123.9	0.95
6	122.1	5.34
7	73.6	6.95
8	49.9	10
9	47.2	3.72
10	37.2	9.7
11	23.0	7.77

¹⁹F SSNMR

피크 #	화학적 이동 [ppm]	강도 [상대 강도]
1	-58.0	10

[1142]**[1143] 단결정 설명:**

[1144] 화합물 16 형태 A 구조를 갖는 단결정을 실온(25 ± 2℃)에서 0%-95%-0%의 상대 습도로 DVS 사이클링 실험으로부터 성장시켰다. Cu Kα 방사선(λ=1.54178 Å) 및 CMOS 검출기가 구비된 Bruker 회절계를 이용해 100 K에서 X-선 회절 데이터를 획득하였다. SHELX 프로그램(Sheldrick, G.M.의 문헌[Acta Cryst., (2008) A64, 112-

122])을 사용하여 구조를 해석하고 정제하였으며, 결과는 아래에 요약되어 있다.

100 K에서 화합물 16 형태 A의 단결정 설명

결정계	사방정계
스페이스 그룹	P212121
a (Å)	5.02810(10)
b (Å)	9.0057(2)
c (Å)	34.4600(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1560.40(6)
Z/Z'	4/1
온도	100K

298 K에서 화합물 16 형태 A의 단결정 설명

결정계	사방정계
스페이스 그룹	P212121
a (Å)	5.11990(10)
b (Å)	9.1779(2)
c (Å)	34.4956(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1620.95(6)
Z/Z'	4/1
온도	298K

화합물 17

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-4-(6-클로로-3-피리딜)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (17)



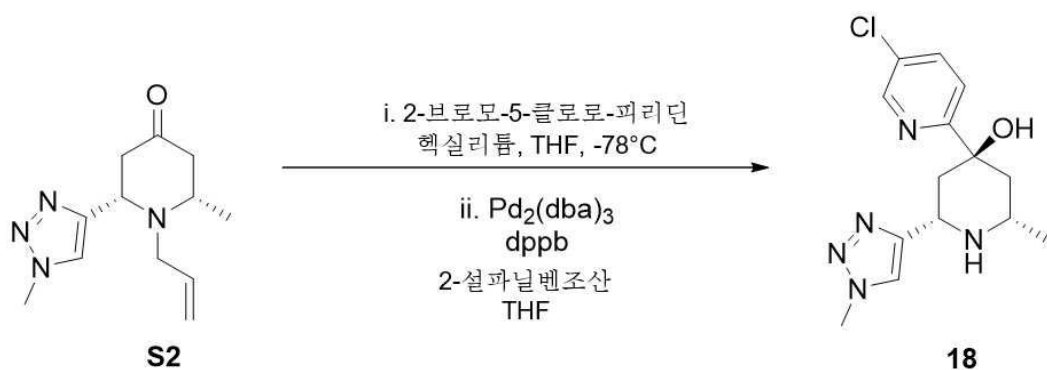
단계 i: THF(0.2 mL) 중 5-브로모-2-클로로-피리딘(38 mg, 0.198 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 이 시점에서, 헥실리튬(2.3 M의 85 μ L, 0.196 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 15분 동안 교반하였다. 반응물은 5분 이내에 청색으로 변하였다. 이 시점에서, 화합물(S2)(0.5 M의 0.2 mL, 0.100 mmol)의 THF 용액을 30 초에 걸쳐 첨가하였다. 5분 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(2 mL) 및 아세트산에틸(2 mL)로 희석하였다. 수성층을 추가 아세트산에틸(2 x 2 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, DCM 중에서 최소로 희석하고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(DCM 중 0~10% MeOH) 상에 로딩하였다. 주요 부분입체이성질체와 적은 부분입체이성질체와 상관관계가 있는 두 지점이 분리되었다. 생성물을 함유하는

분획을 폴링하고 농축시켰다.

[1150] 단계 ii: 중간체를 THF(250 μ L)로 희석하고, 2-설파닐벤조산(17 mg, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 글로브박스에서, THF(250 μ L) 중 dppb(2 mg, 0.00469 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.00218 mmol)의 용액을 제조하고, 5분 혼합 후, 연갈색 혼합물을 중간체 용액에 첨가하였다. 혼합물을 교반하였다(8:20). 5분 후, 완전한 전환이 관찰되었다. 혼합물을 희석하고 1 M HCl(2 x 750 μ L)로 분리하였다. 합쳐진 수성층을 포화 중탄산나트륨 수용액(1 mL)으로 pH를 조정 한 다음, DCM(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기층을 상 분리기에 통과시키고 농축시켜 표제 화합물을 수득하여 표제 화합물(17)(7.6 mg, 16%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.29 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 307.12, 확인된 값 308.32 (M+H) $^+$.

[1151] 화합물 18

[1152] (2S,4S,6S)-4-(5-클로로-2-피리딜)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(18)

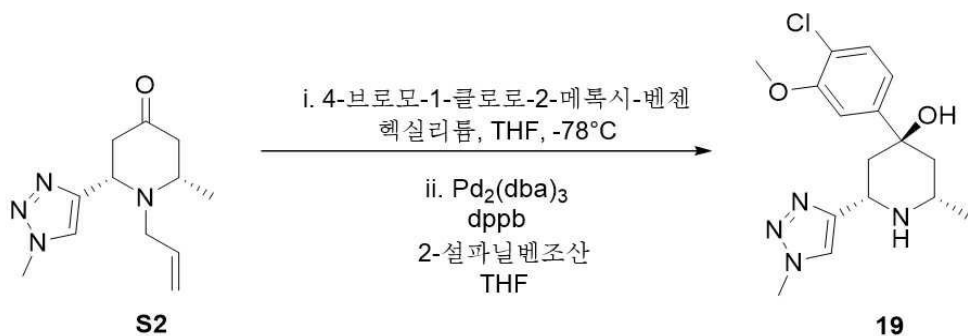


[1153]

[1154] 화합물 18은 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(18)(3.1 mg, 5%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 307.12, 확인된 값 308.36 (M+H) $^+$.

[1155] 화합물 19

[1156] (2S,4S,6S)-4-(4-클로로-3-메톡시-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(19)



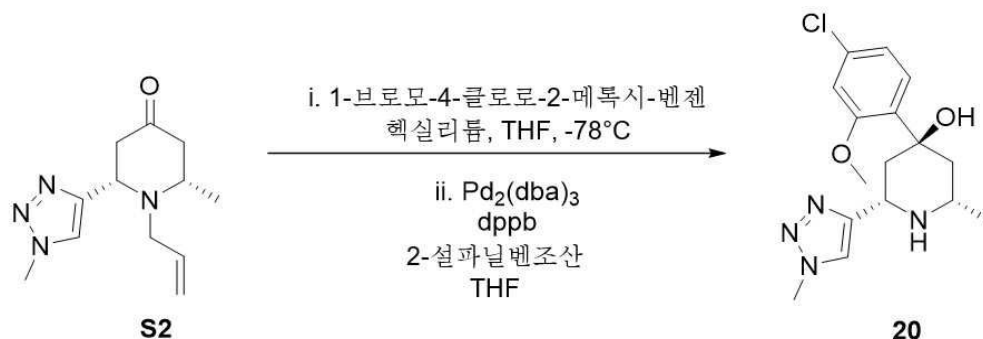
[1157]

[1158] 화합물 19는 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5-98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(19)(3.8 mg, 8%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

4.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.24 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 336.135, 확인된 값 337.30 (M+H)⁺.

[1159] **화합물 20**

[1160] (2S,4S,6S)-4-(4-클로로-2-메톡시-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(20)

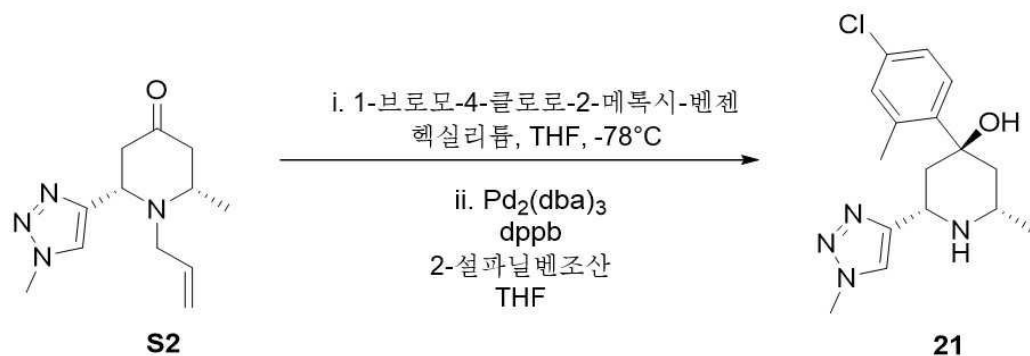


[1161]

[1162] 화합물 20은 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(20)(7.3 mg, 16%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 4.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (s, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.88 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 336.135, 확인된 값 337.35 (M+H)⁺.

[1163] **화합물 21**

[1164] (2S,4S,6S)-4-(4-클로로-2-메틸-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(21)

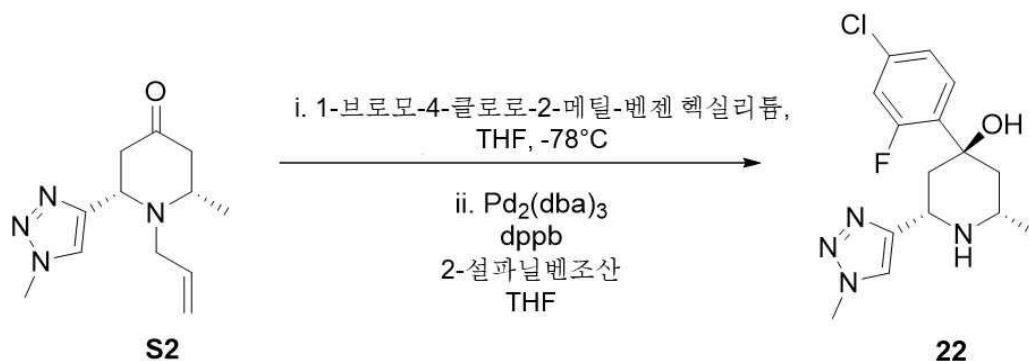


[1165]

[1166] 화합물 21은 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(21)(3.8 mg, 9%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 21.7, 13.0 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 320.140, 확인된 값 321.32 (M+H)⁺.

[1167] **화합물 22**

[1168] (2S,4S,6S)-4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (22)

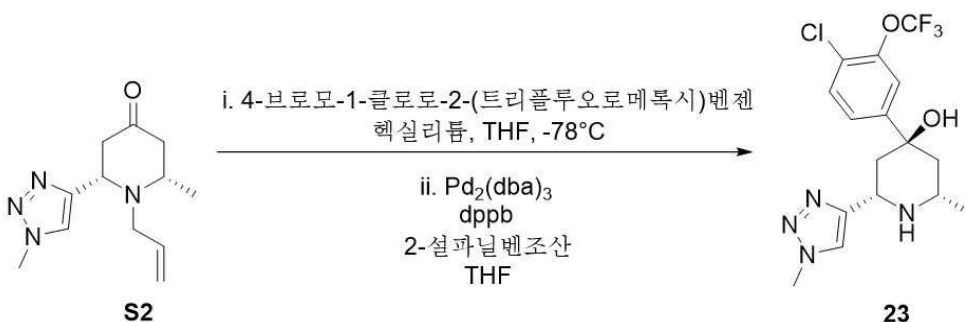


[1169]

[1170] 화합물 22는 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(22)(5.7 mg, 12%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.04 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 4.99 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 324.115, 확인된 값 325.29 (M+H)⁺.

[1171] 화합물 23

[1172] (2S,4S,6S)-4-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (23)

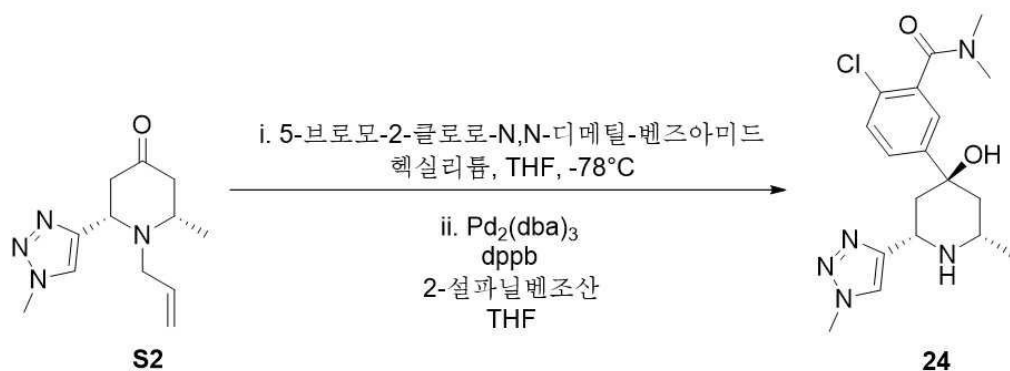


[1173]

[1174] 화합물 23은 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(23)(22.3 mg, 44%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.90 (p, J = 7.0, 6.5 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 14.4, 12.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 390.107, 확인된 값 391.22 (M+H)⁺.

[1175] 화합물 24

[1176] 2-클로로-5-[(2S,4S,6S)-4-하이드록시-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-피페리딘]-N,N-디메틸-벤즈아미드 (24)



[1177]

[1178]

화합물 **24**는 화합물 **17**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(**24**)(3 mg, 6%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.06 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 377.162, 확인된 값 378.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1179]

화합물 25

[1180]

(2*S*, 4*S*, 6*S*)-4-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-6-

[1181]

(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**25**)



[1182]

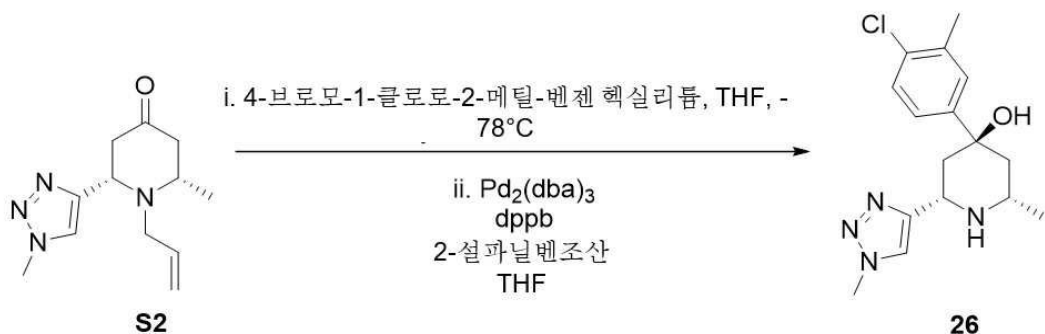
[1183]

화합물 **25**는 화합물 **17**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(**25**)(8.4 mg, 17%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.24 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 358.142, 확인된 값 359.29 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1184]

화합물 26

[1185] (2S, 4S, 6S)-4-(4-클로로-3-메틸-페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(26)

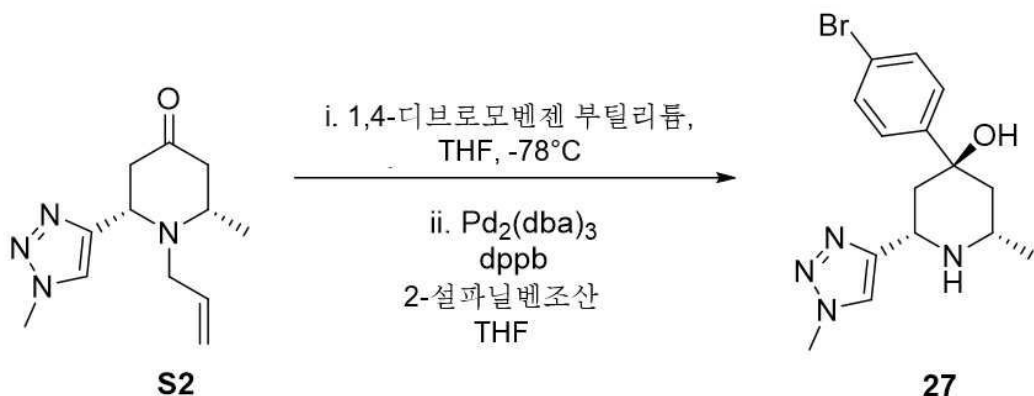


[1186]

[1187] 화합물 26은 화합물 17에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 S2로부터 합성하였다. 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(26)(12.6 mg, 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 계산된 값 320.140, 확인된 값 321.28 (M+H)⁺.

[1188] 화합물 27

[1189] (2S, 4R, 6S)-4-(4-브로모페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(27)



[1190]

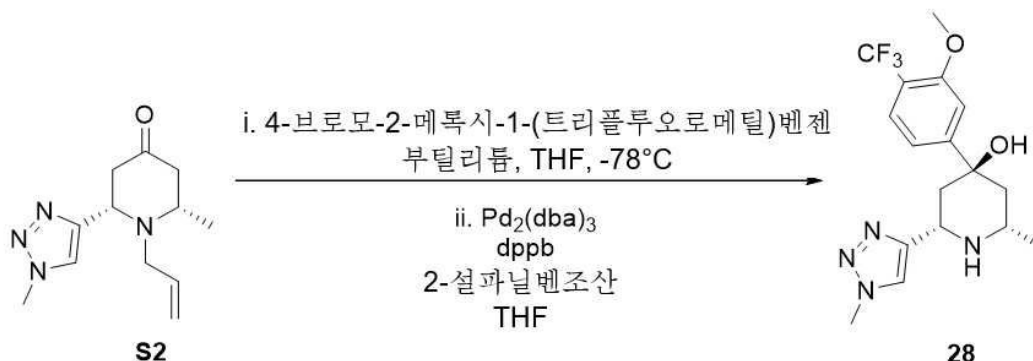
[1191] 단계 i: THF(800 μL) 중 1,4-디브로모벤젠(120.8 mg, 0.512 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 이 시점에서, 부틸리튬(1.6 M의 260 μL, 0.416 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 화합물(S2)(80 mg, 0.3414 mmol)의 THF(800 μL) 용액을 적가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액(10 mL), 물(10 mL) 및 아세트산에틸(10 mL)로 희석하였다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였다.

[1192] 단계 ii: 중간체를 THF(400 μL)로 희석하고, 2-설파닐벤조산(56 mg, 0.363 mmol)을 첨가하였다. 불활성 글로브 박스에서, THF(400 μL) 중 dppb(4 mg, 0.00938 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(4 mg, 0.00437 mmol)의 용액을 제조하고, 30분 혼합 후, 연갈색 혼합물을 중간체 용액에 첨가하였다. 혼합물을 교반하였다. 30분 후, UPLC는 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 TBME(5 mL)로 희석한 다음, 1 M HCl(2 x 5 mL)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, NaOH 수용액(6 M, 1.7 mL)에 이어서 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 미정제 잔류물로 농축시키고, 이를 역상 HPLC(방법: Waters XBridge Prep C8 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 10 mM 수산화암모늄이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)에 의한 역상 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물(27)(16.6 mg, 14%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.55 - 7.41 (m, 5H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.51 -

2.43 (m, 1H), 2.01 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 350.0742, 측정된 값 351.17 (M+H)⁺.

[1193] **화합물 28**

[1194] (2S, 4R, 6S)-4-(4-브로모페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(28)



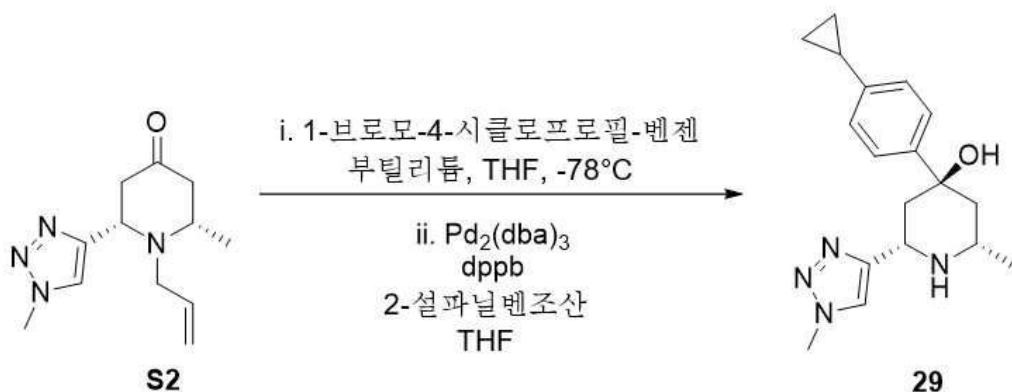
[1195]

[1196] 단계 i: THF(1000 μ L) 중 4-브로모-2-메톡시-1-(트리플루오로메틸)벤젠(220 mg, 0.863 mmol)의 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 이 시점에서, 이차-부틸리튬(1.4 M의 600 μ L, 0.840 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 40분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 화합물(S2)(100 mg, 0.427 mmol)의 THF(1,000 μ L) 용액을 30초에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 2분 동안 교반한 다음, 2 mL의 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸(4 mL)로 원치시켰다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 x 4 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 DCM으로 최소로 희석하고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(구배: DCM 중 0~8% MeOH) 상에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 풀링하고 농축시켰으며, 여기에서 순도는 약 80%에 불과한 것으로 밝혀졌고, 나머지는 출발 물질이었다. 혼합물을 DCM 중 재용해시키고, 정제를 위해 또 다른 실리카 겔 컬럼(구배: DCM 중 0~6% MeOH) 상에 로딩하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고 농축시켰다.

[1197] 단계 ii: 불활성 글로브박스에서, THF(0.5 mL) 중 dppb(2 mg, 0.004690 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(2 mg, 0.002184 mmol)의 용액을 제조하고, 5분 혼합 후, 연갈색 혼합물을 THF(0.5 mL) 중 중간체 및 2-iodophenylbenzoic acid(15 mg, 0.09729 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 TBME(2 mL)로 희석하고 1 M HCl(2 x 1 mL)로 추출한 다음, pH >10으로 pH를 조정하고, 이어서 DCM(2 mL)으로 추출하였다. 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 최소 부피로 농축시킨 다음, 실리카 겔 정제(구배: DCM 중 0~10% MeOH)를 위해 DCM 중에 희석하였다. 생성물 함유 분획을 풀링하고 농축시켜 표제 화합물(28)(26 mg, 14%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.43 (ddd, J = 12.5, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 13.4, 11.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 3H). ESI-MS m/z 계산된 값 370.162, 확인된 값 371.14 (M+H)⁺.

[1198] **화합물 29**

[1199] (2S, 4S, 6S)-4-(4-시클로프로필페닐)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (**29**)



[1200]

[1201] 단계 i: THF(800 μ L) 중 1-브로모-4-시클로프로필-벤젠(120 mg, 0.609 mmol)의 혼합물을 -78°C 로 냉각시켰다. 이 시점에서, 부틸리튬(1.6 M의 260 μ L, 0.416 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78°C 에서 10분 동안 교반하였다. 반응물에 $\text{LaCl}_3\cdot\text{LiCl}$ (0.6 M의 580 μ L, 0.348 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 화합물(**S2**)(80 mg, 0.341 mmol)의 THF(800 μ L) 용액을 적가하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액(10 mL), 물(10 mL) 및 아세트산에틸(10 mL)로 희석하였다. 수성층을 추가의 아세트산에틸(2 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다.

[1202] 단계 ii: 중간체를 THF(400 μ L)로 희석하고, 2-설파닐벤조산(55 mg, 0.357 mmol)을 첨가하였다. 클로브박스에, THF(400 μ L) 중 dppb(4 mg, 0.00938 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mg, 0.00437 mmol)의 용액을 제조하고, 30분 혼합 후, 연갈색 혼합물을 중간체 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 TBME(5 mL)로 희석한 다음, 1 M HCl(2 x 5 mL)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, NaOH 수용액(6 N, 1.7 mL)에 이어서 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 미정제 잔류물로 농축시키고, 이를 역상 크로마토그래피(역상 HPLC에 의한 정제, 방법: Waters XBridge Prep C8 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크로. 구매: 10 mM 수산화암모늄이 포함된 물 중 5~98% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(**29**)(19.4 mg, 18%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.68 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.75 - 0.61 (m, 2H). ESI-MS m/z 계산된 값 312.195, 확인된 값 313.33 (M+H) $^{+}$.

[1203] 화합물 30

[1204] 4-[(2S, 4S, 6S)-4-하이드록시-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-피페리딘]벤조니트릴 (**30**)



[1205]

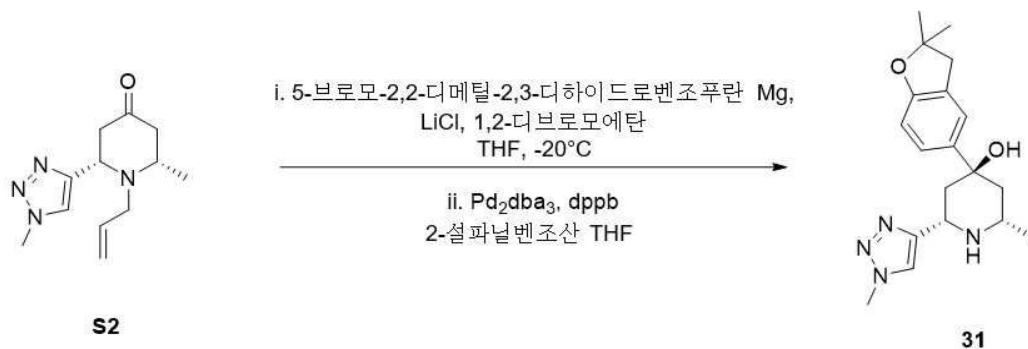
[1206] THF(500 μ L) 중 Mg(17 mg, 699 μ mol), LiCl(THF 중 0.5 M의 430 μ L)의 혼합물에 1,2-디브로모에탄 한 방울을 첨가한 다음, 4-브로모벤조니트릴(117 mg, 643 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 40°C 로 가열하였다. 1시간 후, 형성된 용액을 드라이아이스/아세톤 조에서 -20°C 로 냉각시키고, THF(500 μ

L) 중 (2S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(**S2**)(50 mg, 213 μ mol)의 용액을 첨가하였다. 5분 후, 반응물을 포화 염화암모늄 수용액(2 mL)으로 퀴칭시키고, TBME(5 mL) 및 물(3 mL)로 희석하였다. 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시키고 DMSO(1 mL)로 희석하였다. 역상 HPLC에 의한 정제 방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5 마이크론). 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H₂O 중의 MeCN. 순수 생성물 함유 분획을 풀링하고, 농축시키고, THF(500 μ L)로 희석하고, 이 시점에서 2-설파닐벤조산(32.9 mg, 0.213 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 배기하고 질소로 역충진하였다(3x). 불활성 글로브 박스에서, THF(500 μ L) 중 Pd₂dba₃(1 mg, 107 μ mol) 및 DPPB(1 mg, 213 μ mol)의 용액을 제조하고, 혼합물을 거의 균질하고 황갈색이 될 때까지 약 5분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 삼차 알코올 및 2-설파닐벤조산의 THF(500 μ L) 용액을 배기하고 질소로 3회 역충진한 다음, 실온에서 교반하였다. 이 시점에서, 촉매 용액을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 계속 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 TBME(1 mL)로 희석하고, 1 M HCl(2 x 1 mL)로 추출하고, 수성층을 TBME(2 x 1 mL)로 세척하였다. 합쳐진 수성층을 6 M NaOH 및 필요한 경우 포화 염화암모늄 수용액으로 pH 9로 조정하였다. 혼탁한 수성층을 TBME(2 x 1 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(1 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 플로리실 카트리지로 통과시키고, 메탄올(2 x 1 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기물을 농축시켜 표제 화합물(**30**)(2.9 mg, 4%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 4H), 4.47 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.64 (dd, *J* = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 298.08 [M+H]⁺.

[1207] 화합물 31

[1208] (2S,4S,6S)-4-(2,2-디메틸-3H-벤조푸란-6-일)-2-메틸-6-

[1209] (1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**31**)

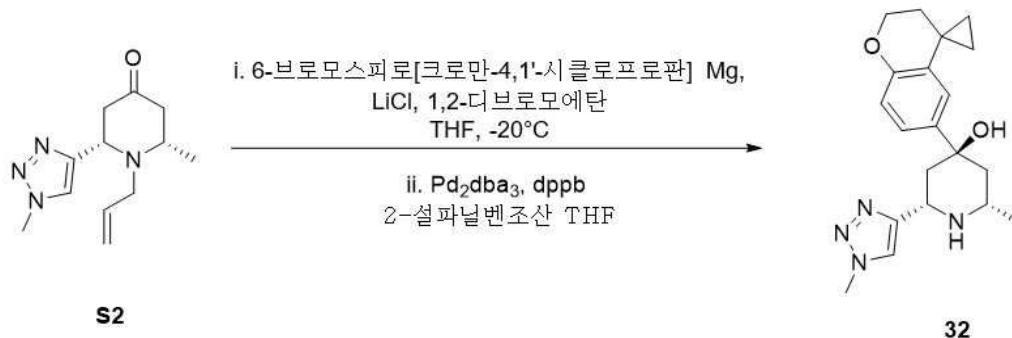


[1210] 화합물 **31**은 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 표제 화합물(**31**)을 백색 고형분(8.7 mg, 11%)으로서 단리하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.83 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 1.61 (dd, *J* = 13.7, 11.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 343.13 [M+H]⁺.

[1212] 화합물 32

[1213] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-스피로

[1214] [크로만-4,1'-시클로프로판]-7-일-피페리딘-4-올(**32**)



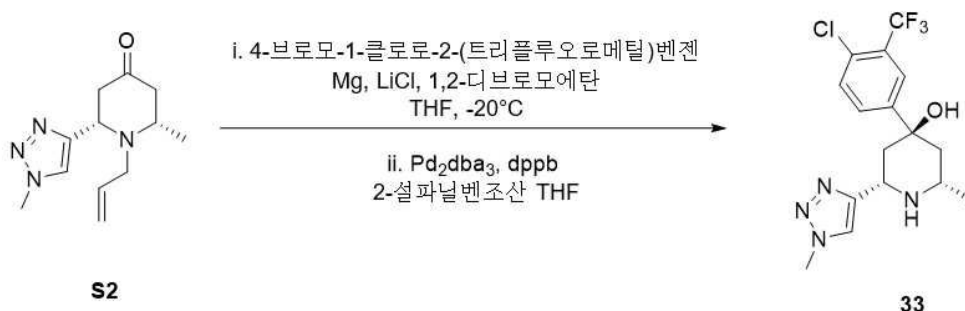
[1215]

[1216] 화합물 **32**는 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 표제 화합물(**32**)(14.5 mg, 19%)을 백색 고형분으로서 분리하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.82 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.77 (dt, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 13.7, 11.3 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.88 - 0.77 (m, 2H). LCMS m/z 355.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1217] 화합물 **33**

[1218] (2S,4S,6S)-4-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-6-

[1219] (1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**33**)



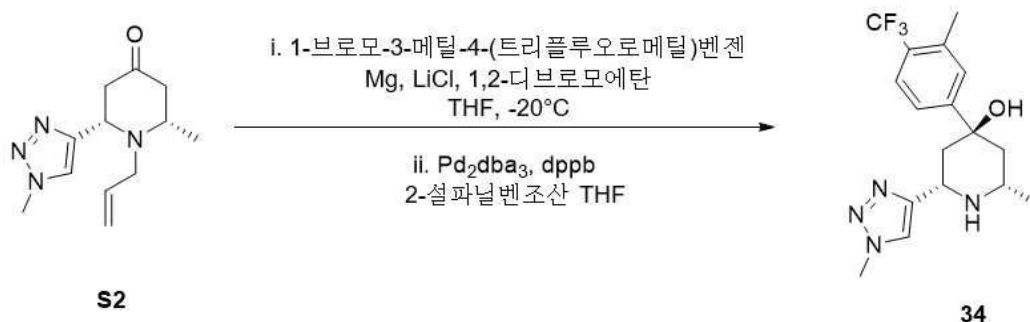
[1220]

[1221] 화합물 **33**은 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였으며, 여기에서 수정된 워크업 및 최종 단계를 위한 단리는 다음과 같다: 반응 혼합물을 TBME(500 μL)로 희석하고 1 M HCl(3 x 500 μL)로 추출하였다. 합쳐진 수성층에 대해 역상 정제를 수행하여 최종 생성물을 분리하였다(방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5 마이크론). 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H_2O 중 MeCN). 분획을 농축시켜 표제 화합물(**33**)(포름산 염)(2.9 mg, 4%)을 백색 고형분으로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.87 (dt, J = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS m/z 375.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1222] 화합물 **34**

[1223] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[3-메틸-4-

[1224] (트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올(**34**)



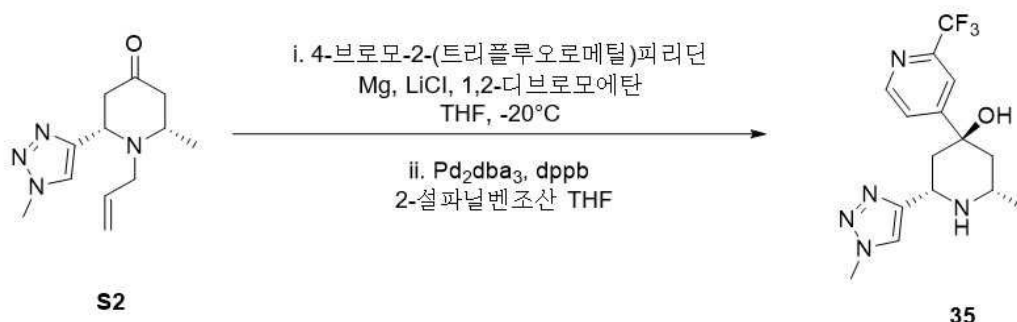
[1225]

[1226] 화합물 **34**는 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **33**으로부터의 변형을 갖는 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 분획을 농축시켜 표제 화합물(**34**)(포름산 염)(19.7 mg, 23%)을 백색 고형분으로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 10.3, 5.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 355.28 [M+H]⁺.

[1227] 화합물 **35**

[1228] (2*S*, 4*S*, 6*S*)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[2-(트리플루오로메틸)-4-피리딜]

[1229] 피페리딘-4-올(**35**)

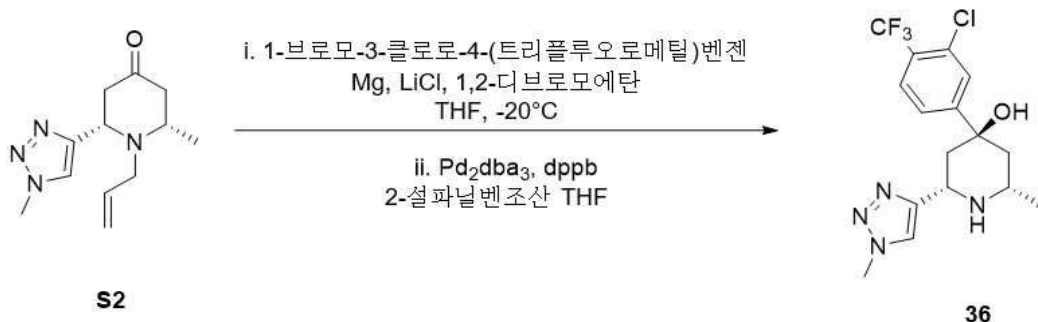


[1230]

[1231] 화합물 **35**는 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **33**으로부터의 변형을 갖는 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 분획을 농축시켜 표제 화합물(**35**)(16.9 mg, 23%)을 백색 고형분으로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.98 (ddd, *J* = 11.0, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 14.5, 12.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 342.31 [M+H]⁺.

[1232] 화합물 **36**

[1233] (2S,4S,6S)-4-[3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (**36**)



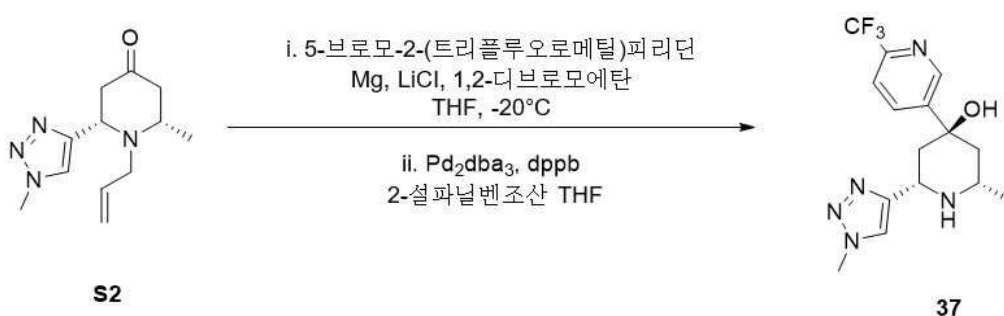
[1234]

[1235] 화합물 **35**는 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **33**으로부터의 변형을 갖는 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 분획을 농축시켜 표제 화합물(**36**)(19.7 mg, 24%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 2.65 - 2.48 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 375.29 [M+H]⁺.

[1236] 화합물 **37**

[1237] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]

[1238] 피페리딘-4-올 (**37**)

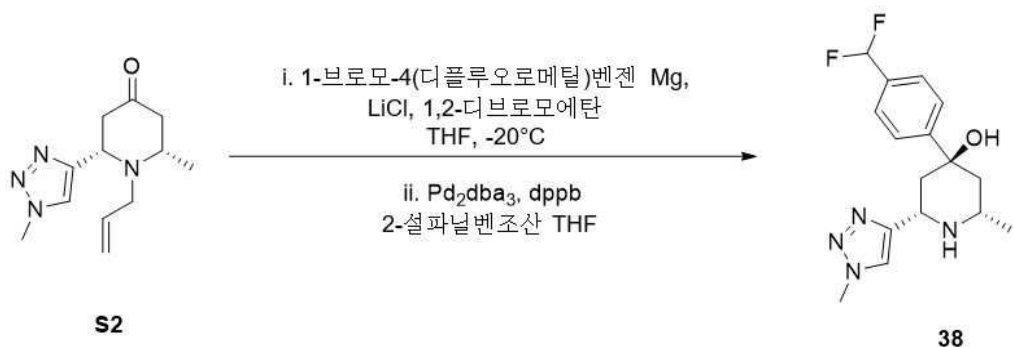


[1239]

[1240] 화합물 **37**은 화합물 **30**에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 **33**으로부터의 변형을 갖는 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 **S2**로부터 합성하였다. 분획을 농축시켜 표제 화합물(**35**)(26.5 mg, 24%)을 백색 고형분으로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 2.61 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 342.31 [M+H]⁺.

[1241] 화합물 **38**

[1242] (2S,4S,6S)-4-(4-(디플루오로메틸)페닐)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(38)

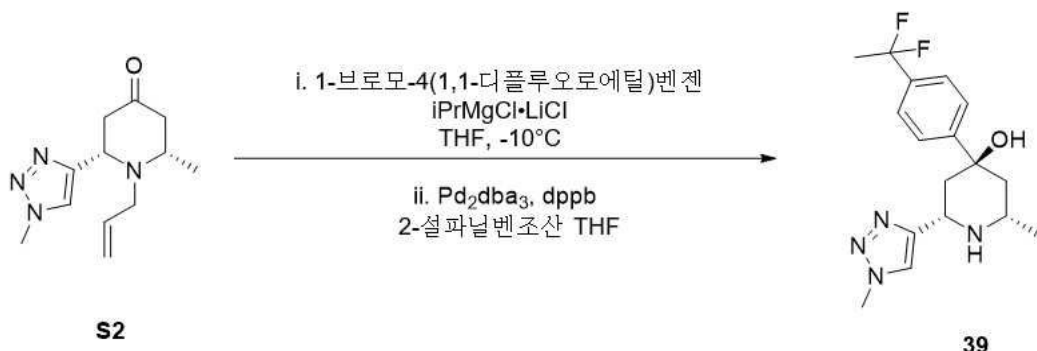


[1243]

[1244] 화합물 38은 화합물 30에 대해 기술된 방법을 따라 화합물 33으로부터의 변형을 갖고, 추가로 해당 아릴 중간체는 정제되지 않은, 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 S2로부터 합성하였다. 분획을 농축시켜 표제 화합물(38)(포름산)(60 mg, 37%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 323.25 [M+H]⁺.

[1245] 화합물 39

[1246] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피페리딘-4-올(39)

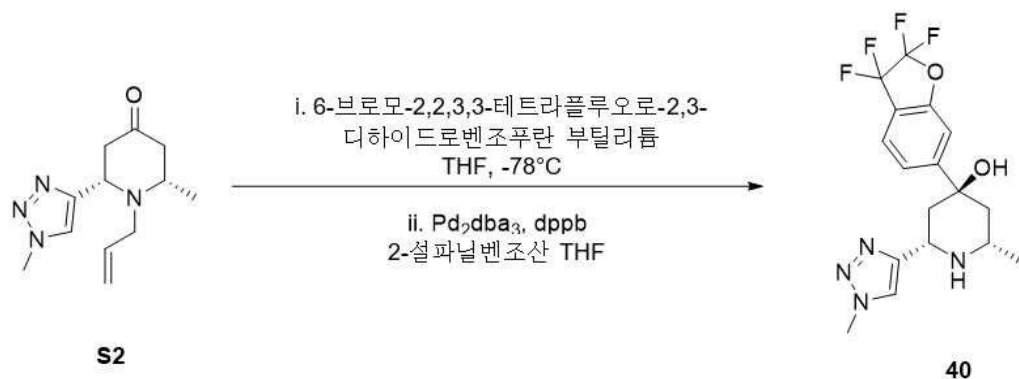


[1247]

[1248] 1-브로모-4(1,1-디플루오로에틸)벤젠(566 mg, 2.56 mmol)을 함유하는 오븐 건조 바이알에 2-메틸테트라하이드로푸란(2.3 mL)을 첨가하고, 이에 이어서 염화이소프로필마그네슘-염화리튬 복합체(1.3 M의 2.3 mL, 2.99 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응 혼합물을 -10°C로 냉각시키고, 고형분(S2)을 한 번에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 뿔 및 포화 염화암모늄 수용액으로 퀀칭시킨 다음, 아세트산에틸(2 x)로 추출하였다. 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 잔류 오일을 불활성 글로브 박스 내에 넣고 바이알에 2-설파닐벤조산(53 mg, 0.344 mmol)을 채우고 THF(300 μL) 중에 용해시켰다. 별도의 바이알에 Pd₂dba₃(3 mg, 3.28 μmol), dppb(3 mg, 7.04 μmol), 및 THF(300 μL)를 채운 다음, 10분 동안 교반하였다. 이 용액을 다른 혼합물에 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 TBME로 희석한 다음, 1 M HCl(2 x)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, 6 M NaOH 수용액에 이어서 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리를 통해 여과하고, 미정제 잔류물로 농축시켰다. 역상 HPLC에 의한 정제 (방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 아세트니트릴)로 정제하여 표제 화합물(39)(31.7 mg, 31%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 4.35 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.96 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H), 1.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.45 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 337.30 [M+H]⁺.

[1249] 화합물 40

[1250] (2S, 4S, 6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]피페리딘-4-올(40)

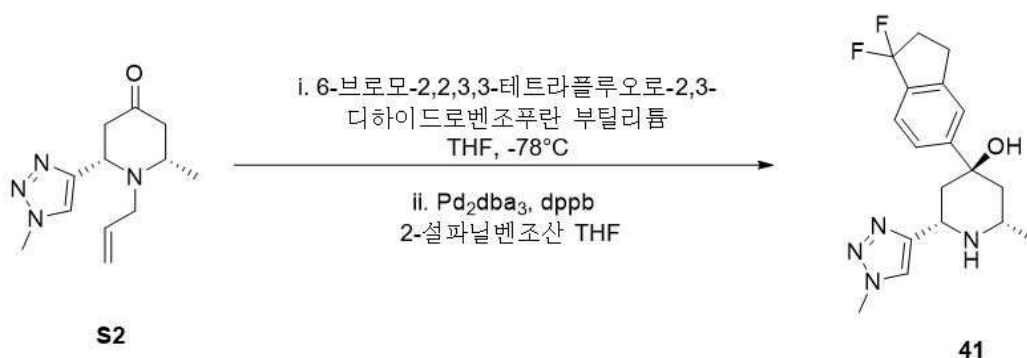


[1251]

[1252] 화합물 40을 화합물 29에 대해 기술된 방법을 따라 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 S2로부터 합성하여, 표제 화합물(40)(16 mg, 19%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 13.1, 11.0 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 387.3 [M+H]⁺.

[1253] 화합물 41

[1254] (2S, 4S, 6S)-4-(1,1-디플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(41)

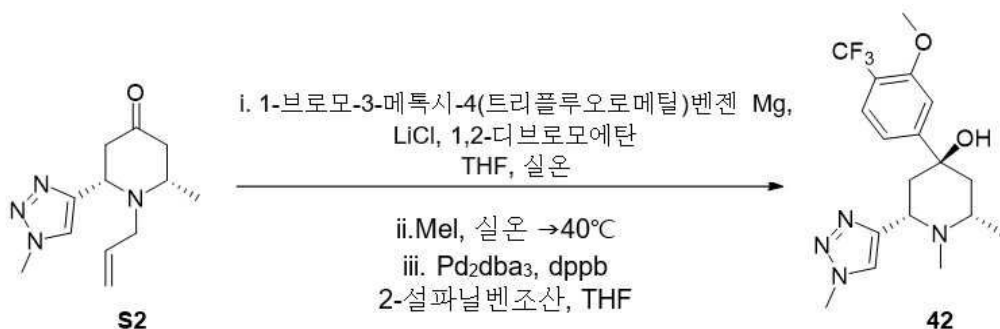


[1255]

[1256] 화합물 41을 화합물 29에 대해 기술된 방법을 따라 적절한 아릴 할라이드를 사용하여 화합물 S2로부터 합성하여, 표제 화합물(41)(33.2 mg, 31%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 3H), 4.45 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.38 (ddd, *J* = 9.9, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.03 (tt, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 349.31 [M+H]⁺.

[1257] 화합물 42

[1258] (2S,4S,6S)-4-[3-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(42)



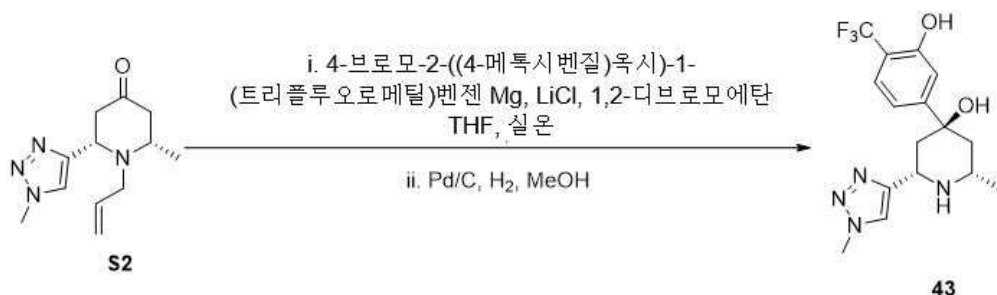
[1259]

[1260] THF(500 μ L) 중 Mg(17 mg, 699 μ mol), LiCl(THF 중 0.5 M의 430 μ L)의 혼합물에 1,2-디브로모에탄을 첨가한 다음, 1-브로모-3-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤젠(165 mg, 647 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 40°C로 가열하였다. 1시간 후, 화합물(S2)(50 mg, 209 μ mol)을 THF(500 μ L) 중 용액으로서 실온에서 첨가하였다. 이 시점에서, MeI(60 μ L, 964 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 교반하였다. 25분 후, 반응물을 40°C로 가열하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(1 mL) 및 DCM(3 mL)으로 희석하였다. 층을 상 분리시키고, 수성층을 추가의 DCM(3 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0~10% MeOH:DCM)를 위해 DCM 중 최소로 희석하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고 농축시켰다. 불활성 글로브 박스 중 미정제 오일 및 2-설파닐벤조산(10 mg, 65 μ mol)에 THF(125 μ L)를 채운 다음, Pd₂dba₃(0.25 mg, 0.261 μ mol)/DPPB(약 0.25 mg, 0.523 μ mol)의 THF(125 μ L) 용액을 채웠다. 혼합물을 밀봉하고 글로브 박스로부터 제거하고 1시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 TBME(500 μ L) 및 1 M HCl(500 μ L)로 희석하였다. 유기층을 1 M HCl(2 x 500 mL)의 2회 추가 부분으로 추출하였다. 합쳐진 수성층을 NaOH 및 포화 염화암모늄 수용액으로 pH 약 9로 조정하였다. 수성층을 TBME(3 x 500 μ L)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물(42)(12.2 mg, 15%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.28 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.8, 3.2 Hz, 1H), 1.76 (dt, J = 13.8, 2.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 385.16 [M+H]⁺.

[1261] 화합물 43

[1262] (2S,4S,6S)-4-[3-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-6-

[1263] (1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(43)

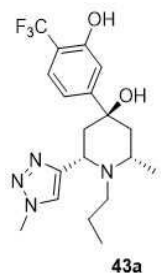


[1264]

[1265] LiCl(28 mg, 661 μ mol) 및 Mg(15 mg, 617 μ mol) 조각의 혼합물에 1,2-디브로모에탄(1 μ L, 11.6 μ mol)을 첨가한 다음 THF(1000 μ L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 모든 고형 마그네슘이 소모되었다. 용액을 -20°C로 냉각시키고, THF(500 μ L) 중 피페리돈(S2)(50 mg, 209 μ mol)의 용액을 위의 용액에 첨가하였다. 5분 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(10 mL) 및 TBME(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 오일을 DCM(1 mL) 중에 용해시키고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(0~10% MeOH:DCM) 상에 로딩하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고 농축시켰다. 정제된 오일에 Pd/C(2.5%w/w)의 50

mg, 11.8 μ mol)를 첨가한 다음, MeOH(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 40 psig 수소 하에서 21시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 0.45 마이크론 멤브레인 필터에 통과시키고, 메탄올(0.5 mL)로 행구고 농축시켰다. 미정제 농축물을 DMSO(1 mL)에 용해시키고, 역상 HPLC(방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5 마이크론, 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H₂O 중 MeCN)로 정제하였다. 표제 화합물(**43**)(5.5 mg, 7%)을 백색 고형분으로서 분리하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 - 3.80 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 357.31 [M+H]⁺.

[1266] 화합물 33을 생산하는 방법으로 화합물 33a도 생산한다.



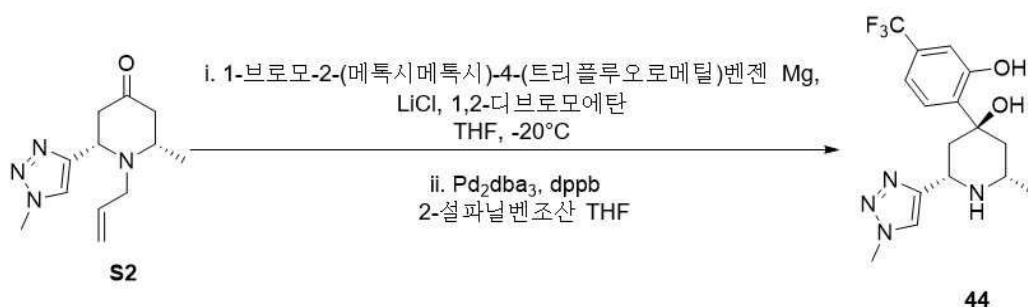
[1267]

[1268] 일부 구현예에서, 화합물 33a는 조건부로 본 개시의 화학식으로부터 구체적으로 제외된다.

[1269] **화합물 44**

[1270] (2*S*, 4*S*, 6*S*)-4-[2-하이드록시]-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메틸-6-

[1271] (1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(**44**)



[1272]

[1273] LiCl(28 mg, 661 μ mol) 및 Mg(15 mg, 617 μ mol) 조각의 혼합물에 1,2-디브로모에탄(1 μ L, 11.6 μ mol)을 첨가한 다음 THF(1000 μ L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 모든 고형 마그네슘이 소모되었다. 용액을 -20°C로 냉각시키고, 이 용액에 THF(500 μ L) 중 **S2**(50 mg, 209 μ mol)의 용액을 첨가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(10 mL) 및 TBME(10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 시점에서, 미정제 오일을 HCl 수용액(37%w/w의 1000 μ L, 12.18 mmol)/MeOH(1 mL)에 넣은 다음, 50°C로 가열하였다(3:15). 45분 후, 혼합물을 물(10 mL) 및 TBME(10 mL)로 희석하였다. 유기층을 1 M HCl(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 수성층을 6 M NaOH로 pH를 pH 약 8까지 조정하고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류 오일에 2-설파닐벤조산(16 mg, 104 μ mol)을 첨가하고, 불활성 글로브 박스에 THF(250 μ L)를 채운 다음, Pd₂dba₃(0.5 mg, 0.546 μ mol)/DPPB(0.5 mg, 1.17 μ mol)의 THF(250 μ L) 용액을 채웠다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 해당 시점에서 혼합물을 TBME(500 μ L)로 희석하고 1 M HCl(3 x 500 μ L)로 추출하였다. 그런 다음, 수성층을 역상 HPLC로 직접 정제하였다. 방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5 마이크론). 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H₂O 중의 MeCN.

표제 화합물(**44**) 포름산 염(15.7 mg, 18%)을 백색 고형분으로서 분리하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.5,

12.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS m/z 357.31 $[M+H]^+$.

[1274] **화합물 45**

[1275] (2S, 4S, 6S)-4-(((4-브로모페닐)설폰닐)메틸)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (45)



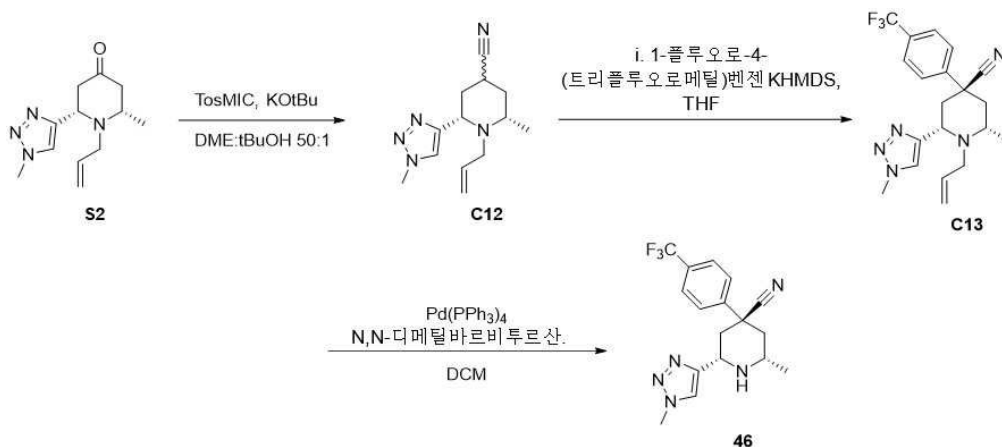
[1276]

[1277] -78°C로 냉각시킨 THF(1 mL) 중 1-브로모-4-메틸설폰닐-벤젠(150 mg, 638 μmol)의 혼합물에 헥실리튬(2.3 M의 280 μL , 644 μmol)의 헥산 용액을 첨가하였다. 5분 후, THF(500 μL) 중 피페리돈(S2)(50 mg, 213 μmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 이 시점에서, 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액(1 mL)으로 퀀칭시켰다. 미정제 혼합물을 실온으로 가온시키고, TBME(5 mL) 및 물(2 mL)로 희석하였다. 유기층을 제거하고 염수(5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이러한 미정제 혼합물에 2-iodophenylbenzoic acid(33 mg, 214 μmol)를 첨가하고, 해당 시점에서, THF(0.5 mL) 및 Pd_2dba_3 (1 mg, 1.09 μmol)/dppb(1 mg, 2.35 μmol)의 THF(0.5 mL) 용액을 첨가할 때, 반응물을 불활성 글로브 박스로 옮겼다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 해당 시점에서 혼합물을 TBME(500 μL)로 희석하고 1 N HCl(3 x 500 μL)로 추출하였다. 수성층을 합치고 역상 HPLC(방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5 마이크론), 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H_2O 중 MeCN)로 정제하였다. 표제 화합물(45)(4.9 mg, 5%)을 투명한 오일로서 분리하였다. ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 14.5, 12.2$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS m/z 428.95 $[M+H]^+$

[1278] **화합물 46**

[1279] (2S, 4S, 6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]

[1280] 피페리딘-4-카르보니트릴 (46)



[1281]

[1282] 단계 1. (2S, 6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-카르보니트릴(C12)의 합성

[1283] DME(5 mL)/tBuOH(0.1 mL) 중 피페리돈(**S2**)(150 mg, 0.608 mmol)의 용액에 THF(1 M의 1.25 mL, 1.2500 mmol) 중 t-BuOK를 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 염수(40 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0~15% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(**C12**)(111 mg, 59%)를 얻은 주황색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.02 - 5.77 (m, 2H), 5.19 - 4.98 (m, 3H), 4.19 - 4.02 (m, 5H), 3.85 (dd, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (br dd, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.93 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 246.2 [M+H]⁺

[1284] 단계 2. (2*S*,4*S*,6*S*)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보니트릴(**C13**)의 합성

[1285] 새로 증류된 THF(2 mL) 중 피페리딘(**C12**)(85 mg, 0.3461 mmol) 및 1-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(78 mg, 0.06 mL, 0.473 mmol)의 용액에 THF 중 KHMDS(1 M의 0.5 mL, 0.500 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반한 후, 물(5 mL)을 첨가하고 pH 8~9에 도달할 때까지 NH₄Cl의 포화 용액 몇 방울을 첨가하였다. 수성상을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼 40 g Combiflash Isco, 구매: DCM 중 0~15% MeOH)로 정제하여 (2*S*,4*S*,6*S*)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보니트릴(94 mg, 70%)을 점착성 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS *m/z* 390.2 [M+H]⁺

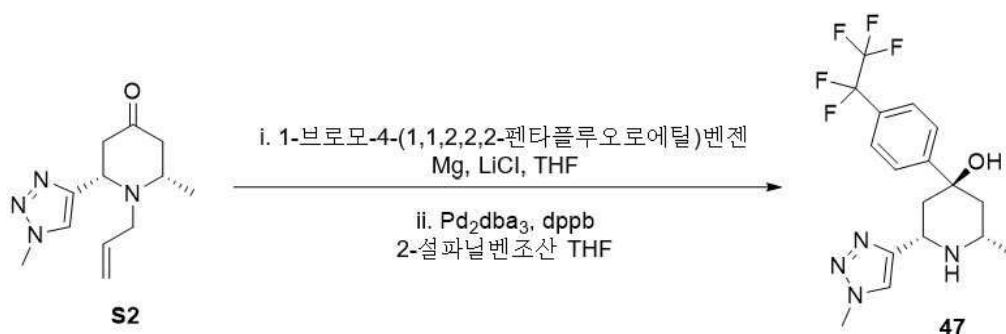
[1286] 단계 3. (2*S*,4*S*,6*S*)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보니트릴(**46**)의 합성

[1287] DCM(2 mL) 중 (2*S*,4*S*,6*S*)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보니트릴(73 mg, 0.1873 mmol) 및 *N,N*-디메틸바르비투르산(40 mg, 0.2408 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄(20 mg, 0.0171 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 다음, 잔류물을 1 M 염산 수용액(10 mL)으로 용해시켰다. 수성상을 MTBE(3 x 10 mL)로 세척한 다음, 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 8~9로 조정하였다. 그런 다음, 수용액을 MeTHF(3 x 20 mL)로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18; 구매: 염기 완충액(NH₄CO₃/NH₄OH 0.1M) 중 5% MeCN에 이어서 물 중 5~100% MeCN)로 정제하여 표제 화합물(**46**)(48 mg, 73%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 4H), 4.25 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 1H), 2.40 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.19 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.99 (br t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.65 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.12 (s, 3F). LCMS *m/z* 350.2 [M+H]⁺

[1288] 화합물 47

[1289] (2*S*,4*S*,6*S*)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)페닐]

[1290] 페닐]피페리딘-4-올(**47**)



[1291]

[1292]

마그네슘(12 mg, 0.4559 mmol)을 함유하는 오븐 건조 바이알에 1-브로모-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤젠 (106 mg, 0.3854 mmol)을 THF 중 LiCl(0.285 M의 1.4 mL, 0.3990 mmol)의 용액으로서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 -15°C 로 냉각시키고, 피페리돈(**S2**)(46 mg, 0.196 mmol)를 THF(300 μL) 중 용액으로서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액, 물, 및 DCM으로 희석하였다. 수성층을 추가의 DCM으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리를 통해 여과하고 농축시키고, 여기에 2-설파닐벤조산(32 mg, 0.208 mmol)을 첨가하였다. 불활성 글로브박스에서, THF(950 μL) 중 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.9 mg, 0.00208 mmol) 및 dppb(1.9 mg, 0.00446 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 TBME로 희석한 다음, 1 N HCl(2 x 10 mL)로 희석하였다. 수성층을 제거하고 합친 다음, 6 N NaOH 수용액에 이어서 포화 염화암모늄 수용액으로 pH를 조정하여 pH를 약 9에 도달시켰다. 혼합물을 희석하고 TBME(3 x 10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 상 분리를 통해 여과하고, 미정제 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 DMSO로 희석하고 역상 HPLC(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 0.2% 포름산이 포함된 물 중 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물(**47**)(29.8 mg, 39%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.48 (dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.51 – 3.32 (m, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.4, 11.7$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.83 – 1.60 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -84.07 (t, $J = 2.3$ Hz), -113.29 (d, $J = 2.4$ Hz). LCMS m/z 391.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

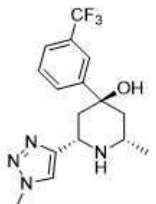
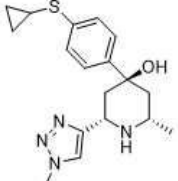
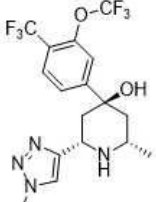
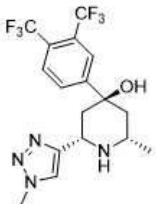
[1293]

화합물 48-59

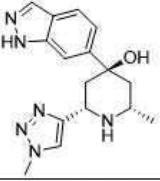
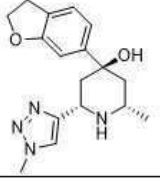
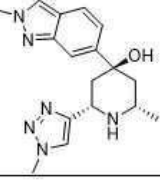
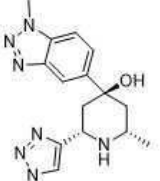
[1294]

화합물 **48-59**는 화합물 **47**에 대해 기술된 바와 같이 피페리돈(**S2**) 및 관련 할라이드로부터 제조하였다. 할라이드는 상업적 공급원으로부터 입수하였다.

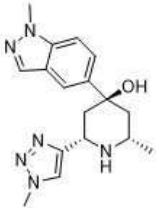
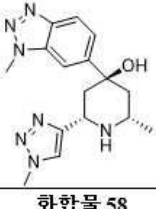
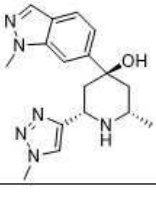
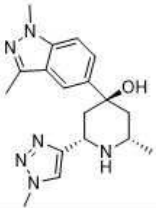
화합물 48~59 의 제조 방법, 구조, 및 물리화학적 데이터

생성물	폐쇄리돈 및 할라이드	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 48 	S2; 1-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤젠	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 4.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS m/z 391.280 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 49 	S2; 1-브로모-4-시클로프로필설파닐-벤젠	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.00 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.60 (dt, J = 6.5, 4.4 Hz, 2H); LCMS m/z 345.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 50 	S2; 4-브로모-2-(트리플루오로메톡시)-1-(트리플루오로메틸)벤젠	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.88 - 3.67 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS m/z 425.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 51 	S2; 4-브로모-1,2-비스(트리플루오로메틸)벤젠	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 3H), 4.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.40 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 3H); LCMS m/z 409.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1295]

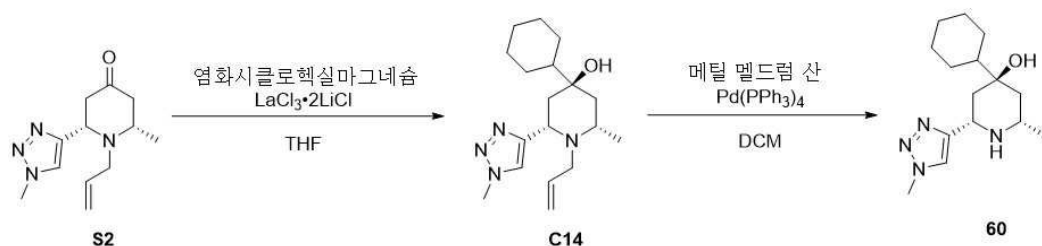
생성물	퍼페리돈 및 할라이드	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 52 	S2; 6-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 2.43 - 1.76 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS m/z 313.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 53 	S2; 6-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (dp, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 14.5, 12.5 Hz, 1H), 2.26 - 1.95 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS m/z 315.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 54 	S2; 6-브로모-2-메틸-2H-인다졸	LCMS m/z 327.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 55 	S2; 5-브로모-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸	LCMS m/z 328.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1296]

생성물	피페리돈 및 할라이드	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 56 	S2 ; 5-브로모-1-메틸-1H-인다졸	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.42 (d, $J=27.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.68 (dd, $J=8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=9.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J=12.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 2.66 (dd, $J=14.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J=14.5, 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.45 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); LCMS m/z 327.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 57 	S2 ; 6-브로모-1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸	LCMS m/z 328.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 58 	S2 ; 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J=12.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=14.5, 12.6$ Hz, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 3H), 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); LCMS m/z 327.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$
화합물 59 	S2 ; 5-브로모-1,3-디메틸-1H-인다졸	LCMS m/z 341.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$

화합물 60

(2S, 4S, 6S)-4-시클로헥실-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올 (60)



단계 1: (2S, 4S, 6S)-1-알릴-4-시클로헥실-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(C14)의 합성

격막 및 자기 교반 막대가 구비된 프레임 건조된 질소-플러싱 플라스크에 란타늄(III) 염화물 비스(염화리튬) 복합체 용액(0.6 M의 0.8 mL, 0.480 mmol)을 넣었다. 다른 프레임 건조된 질소-플러싱 플라스크에 피페리돈 (S2)(102.3 mg, 0.437 mmol)를 넣었다. 무수 THF(3 mL)를 용매로서 사용하여 고형분을 란타늄 함유 플라스크에 옮겼다. 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 염화시클로헥실마그네슘 (1 M의 0.5 mL, 0.500 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고, 수성층을 아세트산에틸로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 미정제 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 염기 완충액($\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$ 0.1 M) 중 0~100% MeCN)으로 정제하고 밤새 동결건조시킨 후 표제 화합물(C14)(53.3 mg, 36%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

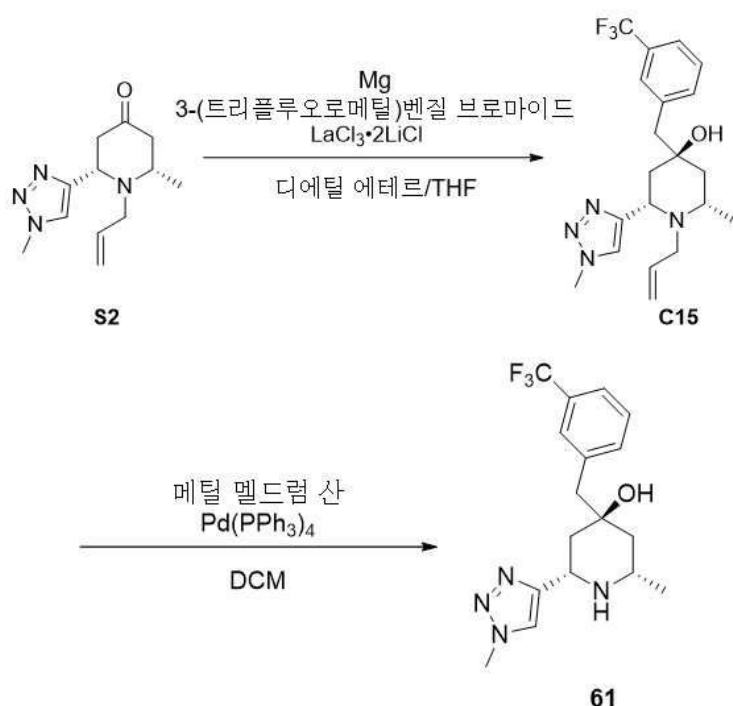
LCMS m/z 319.3 $[M+H]^+$

[1303] 단계 2: (2S,4S,6S)-4-시클로헥실-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)피페리딘-4-올(60)의 합성

[1304] 피페리딘(C14)(53.3 mg, 0.159 mmol), 메틸 멜드럼(Meldrum) 산(44.2 mg, 0.2711 mmol), 및 $Pd(PPh_3)_4$ (22.5 mg, 0.0191 mmol)를 질소 하에 두고, 이어서 DCM(8 mL)을 첨가하였다. 이어서, 황색 용액을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 진공 하에 건조시키고, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 30 g. 구배: 염기 완충액(NH_4HCO_3/NH_4OH 0.1 M) 중 0~100% MeCN)으로 정제하고, 동결건조시킨 후, 표제 화합물(60)(31.9 mg, 70%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 4.11 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 6H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.29 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.21 - 0.90 (m, 10H). LCMS m/z 279.2 $[M+H]^+$

[1305] 화합물 61

[1306] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]피페리딘-4-올(61)



[1307]

[1308] 단계 1: (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]피페리딘-4-올(C15)의 합성

[1309] 프레임 건조된, 격막 및 자기 교반 막대가 구비된 질소-플러싱 플라스크에 마그네슘(147 mg, 6.065 mmol) 및 디에틸 에테르(8 mL) 중 소량의 요오드를 넣었다. 용액을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드(1.064 g, 0.68 mL, 4.45 mmol)를 적가하였다. 비등이 관찰될 때까지 용액을 40℃에서 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 녹색 그리냐드 용액(8 mL, 0.56 M)을 수득하였다. 프레임 건조된, 격막 및 자기 교반 막대가 구비된 질소-플러싱 플라스크에 THF(3 mL) 중 피페리돈(S2)(125 mg, 0.535 mmol)를 넣었다. 그런 다음, 란타넘(III) 염화물 비스(염화리튬) 복합체 용액(0.6 M의 0.8 mL, 0.480 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 이전에 제조된 그리냐드(2 mL, 1.12 mmol, 2당량)를 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭시키고, 수성층을 아세트산에틸로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 미정제 잔류물을 역상 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 염기 완충액(NH_4HCO_3/NH_4OH 0.1 M) 중 0~100% MeCN)으로 정제하고 밤새 동결건조시킨 후 표제 화합물(C15)(37.3 mg, 17%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 6.06 - 5.95 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 16.0,

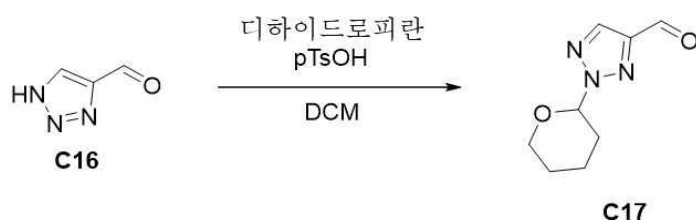
7.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.89 (dq, $J = 11.7, 6.1, 2.8$ Hz, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H는 물과 중첩됨), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -62.53 (s, 3F). LCMS m/z 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1310] 단계 2: (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]피페리딘-4-올(**61**)의 합성

[1311] 피페리딘(**C15**) (37.3 mg, 0.0898 mmol), 메틸 멜트럼 산(54.5 mg, 0.334 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.3 mg, 0.0147 mmol)를 질소 하에 둔 다음, CH_2Cl_2 (6 mL)를 첨가하였다. 그런 다음, 황색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 진공 하에 건조시키고, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 30 g. 구배: 염기 완충액 ($\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$ 0.1 M) 중 0~100% MeCN)로 정제하고, 이어서 또 다른 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 15.5 g. 구배: 물 중 0~100% MeCN)로 정제하고, 이어서 또 다른 역상 분취 크로마토그래피(컬럼: C18. 구배: 산성 물(포름산 0.1 M) 중 0~95% 아세토니트릴)로 정제하여 생성물을 염으로서 수득하였다. 이 시점에서, 역상 크로마토그래피(컬럼: C18, 15.5 g. 구배: 염기 완충액($\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$ 0.1 M) 중 0~100% MeCN)으로 정제하여 유리 염으로서 생성물을 수득하고, 이를 동결건조시켜 표제 화합물(**61**) (10 mg, 31%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.08 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.62 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.81 (s, 3F); LCMS m/z 355.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1312] **C17**의 제조

[1313] 2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드(**C17**)

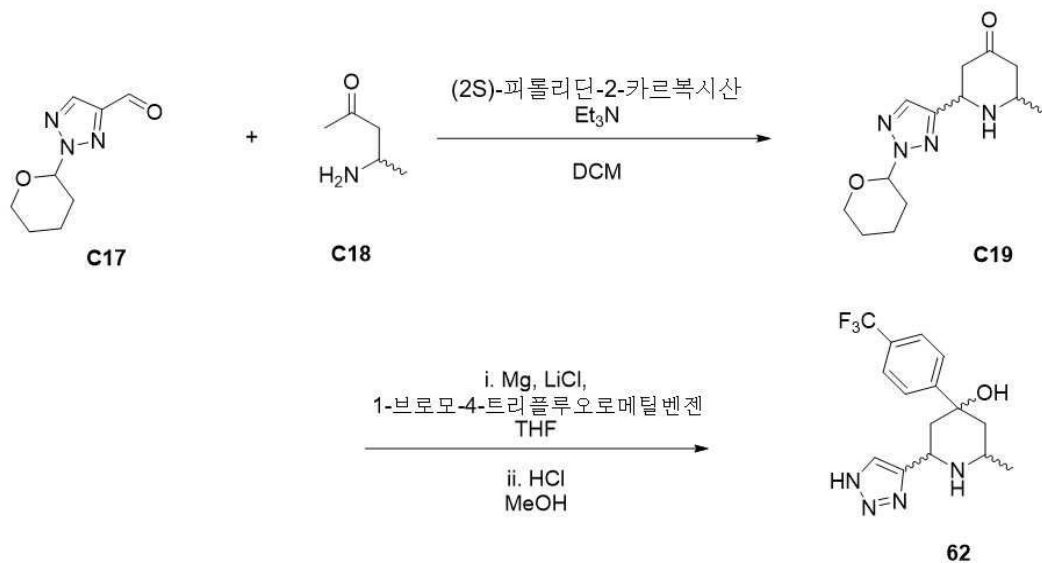


[1314]

[1315] 1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드(**C16**)를 상업적 공급원으로부터 수득하였다. 0°C로 냉각시킨 DCM (20 mL) 중 **C16** (1 g, 10.30 mmol) 및 3,4-디하이드로-2H-피란 (1000 μL , 10.96 mmol)의 혼합물에 p-TsOH.H₂O (100 mg, 0.526 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 교반하였다(1:30). 10분 후, 밝은 자주색이 나타나며 고형분이 용해되기 시작하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(5 mL)으로 희석하고, 진탕하고, 상을 분리하였다. 수성층을 DCM (2 x 5 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 정제(0~50% EtOAc:헵탄)를 위해 최소 DCM에서 희석하였다. 2개의 위치이성질체를 분리하고, 주 부분만 유지하였다. 표제 화합물(**C17**) (1094 mg, 57%)을 투명한 오일로서 분리하였다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.83 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.63 (m, 3H). LCMS m/z 181.73 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1316] 화합물 62

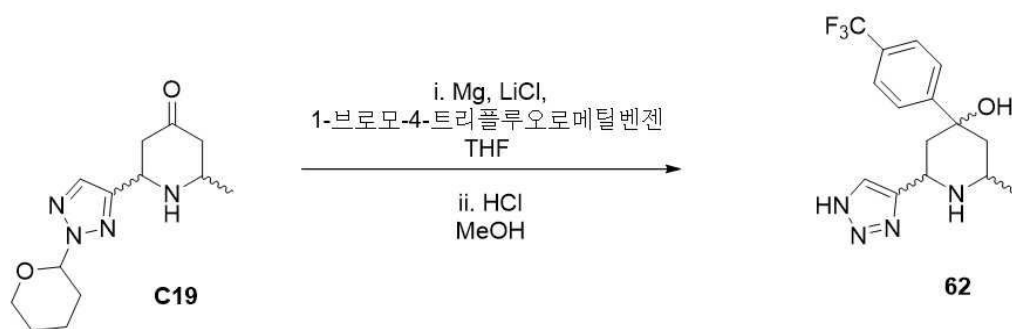
[1317] 2-메틸-6-(1H-트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올(62)



[1318]

[1319] 단계 1: 2-메틸-6-(1-테트라하이드로피란-2-일트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(C19)의 합성

[1320] 중간체(C18)(4-아미노펜탄-2-온 염산염)은 상업적 공급원으로부터 입수하였다. 케톤(C18)(염산염)(250 mg, 1.817 mmol)을 에탄올(10 mL)에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 혼합물에 화합물(S9)(346 mg, 1.910 mmol), Et₃N(270 μL, 1.937 mmol)을 첨가한 다음, (2S)-피롤리딘-2-카르복시산(45 mg, 0.391 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 1.5시간 후, 반응물을 실온으로 가온시키고 교반하였다. 20시간 후, 혼합물을 농축시키고, DCM(10 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액(5 mL)에 용해시켰다. 수성층을 추가 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기층을 건조시키고, DCM 중에서 최소로 희석하고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(0~10% MeOH:DCM) 상에 로딩하였다. 분획을 함유하는 생성물(KMnO₄에 의해 시각화됨)을 풀링하고 농축시켜 표제 화합물(C19)(313 mg, 65%)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.64 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 11.3, 3.9, 1.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.76 (ddd, J = 11.6, 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (dq, J = 12.3, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 3H), 1.29 (dd, J = 6.2, 0.6 Hz, 3H),



[1321]

[1322] 단계 3: 2-메틸-6-(1H-트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-올(62)의 합성

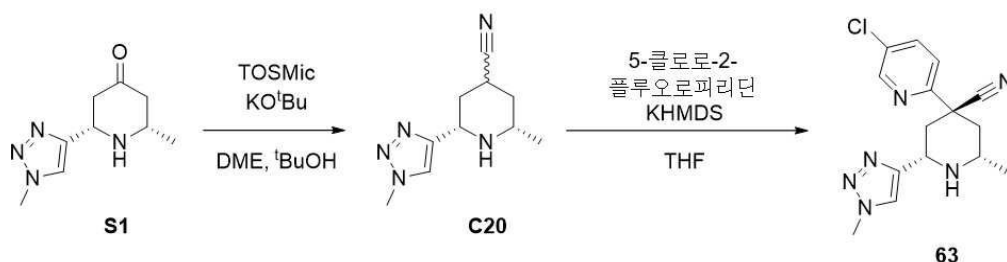
[1323] 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠(200 mg, 0.8889 mmol), LiCl(37 mg, 0.8728 mmol), 및 Mg(21 mg, 0.8640 mmol)의 혼합물에 THF(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 그리냐드 개시가 관찰될 때까지 초음파 처리하였다. 이 시점에서, 짙은 갈색 용액을 -10℃로 냉각시키고, 해당 시점에서 피페리돈(C19)(100 mg, 0.329 mmol)의 THF(1 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 물(4 mL) 및 TBME(4 mL)로 퀀칭시켰다. 유기층을 제거하고, 농축시키고, 실리카 겔 정제(0~10% MeOH:DCM, 1 wt% 암모니아 개질제)를 위해 최소 DCM에서 희석하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고 농축시켰다. 잔류물에 MeOH(0.2 mL)를 첨가하고, 디옥산 중 HCl(4 M의 25 μL, 0.1000 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 농축시키고 TBME

및 물(각각 1 mL)로 재회석시켰다. 유기층을 1 N HCl(1 mL)로 세척하고, 합쳐진 수성층을 역상 HPLC(방법: C18 Waters Sunfire 컬럼(30 x 150 mm, 5 마이크론), 구배: 0.2% 포름산이 포함된 H₂O 중 MeCN)로 정제하였다. 표제 화합물(**62**) 포름산 염(13.7 mg, 10%)을 백색 고형분으로서 단리하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.93 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 14.4, 12.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 14.6, 3.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS m/z 327.27 [M+H]⁺

[1324] **화합물 63**

[1325] (2S,4S,6S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)

[1326] 피페리딘-4-카르보니트릴



[1327]

[1328] 단계 1: (2S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-카르보니트릴(**C20**)의 합성

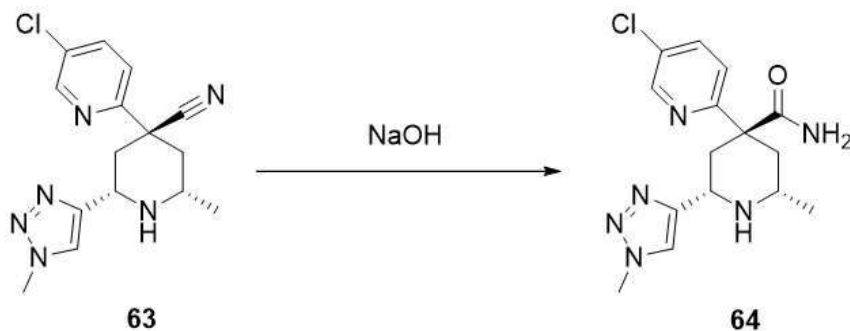
[1329] 0°C로 냉각시킨 DME(150 mL)/tBuOH (5 mL) 중 피페리돈(**S1**)(5 g, 24.97 mmol) 및 TOSMic(5.12 g, 26.22 mmol)의 용액에 KOtBu(6 g, 53.47 mmol)를 4회로 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온시키고 교반하였으며, 이 시점에서 갈색-황색 고형분이 강하게 침전되기 시작하였다. 15분 후, 반응물을 여과하고 추가 DME(3 x 5 mL)로 행구었다. 여액을 농축시키고, 물(100 mL)과 DCM(100 mL) 사이에서 분리하였다. 포화 염화암모늄 수용액(25 mL)을 첨가하여 pH를 약 9로 낮추어, 유백색 유기층을 생성하였다. 유기층을 제거하고, 수성층을 추가의 DCM(2 x 150 mL)으로 추출하였다. 그런 다음, 수성층을 염수(100 mL)로 희석한 다음 염화나트륨(약 3 g)으로 희석하여 혼합물을 재포화시켰다. 이러한 염화된 층을 DCM(3 x 150 mL)으로 추가로 추출하였다. 풀링된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 주황색 고형분을 DCM(30 mL) 및 약 75 mL의 TBME로 희석하였으며, 이는 즉각적인 침전을 발생시켰다. 현탁액을 5분 동안 초음파 처리한 다음, 여과하고 추가 TBME로 행구어 표제 화합물(**C20**)(2.82 g, 55%)을 황색 고형분의, 니트릴 부분 입체이성질체의 4:1 혼합물을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 4.01 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.80 (dd, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 2.99 (tt, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 11.0, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.11 (m, 1H), 1.04 (dd, J = 6.3, 5.1 Hz, 3H).

[1330] 단계 2: (2S,4S,6S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-카르보니트릴(**63**)의 합성

[1331] 0°C로 냉각된 THF (15 mL) 중 5-클로로-2-플루오로-피리딘(863 mg, 6.561 mmol) 및 피페리딘(**C20**)(1 g, 4.87 mmol)의 혼합물에 KHMDS(THF 중 1 M의 9.8 mL, 9.80 mmol)를 3분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 직후, 물 및 포화 중탄산나트륨 수용액(각각 10 mL)을 첨가한 다음, TBME(30 mL)를 첨가하였다. 유기층을 제거하고, 수성층을 추가의 TBME(30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 오일을 DCM 중에 최소로 용해시키고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(0~10% MeOH:DCM) 상에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 풀링하고 농축시켜 표제 화합물(**63**)(1.31 g, 80%)을 갈색 유리질로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.40 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (dq, J = 12.5, 6.2, 2.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 13.2, 11.6 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 13.2, 11.4 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS m/z 317.02 [M+H]⁺

[1332] **화합물 64**

[1333] (2S,4S,6S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-카르복사미드

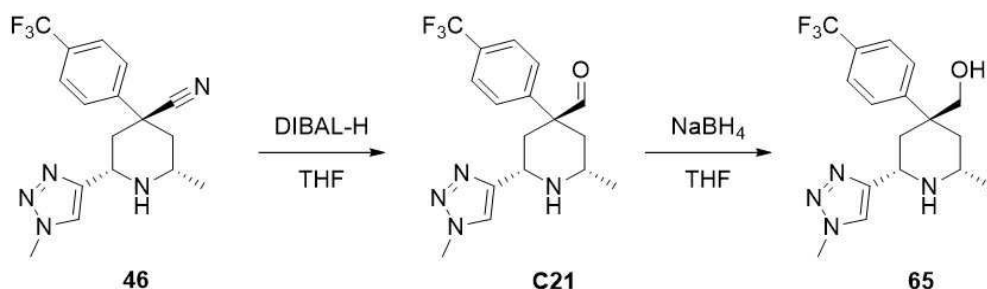


[1334]

[1335] 압력 용기에 화합물(63)(50 mg, 0.158 mmol) 및 NaOH 수용액(2 M의 1 mL, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 이상성 혼합물을 140℃로 가열하고 90분 동안 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 약 500 μ L의 2 N HCl로 pH를 pH 약 10으로 조정하고, 해당 시점에서 혼합물을 DCM(2 x 1 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축시켜 표제 화합물(64)(23 mg, 43%)를 희백색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.27 - 3.09 (m, 1H), 2.94 (dt, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 13.4, 2.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 13.4, 11.8 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 13.3, 11.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS m/z 335.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1336] 화합물 65

[1337] ((2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-일)메탄올

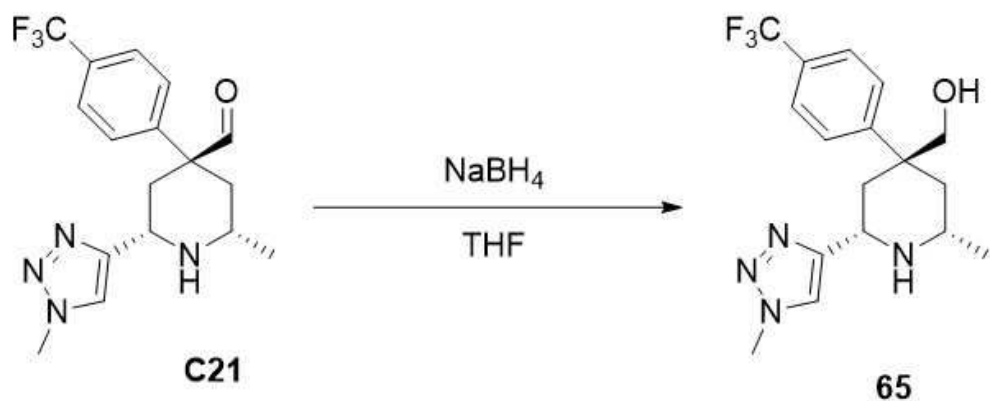


[1338]

[1339] 단계 1: (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르브알데히드(C21)의 합성

[1340] -78℃로 냉각시킨 피페리딘(46)(50 mg, 0.1431 mmol)의 THF(1 mL) 용액에 디이소부틸알루미늄(1 M의 290 μ L, 0.290 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 90분 후, 반응 혼합물을 -35℃로 가온시켰다. 이 온도에서 40분 후, 혼합물을 -78℃로 다시 냉각시키고, 추가의 디이소부틸알루미늄(1 M의 290 μ L, 0.290 mmol)을 적가하고, 혼합물을 이 온도에서 계속 교반한 다음, 실온까지 18시간 동안 가온시켰다. 이 시점에서, 혼합물을 -78℃로 다시 냉각시키고 15% 시트르산(1 mL)으로 킁치시켰다. TBME(3 mL)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 수성층을 TBME(2 x 1 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물(C21)(45 mg, 86%)을 투명한 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (dtd, J = 12.3, 6.2, 2.4 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.2, 2.5 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 13.1, 12.0, 1.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.71. LCMS m/z 353.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1341] 단계 2: ((2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-일)메탄올(65)의 합성



[1342]

[1343]

THF(1 mL) 중 알데히드(**C21**)(22 mg, 0.0624 mmol)의 혼합물에 NaBH₄(10 mg, 0.264 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 포화 염화암모늄 수용액(1 mL) 및 TBME(1 mL)로 희석하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 이 시점에서, 유기층을 제거하고, 수성층을 추가의 TBME(1 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축시키고, 역상 정제(방법: Waters XSelect CSH C18 OBD 분취 컬럼; 30 x 150 mm, 5 마이크론. 구배: 10 mM 수산화암모늄이 포함된 물 중 아세트니트릴)를 위해 MeOH에 희석하였다. 분획을 함유하는 생성물을 농축시켜 표제 화합물(**65**)(11.5 mg, 48%)를 백색 고형분으로서 분리하였다. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 4H), 4.29 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.22 (dq, J = 12.4, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.4, 12.3 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 13.5, 11.7 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, 메탄올-d₄) δ -63.91. LCMS m/z 355.37 [M+H]⁺

[1344]

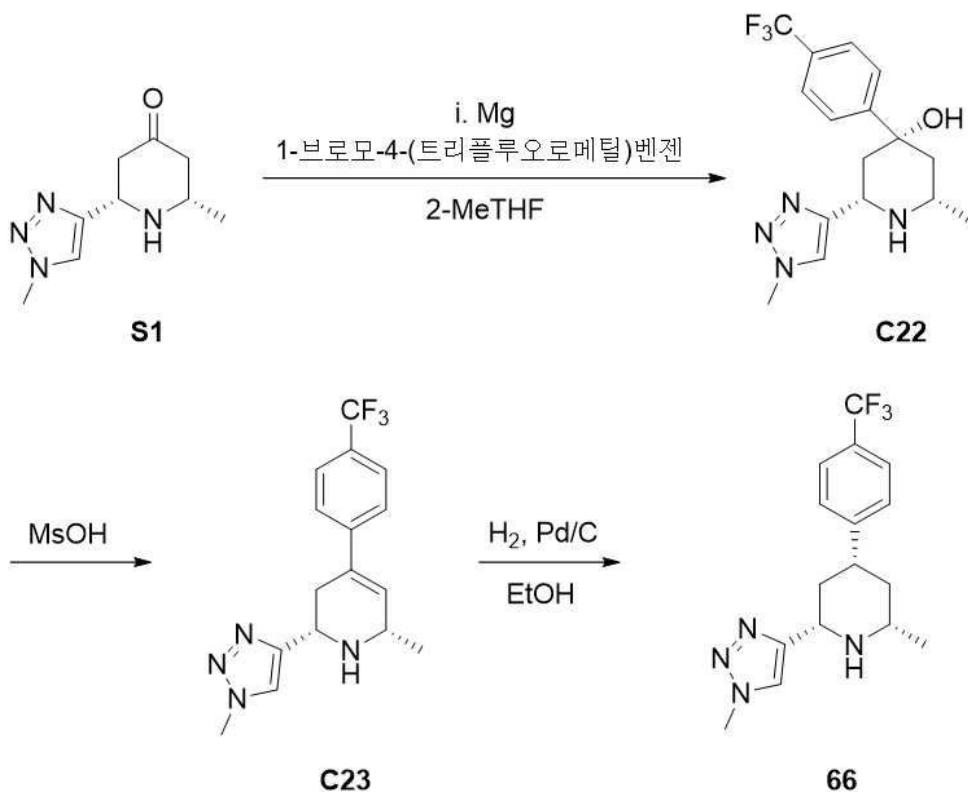
화합물 66

[1345]

(2S,4R,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘

[1346]

페닐)피페리딘



[1347]

[1348]

단계 1: *(2S,4R,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-올*

(C22)의 합성

[1349] 질소 하의 2-MeTHF(400 mL) 중 Mg(4.8 g, 197.5 mmol)의 현탁액에 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠(27.9 mL, 199.3 mmol)을 첨가한 다음, 요오드(180 mg, 0.709 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 고형 마그네슘의 증가가 관찰되지 않을 때까지 혼합물을 45℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 이 시점에서, 혼합물을 30℃ 초음파 처리조에서 짧은 시간 동안 초음파 처리한 다음, 혼합물을 -10℃로 냉각시켰다. 피페리딘(S1)(15 g, 77.23 mmol)을 20분에 걸쳐 나누어 첨가하고, 내부 온도를 -5℃ 미만으로 유지하였다. 첨가가 완료된 후, 추가의 2-MeTHF(50 mL)를 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 물(100 mL), 포화 염화암모늄 수용액(100 mL)으로 희석하고, 형성된 이상성 물질을 EtOAc(250 mL)로 희석하였다. 형성된 층을 나누고, 수성층을 추가 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 혼합물을 DCM으로 희석하고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(100% EtOAc - 2% Et₃N:8% MeOH:90% EtOAc)에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 풀링하고 농축시키고, SFC 정제(DAICEL CHIRALPAK® AD-H 20 x 250 mm 컬럼, 40% MeOH:CO₂, 75 mL/분 유속)를 수행하였다. 분획을 함유하는 생성물을 풀링하고 농축시켜 표제 화합물(C22)(1.53 g, 6%)를 주황색 유리질로서 수득하였다. LCMS m/z 340.10 [M+H]⁺

[1350] 단계 2: (2S,6S)-6-메틸-2-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(C23)의 합성

[1351] DCM(2 mL) 중 피페리딘(C22)(100 mg, 0.294 mmol)의 혼합물에 MsOH(60 µL, 0.925 mmol)를 첨가하였으며, 이는 즉시 침전을 발생시켰다. 현탁액을 가열하여 10분 동안 환류시키고, 이 시점에서 MeOH(0.5 mL)를 첨가하였다. 옅은 현탁액을 환류 하에 4시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, MsOH(500 µL, 7.71 mmol)를 첨가하여 투명한 용액을 생성하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 70℃로 가열하고 공기 중에 개방시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM(8 mL)으로 희석시키고, 오일-아웃 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)에 적가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 최소 부피로 농축시키고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(0~10% MeOH:DCM)에 로딩하였다. 생성물 함유 분획을 농축시켜 표제 화합물(C23)(55 mg, 58%)을 투명한 오일로서 수득하였다. LCMS m/z 323.19 [M+H]⁺

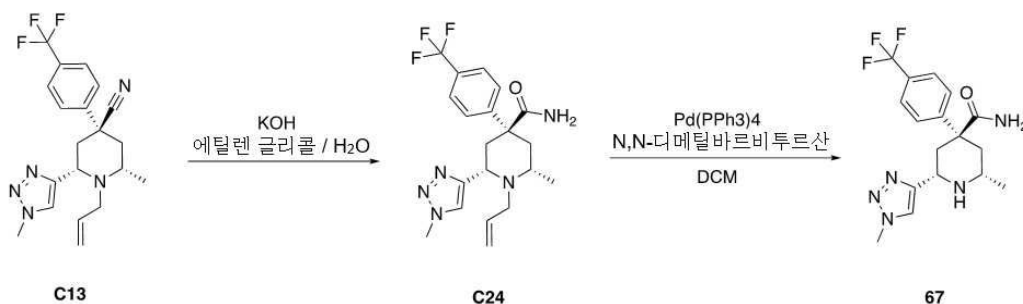
[1352] 단계 3: (2S,4R,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘(66)의 합성

[1353] 제1 단계로부터의 알켄(C23)(55 mg, 0.171 mmol)의 용액에 Pd/C(30 mg, 0.0141 mmol)를 첨가한 다음, 에탄올(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60 psig 질소(5x) 및 50 psig 수소(3x)로 압력 퍼징하고, 50 psig 수소 하에 교반하였다(5:00). 밤새 교반한 후, 혼합물을 60 psig 질소(5x)로 다시 한 번 퍼징하고, Celite® 상에서 여과하고, 추가의 에탄올(약 3 mL)로 행구고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 최소 DCM 중에 용해시키고, 정제를 위해 실리카 겔 컬럼(0~25% MeOH:DCM, 1% NH₃ 개질제) 상에 로딩하였다. 분획을 함유하는 2개의 생성물을 분리된 상대로 유지하고 ¹H NMR로 평가하였다. 제1 분획은 표제 화합물(66)(12.6 mg, 13%)을 백색 고형분으로서 함유하는 것으로 확인되었다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.91 (ddt, J = 12.9, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 1.71 (td, J = 12.6, 11.5 Hz, 1H), 1.39 (td, J = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 325.26 [M+H]⁺

[1354] 화합물 67

[1355] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)

[1356] 페닐]피페리딘-4-카르복사미드(**67**)



[1357]

[1358] 단계 1: (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4 (트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르복사미드(**C24**)의 제조

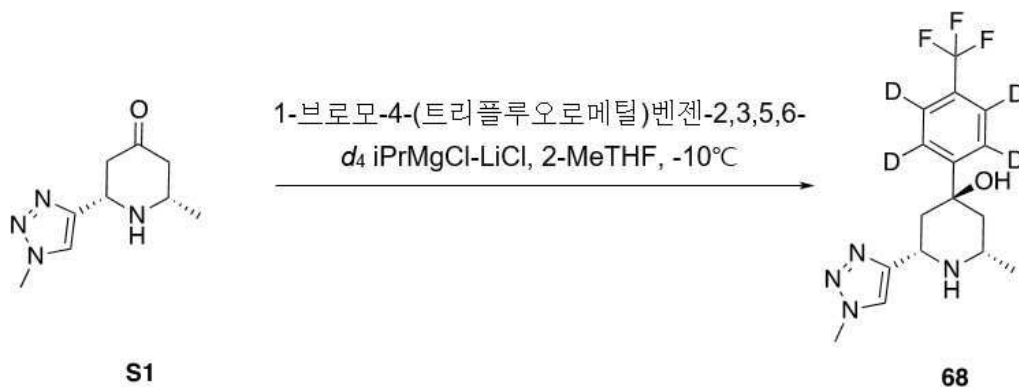
[1359] 에틸렌 글리콜(3 mL)/물(0.3 mL) 중 (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보니트릴(**C13**)(120 mg, 0.3041 mmol)의 용액에 KOH(400 mg, 7.1294 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120℃로 가온하고, 이 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 C18 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18; 구배: 물 중 0~100% MeCN)로 정제하고, 밤새 동결건조시킨 후, (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르복사미드(105 mg, 84%)를 백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.89 (ddt, J = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.19 (br dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.83 (br dd, J = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 1.80 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.50 (br t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -60.87 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 407.1933, 확인된 값 408.2 (M+1)⁺

[1360] 단계 2: (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복사미드(**67**)의 합성

[1361] DCM(2 mL) 중 (2S,4S,6S)-1-알릴-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르복사미드(**C24**)(103 mg, 0.2515 mmol) 및 N,N-디메틸바르비투르산(54 mg, 0.3251 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄(30 mg, 0.0257 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 다음, 잔류물을 1 M 염산 수용액(10 mL)으로 용해시켰다. 수성상을 MTBE(3 x 10 mL)로 세척한 다음, 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 8~9로 조정하였다. 그런 다음, 수용액을 MeTHF(3 x 20 mL)로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 역상 크로마토그래피(컬럼: C18; 구배: 물 중 5~100% MeCN)로 정제하고, 밤새 동결건조시킨 후, (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸트리아졸-4-일)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르복사미드(**67**)(50 mg, 54%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.59 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.50 (br t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.22 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -60.84 (s, 3F). ESI-MS m/z 계산된 값 367.162, 확인된 값 368.2 (M+1)⁺.

[1362] 화합물 68

[1363] (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸) 페닐-2,3,5,6-d4)피페리딘-4-올(**68**)



[1364]

[1365]

둥근 바닥 플라스크에 마그네슘 조각(1.7 g, 65.24 mmol)을 첨가하였다. N₂가 반응기 헤드스페이스를 통해 유동시키면서 플라스크에 2-MeTHF(98.6 mL)를 채웠다. 이 시점에서, 이소프로필마그네슘 염화물(THF 중 0.21 g, 1.01 mL, 2 M)을 교반하면서 첨가하였다. 용액을 50℃로 20분 동안 가열하고, 이 시점에서 주사기 펌프를 통해 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠-2,3,5,6-d₄를 서서히 첨가하였다. 이어서, 형성된 어두운 용액을 -10℃로 냉각시켰다. (2S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피페리딘-4-온(**S1**)(4.93 g, 25.4 mmol)을 첨가하고, 이에 이어서 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl(100 mL), 및 H₂O(100 mL)로 퀀칭시켰다. 혼합물을 2-MeTHF로 4회 추출하고, 합쳐진 분획을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 키랄 SFC 크로마토그래피로 정제하고, 건조시킨 후, (2S,4S,6S)-2-메틸-6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2,3,5,6-d₄피페리딘-4-올(**68**)(3.11 g)을 수득하였다.

[1366]

화합물 I5~I296

[1367]

화합물 I5 내지 I296은 전술한 화합물 1 내지 30, 화합물 31 내지 44, 및 화합물 45 내지 68에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1368]

실시예 2. APOL1 억제제 특성의 검출 및 측정을 위한 MultiTox-Fluor 다중 세포독성 검정

[1369]

MultiTox-Fluor 다중 세포독성 검정은 배양 웰에서 살아있는 세포와 죽은 세포의 수를 동시에 측정하는 단일 시약 첨가, 균질, 형광 검정이다. 검정은 2개의 구별되는 프로테아제 활성을 검출함으로써 세포 생존력 및 세포독성을 측정한다. 생세포 프로테아제 활성은 생존 가능한 온전한 세포로 제한되고, 형광원성, 세포-투과성 펩티드 글리실-페닐알라닌아미노 플루오로쿠마린(GF-AFC) 기질을 사용하여 측정된다. 기질은 온전한 세포에 진입하는데, 여기서 기질이 절단되어 살아있는 세포의 수에 비례하는 형광 신호를 생성한다. 이러한 생세포 프로테아제 활성 마커는 막 무결성이 상실되어 몇 주변 배양 배지로의 누출된 후 비활성이 된다. 두 번째, 세포-불투과성, 형광원성 펩티드 기질(bis-AAF-R110 기질)을 사용하여 막 무결성이 상실된 세포로부터 방출된 죽은 세포 프로테아제를 측정한다. 죽은 세포 대 생세포의 비율은 데이터를 정규화하는 데 사용된다.

[1370]

요약하자면, 37℃ 인큐베이터에서 24시간 동안 2회에 걸쳐, tet-유도성 유전자이식 APOL1 T-REx-HEK293 세포주를 50 ng/mL tet와 함께 인큐베이션하여, 3-(2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)-N-((3S,4R)-4-하이드록시-2-옥소피롤리딘-3-일)프로펜아미드가 10.03, 3.24, 1.13, 0.356, 0.129, 0.042, 0.129, 0.0045, 0.0015, 0.0005 μM로 존재할 때 APOL1을 유도하였다. MultiTox 시약을 각 웰에 첨가하고, 인큐베이터에 다시 넣어 30분 동안 두었다. EnVision 플레이트 판독기를 이용해 플레이트를 판독하였다. 죽은 세포 대 생세포의 비율을 사용해 정규화하고, 데이터를 가져와서 분석하고, Genedata Screener(Basel, Switzerland) 소프트웨어를 사용해 피팅하였다. 데이터는 대조군, tet 없음(100% 생존율), 및 50 ng/mL tet로 치료(0% 생존율)의 백분율을 사용해 정규화하고, Smart Fit을 사용해 피팅하였다. MultiTox 검정을 위한 시약, 방법, 및 완전한 프로토콜이 아래에 기술되어 있다.

시약	카탈로그 번호	공급자
조직 배양물로 처리되고 폴리-D 리신으로 코팅된 투명하고, 바닥이 평평한 384 웰	356663	Corning (Corning, NY)
384 웰 둥근 바닥 폴리프로필렌 플레이트	3656	CoStar (Corning, NY)
범용 플레이트 덮개	250002	Thermo Fisher (Waltham)
Bravo 384 웰용 Axygen 30 μ L 팁	VT-384-31UL-R-S	Corning (Corning, NY)
MultiTox-Fluor 다중 세포독성 검정	G9202	Promega (Madison, WI)
각진 넥, 처리된 환기용 캡이 부착된 225 cm ² 플라스크	431082	Corning (Corning, NY)
Dulbecco의 인산염 완충 식염수(DPBS), 칼슘 및 마그네슘 무함유	14190-136	Thermo Fisher (Waltham)
Dulbecco의 변형된 이글 배지(DMEM), 고혈당, 글루타민 없음, 피루브산나트륨 없음	11960-077	Thermo Fisher (Waltham)
소 태아 혈청(FBS), 테트라사이클린 무함유, 미국산	631368	Takara (Kusatsu, Japan)
L-글루타민, 200 mM	25030-081	Thermo Fisher (Waltham)
페니실린- 스트렙토마이신, 10,000 단위/mL	15140-122	Thermo Fisher (Waltham)
블라스티딘 S HCl, 10 mg/mL	A11139-03	Thermo Fisher (Waltham)
테트라사이클린 염산염	T7660 -5G	Sigma (St. Louis, MO)
푸로마이신	A11138-03	Thermo Fisher (Waltham)
디하이드로콜로이드, 10 mg/mL	25300-054	Thermo Fisher (Waltham)
트립신-EDTA		Thermo Fisher (Waltham)

[1371]

기기	모델	공급업체	위치
Bravo	16050-101	Agilent Technologies	Santa Clara, CA
Multidrop Combi	N/A	Thermo Scientific	Waltham, MA
EnVision	N/A	PerkinElmer	Waltham, MA

[1372]

[1373] **Multi-Tox 검정 프로토콜**

[1374] Tet-유도성 발현 시스템(T-REXTM; Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 아데노-연관 바이러스 부위 1 pAAVS1-Puro-APOL1 G0 또는 pAAVS1-Puro-APOL1 G1 또는 pAAVS1-Puro-APOL1 G2 클론 G0 DC2.13, G1 DC3.25, 및 G2 DC4.44를 함유하는 인간 배아 신장(HEK293) 세포주를 세포 성장 배지(DMEM, 10% Tet-무함유 FBS, 2 mM L-글루타민, 100 단위/mL 페니실린-스트렙토마이신, 5 μ g/mL 블라스티딘 S HCl, 1 μ g/mL 푸로마이신 중염산염)가 담긴 T-225 플라스크에서 약 90% 컨플루언시가 되도록 성장시켰다. 세포를 DPBS로 세척한 다음 트립신 처리하여 플라스크로부터 해리하였다. 배지를 사용하여 트립신을 퀸칭시킨 다음, 세포를 200 g으로 펠릿화하고, 신선한 세포 검정 배지(DMEM, 2% Tet-무함유 FBS, 2 mM L-글루타민, 100 단위/mL 페니실린-스트렙토마이신)에 재현탁시켰다. 세포를 계수하고 1.17×10^6 세포/mL로 희석하였다. 20 μ L의 세포(23,400/웰)를 멀티드롭 디스펜서를 사용하여 384-웰 폴리-D-리신으로 코팅된 플레이트의 모든 웰에 분배하였다. 그런 다음, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[1375] 테트라사이클린은 APOL1 발현을 유도하는 데 필요하다. 물 중 1 mg/mL tet 스톱을 세포 검정 배지에서 250 ng/mL(5X)로 희석하였다. 60 μ L의 세포 검정 배지(tet 대조군 없음)를 컬럼 1 및 24에 분배하고, 60 μ L의 5X tet를 멀티드롭 디스펜서를 사용해 컬럼 2 내지 23의 384-PP-둥근 바닥 플레이트에 분배하였다.

[1376] 템플릿 384_APOL1Cell_DR10n2_50uM_v3을 사용해 Global Compound Archive의 검정 준비 플레이트를 주문하였다.

화합물을 DMSO에 200 nL로 분배하였다. MultiTox 검정에서, 최종 최고 농도는 10점 3배 희석을 2회 반복한 후의 10 μ M였다.

[1377] 20 μ L를 5X tet 플레이트로부터 ARP로 옮기고 혼합한 다음, 5 μ L의 5X tet와 화합물을 세포 플레이트로 옮기고, Bravo를 사용하여 혼합하였다. 세포 플레이트를 가습된 37°C 5% O₂ 인큐베이터 내에 24시간 동안 두었다.

[1378] MultiTox-Fluor 다중 세포독성 검정은 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. 세포를 tet 및 화합물과 함께 24 시간 동안 인큐베이션한 후, 멀티드롭 디스펜서를 사용하여 25 μ L의 1x MultiTox 시약을 각 웰에 첨가하고; 플레이트를 플레이트 진탕기(600 rpm) 상에 2분 동안 둔 다음, 잠시 원심분리하고 37°C 인큐베이터에 다시 넣어 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존율(여기: 400 nm, 방출: 486 nm) 및 세포독성(여기: 485 nm, 방출: 535 nm)을 EnVision 플레이트 판독기를 사용하여 판독하였다. 죽은 세포(세포독성) 세포 대 생세포(생존)의 비율을 보고하였다. 데이터를 Genedata에 보내서 분석하였다. 데이터는 Genedata에서 대조군, tet 없음(100% 생존율), 및 50 ng/mL tet로 치료(0% 생존율)의 백분율을 사용해 정규화하고, Smart Fit 설정을 사용해 피팅하였다.

[1379] **화합물 1 내지 29에 대한 효능 데이터**

[1380] 식 I의 화합물은 APOL1 활성의 억제제로서 유용하다. 아래 표 6은 전술한 절차를 사용한 화합물 1 내지 68의 EC₅₀을 예시한다. 전술한 절차는 화합물 I5 내지 I295, 및 화합물 I296의 효능을 결정하는 데에도 사용될 수 있다. 아래의 표에서, 다음의 의미가 적용된다. IP₅₀(즉, 세포 증식에 대한 IC₅₀)의 경우: "+++"는 $\leq$ 50 nM을 의미하고; "++"는 50 nM 내지 500 nM을 의미하며; "+"는 $\geq$ 500 nM을 의미한다. RND 10 μ m에서 100% 억제. ND = 미결정.

화합물 1 내지 68 에 대한 효능 데이터

화합물 번호	IP ₅₀ (nM)	화합물 번호	IP ₅₀ (nM)	화합물 번호	IP ₅₀ (nM)
1	+	24	++	47	+++
2	++	25	+++	48	++
3	++	26	+++	49	++
4	+++	27	+++	50	+++
5	++	28	+++	51	+++
6	++	29	+++	52	+++
7	+	30	++	53	+
8	+++	31	+	54	+
9	++	32	++	55	+
10	++	33	+++	56	+
11	++	34	+++	57	+
12	++	35	+	58	+++
13	+++	36	+++	59	++
14	++	37	++	60	+
15	+	38	+++	61	+
16	+++	39	+++	62	+++
17	++	40	+++	63	+
18	++	41	RND	64	+
19	+++	42	++	65	++
20	+	43	+++	66	++
21	++	44	++	67	++
22	+++	45	+	68	ND
23	+++	46	++		

[1381]

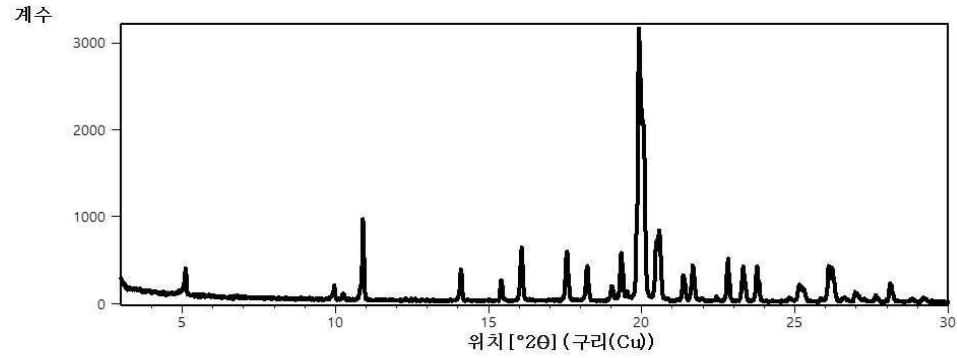
[1382] **기타 구현예**

[1383] 본 개시는 단지 개시된 주제의 비제한적인 예시적인 구현예를 제공한다. 당업자는 다음의 청구범위에서 정의된

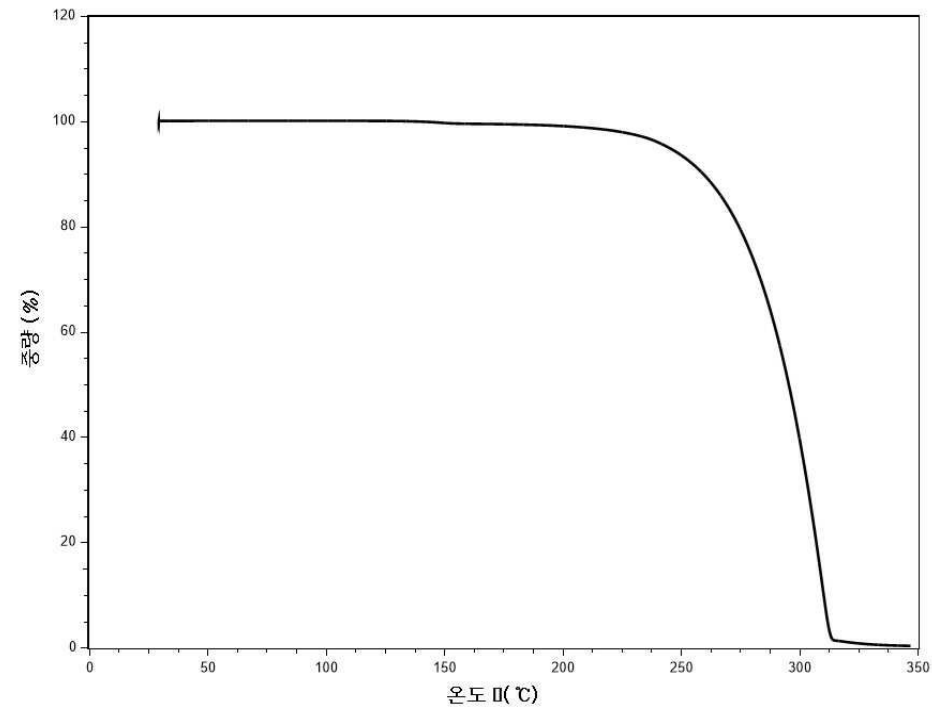
바와 같은 본 개시의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고도 다양한 변화, 변형, 및 변경이 그 안에서 이루어질 수 있다는 것을 본 개시 및 청구범위로부터 쉽게 인식할 것이다.

도면

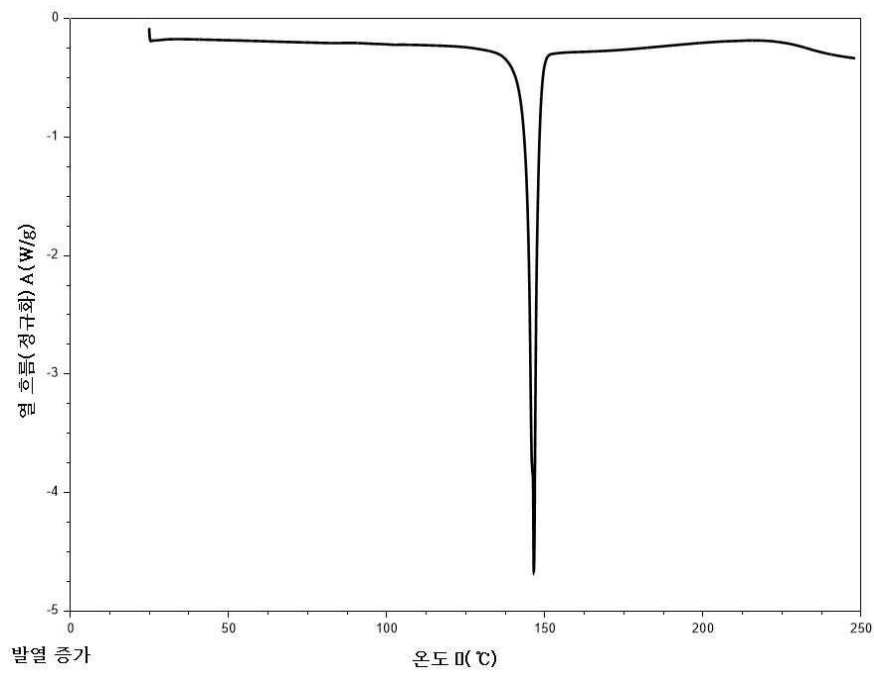
도면1



도면2



도면3



도면4

