

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0150878

(43) 공개일자 2022년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/48 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 239/48 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7020878

(22) 출원일자(국제) 2020년11월25일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년06월20일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/061158

(87) 국제공개번호 WO 2021/105908

국제공개일자 2021년06월03일

(30) 우선권주장

19383037.9 2019년11월25일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

게인 테라퓨틱스 에스에이

스위스 6900 루가노 비아 프렌체스코 소브 6

(72) 발명자

가르시아 콜라조 아나 마리아

스페인 08028 바르셀로나 4-12 발디리 레익삭 01
썬64 클러스터 2 바르셀로나 사이언스 파크 게인
테라퓨틱스 에스에이 내

쿠베로 조르다 엘레나

스페인 08028 바르셀로나 4-12 발디리 레익삭 01
썬64 클러스터 2 바르셀로나 사이언스 파크 게인
테라퓨틱스 에스에이 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

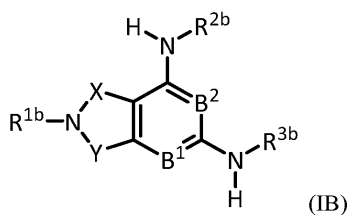
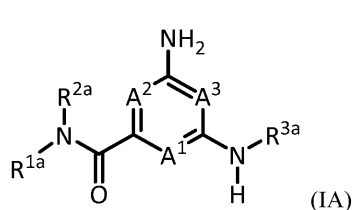
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 127 항

(54) 발명의 명칭 헤테로아릴 화합물 및 베타-글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태에서의 이의
치료적 용도

(57) 요약

본 출원은 하기 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물, 및 이의 염 및 용매화물, 뿐만 아니라 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및, 예를 들면, 리소좀 축적 질환, 예를 들면, 고셔병, 및 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병의 치료 및/또는 예방을 위한 이의 용도에 관한 것이다:



상기 식에서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , A^1 , A^2 , A^3 , R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , B^1 , 및 B^2 는 명세서에 기재된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/443 (2013.01)

A61K 31/4433 (2013.01)

A61K 31/505 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/53 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

(72) 발명자

벨로토 마놀로

스위스 6900 루가노 비아 프란체스코 소아베 6 계
인 테라퓨틱스 에스에이 내

페르난데스 이글레시아스 엔리케

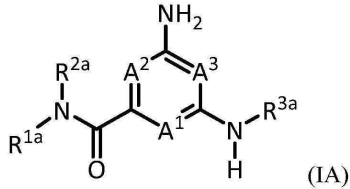
스페인 08904 호스피탈렛 드 요브레가트 바르셀로
나 4 2에이 라빈 5

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 2개 이하는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭에 임의로 융합된다.

청구항 2

제1항에 있어서, A^1 이 N이고, A^2 및 A^3 이 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, A^2 가 N이고, A^1 및 A^3 이 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, A^3 이 N이고, A^1 및 A^2 가 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, A^1 및 A^2 가 둘 다 N이고, A^3 이 CH 또는 $C(R^{4a})$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서, A^1 및 A^3 이 둘 다 N이고, A^2 가 CH 또는 $C(R^{4a})$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서, A^2 및 A^3 이 둘 다 N이고, A^1 이 CH 또는 $C(R^{4a})$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{3a} 가 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 하이드록시, 메틸, 메톡시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서

선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^{3a} 가 페닐 고리의 오르토 또는 메타 위치에서 F 또는 하이드록시로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 융합된 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 비치환된 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 가 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 가 $-C_{1-4}$ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 $-C_{6-10}$ 아릴 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴이고, 상기 아릴 또는 알킬아릴이 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자

로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a 가 제1항에 정의된 바와 같고; 상기 아릴이 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 비치환된 페닐 또는 비치환된 벤질인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 융합된 페닐인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬이고, 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬이 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, R^a 가 제1항에 정의된 바와 같고; 상기 사이클로알킬이 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 21

제1항 내지 제16항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 페닐 고리에 융합된 비치환된 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 22

제21항에 있어서, R^{1a} 가 페닐 고리에 융합된 $-C_{4-7}$ 사이클로알킬인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 24

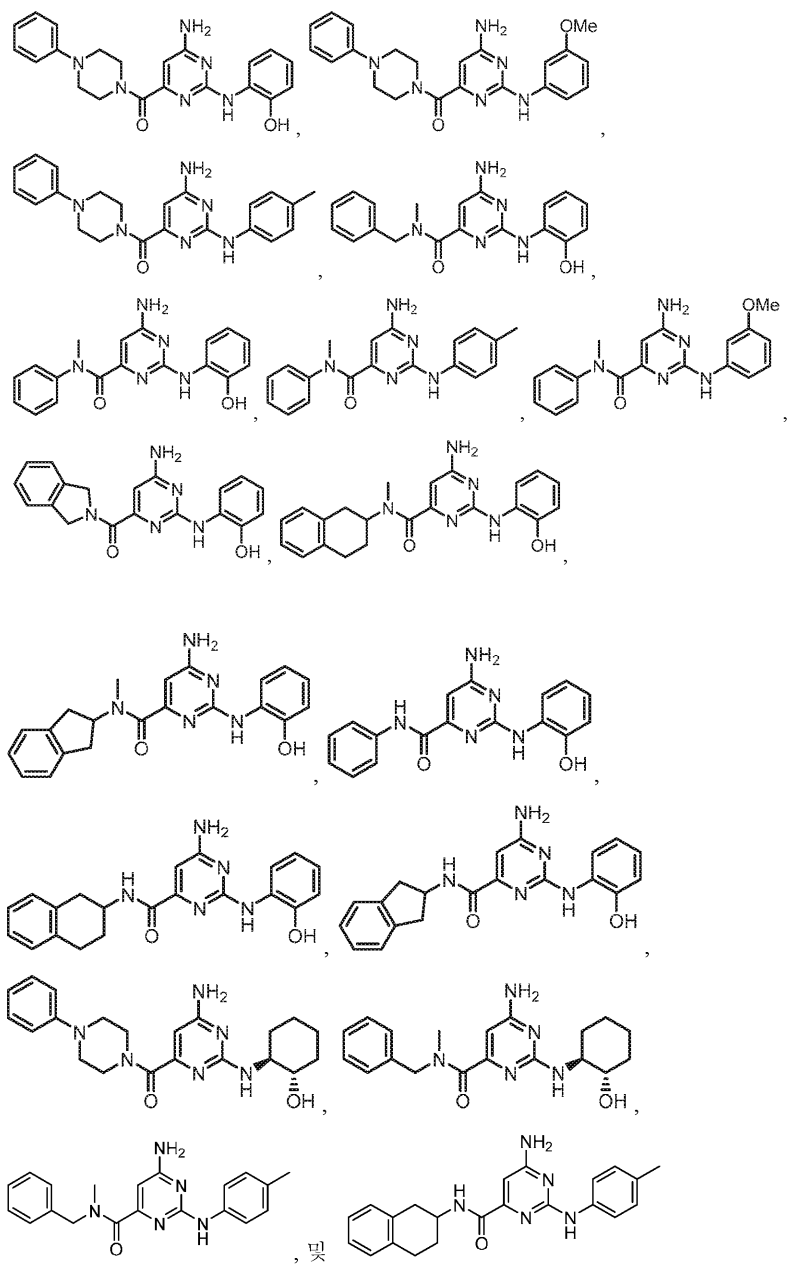
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{2a} 가 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 페닐 고리에 임의로 융합되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^{1a} 및 R^{2a} 가 이들에 결합된 질소 원자와 함께 페닐 고리에 임의로 융합된 5 또는 6원 고리를 형성하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 26

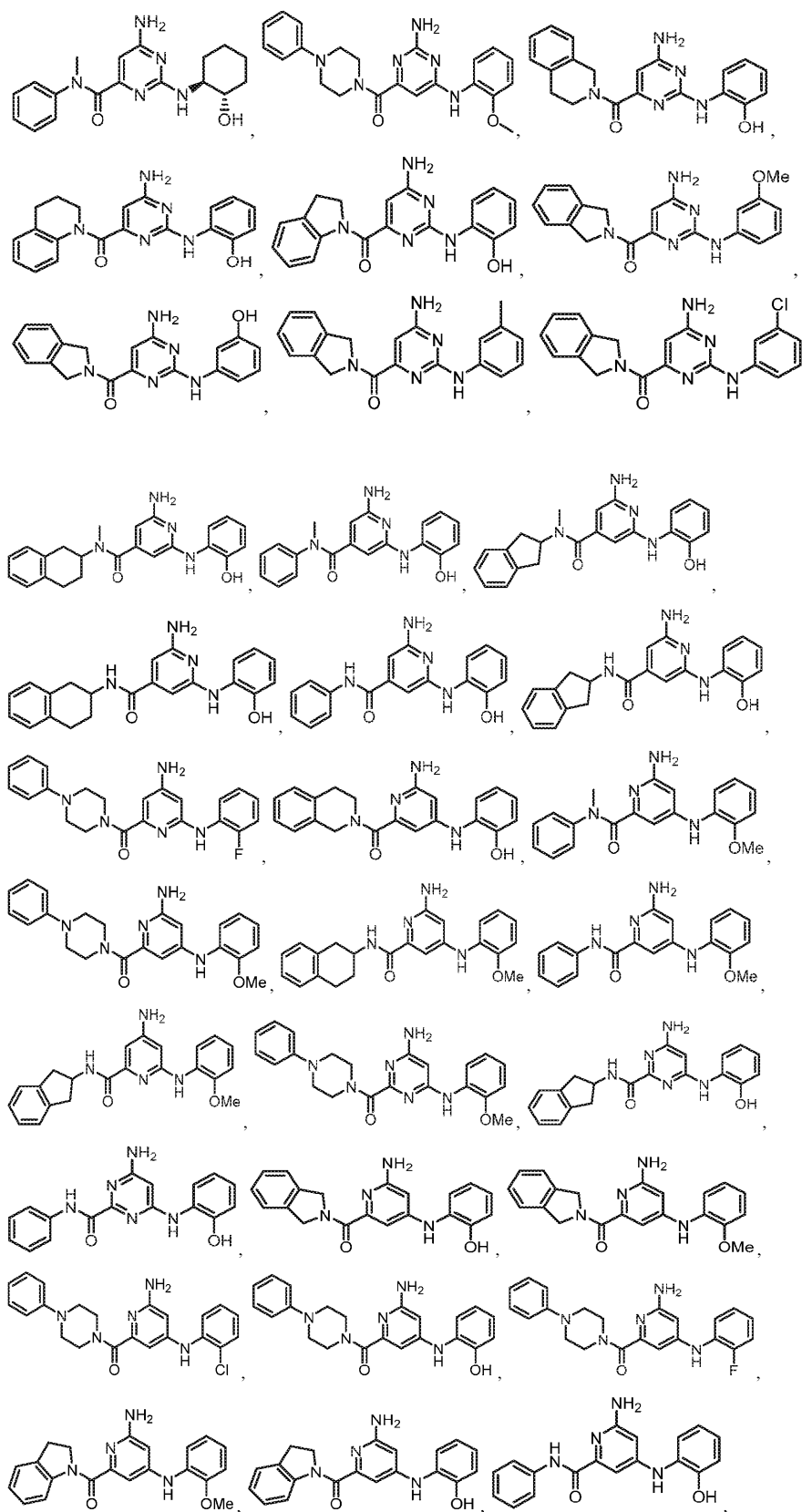
제1항에 있어서,

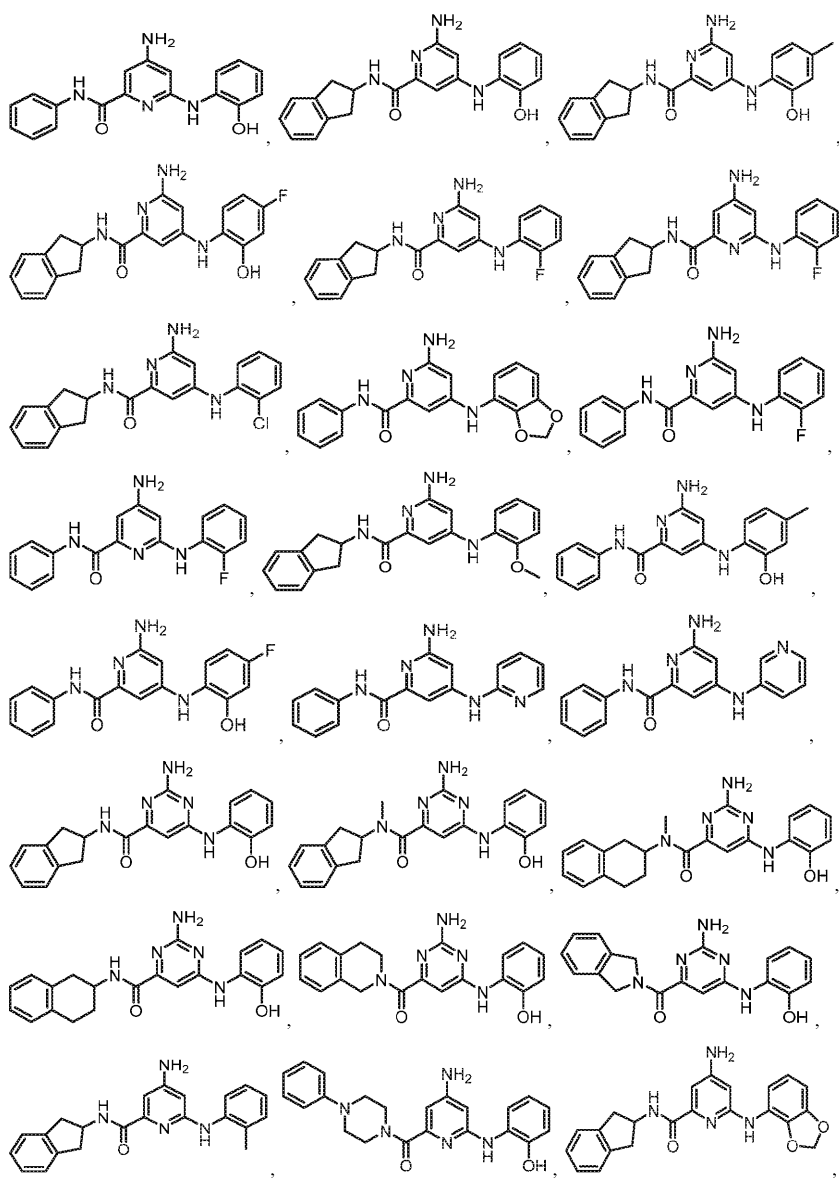


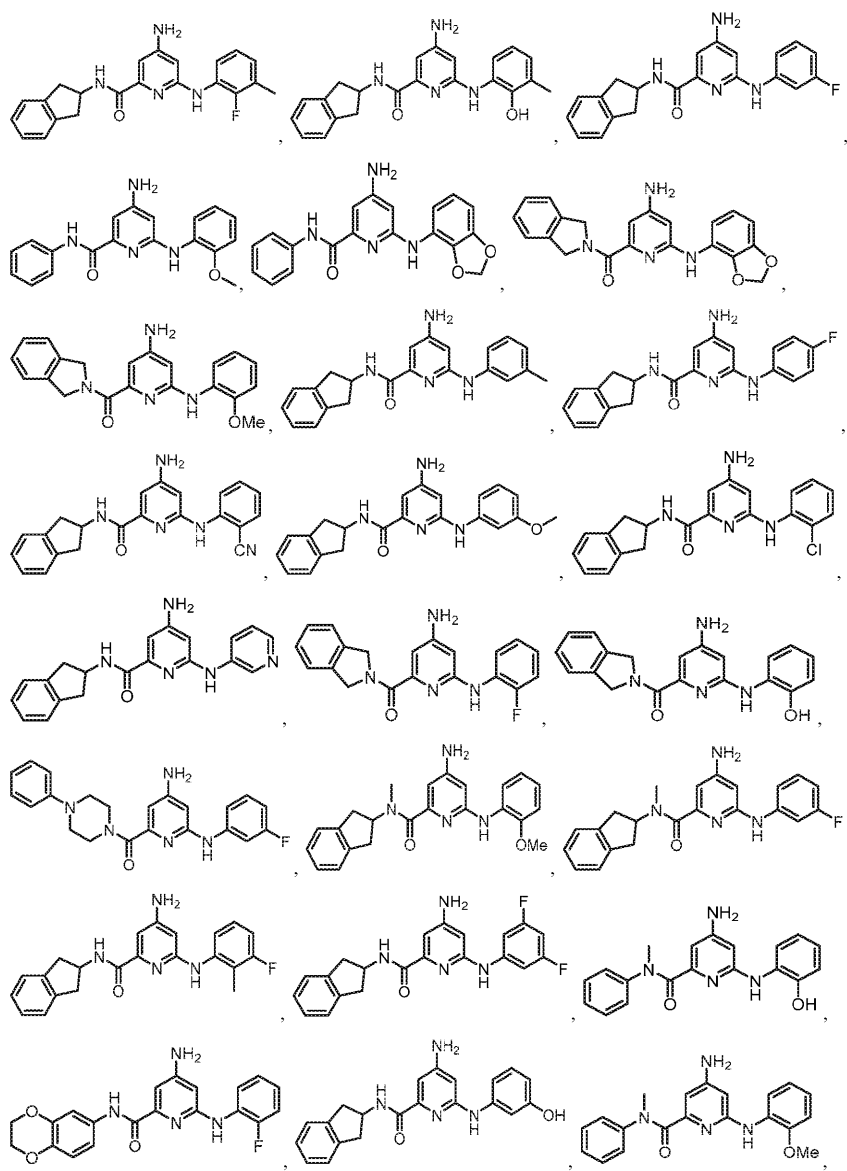
로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

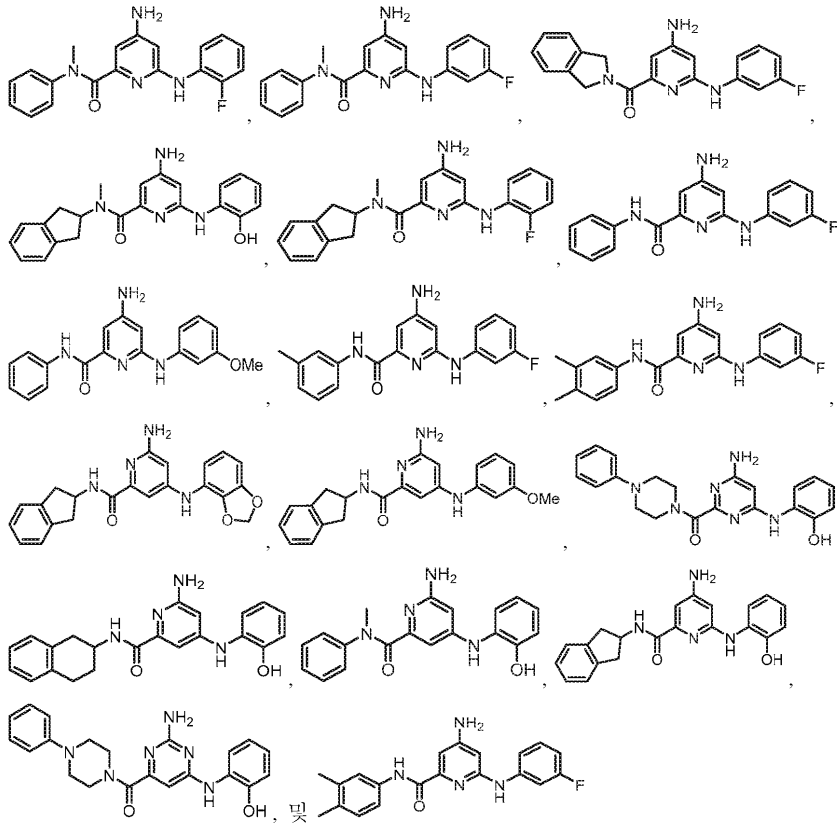
청구항 27

제1항에 있어서,





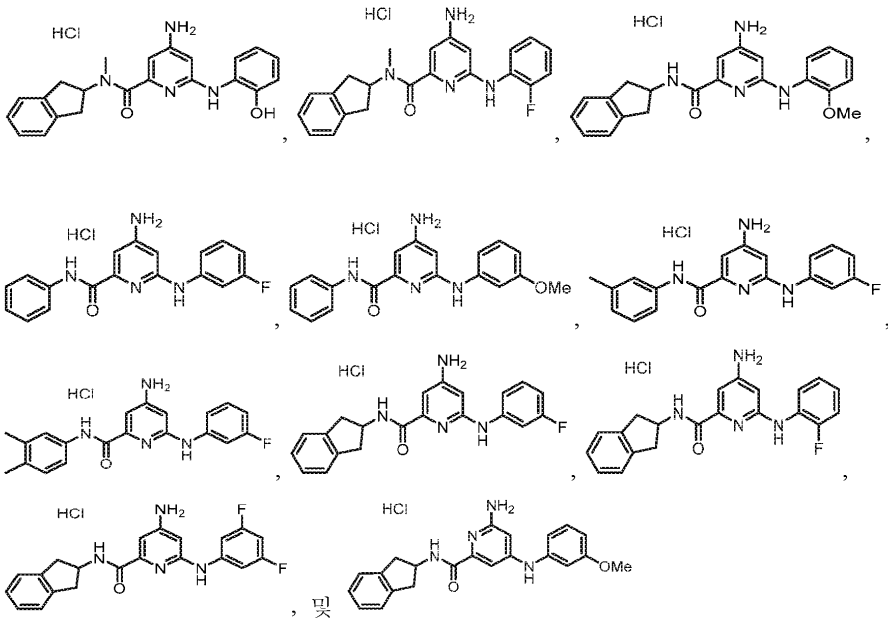




로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

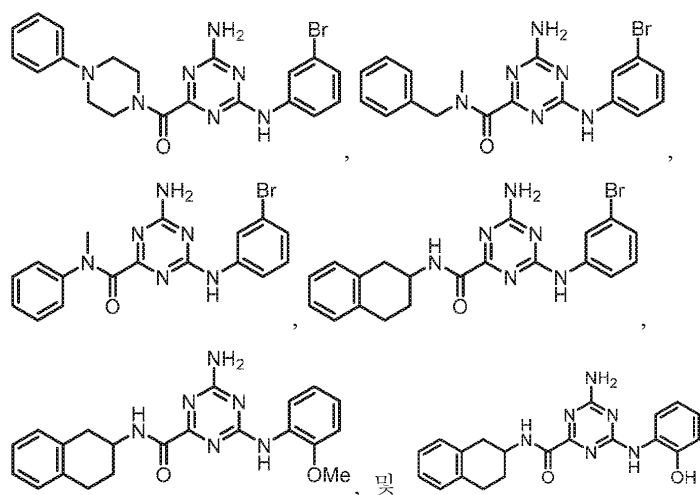
청구항 28

제1항에 있어서,



로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

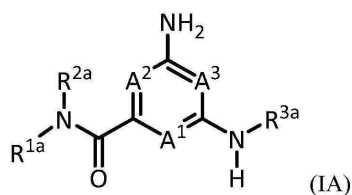
청구항 29



로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서:



[상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기

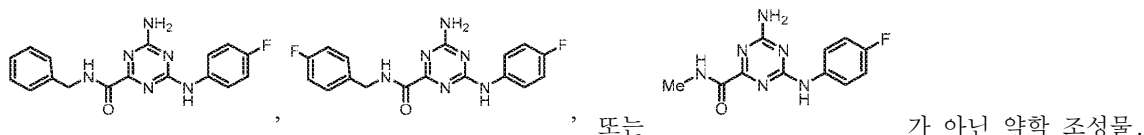
서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.]

단, 화합물은

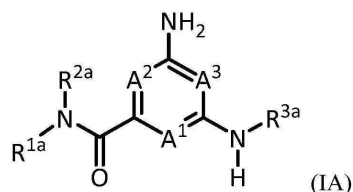


청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 32

β -글루코세레브로시다제 (β -glucocerebrosidase)의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 환자에게 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

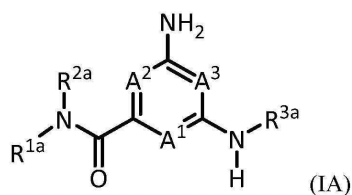
각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 33

리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 하기

화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴

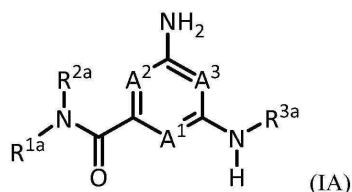
로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, 및 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 34

제33항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 고서병인 방법.

청구항 35

α -시누클레인병증의 치료 또는 예방 방법으로서, α -시누클레인병증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $\text{C}(\text{R}^{\text{4a}})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{1-4}$ 알콕시, 및 $-\text{CN}$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-\text{O}-(\text{C}_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 및 $-\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

R^{a} 는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및

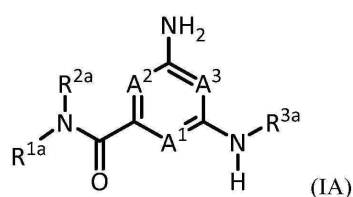
$-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 36

질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 또는 장애가 고서병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병(diffuse Lewy body disease), 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행(corticobasal degeneration), 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고서병(neuronopathic Gaucher's disease), 신경축삭 퇴행위축(neuroaxonal dystrophy), 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화(unimpaired aging)로 이루어진 군에서 선택되는 방법:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클

릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-\text{O}-(\text{C}_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, 및 $-\text{N(Rb}^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 화합물이 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 치료제가 효소 대체 요법을 위한 효소의 유효량인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 효소가 β -글루코세레브로시다제 또는 이의 유사체인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 효소가 이미글루세라제인 방법.

청구항 42

제38항에 있어서, 치료제가 소분자 샤페론의 유효량인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 소분자 샤페론이 효소에 경쟁적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 44

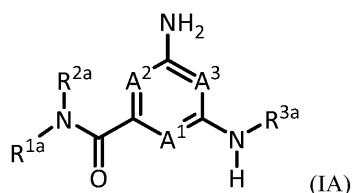
제42항 또는 제43항에 있어서, 소분자 샤페론이 이미노알디톨, 이미노슈가, 아미노슈가, 티오펜글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스페라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 소분자 샤페론이 이소파고민, N-노닐-1-데옥시노지리마이신(NN-DNJ), 암브록솔, 및 미글루스 타트로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 46

약제로서 사용하기 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서:



[상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5$ 내지 10 원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5$ 내지 10 원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5$ 내지 10 원) $-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5$ 내지 10 원) $-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5$ 내지 10 원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5$ 내지 10 원) $-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10}$ 아릴)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

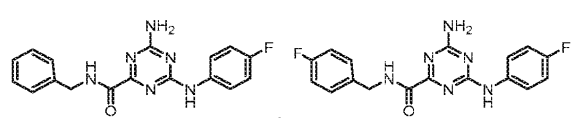
R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

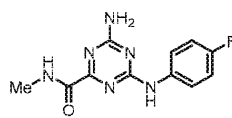
각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.]

단, 화합물은



또는

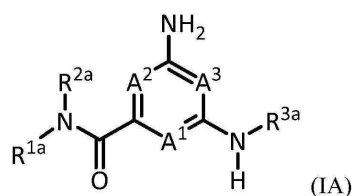


가 아닌 화합물, 또는 이의 약학

적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 47

환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

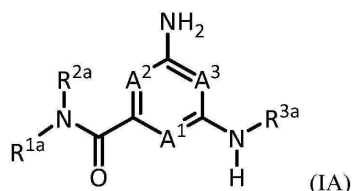
Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 48

리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서

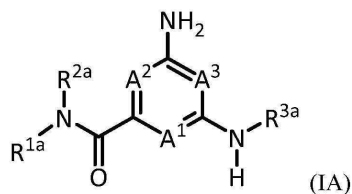
선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 사용이 고서병의 치료 또는 예방을 위한 것인 화합물.

청구항 50

α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

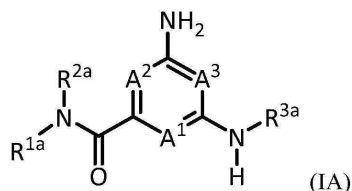
원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 R^b는 독립적으로 수소, -C₁₋₄ 알킬, -C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 또는 -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a}는 -C₆₋₁₀ 아릴, -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 및 -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, -OR^b, 및 -N(R^b)₂로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 -C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환된 -C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴 및 -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 -C₆₋₁₀ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 51

질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A¹, A², 및 A³는 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R^{4a})로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A¹, A², 또는 A³ 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로젠, -C₁₋₄ 알킬, -C₁₋₄ 알콕시, 및 -CN으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a}는 -C₁₋₄ 알킬, -C₃₋₁₀ 사이클로알킬, -C₁₋₄ 알킬-C₃₋₁₀ 사이클로알킬, -C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -C₁₋₄ 알킬-(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, -C₁₋₄ 알킬-(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, 및 -C(=O)R^a로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 -C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환된 -C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 -O-(C₆₋₁₀ 아릴)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5$ 내지 $10원)-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5$ 내지 $10원)-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5$ 내지 $10원)-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5$ 내지 $10원)-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5$ 내지 $10원)-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5$ 내지 $10원)-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5$ 내지 $10원)-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

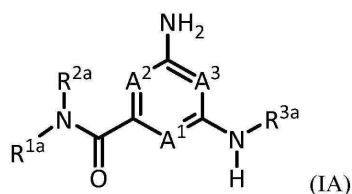
R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5$ 내지 $10원)-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5$ 내지 $10원)-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5$ 내지 $10원)-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5$ 내지 $10원)-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 52

제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 53

환자에서의 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

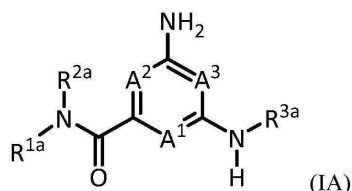
Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 54

리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$

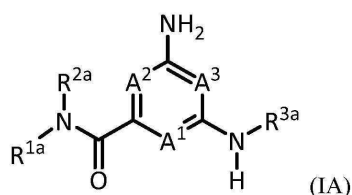
로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 55

제54항에 있어서, 제조가 고서병의 치료 또는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 56

α -시누클레인병증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치

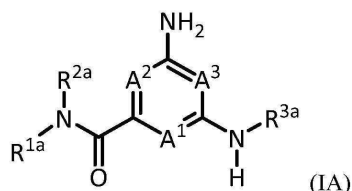
환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, 및 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 57

고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도:



상기 식에서,

A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-\text{CN}$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-\text{O}-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.

청구항 58

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 용도.

청구항 59

제30항 또는 제31항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 60

제30항 또는 제31항에 있어서, 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 61

제30항 또는 제31항에 있어서, 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 사용이 고서병의 치료 또는 예방을 위한 것인 약학 조성물.

청구항 63

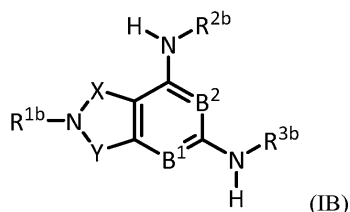
제30항 또는 제31항에 있어서, α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 64

제30항 또는 제31항에 있어서, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이며, 상기 질환 또는 장애가 고서병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고서병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펔트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 65

하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

B^1 및 B^2 는 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, B^1 또는 B^2 중 적어도 하나는 N이고;

각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

X 및 Y는 독립적으로 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{1b} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^b$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10}$ 아릴)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

Ra^b 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로

사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 66

제65항에 있어서, B^1 및 B^2 가 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 67

제65항에 있어서, B^1 이 N이고, B^2 가 CH 및 $C(R^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 68

제65항에 있어서, B^2 가 N이고, B^1 이 CH 및 $C(R^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 69

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 70

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 71

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 72

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 73

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 74

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 75

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_2-$ 헤테로사이클릴이고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 76

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_2-$ 헤테로사이클릴이고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된

-(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴 및 -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 77

제65항 내지 제69항, 제71항, 제73항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b}가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 78

제65항 내지 제68, 제70항, 제72항, 제74항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3b}가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 79

제65항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b}가 -C₆₋₁₀ 아릴 또는 -C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴이고, 상기 아릴 또는 알킬아릴이 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 -C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환된 -C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, 및 -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, R^a가 제65항에 정의된 바와 같은 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 80

제65항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b}가 비치환된 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 81

제65항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b}가 비치환된 벤질 또는 비치환된 펜에틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 82

제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, R^b가 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 83

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X가 부재하고, Y가 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 84

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C₁₋₄ 알킬렌이고, Y가 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 85

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C(=O)이고, Y가 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

또는 용매화물.

청구항 86

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X가 $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌이고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 87

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 이고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 88

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 결합이고(즉, 부재하고), X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 89

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C_{1-4} 알킬렌이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 90

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $C(=O)$ 이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 91

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 92

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 93

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 Y가 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 94

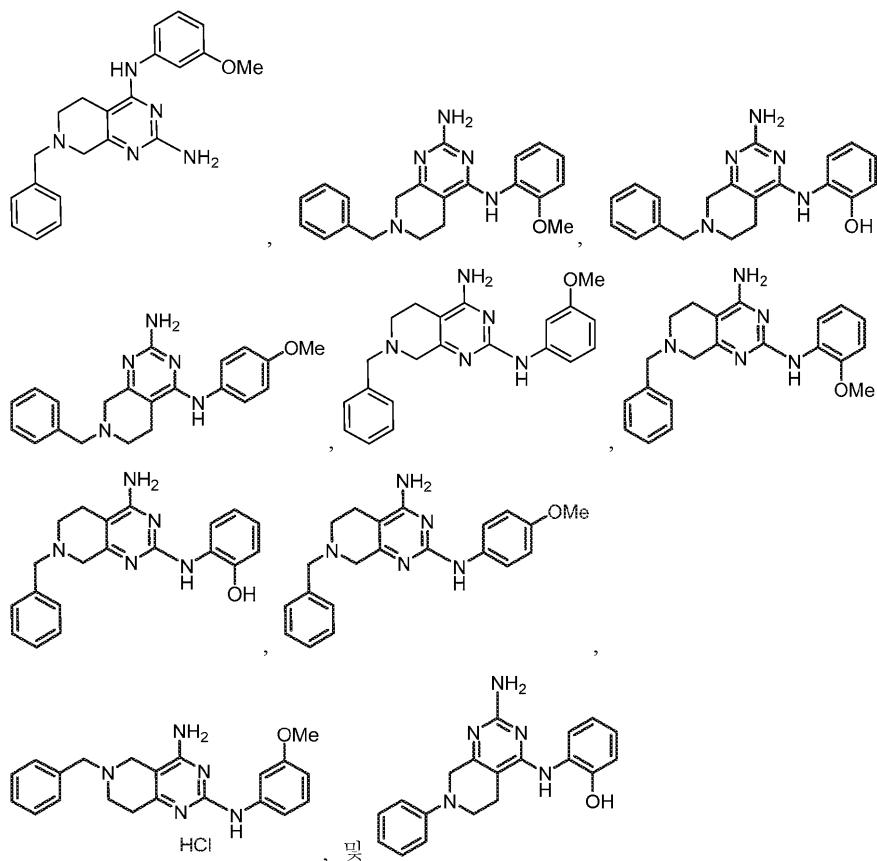
제65항 내지 제82항 및 제93항 중 어느 한 항에 있어서, X가 메틸렌기이고, Y가 에틸렌기인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 95

제65항 내지 제82항 및 제93항 중 어느 한 항에 있어서, X가 에틸렌기이고, Y가 메틸렌기인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 96

제65항에 있어서,



로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 97

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 98

β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방하는 방법으로서, 환자에게 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 99

리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 고서병인 방법.

청구항 101

α -시누클레인병증의 치료 또는 예방 방법으로서, α -시누클레인병증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 102

질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 103

제98항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 치료제가 효소 대체 요법을 위한 효소의 유효량인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 효소가 β -글루코세레브로시다제 또는 이의 유사체인 방법.

청구항 106

제104항에 있어서, 효소가 이미글루세라제인 방법.

청구항 107

제103항에 있어서, 치료제가 소분자 샤페론의 유효량인 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 소분자 샤페론이 효소에 경쟁적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 소분자 샤페론이 이미노알디톨, 이미노슈가, 아미노슈가, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스페라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 소분자 샤페론이 이소파고민, N-노닐-1-데옥시노지리마이신(NN-DNJ), 암브록솔, 및 미글루스타트로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 111

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 112

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태

의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 113

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 사용이 고셔병의 치료 또는 예방을 위한 것인 화합물.

청구항 115

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 116

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이며, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 117

환자에서의 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 118

리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 119

제118항에 있어서, 제조가 고셔병의 치료 또는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 120

α -시누클레인병증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 121

고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 122

제97항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 123

제97항에 있어서, 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 124

제97항에 있어서, 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 사용이 고셔병의 치료 또는 예방을 위한 것인 약학 조성물.

청구항 126

제97항에 있어서, α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 약학 조성물.

청구항 127

제97항에 있어서, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이며, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펔트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2019년 11월 25일에 출원된 유럽 특허 출원 제EP19383037.9호에 대한 우선권을 주장하고, 이의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

개시내용의 분야

[0004]

본 개시내용은 헤테로아릴 화합물, 특히 피리디닐, 피리미디닐, 및 트리아지닐 화합물, 이들의 신규한 제조 방법, 및 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증의 치료 및/또는 예방에서의 헤테로아릴 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 환자에서의 의학적 장애, 예를 들면, 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펔트 야콥병, 또는 손상되지 않은 노화의 치료 및/또는 예방에서의 본원에 기재된 헤테로아릴 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

β -글루코세레브로시다제 효소 결핍에 의해 발생하는 것으로 제시된 고셔병은 매우 희귀한 리소좀 축적 질환이다. β -글루코세레브로시다제와 관련된 병태는 유전자에서 돌연변이로 인한 효소 β -글루코세레브로시다제의 결핍에 의해 유발된 것으로 알려져 있다.

[0006]

β -글루코세레브로시다제는 상이한 기질로부터의 β -글루코세레브로사이드를 절단하고, 이의 활성의 결핍은 기질(즉, 강글리오사이드, 및 말단 β -연결된 글루코세레브로사이드를 보유한 올리고당)이 β -글루코세레브로시다제 활성과 관련된 병태, 예를 들면, 고셔병으로부터 고통받고 있는 환자에서 축적되는 것을 유발한다. 문헌 [Beutler *et al.* (Mol Med. 1(1):82-92(1994))]에는 글루코세레브로시다제의 결핍이 조직에서 불용성 글루코세레브로사이드의 축적을 유발하여, 고셔병의 임상 징후를 야기한다고 보고되어 있다.

- [0007] 고셔병과 같은 많은 리소좀 장애에서, 돌연변이 효소는 종종 소포체("ER")에서 촉매 활성을 유지하지만 부적절하게 폴딩된다. 이는 돌연변이 단백질의 ER 축적을 촉발하고, 이는 결과적으로 유비퀴틴화에 의한 프로테오솜 분해를 위하여 태그되어, 리소솜으로의 효소의 수송이 회피된다. 예를 들면, 문헌 [Patniak *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748(2012)]을 참조한다.
- [0008] 고셔병(Gaucher's/Gaucher disease)은 세 가지 아형을 갖는 이종 장애이다. 질환의 신경학적 징후가 없는 이들 인 환자의 대부분은 I형으로 분류된다. I형에서, 임상 징후는 비장 및 간 비대, 혈소판 결핍, 빈혈, 및 뼈 질환을 포함한다. II형 및 III형은 신경학적 질환의 중증도 및 개시 시간에 대하여 분류된 신경병증성 형태이다. II형은 대부분 출생 시기에 또는 그 즈음에 증상이 심각하다. II형 환자는 9개월의 중앙 수명을 갖는다. III형은 더 나중에 개시를 갖는다. 예를 들면, 문헌 [Patniak *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748(2012)]을 참조한다. 고셔병을 가진 환자는 혈액학적 징후, 예를 들면, 빈혈 및 혈소판 감소증 뿐만 아니라 간비장비대, 골격 기형, 및 일부 경우, 신경학적 장애를 나타낸다. 예를 들면, 문헌 [Boyd *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 56(7):2705-2725(2013)]을 참조한다.
- [0009] 효소 대체 요법("ERT") 및 기질 억제 요법("SRT")은 I형 고셔병에 대한 두 가지 현재 요법이다. ERT는 환자에서의 재조합 효소(이미글루세라제)의 주사를 통한 장기 치료를 포함한다. ERT가 질환의 임상 증상을 감소시키고 역전시키는데 효과적일 수 있지만, 이는 매우 비싸다. SRT는 일반적으로 ERT가 치료적 선택권이 아닌 경증 내지 중등증 I형 고셔병을 가진 성인 환자의 치료에 지시된다. 처방된 약물인 이미노슈가 미글루스타트는 글루코실세라마이드 합성효소를 억제하여, 리소솜에서 글루코세레브로사이드의 생성을 감소시킨다. SRT가 일부 환자에게 효과적일 수 있지만, 이는 체중 감소, 설사, 떨림, 및 말초 신경 손상을 포함하는 부작용과 관련된다. ERT 또는 SRT는 고셔병의 신경병증성 II형 및 III형에 대하여 효과적이지 않다. 예를 들면, 문헌 [Patniak *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748(2012)]을 참조한다.
- [0010] 글루코세레브로시다제를 인코딩하는 유전자에서의 돌연변이는 또한 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병 및 미만성 루이소체병에 대한 위험 인자이다. 파킨슨병은 중뇌의 영역에서 도파민 함유 세포의 사멸과 관련된 중추 신경계의 퇴행성 장애이다. 미만성 루이소체병은 가끔 알츠하이머병과 혼동되는 치매이다.
- [0011] 돌연변이된 β -글루코세레브로시다제 효소에 알로스테릭하게 또는 경쟁적으로 결합할 수 있고, 따라서 분해에 대항하는 효소(사페론)를 안정화시키는 소분자는 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태에서 중요한 치료적 표적을 구성한다. 돌연변이 단백질에 결합하고 이를 안정화시킴으로써, 이러한 화학적 사페론은 단백질 폴딩을 촉진하고 결과적으로 리소솜으로의 이들의 수송을 증가시킨다. ER로부터 리소솜으로 돌연변이 단백질의 개선된 수송은 리소솜 크기의 감소 및 저장의 보정을 야기한다. 이러한 사페론은 또한 리소솜에서 분해를 향한 돌연변이 효소의 안정화를 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Patniak *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748(2012)]을 참조한다.
- [0012] 놀랍게도 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물은 β -글루코세레브로시다제에 결합할 수 있고, 이에 따라 변성에 대항하는 효소를 안정화시킨다는 것이 확인되었다.
- 발명의 내용**
- [0013] 본 개시내용은 화학식 (IA) 및 (IB)로 표시되는 헤테로아릴 화합물이 β -글루코세레브로시다제(돌연변이된 것 또는 그렇지 않은 것)에 결합할 수 있고, 따라서 예를 들면, 리소솜 축적 질환, 예를 들면, 고셔병, 또는 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병, 또는 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 다른 병태의 치료 또는 예방에 유용하다는 발견에 관한 것이다.
- [0014] 하나의 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IA) 및 (IB)로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공하고, 이는 총괄하여 "개시내용의 화합물"로 본원에서 지칭된다(각각 하기에서 "개시내용의 화합물"로 개별적으로 지칭된다).
- [0015] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 개시내용의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0016] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 유효량을 투여함으로써, 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 리소솜 축적 질환, 예를 들면, 고셔병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 유효량을 투여함으로써, 치료 또는 예방이 필요한 환자

에서 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

- [0018] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펔트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0019] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 방법은 환자에게 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 치료제는 효소 대체 요법을 위한 효소의 유효량이다. 또 다른 측면에서, 효소는 β -글루코세레브로시다제 또는 이의 유사체이다. 또 다른 측면에서, 효소는 이미글루세라제이다. 또 다른 측면에서, 치료제는 소분자 샤페론의 유효량이다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 효소에 경쟁적으로 결합한다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 이미노알디톨, 이미노슈가, 아미노슈가, 티오펜글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스페라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 이소파고민, N-노닐-1-데옥시노지리마이신(NN-DNJ), 암브록솔, 및 미글루스타트로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 이소파고민, N-노닐-1-데옥시노지리마이신(NN-DNJ), 및 암브록솔로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 미글루스타트이다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 치료제는 기질 감소 요법을 위한 기질 감소제의 유효량이다. 또 다른 측면에서, 기질 감소제는 미글루스타트이다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 리소좀 축적 질환, 예를 들면, 고셔병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펔트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 또한 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 본원에 기재된 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증의 치료 또는 예방을 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 약제로서 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 예방 또는 치료가 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 본원에 기재된 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 본원에 기재된 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0030] 개시내용의 다른 측면 및 이점은 하기 개시내용의 상세한 설명으로부터 용이하게 명백해질 것이다. 개시내용의

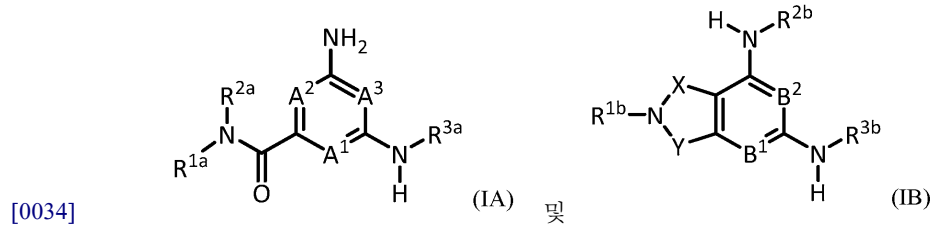
실시양태 및 이점은 첨부된 청구항에서 특히 지적되는 요소 및 조합에 의해 실현되고 이루어질 것이다.

[0031] 상기 요약 및 하기 상세한 설명은 모두 오직 예시적이고 설명적인 것이고, 청구된 개시내용을 제한하지 않는다는 것이 이해된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

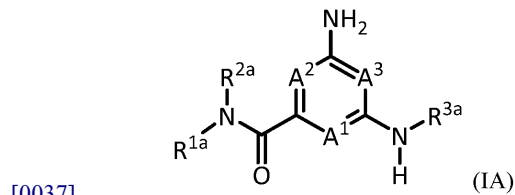
[0032] 개시내용의 하나의 측면은 β -글루코세레브로시다제에 대한 결합을 위한 개시내용의 화합물의 사용을 기반으로 한다. 이러한 특성을 고려하여, 개시내용의 화합물은, 예를 들면, 고서병 및 본원에 기재된 다른 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 유용한 것으로 예상된다.

[0033] 개시내용의 이러한 측면에 유용한 개시내용의 화합물은 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0035] 상기 식에서, A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , B^1 , B^2 , R^{1b} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 하기 정의된 바와 같다.

[0036] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0038] 상기 식에서,

[0039] A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;

[0040] 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0041] R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

[0042] R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

- [0043] R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;
- [0044] Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;
- [0045] 각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;
- [0046] R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $-C_{6-10}$ 아릴은 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 임의로 융합된다.
- [0047] 일부 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서
- [0048] A^1 , A^2 , 및 A^3 은 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , 또는 A^3 중 적어도 하나는 N이고;
- [0049] 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0050] R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;
- [0051] R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;

[0052] R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;

[0053] Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

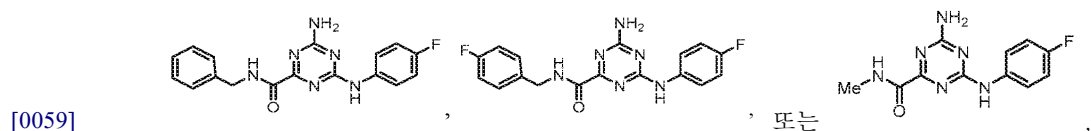
[0054] 각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

[0055] R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0056] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^1 , A^2 및 A^3 중 하나는 N이다.

[0057] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^1 , A^2 및 A^3 중 2개는 N이다.

[0058] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, A^1 , A^2 및 A^3 은 N이다. 이러한 측면의 일부 실시양태에서, 화학식 (IA)의 화합물은



[0060] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 아니다.

[0061] 일부 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 여기서 A^1 , A^2 , 및 A^3 중 2개 이하는 N이다.

[0062] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^1 은 N이고, A^2 및 A^3 은 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 실시양태에서, A^2 및 A^3 은 둘 다 CH이다.

[0063] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^2 은 N이고, A^1 및 A^3 은 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 실시양

태에서, A^1 및 A^3 은 둘 다 CH이다.

[0064] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^3 은 N이고, A^1 및 A^2 는 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 둘 다 CH이다.

[0065] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^1 및 A^2 는 둘 다 N이고, A^3 은 CH 또는 $C(R^{4a})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A^3 은 CH이다.

[0066] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^1 및 A^3 은 둘 다 N이고, A^2 는 CH 또는 $C(R^{4a})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A^2 는 CH이다.

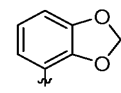
[0067] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 A^2 및 A^3 은 둘 다 N이고, A^1 은 CH 또는 $C(R^{4a})$ 이다. 또 다른 실시양태에서, A^1 은 CH이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5\text{ 내지 }10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5\text{ 내지 }10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R^{3a} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 비치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 에틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 할로메틸(예를 들면, 플루오로메틸), 디(할로)메틸(예를 들면, 디플루오로메틸), 트리(할로)메틸(예를 들면, 트리플루오로메틸), 시아노메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸, 메틸아미노메틸, 및 메틸아미노에틸로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 할로젠, 하이드록시, -CN, 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시로 치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 메타 위치에 결합된다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 오르토 위치에 결합된다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 파라 위치에 결합된다.

[0068] 일부 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3a} 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 하이드록시, 메틸, 메톡시, 및 -CN으로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 측면에서, R^{3a} 는 페닐기의 오르토 또는 메타 위치에서 F 또는 하이드록시로 치환된 페닐이다. 일부 측면에서, R^{3a} 는 페닐기의 오르토 위치에서 F 또는 하이드록시로 치환된 페닐이다. 일부 측면에서, R^{3a} 는 페닐기의 메타 위치에서 F 또는 하이드록시로 치환된 페닐이다.

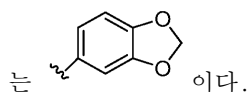
[0069] 일부 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3a} 는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 융합된 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 일부 측면에서, R^{3a} 는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 융합된 비치환된 페닐이다. 일부 측면에서, 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리는 N,

S, 및 0로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 잔여 원자는 탄소 원자이다. 일부 측면에서, 융합된 헤테로사이클릭 고리는 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 5원 고리이다. 일부 측면에서, 융

합된 헤테로사이클릭 고리는 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 6원 고리이다. 일부 측면에서, R^{3a} 는



또



이다.

[0070]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이 고, 여기서 R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, 및 $-\text{N(Rb}^a)_2$, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-(5 \text{ 또는 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 일부 측면에서, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일이다.

[0071]

또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, 및 $-\text{N(Rb}^a)_2$, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 비치환된 $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{4-6} 사이클로헥실이다. 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 사이클로헥실이다.

[0072] 또 다른 측면에서, R^{3a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, 및 $-\text{N(Rb}^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴이다.

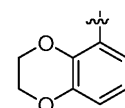
[0073] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2a} 는 H이고, R^{1a} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0074] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2a} 는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬이고, R^{1a} 는 상기 정의된 바와 같다. 또 다른 측면에서, R^{2a} 는 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 측면에서, R^{2a} 는 메틸이다.

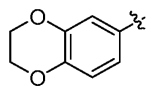
[0075] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{1a} 는 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴 또는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 알킬아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 Rb^a 는 상기 정의된 바와 같고, 여기서 상기 아릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합된다.

[0076] 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N(Rb}^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, 및 $-\text{N(Rb}^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 Rb^a 는 상기 정의된 바와 같고; 여기서 상기 아릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합된다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴이다. 일부 측면에서, R^{1a} 는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리에 융합된 비치환된 C_{6-10} 아릴이다. 일부 측면에서, 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 잔여 원자는 탄소 원자이다. 일부 측면에서, 융합된 헤테로사이클릭 고리는 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 5원 고리이다. 일부 측면에서, 융합된 헤테로사

이클릭 고리는 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 6원 고리이다. 일부 측면에서, R^{1a} 는



또는



이다.

[0077] 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이고, 여기서 Rb^a 는 상기 정의된 바와 같고; 여기서 상기 아릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합된다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 비치환된 벤질 또는 펜에틸이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다.

[0078] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{1a} 는 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 Rb^a 는 상기 정의된 바와 같고; 여기서 상기 사이클로알킬은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합된다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 페닐 고리에 융합된 비치환된 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬이다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 페닐 고리에 융합된 $-C_{4-7}$ 사이클로알킬이다.

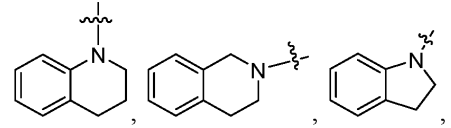
[0079] 또 다른 측면에서, R^{1a} 는 페닐 고리에 융합된 비치환된 펜틸 또는 헥실 고리이다.

[0080] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 Rb^a 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이다.

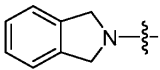
[0081] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합된다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 및 R^{2a} 는 질소 원자와 함께 피페라지닐 고리를 형성하고, 질소에서 $-C_{1-4}$ 알킬(예를 들면, 메틸 또는 에틸); C_{1-4} 알킬 또는 $-O(C_{1-4})$ 알킬로 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴(예를 들면, 페닐); 또는 $-C(=O)O(C_{1-4})$ 알킬로 임의로 치환된다.

[0082] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 페닐 고리에 임의로 융합된 5 또는 6원 고리를 형성한

다. 또 다른 측면에서, R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 페닐 고리에 융합된 5 또는 6원 고리를 형

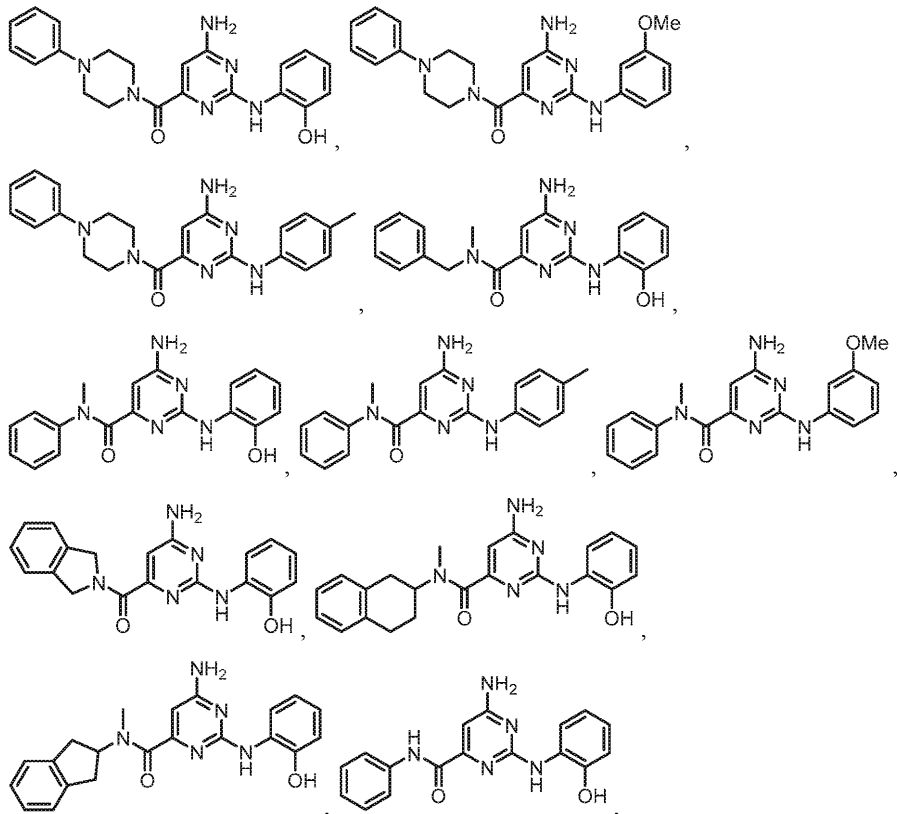


성한다. 일부 측면에서, R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께

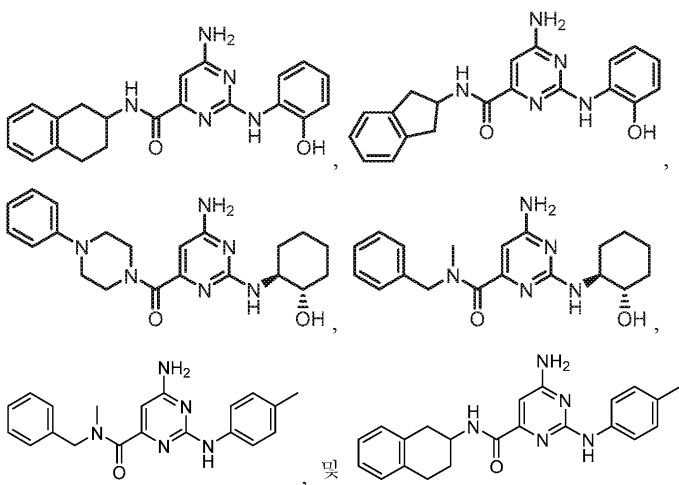
또는 를 형성한다.

[0083]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은



[0084]

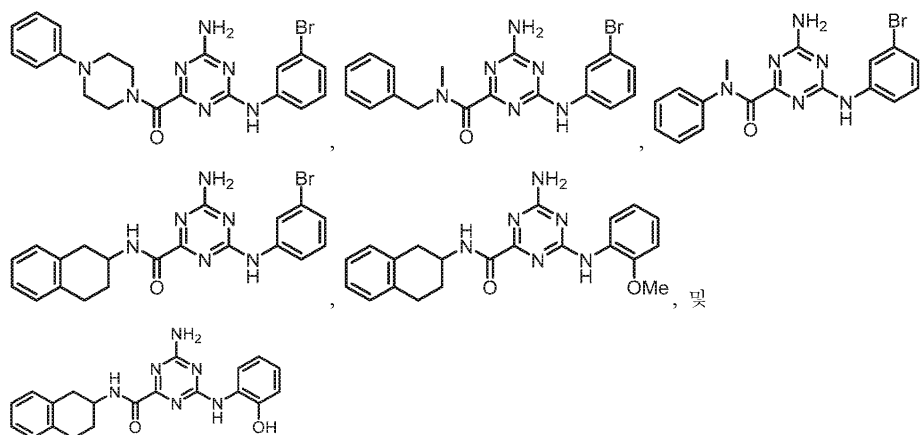


[0085]

[0086]

로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 (IA)의 개시내용의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다.

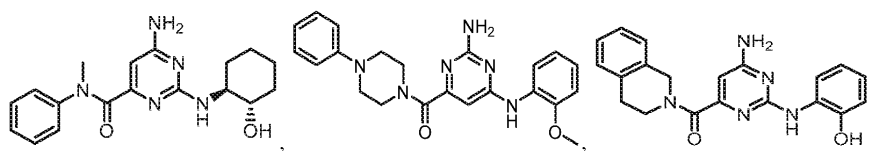
[0087] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은



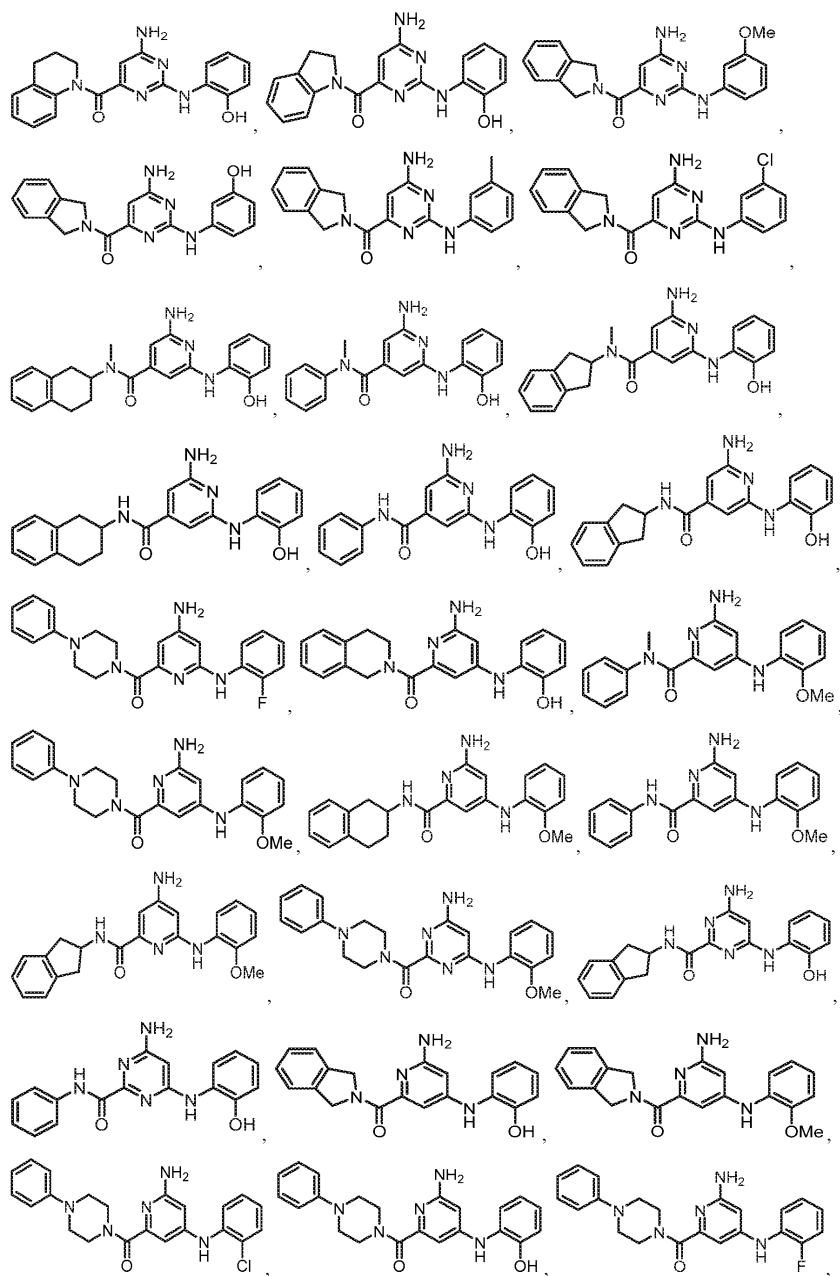
[0088]

[0089] 로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 (IA)의 개시내용의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

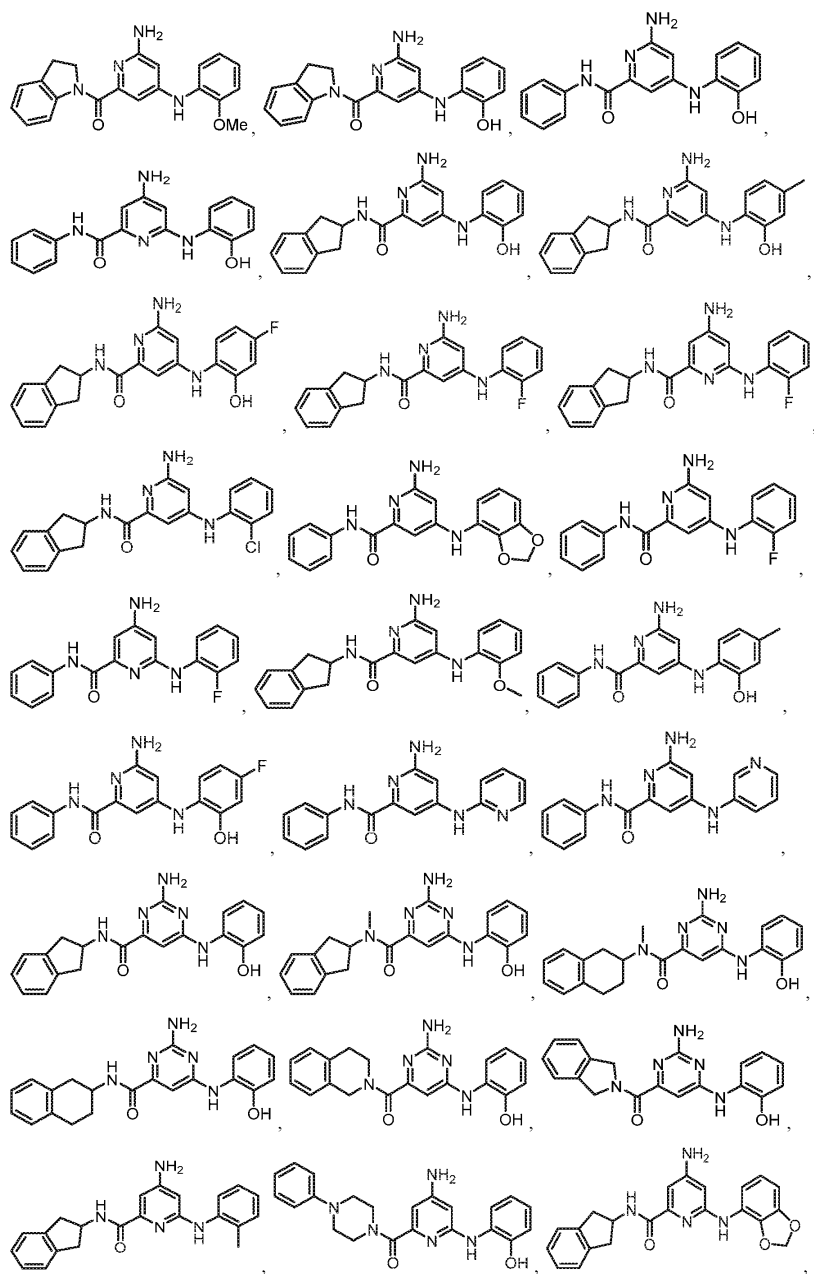
[0090] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은



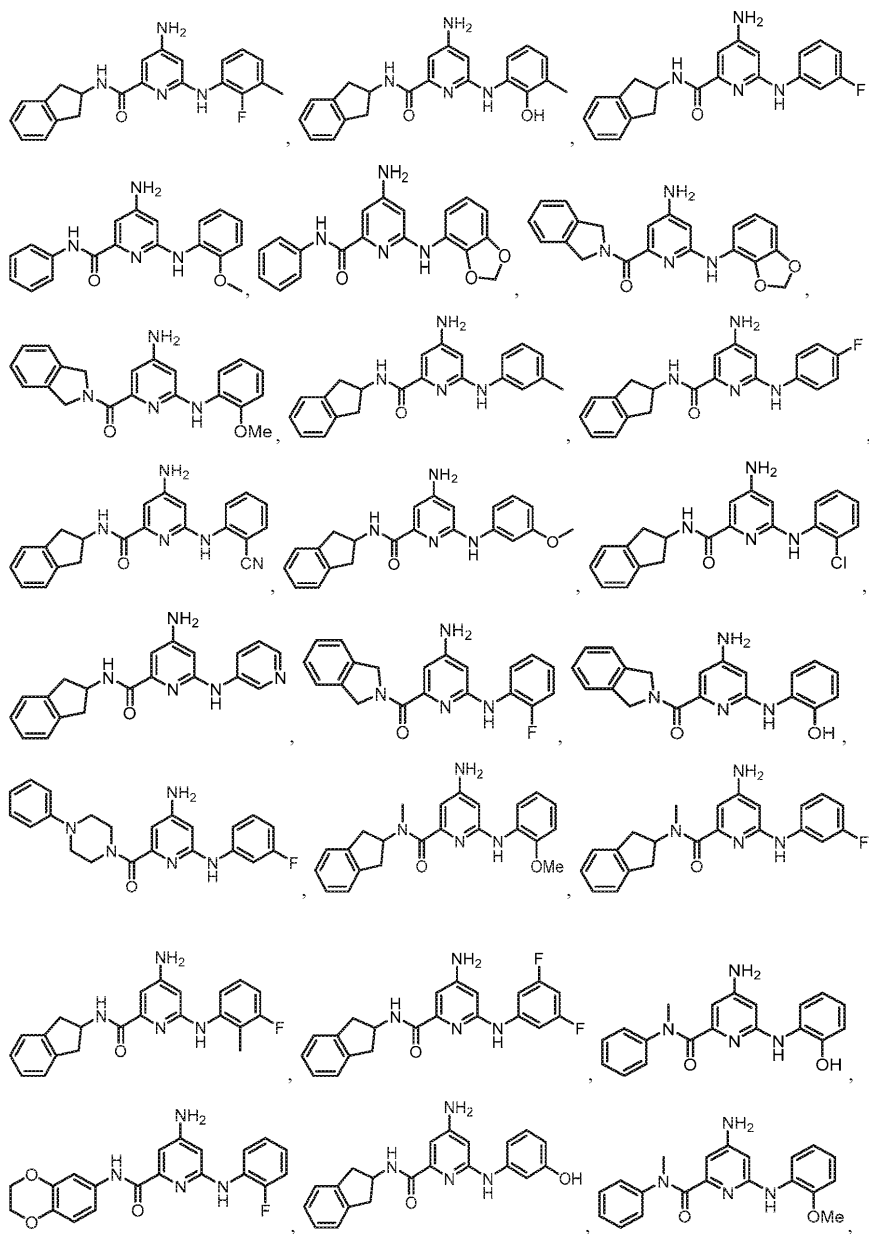
[0091]



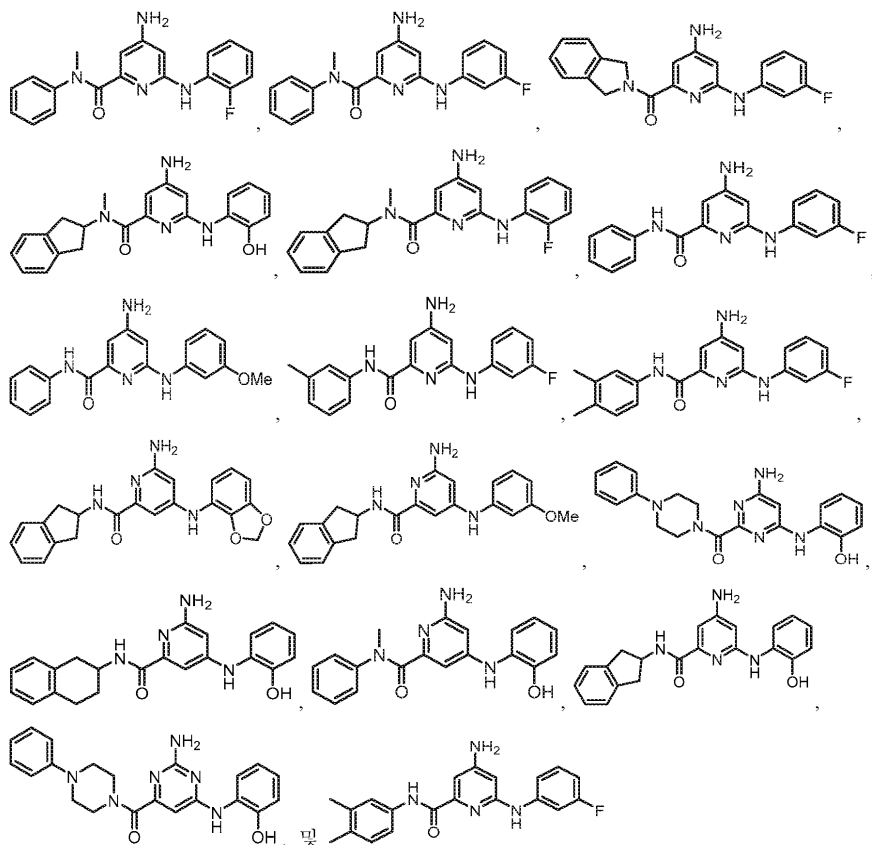
[0092]



[0093]



[0094]



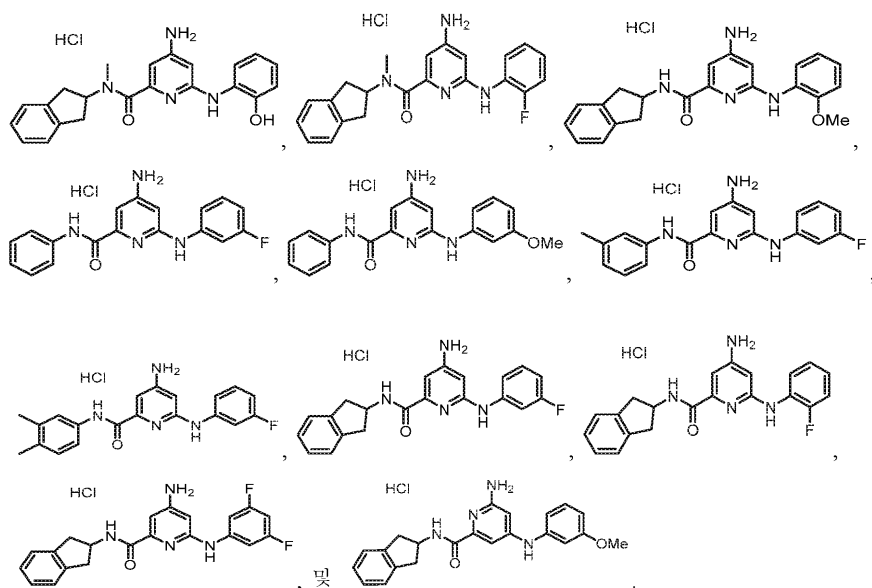
[0095]

[0096]

로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 (IA)의 개시내용의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 하이드로클로라이드 염(HCl 염)이다.

[0097]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은



[0098]

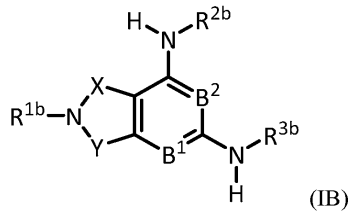
[0099]

[0100]

로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 (IA)의 개시내용의 화합물을 제공한다.

[0101]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0102]

[0103]

상기 식에서,

[0104]

B^1 및 B^2 는 각각 독립적으로 N, CH 및 $C(R^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 단, B^1 또는 B^2 중 적어도 하나는 N이고;

[0105]

각각의 R^{4b} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0106]

X 및 Y는 독립적으로 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0107]

R^{1b} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^b$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10}$ 아릴)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

[0108]

Ra^b 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

[0109]

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

[0110]

R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴 및 -(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

- [0111] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 B^1 및 B^2 는 N이다.
- [0112] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 B^1 은 N이고, B^2 는 CH 및 $C(R^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, B^2 는 CH이다.
- [0113] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 B^2 는 N이고, B^1 은 CH 및 $C(R^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, B^1 은 CH이다.
- [0114] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0115] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0116] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, CN , $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 비치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 에틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 할로메틸(예를 들면, 플루오로메틸), 디(할로)메틸(예를 들면, 디플루오로메틸), 시아노메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸, 메틸아미노메틸, 및 메틸아미노에틸로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 페닐이다. 또 다른 측면에서,

R^{3b} 는 할로젠, 하이드록시, -CN, 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시로 치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 메타 위치에 결합된다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 오르토 위치에 결합된다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 파라 위치에 결합된다.

[0117]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 비치환된 $-(5 \text{ 또는 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 또는 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다.

[0118]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 는 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0119]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 비치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 치환기 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는

각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 에틸티오, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 할로메틸(예를 들면, 플루오로메틸), 디(할로)메틸(예를 들면, 디플루오로메틸), 시아노메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸, 메틸아미노메틸, 및 메틸아미노에틸로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는 할로젠, 하이드록시, -CN, 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시로 치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 메타 위치에 결합된다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 오르토 위치에 결합된다. 또 다른 측면에서, 치환기는 페닐기의 파라 위치에 결합된다.

[0120]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는 비치환된 $-(5 \text{ 또는 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{3b} 는 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{2b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴이다.

[0121]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3b} 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 는 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, -CN, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0122]

또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{2b} 는 수소이고, R^{3b} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0123]

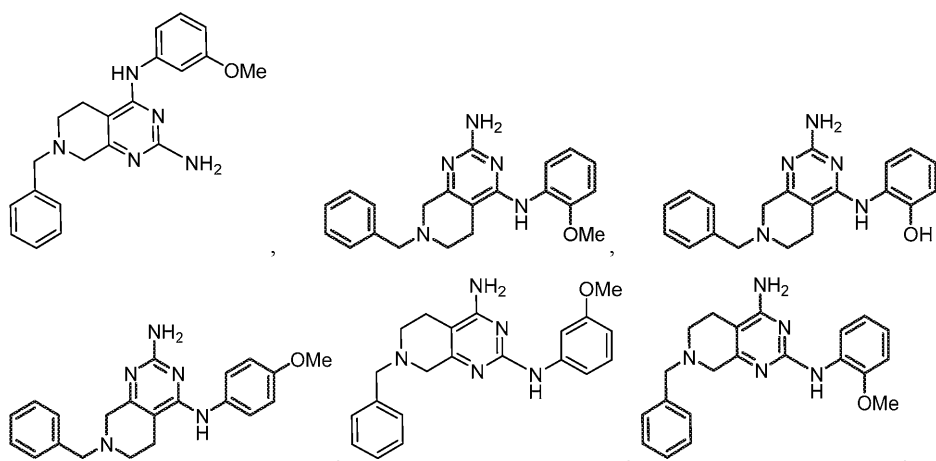
또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{3b} 는 수소이고, R^{2b} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0124]

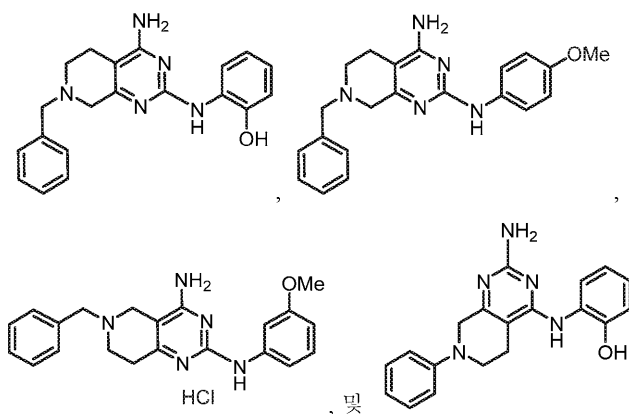
또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^{1b} 는 $-C_{6-10}$ 아릴 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 알킬아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 R^b 는 상기 정의된 바와 같다.

- [0125] 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 C_{6-10} 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 페닐이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴이다.
- [0126] 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^1 은 비치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 비치환된 벤질 또는 비치환된 펜에틸이다. 또 다른 측면에서, R^{1b} 는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$, 및 $-NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$ 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴이다.
- [0127] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 R^b 는 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이다.
- [0128] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 X 는 부재하고, Y 는 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0129] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 X 는 C_{1-4} 알킬렌이고, Y 는 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0130] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 X 는 $C(=O)$ 이고, Y 는 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택된다.

- [0131] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 X는 C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌이고, Y는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0132] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 X는 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)이고, Y는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0133] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 Y는 부재하고, X는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0134] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 Y는 C₁₋₄ 알킬렌이고, X는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0135] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 Y는 C(=O)이고, X는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0136] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 Y는 C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌이고, X는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0137] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 여기서 Y는 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)이고, X는 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0138] 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 여기서 X 및 Y는 각각 독립적으로 C₁₋₄ 알킬렌이다. 또 다른 측면에서, X는 메틸렌기이고, Y는 에틸렌기이다. 또 다른 측면에서, X는 에틸렌기이고, Y는 메틸렌기이다.
- [0139] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은



[0140]



[0141]

[0142]

로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 (IB)의 개시내용의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다.

[0143]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 지칭한다.

[0144]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH기를 지칭한다.

[0145]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 탄소 및 수소 원자로 구성되고, 불포화를 함유하지 않으며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합되지 않는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭하고, 달리 정의되지 않는 한, 알킬 라디칼은 전형적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 즉, C₁₋₄ 알킬이다. 예시적인 C₁₋₄ 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, tert-부틸, i-부틸 및 sec-부틸일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₂ 알킬(메틸 또는 에틸)이다.

[0146]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C₁₋₄ 알콕시"는 상기 언급된 C₁₋₄ 알킬기(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, iso-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, iso-부톡시, 및 sec-부톡시) 중 하나, 예를 들면, C₁₋₂ 알킬기 중 하나가 산소 치환된 것을 지칭한다.

[0147]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 포화 카보사이클릭 라디칼을 포함하고, 달리 명시되지 않는 한, 사이클로알킬 라디칼은 전형적으로 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥틸을 포함한다. 이는, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이다. 또 다른 실시양태에서, 사이클로알킬기는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이다.

[0148]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬사이클로알킬"은, 치환기의 정의에서 사용되는 경우, 알킬렌 라디칼, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌을 통해 이것이 치환되는 코어 구조에 연결되는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 지칭한다. 예로서, 사이클로펜틸에틸 치환기는 에틸렌기를 통해 이것이 치환되는 코어 구조에 연결된 사이클로펜틸기로 구성되는 치환기이다.

[0149]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 기"는 전형적으로, 예를 들면, 탄소 원자 중 1, 2, 3 또는 4개, 예를 들면, 탄소 원자 중 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자에 의해 치환된, 단환형 또는 다환형, 비방향족, 포화 또는 불포화 C₂₋₁₀ 카보사이클릭 고리, 예를 들면, 5 내지 10원 라디칼을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 C₃₋₇ 헤테로사이클릴, 즉, 3-7개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 (5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, 즉, 이 중 2 내지 9원이 탄소인 5 내지 10원을 갖는 헤테로사이클이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로원자는 N이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로원자는 O이다.

[0150]

또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴 라디칼은 포화된다. 헤테로사이클릭 라디칼은 단일 고리 또는 2개 이상의 융합된 고리일 수 있고, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로원자를 함유한다. 헤테로사이클릴 라디칼은 1개 이상의 치환기를 보유하는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0151]

상기 임의로 치환된 헤테로사이클릴은 전형적으로 비치환되거나, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다. 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 피페리딜, 피롤리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티

오모르폴리닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 크로마닐, 이소크로마닐, 이미다졸리디닐, 옥시라닐, 아자리디닐, 4,5-디하이드로-옥사졸릴 및 3-아자-테트라하이드로푸라닐을 포함한다. 치환기는, 예를 들면, 할로젠 원자, 예를 들면, 플루오르 또는 염소 원자, 하이드록시기, 알킬 잔기가 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐기, 하이드록시카보닐기, 카바모일기, 니트로기, 시아노기, 하나 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기, 하나 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시기, 및 C_{1-4} 하이드록시알킬기이다.

[0152] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬헤테로사이클릴"은, 치환기의 정의에서 사용되는 경우, 알킬렌 라디칼을 통해 이것이 치환되는 코어 구조에 연결되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴기를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 알킬헤테로사이클릴은 $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴이다.

[0153] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 전형적으로 C_{6-10} 단환형 또는 다환형 아릴 라디칼, 예를 들면, 페닐 및 나프틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 상기 임의로 치환된 아릴 라디칼은 전형적으로 비치환되거나, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다. 치환기는, 예를 들면, 할로젠 원자, 예를 들면, 플루오르 또는 염소 원자, 하이드록시기, 알킬 잔기가 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐기, 하이드록시카보닐기, 카바모일기, 니트로기, 시아노기, 하나 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기, 하나 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시기, 및 C_{1-4} 하이드록시알킬기로부터 선택된다. 아릴 라디칼이 2개 이상의 치환기를 보유하는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 아릴기 상의 치환기는 전형적으로 그 자체는 비치환된다.

[0154] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬아릴"은, 치환기의 정의에서 사용되는 경우, 알킬렌 라디칼, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌을 통해 이것이 치환되는 코어 구조에 연결되는 상기 정의된 바와 같은 아릴 기를 지칭한다.

[0155] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 전형적으로 적어도 하나의 헤테로방향족 고리를 포함하고 O, S 및 N으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자, 전형적으로 1, 2, 3, 또는 4 헤테로원자를 함유하는 5 내지 10원 고리 시스템을 나타낸다.

[0156] 헤테로아릴기는 단일 고리 또는 2개 이상의 융합된 고리를 포함할 수 있고, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로원자를 함유한다. 상기 임의로 치환된 헤테로아릴기는 전형적으로 비치환되거나, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다. 치환기는, 예를 들면, 할로젠 원자, 예를 들면, 플루오르, 염소 또는 브롬 원자, 알킬 잔기가 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐기, 카바모일기, 니트로기, 하이드록시기, 하나 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬기, 및 하나 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시기로부터 선택된다. 헤테로아릴 라디칼이 2개 이상의 치환기를 보유하는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴 라디칼 상의 치환기는 전형적으로 그 자체는 비치환된다.

[0157] 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤조사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴나옥살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 신놀리닐, 트리아졸릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이미다졸리디닐, 프테리디닐, 티안트레닐, 피라졸릴, 2H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 및 다양한 피롤로피리디닐 라디칼을 포함한다.

[0158] 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 (5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb$, $-SRb$, $-N(Rb)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 임의로 치환된 (5 내지 10원)- C_{1-9} 헤테로아릴, 및 (5 내지 10원)- C_{2-9} 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 치환되고; 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 임의로 융합된다.

[0159] 본 개시내용에서 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼 또는 나머지에 대한 언급은 이들이 N-원자를 포함하는 경우, 이들 라디칼로부터 수득 가능한 N-옥사이드를 포함하는 것으로 의도된다.

[0160] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬헤테로아릴"은, 치환기의 정의에서 사용되는 경우, 알킬렌 라디칼을 통해 이것이 치환되는 코어 구조에 연결되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기를 지칭한다. 또 다른 실시양

태에서, 알킬헥테로아릴은 $-C_{1-4}$ 알킬-(5 내지 10원)- C_{1-9} 헥테로아릴이다.

- [0161] 용어 "약학적으로 허용되는"은 생리학적으로 용인될 수 있으며, 인간 또는 동물에게 투여시 전형적으로 알레르기 반응 또는 유사한 바람직하지 않은 반응, 예를 들면, 위장 장애, 현기증 등을 생성하지 않는 조성물 및 분자 엔티티를 지칭한다. 예를 들면, 용어 "약학적으로 허용되는"은 이것이 동물, 더 특히 인간에 사용하기 위하여 주 또는 연방의 규제 기관에 의해 승인되거나 정부 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 포함된다 는 것을 의미한다.
- [0162] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 통계적으로 유의미한 정도 또는 당업자에게 검출 가능한 정도로, 병태, 증상, 또는 병태와 관련된 파라미터를 개선시키거나 병태의 진행을 방지하는데 유효한 양, 방식 또는 모드로 요법을 투여하는 것을 지칭한다. 유효한 양, 방식, 또는 모드는 대상체에 따라 다를 수 있고, 환자에 맞추어 만들어질 수 있다.
- [0163] 약물 또는 약학적으로 활성인 제제의 "유효한" 양 또는 "치료적 유효량"은 비독성이지만 원하는 효과를 제공하는데 충분한 약물 또는 제제의 양을 의미한다. "유효한" 양은 개체의 연령 및 일반 상태, 특정한 활성제 또는 활성제들 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 특정하는 것이 항상 가능하지는 않다. 그러나, 임의의 개별적인 경우, 적절한 "유효한" 양은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0164] 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 주어진 질환 또는 장애의 획득 또는 발달 위험의 감소, 또는 질환 또는 장애의 재발의 감소 또는 억제 지칭한다.
- [0165] 본원에서 측정된 양과 함께 사용되는 바와 같은, 용어 "약"은 측정을 만들고 측정 목적 및 측정 장치의 정확성에 비례하는 관리 수준을 실시하는 당업자에 의해 예상되는 바와 같이, 측정된 양에서의 정상적인 변동을 지칭한다. 전형적으로, 용어 "약"은 기재된 숫자 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 따라서 "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 비치환되거나 치환될 수 있는 기를 지칭한다.
- [0167] 숫자 또는 일련의 숫자 뒤의 용어 "이하"는 맥락으로부터 분명한 바와 같이 "이하"에 인접한 숫자, 및 논리적으로 포함되는 모든 선행 숫자 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. "이하"가 일련의 숫자 또는 범위 뒤에 존재하는 경우, "이하"는 일련의 숫자 또는 범위 각각을 수식할 수 있다는 것이 이해된다.
- [0168] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "환자"는 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다. 일부 실시양태에서, 환자는 노인 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 소아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 영아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 유아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 청소년 전기이다. 일부 실시양태에서, 환자는 청소년이다.
- [0169] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "소아"는 출생 단계와 사춘기 사이에 있는 인간이다.
- [0170] 용어 "사춘기"는 이를 통해 소아의 신체가 유성 생식을 할 수 있는 성인 신체로 성숙하는 신체적 변화의 과정이다. 평균적으로, 여아는 10-11세 즈음에 사춘기를 시작하여 15-17세 즈음에 사춘기가 끝나고; 남아는 11-12세 즈음에 시작하여 16-17세 즈음에 끝난다.
- [0171] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "영아"는 "아기"와 동의어이고, 인간의 매우 어린 자식이다. 용어 "영아"는 전형적으로 1세 이하의 연령의 어린 소아에게 적용된다.
- [0172] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유아"는 12 내지 36개월 연령의 소아를 지칭한다.
- [0173] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "청소년 전기"는 10-13세 연령의 사람을 지칭한다.
- [0174] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "청소년"은 10세 내지 19세의 사람을 지칭한다.
- [0175] 용어 "용매화물"은 비공유 결합을 통해 이에 결합된 또 다른 분자(예를 들면, 극성 용매, 예를 들면, 물 또는 에탄올, 사이클로헥스트린 또는 테트라하이드로퓨란)를 갖는 개시내용의 활성 화합물의 임의의 형태를 의미한다. 용매화 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0176] 개시내용은 또한 개시내용의 화합물의 염을 제공한다. 비제한적인 예는 설페이트; 하이드로할라이드 염; 포스페이트; 저급 알칸 설페이트; 아릴설페이트; 하나 이상의 이중 결합, 아릴 핵 또는 다른 작용기, 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 또는 케토를 함유할 수 있는 C_{1-20} 지방족 일염기, 이염기 또는 삼염기 산의 염; 방향족 핵 이 하이드록실, 저급 알코실, 아미노, 모노- 또는 디- 저급 알킬아미노 설펜아미도와 같은 기로 치환될 수 있

나 없는 방향족 산의 염이다. 또한 저급 알킬 할라이드 또는 설페이트와의 3차 질소 원자의 4차 염, 및 3차 질소 원자의 산소화된 유도체, 예를 들면, N-옥사이드가 개시내용의 범위 내에 포함된다. 제형의 제조에서, 당업자는 약학적으로 허용되는 염을 선택할 것이다.

[0177] 용매화물 및 염은 최신 기술에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능하지 않은 용매화물이 또한 이들이 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물의 제조에 유용할 수 있기 때문에 개시내용의 범위에 속한다는 것을 주의한다.

[0178] 개시내용의 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재만 상이한 화합물을 포함하도록 추구된다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{11}C , ^{13}C 또는 ^{14}C 풍부한 탄소에 의한 탄소의 대체, 또는 ^{15}N 풍부한 질소에 의한 질소의 대체를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 개시내용의 범위에 속한다.

[0179] 본원에 개시된 화합물 중 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 에난티오머, 디아스테레오머, 및 다른 입체이성체 형태, 예를 들면, 에피머를 생기게 할 수 있다. 본 개시내용은 모든 이러한 가능한 형태 뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 분할된 형태 및 이의 혼합물의 사용을 포함하는 것을 의미한다. 개별적인 에난티오머는 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 공지된 방법에 따라 분리될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하고, 달리 명시되지 않는 경우, 이들은 E 및 Z 기하 이성체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 모든 토오토머는 또한 본 개시내용에 포함되는 것으로 의도된다.

[0180] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "입체이성체"는 공간에서 이들의 원자의 배향만 상이한 개별적인 분자의 모든 이성체에 대한 일반적인 용어이다. 이는 에난티오머 및 서로 거울상이 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성체(디아스테레오머)를 포함한다.

[0181] 용어 "키랄 중심"은 4개의 상이한 기가 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0182] 용어 "에피머"는 각각의 분자 엔티에 존재하는 2개 이상의 사면체 입체발생 중심 중 오직 하나에서 반대의 배열을 갖는 디아스테레오머를 지칭한다.

[0183] 용어 "입체발생 중심"은 임의의 2개의 기의 교환이 입체이성체를 야기하도록 하는 기를 갖는 원자이다.

[0184] 용어 "에난티오머" 및 "에난티오머성"은 이의 거울상에 중첩될 수 없고, 따라서 광학적으로 활성인 분자를 지칭하고, 여기서 에난티오머는 하나의 방향으로 편광면을 회전시키고, 이의 거울상 화합물은 반대 방향으로 편광면을 회전시킨다.

[0185] 용어 "라세미"는 에난티오머의 등분의 혼합물을 지칭하고, 이러한 혼합물은 광학적으로 불활성이다.

[0186] 용어 "분할"은 분자의 2개의 에난티오머 형태 중 하나의 분리 또는 농축 또는 감소를 지칭한다.

[0187] 용어 "하나" 및 "한"은 하나 이상을 지칭한다.

[0188] 개시내용의 화합물의 제조를 위한 일부 반응은 아미노 보호기의 사용을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "아민 보호기" 또는 "아미노 보호기"는 아민 작용성을 차단(즉, 보호)하는 기를 지칭하고, 그 동안 반응은 다른 작용기 또는 분자의 부분에서 수행된다. 당업자는 아민 보호기의 선택, 결합, 및 절단에 익숙할 것이고, 많은 상이한 보호기가 당업계에 공지되어 있고, 하나의 보호기 또는 또 다른 것의 적합성은 계획된 특정 합성 계획에 따라 좌우된다는 것을 인식할 것이다. 대상에 대한 논문, 예를 들면, 본원에 그 전문이 참조로서 포함되는 문헌 [Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd Ed.(J. Wiley & Sons, 2007)]이 상의를 위하여 인용 가능하다. 적합한 아민 보호기는 메틸 카바메이트, *tert*-부틸옥시카보닐(*tert*-부틸 카바메이트; BOC), 9-플루오레닐메틸 카바메이트, 벤질 카바메이트, 2-(트리메틸실릴)에틸 카바메이트, 트리플루오로아세트아미드, 벤질아민, 알릴아민, 트리틸아민, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, p-톨루엔설포닐, 및 알릴 카바메이트를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 보호된 아미노기는 프탈이미드 보호된 아미노기(NPhth)일 수 있다.

[0189] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "효소 대체 요법" 또는 "ERT"는 외인성으로 생성된 천연 또는 재조합 효소 또는 이의 유사체를 이것이 필요한 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 리소좀 축적 질환의 경우, 예를 들면, 기질을 대사하는데 원인이 되는 효소의 결핍 또는 결함으로 인하여, 또는 적절한 효소 기능에 필요한 효소 활성제의 결핍으로 인하여, 환자는 해로운 수준의 기질(즉, 축적된 물질)을 리소좀에 축적한다. 효소 대체 요법은 환

부 조직에서 축적된 기질의 수준을 감소(즉, 감량)시키기 위하여 환자에게 제공된다. 리소좀 축적 질환을 치료하기 위한 효소 대체 요법은 당업계에 공지되어 있다. 개시내용의 조합 요법에 따라, 리소좀 효소, 예를 들면, β -글루코세레브로시다제는 효소 대체 요법에 사용되어 리소좀 축적 질환, 예를 들면, 고서병을 가진 환자에서 상응하는 기질, 예를 들면, β -글루코세레브로사이드의 수준을 감소시킬 수 있다.

[0190] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기질 감소 요법" 또는 "SRT"는 특정한 대사 장애, 예를 들면, 리소좀 축적 장애를 치료하는데 사용되는 치료적 접근이고, 여기서 기질, 예를 들면, 당지질 축적은 결핍 효소를 대체하는 것이 아니라 결핍 효소의 잔여 활성을 더 잘 균형 잡는 기질 수준으로 감소시킴으로써 대응된다. 예를 들면, 문헌 [Coutinho *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 17:1065(2016)]을 참조한다. 기질 감소 요법 및 효소 대체 요법(상기 참조)은 리소좀 축적 질환 및 다른 질환의 치료에서 고유하고 독립적이며 잠재적으로 상보적인 작용 기전을 가질 수 있다.

[0191] SRT의 일반 원리는 기질 감소제가 환자에게 투여되어, 특이적인 리소좀 효소의 부재하에 축적되는 기질의 생합성을 부분적으로 억제한다는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기질 감소제"는 리소좀에서 이화가 필요한 기질 분자의 수를 감소시키고, 따라서 합성 속도와 이화의 손상된 속도의 균형을 잡는데 기여하는 소분자이다. 기질 감소제는 당업계에 공지되어 있다.

[0192] 본원에서 사용되는 바와 같이, 효소의 "유효량"은, 개시내용의 조합 요법에서 대상체에게 투여되는 경우, 리소좀 축적 질환의 임상 경과를 개선시키는데 충분한 양이고, 여기서 임상 개선은 당업자에게 널리 공지된 임의의 다양한 정의된 파라미터에 의해 측정된다.

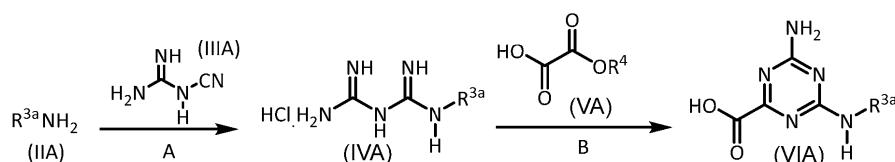
[0193] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "소분자 샤페론"은 돌연변이된 효소, 예를 들면, β -갈락토시다제에 알로스테릭하게 또는 경쟁적으로 결합할 수 있고, 따라서 분해에 대항하는 효소를 안정화시키는, 개시내용의 화합물이 아닌, 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 소분자 샤페론은 효소의 적절한 폴딩 및 이의 작용 부위로의 수송을 촉진한다. 리소좀 축적 질환의 치료를 위한 소분자 샤페론은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 제US 2016/0207933 A1호 및 제WO 2011/049737 A1호를 참조한다.

[0194] α -시누클레인병증은 뉴런, 신경 섬유, 또는 교질 세포에서 α -시누클레인 단백질의 응집체의 비정상적 축적을 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이다. 글루코세레브로시다제 유전자의 돌연변이와 파킨슨병 및 다른 시누클레인 병증을 포함하는 더 일반적인 다인자성 장애의 발달 사이에는 잘 정립된 임상적 관련성이 있다. 문헌 [Siebert, M., *et al.*, *Brain* 137:1304-1322(2014)]을 참조한다. 문헌 [Siebert *et al.*]에 따르면, 시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병 및 루이소체 치매에서 글루코세레브로시다제 활성(야생형 및 돌연변이)과 α -시누클레인 사이의 상호 관계가 있다. 이러한 상호 관계는 글루코세레브로시다제 활성의 증가 또는 글루코세레브로사이드 축적의 감소를 향하여 표적화되는 고서병에 대한 요법이 α -시누클레인 단백질 항상성(proteostasis) 및 이의 후속적인 응집 및 올리고머화의 조절에 대한 유망한 전략을 증명할 수 있다고 제안한다.

[0195] 개시내용의 화합물의 합성

[0196] 개시내용의 화합물은 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 공지된 방법을 사용하거나, 하기 반응식에 나타난 예시적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 화학식 (IA)를 갖는 개시내용의 화합물은 하기 반응식 1-8에 나타난 바와 같이 제조될 수 있고, 화학식 (IB)를 갖는 개시내용의 화합물은 하기 반응식 9-12에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다. 추가의 합성 방법은 하기 기재된 실시예에 기재되고 예시된다.

[0197] 반응식 1



[0198]

[0199] $R^4 = \text{Me}$ 또는 Et

[0200] R^{3a} 는 화학식 (IA)에 대하여 정의된 바와 같다.

[0201] 방법 1

[0202] 단계 1(반응 A)

[0203] 제1 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 1)의 반응 A에 예시된 바와 같이, R^{3a} 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IIA)의 화합물은 디시안디아미드(IIIA)와 반응하여 화학식 (IVA)의 비구아니딘 화합물을 수득한다.

[0204] 반응 A는 화학식 (IIA)의 화합물과 화학식 (IIIA)의 화합물의 반응에 의해 화학식 (IVA)의 화합물을 제조하는데 사용된다. 상기 반응은 표준 조건하에 적합한 산 또는 염기(예를 들면, 황산구리, 탄산나트륨, 암모니아, 메탄올성 나트륨 메톡사이드, 염화수소, 황화수소 또는 이의 혼합물) 및 적절한 용매(예를 들면, 부탄올, 물, 테트라하이드로푸란, 크실렌, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 2-프로판올, 디클로로메탄 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 또는 이의 혼합물)의 존재하에, 예를 들면, 대략 실온, 환류 온도 또는 마이크로파 조사 반응 조건에서 수행될 수 있다.

[0205] 반응은 또한 적절한 촉매(또는 이의 염), 예를 들면, 염화철(III) 또는 염화구리(II)의 존재하에, 또한 임의의 첨가제 또는 보호기, 예를 들면, 클로로트리메틸실란 또는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 존재하에 수행될 수 있다.

[0206] 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

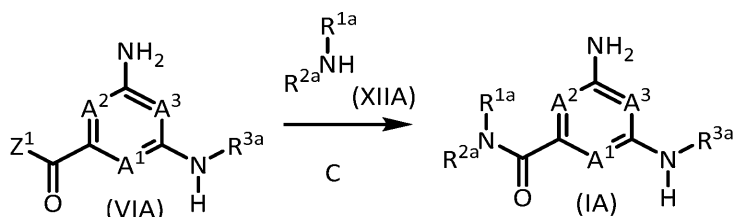
[0207] 단계 2(반응 B)

[0208] 상기 반응식(반응식 1)의 반응 B에 나타난 바와 같이, 화학식 (IVA)의 비구아니딘(하이드로클로라이드 염이든 아니든) 화합물은 후속적으로 R^4 가 메틸 또는 에틸일 수 있는 화학식 (VA)의 화합물과 반응하여 화학식 (VIA)의 화합물을 수득한다.

[0209] 반응 B는 표준 축합 조건하에, 예를 들면, 적합한 염기(예를 들면, 수소화나트륨, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 나트륨 *tert*-부톡사이드, 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)운데크-7-엔 또는 탄산칼륨) 및 적절한 용매(예를 들면, 에탄올, 메탄올, 디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물)의 존재하에, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행된다.

[0210] 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0211] 반응식 2



[0212]

[0213] 상기 식에서,

[0214] Z^1 은 Cl 또는 OH이고,

[0215] A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{2a} , 및 R^{3a} 는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

[0216] 방법 2(반응 C)

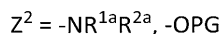
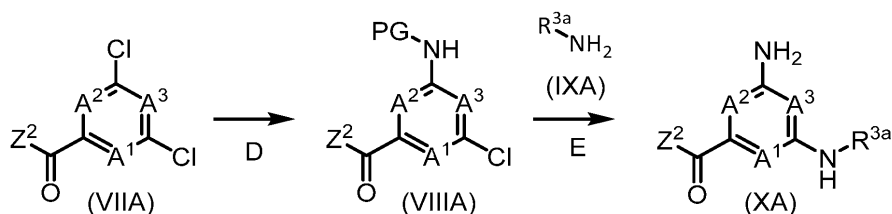
[0217] 반응 C는 화학식 (VIA)의 화합물과 화학식 (XIIA)의 화합물의 반응에 의해 화학식 (IA)의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 화학식 (VIA)의 화합물의 카복실산 또는 산 클로라이드는 후속적으로 치환된 아미드기로 전환되어 반응식 2의 반응 C에 나타난 바와 같은 개시내용에 따라 화학식 (IA)의 화합물을 수득한다. 반응 C는 표준

아미드 커플링 조건하에, 예를 들면, 적합한 커플링제(예를 들면, 1,1'-카보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(또는 이의 하이드로클로라이드), N,N'-디석신이미딜 카보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라-플루오로카보네이트, 1-사이클로헥실카보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재하에, 임의로 적합한 염기(예를 들면, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드(또는 이의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들면, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재하에 수행된다. 이러한 반응은 추가의 첨가제, 예를 들면, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트의 존재하에 수행될 수 있다.

[0218] 반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다 (문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0219] 화학식 (IA)의 화합물은 유리 염기로서 전달될 수 있거나, 표준 염 형성 과정에 의해 염 형태(예를 들면, HCl 염)로 변환될 수 있다.

[0220] 반응식 3



[0221]

[0222] A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{2a} , 및 R^{3a} 는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같고, PG는 보호기이다.

[0223] 방법 3

[0224] 단계 1(반응 D)

[0225] 또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 3)의 반응 D에 나타난 바와 같이, Z^2 가 $-NR^{1a}R^{2a}$, -OPG 일 수 있고, PG가 보호기이고, 각각의 R^{1a} 및 R^{2a} 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (VIIA)의 화합물은 아민 공급원(예를 들면, tert-옥틸아민)과 반응하여 화학식 (VIII A)의 화합물을 수득한다.

[0226] 상기 반응식(반응식 3)의 반응 D에 나타난 바와 같은 개시내용에 따라, 화학식 (VIII A)의 화합물의 클로라이드 중 하나는 후속적으로 상응하는 아미노기를 형성하는 아민과의 반응에 의해 치환되어 화학식 (XA)의 화합물을 수득한다.

[0227] 반응 D는 표준 조건하에 적합한 팔라듐 촉매, 예를 들면, $Pd(dba)_2$, 팔라듐 아세테이트 또는 $Pd_2(dba)_3$, 적절한 염기(그 중에서도, 탄산세슘 또는 트리에틸아민) 및 적합한 리간드, 예를 들면, 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(di-tert-부틸포스피노)페로센, 잔트포스(Xantphos) 또는 XPhos의 존재하에 적절한 용매(예를 들면, 부탄올, 톨루엔, 디옥산 또는 이의 혼합물) 중에서, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행될 수 있다.

[0228] 대안적으로, 변환은 적합한 염기(예를 들면, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민) 및 적절한 용매, 예를 들면, 디메틸 설펝사이드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 메탄올, 예

탄올, 또는 이의 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다.

[0229] 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

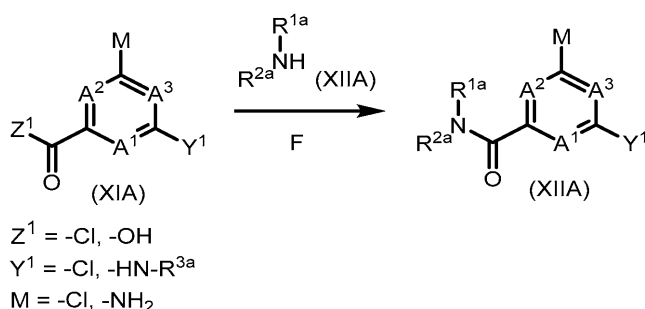
[0230] 단계 2(반응 E)

[0231] 후속적으로, 상기 반응식(반응식 3)의 반응 E에 나타낸 바와 같이, Z¹이 -NR^{1a,2a}, -OPG일 수 있고, PG가 보호기이고, 각각의 R^{1a} 및 R^{2a}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (VIII A)의 화합물의 남은 클로라이드는 R^{3a}가 상기 정의된 바와 같은 아민기(IX A)와 반응하여 화학식 (X A)의 화합물을 수득한다.

[0232] 화학식 (X A)의 화합물은 이의 유리 염기로서 사용될 수 있거나, 표준 염 형성 과정에 의해 이의 염 형태(예를 들면, HCl 염)로 변환될 수 있다. 반응 E는 표준 친핵성 치환 조건하에, 예를 들면, 적합한 염기(예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨 또는 N,N-디이소프로필에틸아민) 또는 산(예를 들면, 황산, 염화수소 또는 아세트산)의 존재하에 또는 염기 또는 산의 부재하에, 임의로 적합한 촉매, 리간드 및 염기(예를 들면, Pd(dba)₂, 잔트포스 및 탄산세슘, 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(Dppf), Pd(OAc)₂ 및 K₃PO₄) 및 적절한 용매(예를 들면, 에탄올, 물, 아세토니트릴, N,N-디메틸아세트아미드, 프로판올, N-메틸피롤리딘, 1-메틸피페리딘, 디메틸포름아미드, 디옥산, 부탄올 또는 이의 혼합물)의 존재하에 수행된다.

[0233] 반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0234] 반응식 4



[0235]

[0236] R^{1a}, R^{2a}, 및 R^{3a}는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

[0237] 방법 4(반응 F)

[0238] 제4 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 4)의 반응 F에 나타낸 바와 같이, R^{3a}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIA)의 화합물은 각각의 R^{1a} 및 R^{2a}가 상기 정의된 바와 같은 아민 화합물(XIIA)과 반응하여 화학식 (XIIA)의 아마이드 화합물을 수득한다.

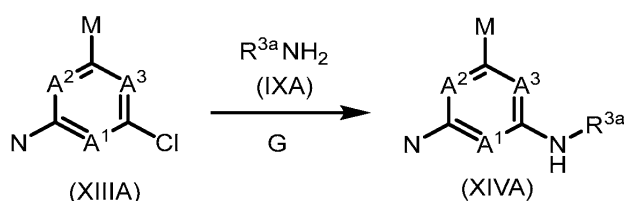
[0239] 반응 F는 표준 아마이드 형성 조건하에, 예를 들면, 화학식 (XIA)의 화합물의 카복실산 또는 산 클로라이드가 치환된 아마이드기로 전환되어 본 발명에 따른 화학식 (XIIA)의 화합물을 수득하는 조건하에, 예를 들면, 적합한 커플링제(예를 들면, 프로필포스포닉 무수물, (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트), 1,1'-카보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(또는 이의 하이드로클로라이드), N,N'-디석신이미딜 카보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라-플루오로카보네이트, 1-사이클로헥실카보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트

라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥스플루오로보레이트)의 존재하에, 임의로 적합한 염기(예를 들면, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드(또는 이의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들면, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재하에 수행된다. 이러한 반응은 추가의 첨가제, 예를 들면, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트의 존재하에 수행될 수 있다.

[0240] 화합물 XIA의 산 클로라이드는, 사용되는 경우, 상응하는 카복실산으로부터 표준 산 클로라이드 형성 조건하에, 예를 들면, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드의 존재하에 제조될 수 있다.

[0241] 반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다 (문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0242] 반응식 5



N = -CONR^{1a}R^{2a}, -COOPG, -SO₂Me

M = -NH₂, -Cl

[0243]

[0244] R^{1a}, R^{2a}, 및 R^{3a}는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

[0245] 방법 5(반응 G)

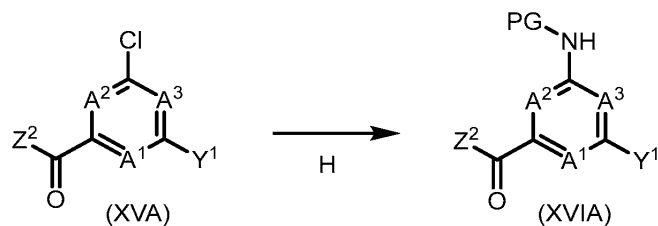
[0246] 또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 5)의 반응 G에 나타난 바와 같이, M이 -NH₂ 또는 -Cl 일 수 있고, N이 -CONR^{1a}R^{2a}, -COOPG, 또는 -SO₂Me일 수 있고, PG가 보호기이고, 각각의 R^{1a} 및 R^{2a}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIIIA)의 아릴 클로라이드 화합물은 R^{3a}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXA)의 아민 화합물과 반응하여 화학식 (XIVA)의 화합물을 수득한다.

[0247] 상기 반응식(반응식 5)의 반응 G에 나타난 바와 같이, 화학식 (XIIIA)의 화합물의 아릴 클로라이드는 상응하는 아미노기를 형성하는 아민(IXA)과의 반응에 의해 치환되어 개시내용에 따른 화학식 (XIVA)의 화합물을 수득한다.

[0248] 반응 G는 표준 친핵성 치환 조건하에, 예를 들면, 적합한 염기(예를 들면, 수소화나트륨, 트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨 또는 N,N-디이소프로필에틸아민) 또는 산(예를 들면, 황산, 염화수소 또는 아세트산)의 존재하에 또는 염기 또는 산의 부재하에, 임의로 적합한 촉매(예를 들면, Pd(dba)₂ 또는 Pd(OAc)₂) 리간드 (예를 들면, 잔트포스, BINAP 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(Dppf)), 및 염기(예를 들면, 탄산세슘, 또는 K₃PO₄) 및 적절한 용매(예를 들면, 에탄올, 물, 아세트니트릴, N,N-디메틸아세트아미드, 프로판올, N-메틸피롤리딘, 1-메틸피페리딘, 디옥산, 디메틸포름아미드, 부탄올 또는 이의 혼합물)의 존재하에 수행된다.

[0249] 반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다 (문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0250] 반응식 6



$Z^2 = -NR^{1a}R^{2a}, -OPG$

$Y^1 = -Cl, -HN-R^{3a}$

[0251]

[0252] R^{1a} , R^{2a} , 및 R^{3a} 는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

[0253] 방법 6(반응 H)

[0254] 또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 6)의 반응 H에 나타난 바와 같이, Y^1 이 $-Cl$, 또는 $-HNR^{3a}$ 일 수 있고, Z^2 가 $-NR^{1a}R^{2a}$, 또는 $-OPG$ 일 수 있고, PG가 보호기이고, 각각의 R^{1a} , R^{2a} 및 R^{3a} 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XVA)의 화합물은 아민 공급원(예를 들면, tert-옥틸아민, tert-부틸 카바메이트, 또는 디페닐메탄이민)과 반응하여 화학식 (XVIA)의 화합물을 수득한다.

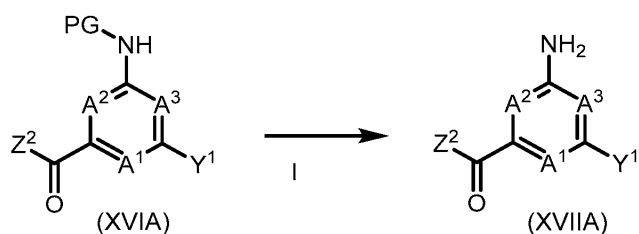
[0255] 상기 반응식(반응식 6)의 반응 H에 나타난 바와 같이, 화학식 (XVA)의 화합물의 아릴 클로라이드는 상응하는 보호된 아미노기를 형성하는 아민과의 반응에 의해 치환되어 개시내용에 따른 화학식 (XVIA)의 화합물을 수득한다.

[0256] 반응 H는 표준 조건하에 적합한 팔라듐 촉매, 예를 들면, $Pd(dba)_2$, 팔라듐 아세테이트 또는 $Pd_2(dba)_3$, 적절한 염기(그 중에서도, 탄산세슘, 나트륨 tert-부톡사이드 또는 트리에틸아민) 및 적합한 리간드(예를 들면, 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(di-tert-부틸포스피노)페로센, BINAP, 잔트포스 또는 XPhos)의 존재하에 적절한 용매(예를 들면, 부탄올, 톨루엔, 디옥산 또는 이의 혼합물) 중에서, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행될 수 있다.

[0257] 대안적으로, 변환은 적합한 염기(예를 들면, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민) 및 적절한 용매, 예를 들면, 디메틸 설펝사이드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다.

[0258] 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0259] 반응식 7



$Z^2 = -NR^{1a}R^{2a}, -OPG$

$Y^1 = -Cl, -HN-R^{3a}$

[0260]

[0261] R^{1a} , R^{2a} , 및 R^{3a} 는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

[0262] 방법 7(반응 I)

[0263] 다른 방법에서, 상기 반응식(반응식 7)의 반응 I에 나타낸 바와 같이, Y^1 이 $-Cl$, 또는 $-HNR^{3a}$ 일 수 있고, Z^2 가 $-NR^{1a}R^{2a}$, 또는 $-OPG$ 일 수 있고, PG가 보호기이고, 각각의 R^{1a} , R^{2a} 및 R^{3a} 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XVI A)의 화합물은 반응하여 화학식 (XVIIA)의 화합물을 수득한다.

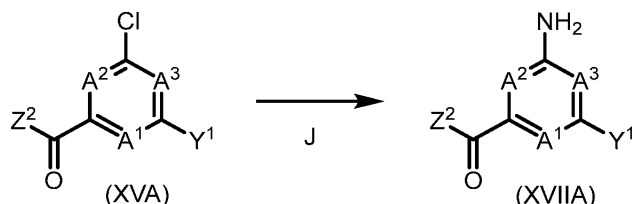
[0264] 상기 반응식(반응식 7)의 반응 I에 나타낸 바와 같이, 화학식 (XVIA)의 화합물의 아민 잔기 상의 보호기(예를 들면, tert-옥틸아민, tert-부틸 카바메이트, 또는 디페닐메탄이민)는 처리되어 개시내용에 따른 화학식 (XVIIA)의 화합물의 상응하는 1차 아미노기를 형성한다.

[0265] 화합물(XVIIA)은 이의 유리 염기로 전달될 수 있거나, 표준 염 형성 과정에 의해 이의 염 형태(예를 들면, HCl 염)으로 변환될 수 있다.

[0266] 반응 I은 표준 탈보호 조건하에, 예를 들면, HCl, 트리플루오로아세트산 또는, 삼브롬화붕소의 존재하에 수행될 수 있다. 이러한 반응은 적절한 용매(예를 들면, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄 또는 이의 혼합물)의 존재하에 수행될 수 있다.

[0267] 반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0268] 반응식 8



$Z^2 = -NR^{1a}R^{2a}$, $-OPG$
 $Y^1 = -Cl$, $-HN-R^{3a}$

[0269] R^{1a} , R^{2a} , 및 R^{3a} 는 화학식 (IA)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

[0271] 방법 8(반응 J)

[0272] 또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 8)의 반응 J에 나타낸 바와 같이, Y^1 이 $-Cl$, 또는 $-HNR^{3a}$ 일 수 있고, Z^2 가 $-NR^{1a}R^{2a}$, $-OPG$ 일 수 있고, PG가 보호기이고, 각각의 R^{1a} , R^{2a} 및 R^{3a} 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XVA)의 화합물은 아민 전구체(예를 들면, 나트륨 아지드)와 반응하여 화학식 (XVIIA)의 화합물을 수득한다.

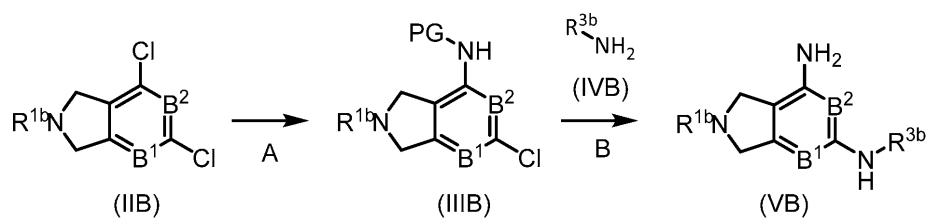
[0273] 상기 반응식(반응식 8)의 반응 J에 나타낸 바와 같이, 화학식 (XVA)의 화합물의 아릴 클로라이드는 아지드와의 반응에 의해 치환되고, 후속적으로, 환원제에 의해 환원되어 상응하는 아미노기를 형성하고 개시내용에 따른 화학식 (XVIIA)의 화합물을 수득한다.

[0274] 화합물(XVIIA)은 이의 유리 염기로 전달될 수 있거나, 표준 염 형성 과정에 의해 이의 염 형태(예를 들면, HCl 염)으로 변환될 수 있다.

[0275] 반응 J는 표준 조건하에 나트륨 아지드의 존재하에 적절한 용매(예를 들면, 디메틸포름아미드) 중에서, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행될 수 있다. 후속적으로, 반응 혼합물은 적절한 용매(예를 들면, 메탄올) 중에서 환원제(예를 들면, 나트륨 보로하이드라이드)에 의해 처리된다.

[0276] 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

반응식 9



B¹, B², R^{1b} 및 R^{3b}는 화학식 (IB)에 대하여 상기 정의된 바와 같다.

단계 1(반응 A)

또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 9)의 반응 A에 나타낸 바와 같이, R^{1b}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IIB)의 화합물은 아민 공급원과 반응하여 화학식 (IIIB)의 화합물을 수득한다.

상기 반응식(반응식 9)의 반응 A에 나타낸 바와 같이, 화학식 (IIB)의 화합물의 클로라이드 중 하나는 후속적으로 상응하는 아미노기를 형성하는 아민과의 반응에 의해 치환되어 개시내용에 따른 화학식 (IIIB)의 화합물을 수득한다.

반응 A는 표준 조건하에 적합한 팔라듐 촉매, 예를 들면, Pd(dba)₂, 팔라듐 아세테이트 또는 Pd₂(dba)₃, 적절한 염기(그 중에서도, 탄산세슘 또는 트리에틸아민) 및 적합한 리간드, 예를 들면, 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(*tert*-부틸포스포노)페로센, 잔트포스 또는 XPhos의 존재하에 적절한 용매(예를 들면, 부탄올, 톨루엔, 디옥산 또는 이의 혼합물) 중에서, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행될 수 있다.

대안적으로, 변환은 적합한 염기(예를 들면, *N,N*-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민) 및 적절한 용매, 예를 들면, 디메틸 설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다.

반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

단계 2(반응 B)

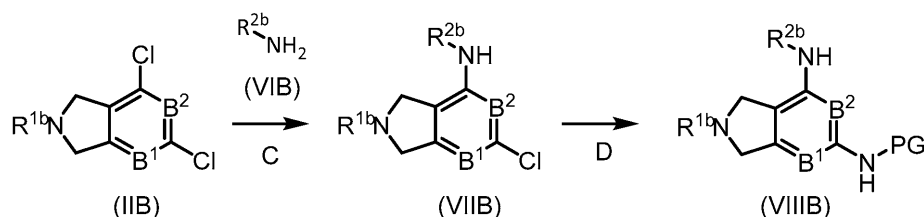
후속적으로, 상기 반응식(반응식 9)의 반응 B에 나타낸 바와 같이, PG가 보호기이고, R^{1b}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IIIB)의 화합물은 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같은 아일린기와 반응하여 화학식 (VB)의 화합물을 수득한다.

상기 반응식(반응식 9)의 반응 B에 나타낸 바와 같이, 화학식 (IIIB)의 화합물의 남은 클로라이드는 후속적으로 상응하는 아미노기를 형성하는 아민(IVB)과의 반응에 의해 치환되어 개시내용에 따른 화학식 (VB)의 화합물을 수득한다.

반응 B는 표준 친핵성 치환 조건하에, 예를 들면, 적합한 염기(예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨 또는 *N,N*-디이소프로필에틸아민) 또는 산(예를 들면, 황산, 염화수소 또는 아세트산)의 존재하에 또는 염기 또는 산의 부재하에, 임의로 적합한 촉매, 리간드 및 염기(예를 들면, Pd(dba)₂, 잔트포스 및 탄산세슘) 및 적절한 용매(예를 들면, 에탄올, 물, 아세트니트릴, *N,N*-디메틸아세트아미드, 프로판올, *N*-메틸피롤리딘, 1-메틸피페리딘, 디옥산, 부탄올 또는 이의 혼합물)의 존재하에 수행된다.

반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

반응식 10



R^{1b}, R^{2b}, B¹, 및 B²는 화학식 (IB)에 대하여 상기 정의된 바와 같고, PG는 보호기이다.

단계 1(반응 C)

또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 10)의 반응 C에 나타난 바와 같이, R^{1b}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IIB)의 화합물은 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같은 아닐린(VIB)와 반응하여 화학식 (VIIB)의 화합물을 수득한다.

상기 반응식(반응식 10)의 반응 C에 나타난 바와 같이, 화학식 (IIB)의 화합물의 클로라이드 중 하나는 후속적으로 상응하는 아미노기를 형성하는 아닐린(VIB)과의 반응에 의해 치환되어 개시내용에 따른 화학식 (VIIB)의 화합물을 수득한다.

반응 C는 표준 친핵성 치환 조건하에, 예를 들면, 적합한 염기(예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨 또는 *N,N*-디이소프로필에틸아민) 또는 산(예를 들면, 황산, 염화수소 또는 아세트산)의 존재하에 또는 염기 또는 산의 부재하에, 임의로 적합한 촉매, 리간드 및 염기(예를 들면, Pd(dba)₂, 잔트포스 및 탄산세슘) 및 적절한 용매(예를 들면, 에탄올, 물, 아세토니트릴, *N,N*-디메틸아세트아미드, 프로판올, *N*-메틸피롤리딘, 1-메틸피페리딘, 디옥산, 부탄올 또는 이의 혼합물)의 존재하에 수행된다.

반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

단계 2(반응 D)

후속적으로, 상기 반응식(반응식 10)의 반응 D에 나타난 바와 같이, 각각의 R^{1b} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (VIIB)의 화합물은 아민 공급원과 반응하여 화학식 (VIIIB)의 화합물을 수득한다.

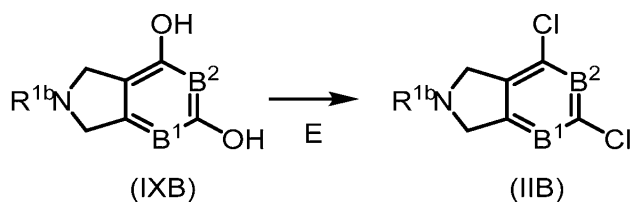
상기 반응식(반응식 10)의 반응 D에 나타난 바와 같이, 화학식 (VIIB)의 화합물의 남은 클로라이드는 후속적으로 상응하는 아미노기를 형성하는 아민과의 반응에 의해 치환되어 개시내용에 따른 화학식 (VIIIB)의 화합물을 수득한다.

반응 D는 표준 조건하에 적합한 팔라듐 촉매, 예를 들면, Pd(dba)₂, 팔라듐 아세테이트 또는 Pd₂(dba)₃, 적절한 염기(그 중에서도, 탄산세슘 또는 트리에틸아민) 및 적합한 리간드, 예를 들면, 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(*tert*-부틸포스피노)페로센, 잔트포스 또는 XPhos의 존재하에 적절한 용매(예를 들면, 부탄올, 톨루엔, 디옥산 또는 이의 혼합물) 중에서, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행될 수 있다.

대안적으로, 변환은 적합한 염기(예를 들면, *N,N*-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민) 및 적절한 용매, 예를 들면, 디메틸 설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다.

반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0305] 반응식 11



[0306]

[0307] R^{1b} , B^1 , 및 B^2 는 상기 정의된 바와 같다.

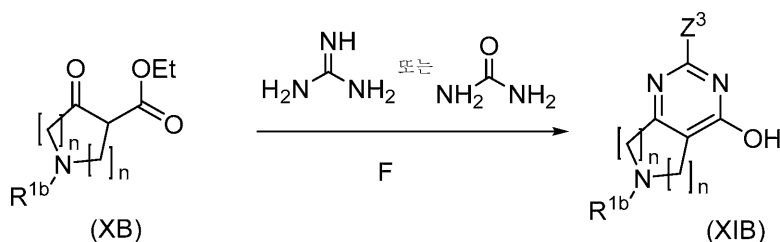
[0308] 단계 1(반응 E)

[0309] 후속적으로, 상기 반응식 11의 반응 E에 나타난 바와 같이, 화학식 (IXB)의 화합물의 하이드록실기는 클로라이드로 변환되어 개시내용에 따른 화학식 (IIB)의 화합물을 수득한다.

[0310] 반응 E는 표준 염소화 조건하에, 적절한 염소화제, 예를 들면, 포스포릴 클로라이드, 오염화인, 염화코발트 또는 비스(트리클로로메틸) 카보네이트, 및 적합한 염기(예를 들면, 트리에틸아민, *N,N*-디에틸아닐린, *N,N*-디이소프로필에틸아민 또는 4-(디메틸아미노)피리딘) 및 적절한 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 이의 혼합물의 존재하에 수행된다.

[0311] 반응 혼합물은 저온 또는 실온에서 교반되거나, 시작 물질이 소모될 때까지 가열된다. 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0312] 반응식 12



Z^3 : -OH, -NH₂

[0313]

[0314] R^{1b} 는 상기 정의된 바와 같고, 각각의 n 은 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0315] 단계 1(반응 F)

[0316] 또 다른 방법에서, 개시내용에 따라, 상기 반응식(반응식 12)의 반응 F에 나타난 바와 같이 R^{1b} 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XB)의 화합물은 우레아 또는 구아니딘과 반응하여 화학식 (XIB)의 화합물을 수득한다.

[0317] 반응 F는 표준 환식축합 조건하에, 예를 들면, 적합한 염기(예를 들면, 수소화나트륨, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 나트륨 *tert*-부톡사이드, 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)운데크-7-엔 또는 탄산칼륨) 및 적절한 용매(예를 들면, 에탄올, 메탄올, 디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물)의 존재하에, 예를 들면, 대략 실온 또는 환류 온도에서 수행된다.

[0318] 반응은 존재하는 보호기와 함께 수행될 수 있고, 이들 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 공지되어 있다(문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0319] 개시내용의 화합물의 용도

[0320] 본 발명의 방법에서 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 개시내용의 화합물의 유용성은 적절한 시험관내 또는 생체내 검정으로 증명될 수 있다. 개시내용의 화합물은 β -글루코세레브로시다제를 증가시키는

능력을 갖는다. 따라서, 개시내용의 화합물은 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증을 치료 및/또는 예방하기 위하여 사용/투여될 수 있다. 하나의 측면에서, 리소좀 축적 질환은 고셔병이다. 또 다른 측면에서, α -시누클레인병증은 파킨슨병이다. 또 다른 측면에서, β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태는 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애이다. 예를 들면, 문헌 [Maegawa G. H. B. *et al.*, *The Journal of Biological Chemistry* 284(35):23502-23516(2009)]; [Jung O. *et al.*, *Expert Rev. Proteomics*. 13(5):471-479(2016)]; [Mazzulli J. R. *et al.*, *The Journal of Neuroscience* 36(29):7693-7706(2016)]; [Khanna R. *et al.*, *FEBS Journal* 277:1618-1638(2010)]; [Parenti G. *et al.*, *Molecular Therapy* 23(7):1138-1148(2015)]; 및 [Sun Y. *et al.*, *The Journal of Biological Chemistry* 287(6):4275-4287(2012)]을 참조한다.

[0321] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 개시내용의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0322] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 개시내용의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 리소좀 축적 질환, 예를 들면, 고셔병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0323] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 개시내용의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0324] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 개시내용의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0325] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 임의의 방법은 환자에게 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 치료제는 효소 대체 요법을 위한 효소의 유효량이다. 또 다른 측면에서, 효소는 β -글루코세레브로시다제 또는 이의 유사체이다. 또 다른 측면에서, 효소는 이미글루세라제이다. 또 다른 측면에서, 치료제는 소분자 사페론의 유효량이다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 효소에 경쟁적으로 결합한다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 이미노알디톨, 이미노슈가, 아미노슈가, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설패타제, 글리코실 트랜스페라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 이소파고민, N-노닐-1-테옥시노지리마이신(NN-DNJ), 암브록솔, 및 미글루스타트로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 이소파고민, N-노닐-1-테옥시노지리마이신(NN-DNJ), 및 암브록솔로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 미글루스타트이다.

[0326] 또 다른 측면에서, 치료제는 기질 감소 요법을 위한 기질 감소제의 유효량이다. 또 다른 측면에서, 기질 감소제

는 미글루스타트이다.

- [0327] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 예방 또는 치료가 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0328] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 리소좀 축적 질환, 예를 들면, 고셔병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0329] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0330] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펔트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0331] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 것들의 치료 또는 예방을 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0332] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 약제로서 사용을 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0333] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 예방 또는 치료가 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 본원에 기재된 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0334] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 예방 또는 치료가 필요한 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태, 예를 들면, 본원에 기재된 리소좀 축적 질환 및 α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 또 다른 측면에서, 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

- [0335] **약학 조성물**
- [0336] 본 개시내용은 또한 개시내용의 화합물의 유효량 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 또 다른 측면에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0337] 이들의 활성으로 인하여, 개시내용의 화합물은 인간 의학에서 사용될 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 개시내용의 화합물은, 예를 들면, 리소좀 축적 질환, 예를 들면, 고셔병, 및 α -시누클레인병증, 예를 들면, 파킨슨병의 치료 또는 예방에 유용하다. 개시내용의 화합물은 임의의 상기 병태를 가진 임의의 환자에게 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 개시내용의 화합물의 유리한 효과를 경험할 수 있는 임의의 인간을 지칭한다.
- [0338] 환자에게 투여되는 경우, 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다.
- [0339] 개시내용의 화합물은 적어도 1종의 다른 치료제와 조합으로 투여될 수 있다. 적어도 1종의 다른 치료제와 함께 개시내용의 화합물의 투여는 순차적이거나 동시적일 수 있다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제는 분리된 제형으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 다른 치료제는 동일한 제형으로 동시에 투여된다.
- [0340] 용어 "부형제"는 활성 성분과 함께 투여되는 비히클, 희석제, 또는 애쥬번트를 지칭한다. 이러한 약학 부형제는 무균 액체, 예를 들면, 물 및 오일일 수 있고, 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것들, 예를 들면, 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 포함한다. 물 또는 식염수 및 수성 텍스트로스와 글리세롤 용액, 예를 들면, 주사 가능한 용액이 비히클로서 사용될 수 있다. 적합한 약학 비히클은 본원에 참조로서 포함되는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 21st Edition, 2005]; 또는 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients," Rowe C.R.; Paul J.S.; Marian E.Q., sixth Edition]에 기재되어 있다.
- [0341] 약학 조성물의 예는 경구, 국소, 또는 비경구 투여를 위한 임의의 고체 조성물(정제, 알약, 캡슐, 과립 등) 또는 액체 조성물(용액, 현탁액, 또는 에멀전)을 포함한다.
- [0342] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 전달 형태이다. 경구 투여에 적합한 약학적 형태는 정제 및 캡슐일 수 있고, 당해 분야에 공지된 통상적인 부형제, 예를 들면, 결합제, 예를 들면, 시럽, 검 아라비카, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 예를 들면, 락토스, 당, 옥수수전분, 인산칼슘, 소르비톨, 또는 글리신; 활택제, 예를 들면, 정제의 제조를 위한 것, 예를 들면, 스테아르산마그네슘; 붕해제, 예를 들면, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 또는 미정질 셀룰로스; 또는 약학적으로 허용되는 습윤제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트를 함유할 수 있다.
- [0343] 고체 경구 조성물은 정제의 혼합, 충전, 또는 제조의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 반복된 혼합 작업은 다량의 충전제를 사용하는 모든 조성물에서 활성 성분을 분배하는데 사용될 수 있다. 이러한 작업은 당업계에서 통상적이다. 정제는, 예를 들면, 건식 또는 습식 과립화에 의해 제조될 수 있고, 임의로 정상 약학적 실시에서 널리 공지된 방법에 의해, 특히 장용 코팅을 사용하여 코팅될 수 있다.
- [0344] 약학 조성물은 또한 비경구 투여, 예를 들면, 무균 용액, 현탁액, 또는 적절한 단위 제형의 동결건조된 제품에 맞춰 조정될 수 있다. 적합한 부형제, 예를 들면, 충전제, 완충제, 또는 계면활성제가 사용될 수 있다.
- [0345] 언급된 제제는 표준 방법, 예를 들면, 스페인 및 미국 약전 및 유사한 참조 문헌에 기재되거나 언급된 것들을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0346] 일반적으로, 투여되는 개시내용의 화합물의 유효량은 선택된 화합물의 상대적 효능, 치료되는 병태 또는 장애의 중증도, 및 환자의 체중에 따라 좌우된다. 활성 화합물은 1일 1회 이상, 예를 들면, 매일 1, 2, 3, 또는 4회, 약 0.01 mg/체중 kg/일 내지 약 1000 mg/체중 kg/일 범위의 전형적인 총 일일 용량으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물의 유효 투여량은 약 500 mg/체중 kg/일 이하이다. 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물의 유효 투여량은 약 100 mg/체중 kg/일 이하이다. 또 다른 실시양태에서, 유효 투여량은 개시내용의 화합물의 약 0.01 mg/체중 kg/일 내지 약 100 mg/체중 kg/일 범위이고; 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물의 약 0.02 mg/체중 kg/일 내지 약 50 mg/체중 kg/일 범위이고; 또 다른 실시양태에서, 개시내용의

화합물의 약 0.025 mg/체중 kg/일 내지 약 20 mg/체중 kg/일 범위이다.

[0347] 개시내용의 조성물은 개시내용의 화합물과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 혼합을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 혼합은 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 혼합을 위하여 공지된 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 조성물 중에 유효량으로 존재한다.

[0348] 하기 실시예는 본 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법을 예시하지만 제한하지는 않는다. 임상 요법에서 마주치며 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 명백한 다양한 조건 및 파라미터의 적합한 변형 및 조정은 개시내용의 취지 및 범위에 속한다.

[0349] 실시예

[0350] 일반적인 실험 조건

[0351] 하기에서, 용어 "h"는 시간을 의미하고, "eq"는 당량을 의미하고, "min"은 분을 의미하고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "TLC"는 박막 크로마토그래피를 의미하고, "LC-MS" 또는 "HPLC-MS"는 액체 크로마토그래피-질량 분석법을 의미하고, "CDCl₃"은 중수소화 클로로포름을 의미하고, "DMSO-d₆"은 중수소화 디메틸 설펍사이드를 의미하고, "DCM"은 디클로로메탄을 의미하고, "MeOH"는 메탄올을 의미하고, "ACN"은 아세토니트릴을 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하고, "DMF"는 디메틸포름아미드를 의미하고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미하고, "NaHCO₃"은 중탄산나트륨을 의미하고, "DIPE"는 디이소프로필에테르를 의미하고, "DIPEA"는 N,N-디이소프로필에틸아민을 의미하고, "HATU"는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트를 의미하고, "Pd2(dba)₃"은 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)을 의미하고, "Pd(PPh₃)₄"는 팔라듐-테트라키스(트리페닐포스핀)을 의미하고, "DavePhos"는 2-디사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐을 의미하고, "XPhos"는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐을 의미하고, "Zn(CN)₂"는 시안화아연(II)을 의미하고, "Pd2(dba)₃"은 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)을 의미하고, "잔트포스"는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐을 의미하고, "SnCl₂"는 염화주석(II)을 의미하고, "TBTU"는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트"을 의미한다.

[0352] 본원에서 제공된 화합물 IUPAC 명칭은 캠바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra) 12.0. 또는 12.0.2.에 의해 생성되었다. ¹H NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker)(400 MHz)에 기록되었다.

[0353] HPLC 스펙트럼은 워터스(Waters) 2695, 애질런트(Agilent) 1260 인피니티(인피니티)-2 & 워터스 UPLC-H 클래스에 기록되었다.

[0354] 화합물의 LC-MS 분석은 하기 방법 중 하나에 따라 수행되었다:

[0355] **방법-A1:** 선파이어(SunFire) C18(50 mm x 2.1 mm, 5 μm); 파장: PDA 맥스플로트(MaxPlot) 210.0 - 400 nm; 유속: 0.30 mL/분; 컬럼 온도: 35°C; 실행 시간: 9분; 이동상 A: ACN/MeOH(50:50), B: 100 mM 아세트산암모늄 용액, C: 물; 구배: A:B:C 10:5:85에서 0.5분 + 10:5:85에서 95:5:0로 4분 + 95:5:0에서 4.5분; 크로마토그래피 시스템: 워터스 얼라이언스(Waters Alliance) HT 2795 및 PDA 2996; 질량 분석계: 마이크로매스(Micromass) ZQ2000 단일 사중극(ESI).

[0356] **방법-B1:** 선파이어 C18(100 mm x 2.1 mm, 3.5 μm); 파장: PDA 맥스플로트 210.0 - 400 nm; 유속: 0.30 mL/분; 컬럼 온도: 35°C; 실행 시간: 30분; 이동상 A: ACN/MeOH(50:50), B: 100 mM 아세트산암모늄 용액, C: 물; 구배: A:B:C 10:5:85에서 5분 + 10:5:85에서 95:5:0로 15분 + 95:5:0에서 10분; 크로마토그래피 시스템: 워터스 얼라이언스 HT 2795 및 PDA 2996; 질량 분석계: 마이크로매스 ZQ2000 단일 사중극(ESI).

[0357] **방법-C1:** 애퀴티(Aquity) UPLC BEH C18(50mm x 2.1 mm, 1.7 μm); 파장: 215 nm; 유속: 0.6 mL/분; 실행 시간: 3.0분; 이동상 A: 물 중의 0.1% 포름산 및 B: 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산; 시간 및 이동상-구배(분/%B의 시간): 0/95, 0.3/95, 2.0/5, 3.5/5, 3.6/95 MASS: 애질런트 1290 인피니티, 매스(Mass):6150 SQD(ESI/APCI).

[0358] **방법-D1:** 엑스셀렉트(XSelect) C18(50 mm x 4.6 mm, 3.5 μm); 파장: PDA 맥스플로트 210.0 - 400 nm; 유속: 1.6 ml/분; 컬럼 온도: 50°C; 실행 시간: 5분; 이동상 A: H₂O 0.1 % 포름산, B: 아세토니트릴 0.1 % 포름산; B의 구배 3.5분의 5-95 % B; 크로마토그래피 시스템: 워터스 얼라이언스 HT 2795 및 PDA 2996; 질량 분석계: 3100 디텍터(Detector) 단일 사중극(ESI).

[0359] **방법-E1:** 선파이어 C18(150 mm x 19 mm, 10 μ m); 파장: 파장은 표적의 UV 최대 흡수를 고려하여 선택된다; 유속: 9-14 mL/분; 컬럼 온도: 30-35°C; 실행 시간: 30분; 이동상, A: ACN(MeOH:ACN(1:1)로 사용되는 경우, 표적과 불순물 사이의 분리를 증진시킴); B: 중탄산암모늄 용액(pH 7); 구배: 표적과 불순물 사이의 분리를 증가시키도록 각각의 샘플에 맞춰 조정함; 크로마토그래피 시스템: 폭시(foxy) R1 분별 수집기가 장착된 디오넥스(Dionex) 3000(PLCP001).

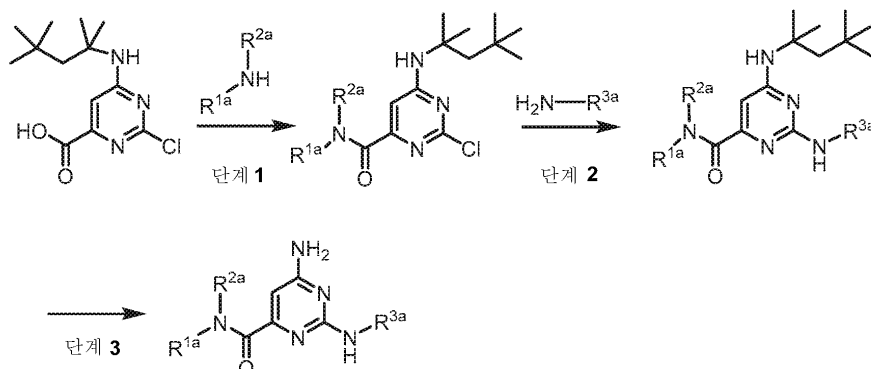
[0360] **방법-F1:** BEH C18(50 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m); 파장: PDA 맥스플로트 210.0 - 400 nm; 유속: 0.50 mL/분; 컬럼 온도: 35°C; 실행 시간: 20분; 이동상 A: 포름산으로 pH 4로 조절된 50 mM 암모늄 포르메이트 용액, B: 물, C: ACN; 구배: A:B:C 5:80:15에서 0.5분 + 5:80:15에서 10:85:5로 4.5분 + 10:85:5에서 4분; 크로마토그래피 시스템: 액티티(Acquity) H 클래스 UPLC; 질량 분석계: 액티티 QDa.

[0361] **방법-A2:** 액티티 UPLC BEH C18(50mm x 2.1 mm, 1.7 μ m); 파장: 215 nm; 유속: 0.6 mL/분; 실행 시간: 4.0분; 이동상 A: 물 중의 0.1% 포름산 및 B: 아세트니트릴 중의 0.1% 포름산; 시간 및 이동상-구배(분/%A의 시간): 0.0/95, 0.3/95, 2.0/5, 3.5/5, 3.6/95, 4.2/95; MASS: SQD(ESI/APCI)가 있는 워터스 액티티 UPLC.

[0362] **방법-B2:** 선파이어 C18(50 mm x 2.1 mm, 5 μ m); 파장: PDA 맥스플로트 210.0 - 400 nm; 유속: 0.30 mL/분; 컬럼 온도: 35°C; 실행 시간: 9분; 이동상 A: ACN/MeOH(50:50), B: 100 mM 아세트산암모늄 용액, C: 물; 구배: A:B:C 10:5:85에서 0.5분 + 10:5:85에서 95:5:0로 4분 + 95:5:0에서 4.5분; 크로마토그래피 시스템: 워터스 엘라이언스 HT 2795 및 PDA 2996; 질량 분석계: 마이크로매스 ZQ2000 단일 사중극(ESI).

[0363] **방법-C2:** 선파이어 C18(100 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m); 파장: PDA 맥스플로트 210.0 - 400 nm; 유속: 0.30 mL/분; 컬럼 온도: 35°C; 실행 시간: 30분; 이동상 A: ACN/MeOH(50:50), B: 100 mM 아세트산암모늄 용액, C: 물; 구배: A:B:C 10:5:85에서 5분 + 10:5:85에서 95:5:0로 15분 + 95:5:0에서 10분; 크로마토그래피 시스템: 워터스 엘라이언스 HT 2795 및 PDA 2996; 질량 분석계: 마이크로매스 ZQ2000 단일 사중극(ESI).

[0364] 일반 절차 A



[0365]

[0366] 단계 1

[0367] 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산(1.0 당량), DMF(15 mL/mmol) 중의 적절한 아민(1.5 당량)(예: 1-페닐피페라진) 및 HATU(0.7 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(1.3 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 14-16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 15%-30%)로 정제하여 원하는 아미드 생성물(예: ((2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였다.

[0368] 단계 2

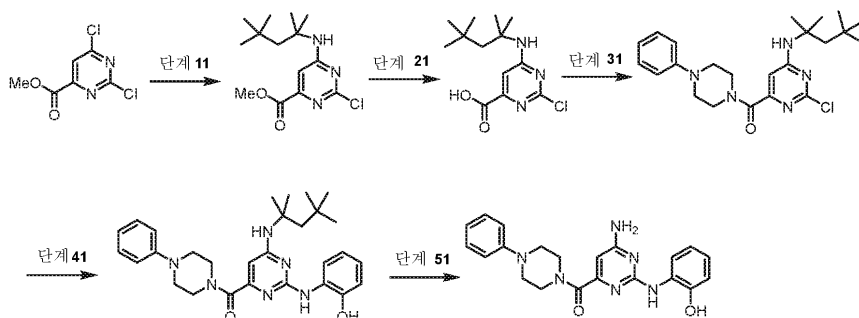
[0369] n-부탄올(7.0 mL/mmol) 중의 적절한 아릴 클로라이드(예: (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)(1.0 당량)의 교반된 용액에, 적절한 아닐린(예: 2-아미노페놀)(1.1 당량) 및 황산(촉매, 1 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100-115°C에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 15%-30%)로 정제하여 원하는 아민 생성물(예: (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였

다.

[0370] 단계 3

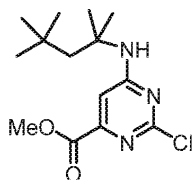
[0371] TFA(15.0 mL/mmol) 중의 적절한 보호된 아민(예: (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)(1.0 당량)의 교반된 용액을 60℃에서 또는 실온에서 2-16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 완전히 증발시켜 잔여물을 수득하고, 이를 포화 NaHCO₃으로 중화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 0%-10%) 및/또는 HPLC-반분취용(HPLC-semipreparative)(방법-D)으로 정제하여 원하는 아민 생성물(예: (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였다.

[0372] 실시예 1의 합성을 위한 일반 절차 A1



[0374] 단계 11: 중간체 1의 제조

[0375] 메틸 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트



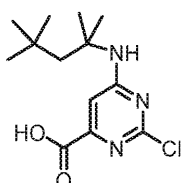
[0377] THF(10 mL) 중의 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카복실레이트(10 g, 48.3 mmol, 1.0 당량), tert-옥틸아민(11.6 mL, 72.46 mmol, 1.5 당량)의 교반된 혼합물에 DIPEA(12.6 mL, 72.46 mmol, 1.5 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 10%)은 완전한 전환을 보여주었다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0378] 수율: (10.4 g, 72%).

[0379] ES-MS [M+H]⁺: 300.0, Rt = 6.76분(방법-A1).

[0380] 단계 21: 중간체 2의 제조

[0381] 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산



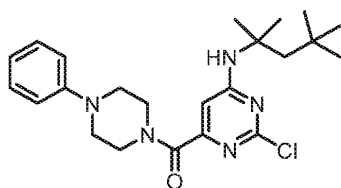
[0383] THF:H₂O(1:1, 50 mL) 중의 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카복실레이트(2.0 g, 6.6 mmol, 1.0 당량)의 교반된 혼합물에 수산화리튬(0.86 g, 35.9 mmol, 5.5 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 10%)은 완전한 전환을 보여주었다. 혼합물을 농축 HCl의 첨가로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하여 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0384] 수율: (1.02 g, 54% 수율).

[0385] ES-MS [M+H]⁺: 286.0, Rt = 5.59분(방법-A1).

[0386] 단계 31: 중간체 3의 제조

[0387] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0388]

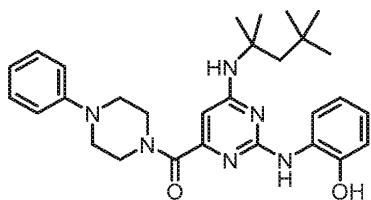
[0389] DMF(20 mL) 중의 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산(0.40 g, 1.40 mmol, 1.0 당량), 1-페닐피페라진(0.32 mL, 2.09 mmol, 1.5 당량) 및 HATU(0.40 g, 1.00 mmol, 0.7 당량)의 교반된 용액에 DIPEA(0.32 mL, 1.84 mmol, 1.3 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 50%)은 완전한 전환을 보여주었다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0390] 수율: (0.206 g, 35% 수율).

[0391] ES-MS [M+H]⁺: 430.0, Rt = 7.146분(방법-A1).

[0392] 단계 41: 중간체 4

[0393] (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)



[0394]

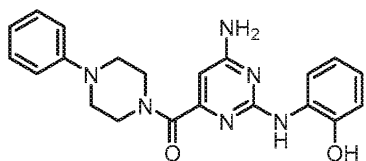
[0395] 1-부탄올(3 mL) 중의 (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온(0.206 g, 0.48 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 2-아미노페놀(0.060 g, 0.55 mmol, 1.1 당량) 및 황산(축매, 1 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온을 백색 고체로서 수득하였다.

[0396] 수율: (0.155 g, 65%).

[0397] ES-MS [M+H]⁺: 503.1, Rt = 7.052분(방법-A1).

[0398] 실시예 1

[0399] (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0400]

[0401] TFA(2.0 mL) 중의 (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온(0.155 g, 0.30 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 완전히 증발시켜 잔여물을 수득하고, 이를 포화 NaHCO₃으로 염기성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/CH₂Cl₂ 10%)로 정제하여 표제 화합물 (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온을 백색 고체로서 수득하였다.

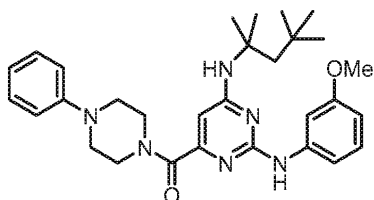
[0402] 수율: (0.069 g, 58%).

[0403] ES-MS [M-H]⁻: 389.1, Rt = 16.93분(방법-B1).

[0404] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14(brs, 1H), 8.09 - 7.78(m, 2H), 7.47 - 7.11(m, 2H), 7.08 - 6.92(m, 4H), 6.82(td, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 3H), 6.76 - 6.62(m, 1H), 6.00(s, 1H), 3.72(t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.59(t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.19(t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.11(t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

[0405] 중간체 5

[0406] (2-((3-메톡시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0407]

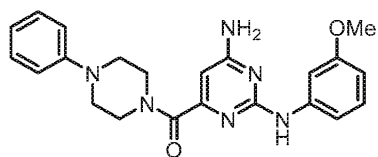
[0408] *m*-아니시딘을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 중간체 5를 합성하고, 담갈색 분말로서 분리하였다.

[0409] 수율: (0.115 g, 96%).

[0410] ES-MS [M+H]⁺: 517.1, Rt = 7.257분(방법-A1).

[0411] 실시예 2

[0412] (6-아미노-2-((3-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0413]

[0414] (2-((3-메톡시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노) 피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온을 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 분리하였다.

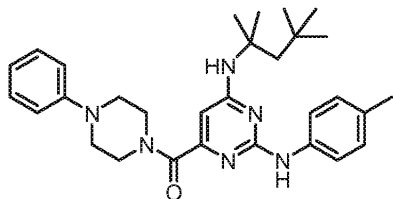
[0415] 수율: (0.039 g, 43%).

[0416] ES-MS $[M+H]^+$: 405.0, R_t = 17.96분(방법-B1).

[0417] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11(s, 1H), 7.53(t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27(ddd, J = 8.2, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 7.10(t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.93(m, 2H), 6.87 - 6.78(m, 3H), 6.46(ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 3.72(q, J = 3.8 Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 3.59(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.14(d, J = 5.1 Hz, 2H).

[0418] **중간체 6**

[0419] (4-페닐피페라진-1-일)(2-(*p*-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)메탄온



[0420]

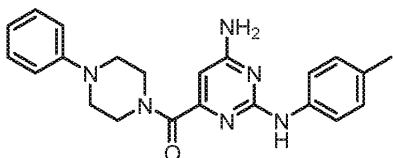
[0421] *p*-톨루이딘을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로써 분리하였다.

[0422] 수율: (0.094 g, 67%).

[0423] ES-MS $[M+H]^+$: 501.2, R_t = 7.458분(방법-A1).

[0424] **실시예 3**

[0425] (6-아미노-2-(*p*-톨릴아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0426]

[0427] (4-페닐피페라진-1-일)(2-(*p*-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)메탄온을 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로써 분리하였다.

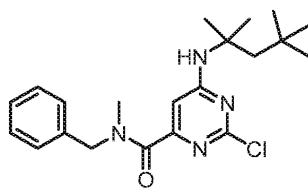
[0428] 수율: (0.034 g, 48%).

[0429] ES-MS $[M+H]^+$: 389.0, R_t = 18.640분(방법-B1).

[0430] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00(s, 1H), 7.70 - 7.58(m, 2H), 7.23(dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.02(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.91(m, 2H), 6.88 - 6.78(m, 3H), 5.96(s, 1H), 3.75 - 3.68(m, 2H), 3.59(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.20(d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.08(m, 2H), 2.22(s, 3H).

[0431] **중간체 7**

[0432] N-벤질-2-클로로-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0433]

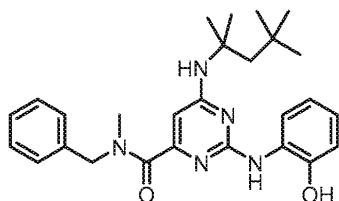
[0434] N-메틸-1-페닐메탄아민을 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 단리하였다.

[0435] 수율: (0.310 g, 46%).

[0436] ES-MS $[M+H]^+$: 389.0, R_t = 7.09분(방법-A1).

[0437] **중간체 8**

[0438] N-벤질-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0439]

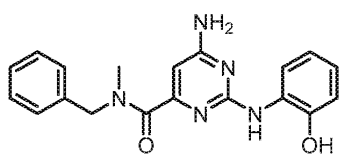
[0440] 2-아미노페놀을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 단리하였다.

[0441] 수율: (0.220 g, 60%).

[0442] ES-MS $[M+H]^+$: 462.1, R_t = 6.95분(방법-A1).

[0443] **실시예 4**

[0444] 6-아미노-N-벤질-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-4-카복사미드



[0445]

[0446] N-벤질-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

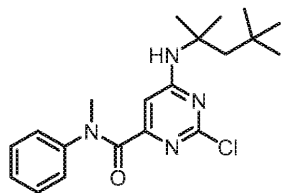
[0447] 수율: (0.135 g, 81%).

[0448] ES-MS $[M-H]^-$: 350.1, R_t = 16.50분(방법-B1).

[0449] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12(d, J = 39.7 Hz, 1H), 8.43 - 7.70(m, 2H), 7.48 - 7.35(m, 1H), 7.35 - 7.23(m, 4H), 6.98(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.87 - 6.80(m, 2H), 6.79 - 6.68(m, 1H), 5.99(d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.60(d, J = 29.1 Hz, 2H), 2.84(d, J = 28.8 Hz, 3H).

[0450] **중간체 9**

[0451] 2-클로로-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0452]

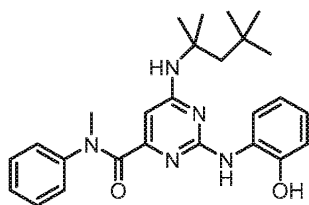
[0453] N-메틸아닐린을 사용하여 중간체 3의 의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 단리하였다.

[0454] 수율: (0.196 g, 60%).

[0455] ES-MS $[M+H]^+$: 375.0, R_t = 6.823분(방법-A1).

[0456] **중간체 10**

[0457] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0458]

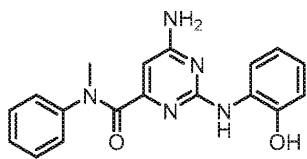
[0459] 2-클로로-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-카복사미드 및 2-아미노페놀을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 단리하였다.

[0460] 수율: (0.085 g, 36%).

[0461] ES-MS $[M+H]^+$: 448.1, R_t = 6.824분(방법-A1).

[0462] **실시예 5**

[0463] 6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피리미딘-4-카복사미드



[0464]

[0465] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

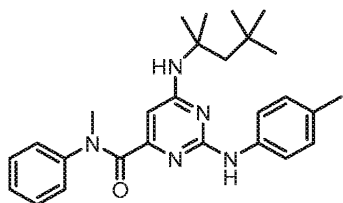
[0466] 수율: (0.046 g, 73%).

[0467] ES-MS $[M-H]^-$: 336.0, R_t = 15.46분(방법-B1).

[0468] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10(s, 1H), 7.63(brs, 2H), 7.44 - 7.00(m, 5H), 6.85 - 6.76(m, 4H), 6.76 - 6.66(m, 1H), 5.91(s, 1H), 3.33(d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0469] **중간체 11**

[0470] N-메틸-N-페닐-2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0471]

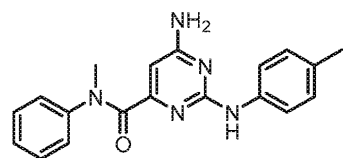
[0472] 2-클로로-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-카복사미드 및 p-톨루이딘을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 분리하였다.

[0473] 수율: (0.106 g, 71% 수율).

[0474] ES-MS $[M+H]^+$: 446.1, R_t = 7.189분(방법-A1).

[0475] **실시예 6**

[0476] 6-아미노-N-메틸-N-페닐-2-(p-톨릴아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0477]

[0478] N-메틸-N-페닐-2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 분리하였다.

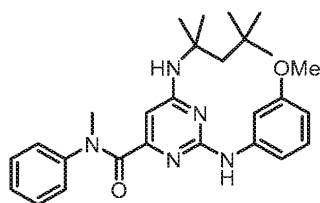
[0479] 수율: (0.033 g, 50%).

[0480] ES-MS $[M+H]^+$: 334.1, R_t = 17.108분(방법-B1).

[0481] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73(bs, 1H), 7.42 - 7.05(m, 7H), 6.96(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.68 - 6.49(m, 2H), 5.90(s, 1H), 3.34(d, J = 0.4 Hz, 3H), 2.21(s, 3H).

[0482] **중간체 12**

[0483] 2-((3-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0484]

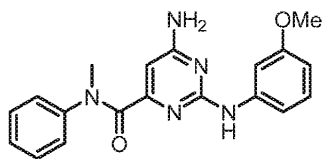
[0485] 2-클로로-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-카복사미드 및 m-아니시딘을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 상기 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 분리하였다.

[0486] 수율: (0.120 g, 68%).

[0487] ES-MS $[M+H]^+$: 462.1, R_t = 6.975분(방법-A1).

[0488] **실시예 7**

[0489] 6-아미노-2-((3-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피리미딘-4-카복사미드



[0490]

[0491] 2-((3-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 분리하였다.

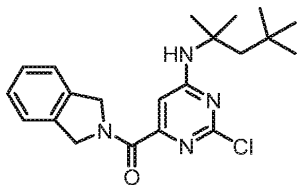
[0492] 수율: (0.053 g, 59%).

[0493] ES-MS [M+H]⁺: 350.0, Rt = 16.374분(방법-B1).

[0494] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(s, 1H), 7.41 - 7.14(m, 6H), 7.13 - 6.99(m, 2H), 6.66(brs, 2H), 6.47 - 6.40(m, 1H), 5.87(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.34(s, 3H).

[0495] **중간체 13**

[0496] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[0497]

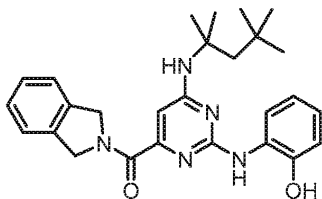
[0498] 이소인돌린 하이드로클로라이드를 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 분리하였다.

[0499] 수율: (0.029 g, 71% 수율).

[0500] ES-MS [M+H]⁺: 387.0, Rt = 7.657분(방법-A1).

[0501] **중간체 14**

[0502] (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[0503]

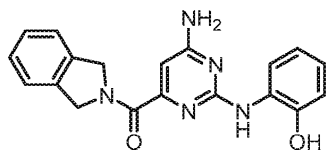
[0504] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온을 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 분리하였다.

[0505] 수율: (0.240 g, 70%).

[0506] ES-MS [M+H]⁺: 460.1, Rt = 7.398분(방법-A1).

[0507] **실시예 8**

[0508] (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[0509]

[0510] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온을 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 핑크색 분말로서 단리하였다.

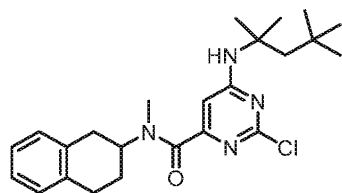
[0511] 수율: (0.029 g, 16%).

[0512] ES-MS $[M+H]^+$: 348.0, R_t = 16.891분(방법-B1).

[0513] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06(s, 1H), 8.06 - 7.76(m, 2H), 7.49 - 7.36(m, 1H), 7.36 - 7.21(m, 3H), 6.99(brs, 2H), 6.94 - 6.82(m, 2H), 6.81 - 6.67(m, 1H), 6.21(s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.82(s, 2H).

[0514] **중간체 15**

[0515] 2-클로로-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0516]

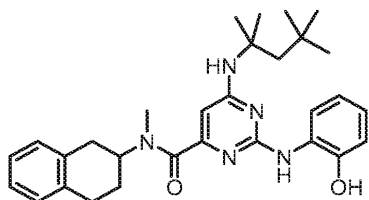
[0517] N-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민을 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0518] 수율: (0.326 g, 55%).

[0519] ES-MS $[M-H]^-$: 429.0, R_t = 7.592분(방법-A1).

[0520] **중간체 16**

[0521] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0522]

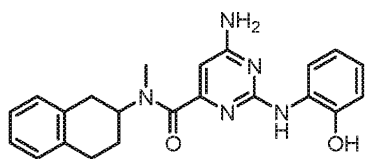
[0523] 2-클로로-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0524] 수율: (0.334 g, 87%).

[0525] ES-MS $[M-H]^-$: 500.1, R_t = 7.452분(방법-A1).

[0526] 실시예 9

[0527] 6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피리미딘-4-카복사미드



[0528]

[0529] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

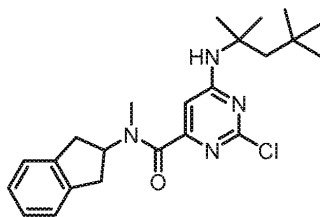
[0530] 수율: (0.048 g, 19%).

[0531] ES-MS $[M+H]^+$: 388.0, R_t = 18.006분(방법-B1).

[0532] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17(brs, 1H), 8.05 - 7.83(m, 3H), 7.12(s, 1H), 7.08 - 6.97(m, 2H), 6.96 - 6.90(m, 2H), 6.89 - 6.80(m, 2H), 6.80 - 6.67(m, 1H), 5.96 - 5.91(m, 1H), 4.71 - 4.55(m, 0.3H), 3.97 - 3.88(m, 0.7H), 3.21 - 2.96(m, 1H), 2.96 - 2.85(m, 3H), 2.85 - 2.71(m, 2H), 2.71 - 2.57(m, 1H), 2.02 - 1.85(m, 2H).

[0533] 중간체 17

[0534] 2-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0535]

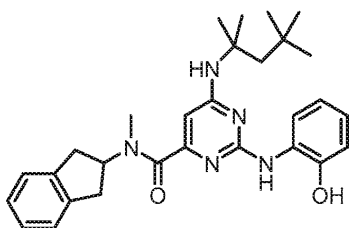
[0536] N-메틸-2,3-디하이드로-1H-인텐-2-아민을 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0537] 수율: (0.531 g, 98%).

[0538] ES-MS $[M+H]^+$: 415.0, R_t = 7.590분(방법-A1).

[0539] 중간체 18

[0540] N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0541]

[0542] 2-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였

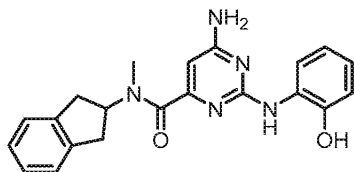
다.

[0543] 수율: (0.475 g, 76%).

[0544] ES-MS [M+H]⁺: 488.1, Rt = 7.464분(방법-A1).

[0545] 실시예 10

[0546] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-4-카복사미드



[0547]

[0548] N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

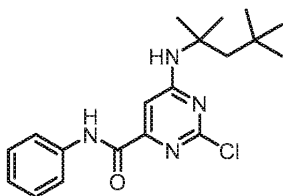
[0549] 수율: (0.239 g, 64%).

[0550] ES-MS [M+H]⁺: 376.0, Rt = 17.717분(방법-B1).

[0551] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18(brs, 1H), 7.97 - 7.80(m, 2H), 7.26(dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.07(m, 3H), 7.02 - 6.93(m, 2H), 6.87 - 6.80(m, 2H), 6.77(ddd, J = 8.7, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 5.94(d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.41 - 5.28(m, 1H), 4.70(p, J = 7.7 Hz, 1H), 3.17(dd, J = 16.3, 8.4 Hz, 1H), 3.05(h, J = 7.5 Hz, 3H), 2.77(d, J = 16.1 Hz, 3H).

[0552] 중간체 19

[0553] 2-클로로-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0554]

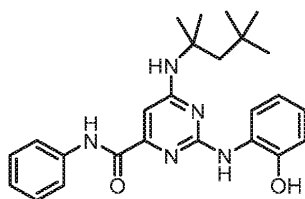
[0555] 아닐린을 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0556] 수율: (0.307 g, 81%).

[0557] ES-MS [M+H]⁺: 361.0, Rt = 7.526분(방법-A1).

[0558] 중간체 20

[0559] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0560]

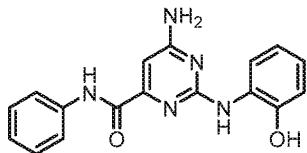
[0561] 2-클로로-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0562] 수율: (0.220 g, 60%).

[0563] ES-MS $[M+H]^+$: 434.1, R_t = 7.571분(방법-A1).

[0564] **실시예 11**

[0565] 6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐피리미딘-4-카복사미드



[0566]

[0567] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

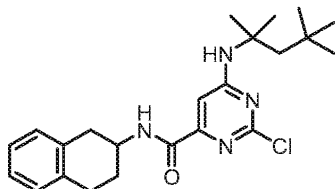
[0568] 수율: (0.028 g, 17%).

[0569] ES-MS $[M+H]^+$: 322.0, R_t = 17.818분(방법-B1).

[0570] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26(s, 1H), 9.98(s, 1H), 8.24(dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 7.38(dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.05(m, 3H), 6.97 - 6.74(m, 3H), 6.61(s, 1H).

[0571] **중간체 21**

[0572] 2-클로로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0573]

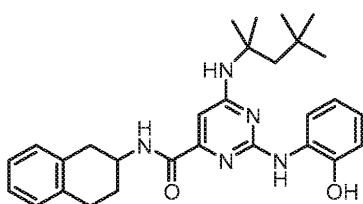
[0574] 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민을 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0575] 수율: (0.111 g, 15%).

[0576] ES-MS $[M+H]^+$: 415.0, R_t = 8.074분(방법-A1).

[0577] **중간체 22**

[0578] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0579]

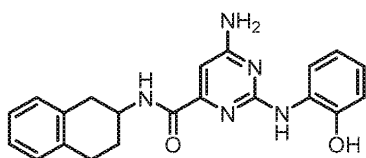
[0580] 2-클로로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 분말로서 단리하였다.

[0581] 수율: (0.038 g, 29%).

[0582] ES-MS [M+H]⁺: 488.1, Rt = 7.614분(방법-A1).

[0583] **실시예 12**

[0584] 6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피리미딘-4-카복사미드



[0585]

[0586] 2-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 갈색 분말로서 단리하였다.

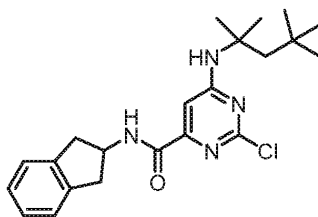
[0587] 수율: (0.012 g, 44 %).

[0588] ES-MS [M-H]⁻: 374.0, Rt = 18.723분(방법-B1).

[0589] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95(s, 1H), 8.30(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09(dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.25 - 6.98(m, 6H), 6.93 - 6.77(m, 2H), 6.71(ddd, *J* = 8.8, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.40 - 3.92(m, 1H), 3.01(dd, *J* = 16.2, 5.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.82(m, 3H), 2.17 - 1.95(m, 1H), 1.93 - 1.72(m, 1H).

[0590] **중간체 23**

[0591] 2-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0592]

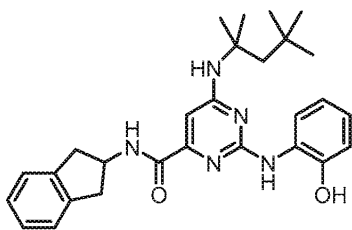
[0593] 2,3-디하이드로-1H-인텐-2-아민을 사용하여 중간체 3의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 갈색 고체로서 단리하였다.

[0594] 수율: (0.169 g, 40%).

[0595] ES-MS [M+H]⁺: 401.0, Rt = 7.634분(방법-A1).

[0596] **중간체 24**

[0597] N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0598]

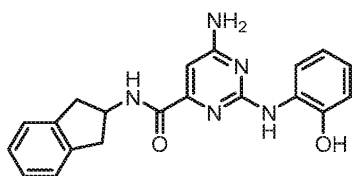
[0599] 2-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 중간체 4의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 황색 고체로서 단리하였다.

[0600] 수율: (0.100 g, 50%).

[0601] ES-MS [M+H]⁺: 474.1, Rt = 7.296분(방법-A1).

[0602] 실시예 13

[0603] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0604]

[0605] N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 오렌지색 분말로서 단리하였다.

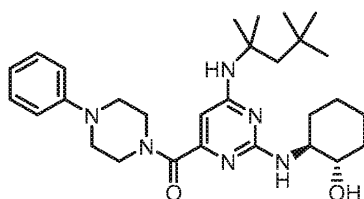
[0606] 수율: (0.021 g, 33%).

[0607] ES-MS [M+H]⁺: 362.0, Rt = 18.309분(방법-B1).

[0608] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(s, 1H), 8.49(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.13(m, 2H), 7.09(brs, 2H), 6.90 - 6.76(m, 2H), 6.70(ddd, J = 8.0, 6.9, 2.1 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 4.67(qt, J = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 3.22(dd, J = 15.8, 7.5 Hz, 2H), 2.96(dd, J = 15.8, 6.4 Hz, 2H).

[0609] 중간체 25

[0610] (2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0611]

[0612] DMF(1 mL) 중의 (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온(0.148 g, 0.345 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 (1S,2S)-2-아미노사이클로헥산-1-올(0.119 g, 1.03 mmol, 3.0 당량) 및 K₂CO₃(96 mg, 0.69 mmol, 2.0 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하여 2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피

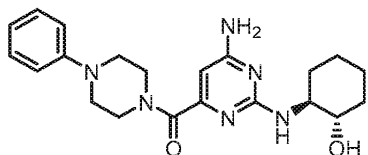
페라진-1-일)메탄온을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0613] 수율: (0.180 g, 미정제).

[0614] ES-MS $[M+H]^+$: 509.2, R_t = 7.112분(방법-A1).

[0615] 실시예 14

[0616] (6-아미노-2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0617] 2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온을 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 분말로서 단리하였다.

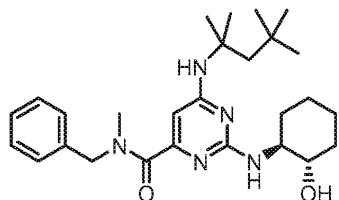
[0619] 수율: (0.007 g, 6%).

[0620] ES-MS $[M+H]^+$: 397.0, R_t = 16.59분(방법-B1).

[0621] ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.23(dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 6.98 - 6.92(m, 2H), 6.81(t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.52(brs, 2H), 6.26(brs, 1H), 5.77(s, 1H), 4.65(s, 1H), 4.08 - 3.45(m, 6H), 3.22 - 2.90(m, 4H), 2.06 - 1.78(m, 2H), 1.65 - 1.54(s, 2H), 1.27 - 1.09(m, 4H).

[0622] 중간체 26

[0623] N-벤질-2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



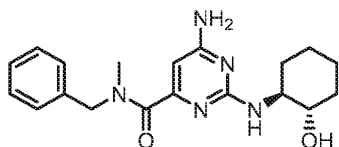
[0624] N-벤질-2-클로로-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 중간체 24의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

[0626] 수율: (0.10 g, 31%).

[0627] ES-MS $[M+H]^+$: 468.1, R_t = 7.046분(방법-A1).

[0628] 실시예 15

[0629] 6-아미노-N-벤질-2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-N-메틸피리미딘-4-카복사미드



[0630] N-벤질-2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-N-메틸-6-((2,4,4-트리메틸-펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 사용하여 실시예 1의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로

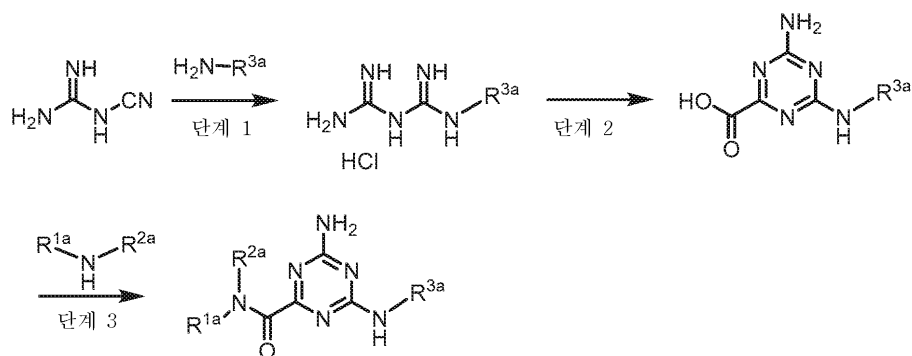
서 분리하였다.

[0632] 수율: (0.013 g, 5%).

[0633] ES-MS $[M+H]^+$: 356.1, R_t = 16.109분(방법-B1).

[0634] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 - 7.11(m, 5H), 6.67 - 6.44(m, 2H), 6.39 - 6.07(m, 1H), 5.92 - 5.65(m, 1H), 4.59(s, 2H), 3.61 - 3.42(m, 1H), 2.81(d, J = 41.4 Hz, 3H), 2.18 - 1.72(m, 2H), 1.68 - 1.36(m, 2H), 1.34 - 0.92(m, 6H).

[0635] 일반 절차 B



[0636]

[0637] 단계 1

[0638] 적절한 아민(예: 3-브로모아닐린)(1.0 당량) 및 디시아나디아미드(1.0 당량)의 혼합물에 3M HCl(0.33 mL/mmol)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압하에 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켰다. 미정제를 디에틸 에테르로 세척하거나 EtOAc로 분쇄하고, 건조시켜 원하는 비구아나이드 생성물(예: 3-브로모페닐비구아나이드 하이드로클로라이드)을 수득하였다.

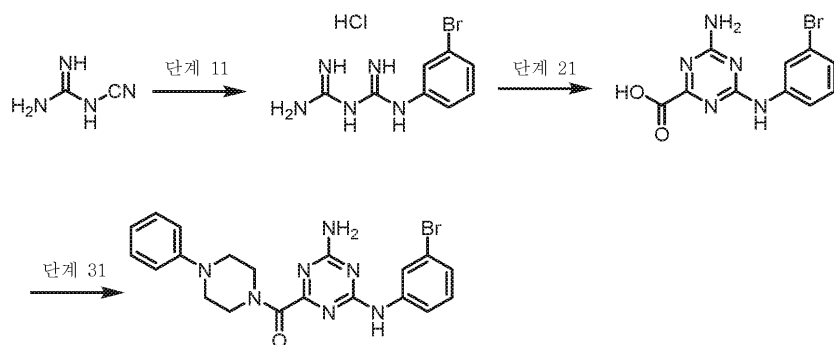
[0639] 단계 2

[0640] 메탄올(5.12 mL/mmol) 중의 적절한 비구아나이드 화합물(예: 3-브로모페닐비구아나이드 하이드로클로라이드)(1.0 당량) 및 디에틸 옥살레이트(3.0 당량)의 교반된 용액에 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드 25%(1.0-5 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 환류하에 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 고체를 물에 붓고, 여과하여 백색 고체를 수득하고, 이를 THF:H₂O(1:1, 12 mL/mmol) 중의 LiOH(5 당량)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축 HCl로 산성화시키고, 수득된 현탁액을 여과하여 원하는 카복실산 유도체(예: 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산)를 수득하였다.

[0641] 단계 3

[0642] 일반 절차 A, 단계 1에 따랐다.

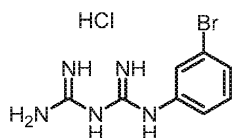
[0643] 실시예 16의 합성을 위한 일반 절차 B1-1



[0644]

[0645] 단계 11: 중간체 27의 제조

[0646] 3-브로모페닐비구아나이드 하이드로클로라이드



[0647]

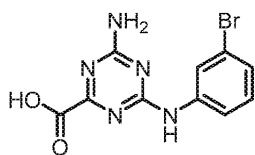
[0648] 3-브로모아닐린(2.0 g, 11.63 mmol, 1.0 당량) 및 디시아나미드(0.978 g, 11.63 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 3M HCl(3.84 mL)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압하에 완전히 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켰다. 미정제 생성물을 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0649] 수율: (1.79 g, 53%).

[0650] ES-MS [M+H]⁺: 255.9, Rt = 7.149분(방법-A1).

[0651] 단계 21: 중간체 28의 제조

[0652] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산



[0653]

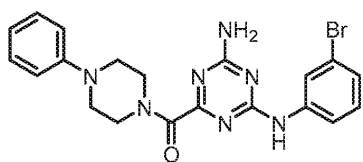
[0654] MeOH(6 mL) 중의 3-브로모페닐비구아나이드 하이드로클로라이드(0.30 g, 1.17 mmol, 1.0 당량) 및 디에틸 옥살레이트(0.48 mL, 3.51 mmol, 3.0 당량)의 교반된 용액에 MeOH 중의 NaOMe 25%(0.32 mL, 1.17 mmol, 1.0 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 환류하에 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 고체를 물에 붓고, 여과하여 백색 고체를 수득하고, 이를 THF:H₂O(1:1, 14 mL) 중의 LiOH(0.127 g, 5.3 mmol, 5 당량)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축 HCl로 산성화시키고, 수득된 현탁액을 여과하여 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산을 백색 고체로서 수득하였다.

[0655] 수율: (0.298 g, 2 단계에 걸쳐 82%).

[0656] ES-MS [M+H]⁺: 311.9, Rt = 0.648분(방법-A1).

[0657] 단계 31: 실시예 16의 제조

[0658] (4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄은



[0659]

[0660] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산을 사용하여 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

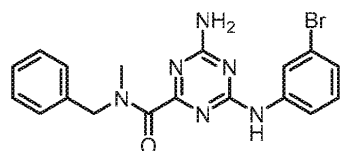
[0661] 수율: (0.040 g, 18%).

[0662] ES-MS $[M+H]^+$: 455.9, R_t = 18.585분(방법-B1).

[0663] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96(brs, 1H), 8.02(t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.72(m, 1H), 7.53 - 7.45(m, 2H), 7.31 - 7.20(m, 3H), 7.20 - 7.12(m, 1H), 6.96(d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.82(t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.65(m, 2H), 3.47(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.13(t, J = 5.1 Hz, 2H).

[0664] 실시예 17

[0665] 4-아미노-N-벤질-6-((3-브로모페닐)아미노)-N-메틸-1,3,5-트리아진-2-카복사미드



[0666]

[0667] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산 및 N-메틸-N-페닐메탄아민을 사용하여 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 상기 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

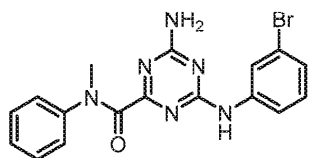
[0668] 수율: (0.068 g, 34% 수율).

[0669] ES-MS $[M+H]^+$: 414.9, R_t = 18.216분(방법-B1).

[0670] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 - 9.85(m, 1H), 8.00(dt, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.70(m, 1H), 7.55 - 7.40(m, 2H), 7.42 - 7.34(m, 3H), 7.31(dq, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.24(td, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.17(ddt, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.52(d, J = 68.5 Hz, 2H), 2.80(d, J = 24.2 Hz, 3H).

[0671] 실시예 18

[0672] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐-1,3,5-트리아진-2-카복사미드



[0673]

[0674] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산 및 N-메틸아닐린을 사용하여 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

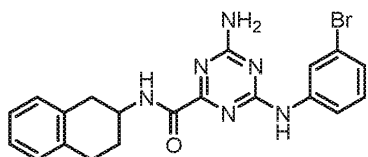
[0675] 수율: (0.029 g, 29%).

[0676] ES-MS $[M+H]^+$: 398.9, R_t = 17.847분(방법-B1).

[0677] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 - 6.89(m, 12H), 3.32(s, 3H).

[0678] 실시예 19

[0679] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1,3,5-트리아진-2-카복사미드



[0680]

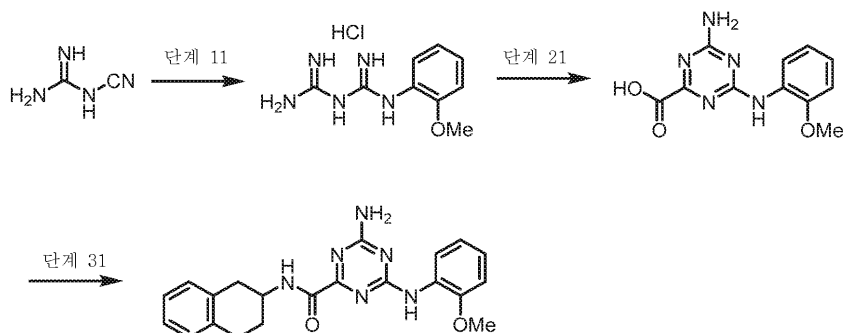
[0681] 4-아미노-6-((3-브로모페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민을 사용하여 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

[0682] 수율: (0.008 g, 3%).

[0683] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.9, R_t = 19.904분(방법-B1).

[0684] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04(brs, 1H), 8.31(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06(t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.43(m, 2H), 7.41 - 7.13(m, 2H), 7.12 - 7.05(m, 4H), 4.30 - 3.99(m, 1H), 3.03(dd, J = 16.5, 4.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.71(m, 3H), 2.08 - 1.93(m, 1H), 1.78(ddt, J = 12.4, 10.3, 8.0 Hz, 1H).

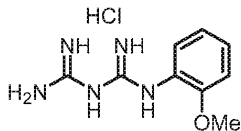
[0685] 실시예 20의 합성을 위한 일반 절차 B1-2



[0686]

[0687] 단계 11: 중간체 29의 제조

[0688] 2-메톡시페닐비구아나이드 하이드로클로라이드



[0689]

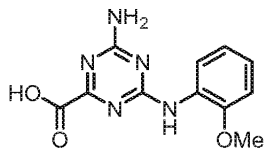
[0690] *o*-아니시딘(1.0 g, 8.13 mmol, 1.0 당량) 및 디시아나디아미드(0.700 g, 8.29 mmol, 0.7 당량)의 혼합물에 3M HCl(2.84 mL)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압하에 완전히 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켰다. 미정제 물질을 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 원하는 생성물을 핑크색 고체로서 수득하였다.

[0691] 수율: (1.96 g, 99%).

[0692] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.1, R_t = 7.037분(방법-A1).

[0693] 단계 21: 중간체 30의 제조

[0694] 4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산



[0695]

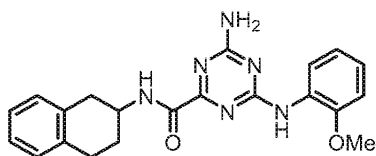
[0696] MeOH(18 mL) 중의 2-메톡시페닐비구아나이드 하이드로클로라이드(0.83 g, 3.4 mmol, 1.0 당량) 및 디에틸 옥살레이트(1.46 mL, 10.8 mmol, 3.0 당량)의 교반된 용액에 MeOH 중의 NaOMe 25%(0.96 mL, 16.8 mmol, 5.0 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 환류하에 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 고체를 물에 붓고, 여과하여 백색 고체를 수득하고, 이를 THF:H₂O(1:1, 30 mL) 중의 LiOH(0.290 g, 12.1 mmol, 5.0 당량)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축 HCl로 산성화시키고, 수득된 현탁액을 여과하여 4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산을 황색 고체로서 수득하였다.

[0697] 수율: (0.517 g, 2 단계에 걸쳐 58%).

[0698] ES-MS [M+H]⁺: 261.0, Rt = 0.567분(방법-A1).

[0699] 단계 31: 실시예 20의 제조

[0700] 4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1,3,5-트리아진-2-카복사미드



[0701]

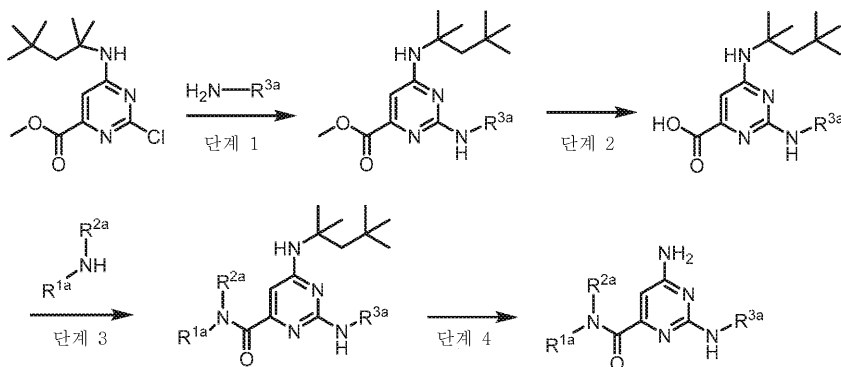
[0702] 4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-카복실산 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민을 사용하여 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 분말로서 단리하였다.

[0703] 수율: (0.028 g, 14%).

[0704] ES-MS [M+H]⁺: 391.0, Rt = 19.011분(방법-B1).

[0705] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 - 8.35(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.01(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.346 - 7.29(m, 2H), 7.23 - 6.99(m, 6H), 6.92(td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.02(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.00(dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.68(m, 3H), 1.99(td, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.64(m, 1H).

[0706] 일반 절차 C



[0707]

[0708] 단계 1

[0709] 1-부탄올(6 mL/mmol) 중의 적절한 아릴 클로라이드(중간체 1)(예: 메틸 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-

일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트)(1.0 당량)의 교반된 용액에 실온에서 적절한 아민(예: p-톨루이딘)(1.2 당량), 촉매 황산(2 방울)을 가하고, 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NaHCO₃으로 천천히 염기성화시키고, 유기 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 용리액으로서 DCM 중의 1% - 3% 메탄올을 사용하는 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬)로 정제하여 원하는 아민 화합물(예: 메틸 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트)을 수득하였다.

단계 2

수산화나트륨(2 당량)을 MeOH:물(10:1 mL) 중의 적절한 카복실릭 에스테르(예: 메틸 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트)(1 당량)의 교반된 용액에 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물로 희석하고, 2N HCl으로 0℃에서 산성화시켰다. 생성물을 침전시키고, 이를 여과하고, 진공하에 건조시켜 미정제 카복실산 생성물(예: 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산)을 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

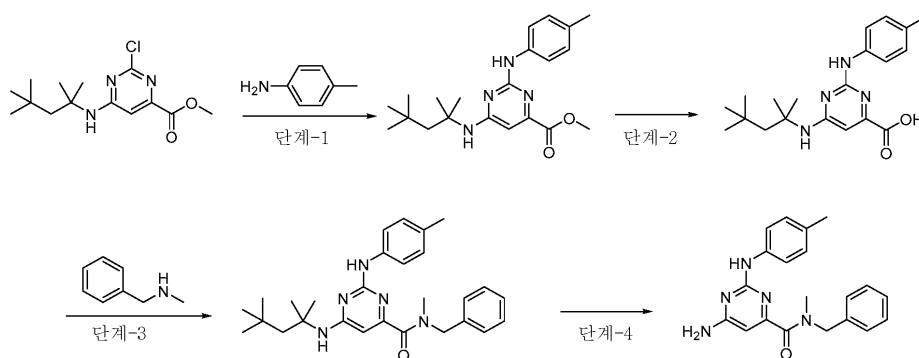
단계 3

EtOAc 중의 50% 프로필포스포닉 무수물(T3P)(2 당량) 용액을 DCM(3 mL/mmol) 중의 적절한 카복실산(예: 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산)(0.25 g, 0.70 mmol, 1 당량), 적절한 아민(예: N-메틸-1-페닐메탄아민(2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민)(5 당량)의 현탁액에 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 유기 생성물을 DCM(3×25 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리액으로서 DCM 중의 2-4% MeOH)로 정제하여 원하는 아미드 화합물(예: N-벤질-N-메틸-2-(p-톨릴아미노)-6-(2,4,4-트리메틸펜탄-2-일아미노)피리미딘-4-카복사미드)을 수득하였다.

단계 4

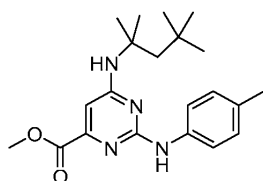
일반 절차 A, 단계 3에 따랐다.

실시예 21의 합성을 위한 일반 절차 C1



단계-1: 중간체 31의 제조

메틸 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일아미노)피리미딘-4-카복실레이트



1-부탄올(10 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트(0.5 g,

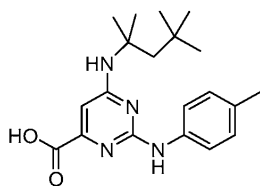
1.66 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 실온에서 p-톨루이딘(0.21 g, 2.0 mmol, 1.2 당량), 촉매 H₂SO₄(2 방울)을 가하고, 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NaHCO₃으로 천천히 염기성화시키고, 유기 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 용리액으로서 DCM 중의 1% - 3% MeOH를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬)로 정제하여 메틸 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다(LCMS에서 나타난 질량은 BuOH와의 트랜스 에스테르화였다).

[0722] 수율: (0.35 g, 56%).

[0723] ES-MS [M+H]⁺: 413.32; Rt = 2.40분(방법-C1).

[0724] 단계-2: 중간체 32의 제조

[0725] 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산



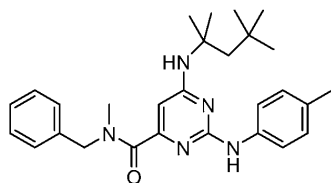
[0726] 수산화나트륨(0.076 g, 1.89 mmol, 2 당량)을 MeOH:물(10:1 mL) 중의 메틸 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트(0.35 g, 0.94 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물(8mL)로 희석하고, 2N HCl로 0℃에서 산성화시켰다. 생성물을 침전시키고, 이를 여과하고, 진공하에 건조시켜 미정제 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산을 수득하였다. 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0728] 수율: (0.25 g, 미정제).

[0729] ES-MS [M+H]⁺: 357.18; Rt = 2.07분(방법-C1).

[0730] 단계-3: 중간체 33의 제조

[0731] N-벤질-N-메틸-2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0732] EtOAc 중의 50% 프로필포스포닉 무수물(T3P)(0.89 mL, 1.40 mmol, 2 당량) 용액을 DCM(10 mL) 중의 2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산(0.25 g, 0.70 mmol, 1 당량), N-메틸-1-페닐메탄아민(0.17 g, 1.40 mmol, 2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.45 g, 3.51 mmol, 5 당량)의 현탁액에 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 수성 NaHCO₃ 용액으로 퀀칭하고, 유기 생성물을 DCM(3×25mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; 용리액으로서 DCM 중의 2-4% MeOH)로 정제하여 N-벤질-N-메틸-2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드 0.21 g을 회백색 고체로서 수득하였다.

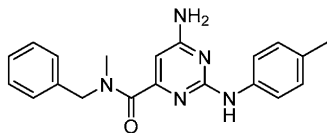
[0734] 수율: (0.21g, 2 단계에 걸쳐 48%).

[0735] ES-MS [M+H]⁺: 460.82; Rt = 2.32분(방법-C1).

[0736] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.91-8.87(d, J =14.8 Hz, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.36-7.26(m, 5H), 7.02-7.00(m, 2H), 6.88(s, 1H), 6.02-6.00(d, J =8.4 Hz, 1H), 4.61-4.58(m, 2H), 2.87(s, 2H), 2.79(s, 1H), 2.22(s, 3H), 1.90-1.99(m, 2H), 1.43-1.41(m, 6H), 0.93-0.90(m, 9H).

[0737] **단계-4: 실시예 21의 제조**

[0738] 6-아미노-N-벤질-N-메틸-2-(p-톨릴아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0739]

[0740] DCM(10 mL) 중의 중간체 32(0.21 g, 0.45 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 실온에서 TFA(5 mL)를 가하고, 60 °C로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 완전히 증발시켜 잔여물을 수득하고, 이를 포화 NaHCO_3 으로 염기성화시키고, 유기 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 용리액으로서 DCM 중의 2% - 5% MeOH를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬)로 정제하여 6-아미노-N-벤질-N-메틸-2-(p-톨릴아미노)피리미딘-4-카복사미드를 담갈색 고무질 액체로서 수득하였다.

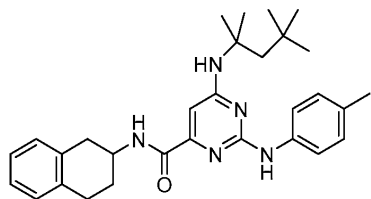
[0741] 수율: (78 mg, 49%).

[0742] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.22; Rt = 1.87분(방법-C1).

[0743] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.01-8.96(d, J =16.4 Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 7.38-7.25(m, 5H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.77(s, br, 2H), 5.96-5.94(d, J =8 Hz, 1H), 4.62-4.57(m, 2H), 2.88-2.80(m, 3H), 2.22(s, 3H).

[0744] **중간체 34**

[0745] N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-2-(p-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0746]

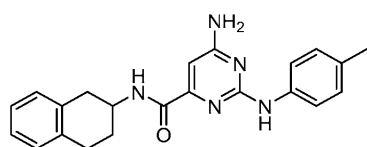
[0747] 중간체 33의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

[0748] 수율: (완전한 전환, 정제 없이 계속됨).

[0749] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 486(원료).

[0750] **실시예 22**

[0751] 6-아미노-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-2-(p-톨릴아미노)피리미딘-4-카복사미드



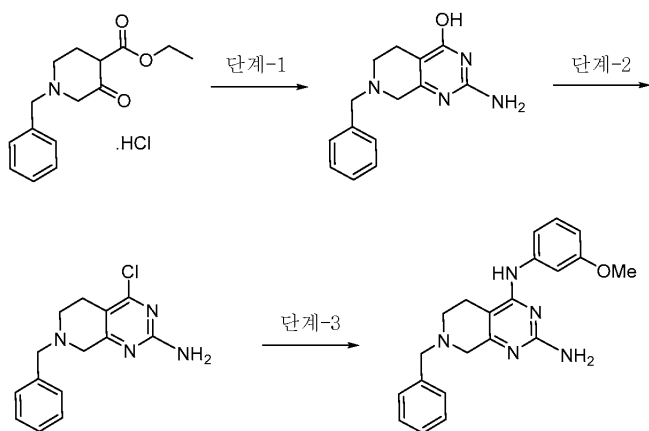
[0752]

[0753] 실시예 21의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

[0754] 수율: (14 mg, 21%).

[0755] ES-MS $[M+H]^+$: 374; Rt = 3.10분(방법-C1).

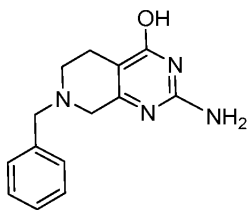
[0756] 실시예 23의 합성을 위한 일반 절차 A2



[0757]

[0758] 단계-1: 중간체 35의 제조

[0759] 2-아미노-7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0760]

[0761] 밀봉된 튜브에서, NaOMe(MeOH 중의 30%; 6.06 mL, 33.6 mmol, 5.0 당량)를 EtOH(30 mL) 중의 에틸 1-벤질-3-옥소피페리딘-4-카복실레이트(HCl 염)(2.0 g, 6.73 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 가하고, 10분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 구아니딘 하이드로클로라이드(0.96 g, 10.1 mmol, 1.5 당량)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 교반 조건하에 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 물로 희석하고, 희석 HCl로 pH ~6으로 조절하여 중간체 1을 순수한 고체로서 수득하고, 이를 여과하고, 감압하에 건조시켰다.

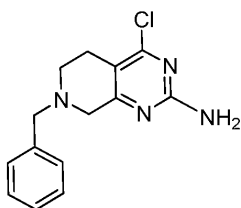
[0762] 수율: (1.2 g, 61%).

[0763] ES-MS $[M+H]^+$: 257.09, Rt = 0.59분(방법-A2).

[0764] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11(br s, 1H), 7.35-7.23(m, 5H), 6.36(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.06(s, 2H), 2.56-2.53(t, J = 12 Hz, 2H), 2.25(m, 2H).

[0765] 단계-2: 중간체 36의 제조

[0766] 7-벤질-4-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민



[0767]

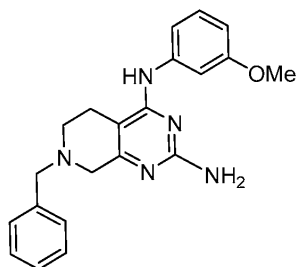
[0768] N,N-디메틸아닐린(0.01 mL, 촉매)을 POCl₃(3 mL) 중의 화합물 중간체 1(0.3 g, 1.1 mmol, 1.0eq)의 용액에 실온

에서 가하고, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켜 미정제 물질을 수득하였다. 미정제 물질을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0769] 수율: (0.3 g, 미정제).

[0770] **단계-3: 실시예 23의 제조**

[0771] 7-벤질-N4-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민



[0772]

[0773] m-아니시딘(0.27 g, 2.2 mmol, 2.0 당량)을 1,4-디옥산(5 mL) 중의 중간체 35(0.3 g, 1.0 mmol, 1.0 당량)의 용액에 실온에서 가하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 최소량의 수성 NaHCO₃ 용액으로 킨칭하고, 유기 생성물을 EtOAc(2×10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 역상 Prep HPLC로 정제하여 순수한 화합물 7-벤질-N4-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민을 수득하였다.

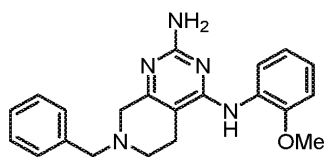
[0774] 수율: (0.03 g, 7.6%).

[0775] ES-MS [M+H]⁺: 362.26, Rt = 1.49분(방법-A2).

[0776] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.87(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.37-7.27(m, 6H), 7.16-7.12(t, J = 16 Hz, 1H), 6.54-6.52(d, J = 8 Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.20(s, 2H), 2.71-2.68(t, J = 12 Hz, 2H), 2.50(m, 2H).

[0777] **실시예 24**

[0778] 7-벤질-N4-(2-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민



[0779]

[0780] 1-부탄올(3 mL) 중의 7-벤질-4-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민(중간체 35, 0.200 g, 0.728 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 o-아니시딘(0.179 g, 1.456 mmol, 2.0 당량) 및 황산(촉매, 2 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 킨칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/CH₂Cl₂ 10%)로 정제하여 6-벤질-N2-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디아민을 백색 고체로서 수득하였다.

[0781] 수율: (0.131 g, 50 %).

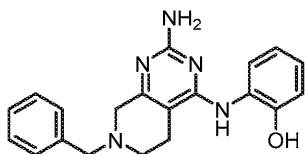
[0782] ES-MS [M+H]⁺: 362.15, Rt = 17.26분(방법-C2).

[0783] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.28(m, 4H), 7.32 - 7.24(m, 1H), 7.11(brs, 1H), 7.08 - 6.88(m, 2H), 6.95 - 6.63(m, 1H), 5.98(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.71(s, 2H), 3.31(s,

2H), 2.68(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.53(t, $J = 5.4$ Hz, 2H).

실시예 25

2-((2-아미노-7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)페놀



단계-3에서 α -아니시딘 대신에 2-아미노페놀을 사용하여 실시예 24의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담황색 고체로서 단리하였다.

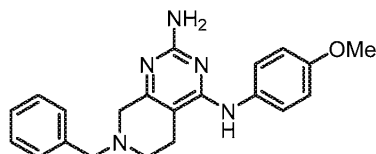
수율: (0.102 g, 41% 수율).

ES-MS $[M+H]^+$: 348.1, $R_t = 15.236$ 분(방법-C2).

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96(s, 1H), 7.81(dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 - 7.31(m, 5H), 7.31 - 7.23(m, 1H), 6.92(ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.85(dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.78(ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.39(s, 2H), 2.67(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.53(t, $J = 5.1$ Hz, 2H).

실시예 26

7-벤질-N4-(4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민



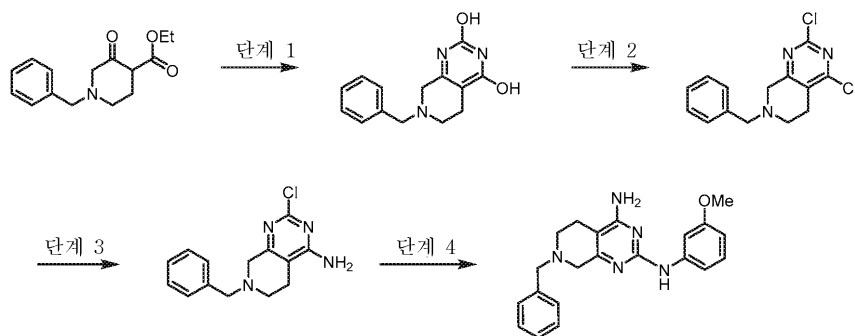
단계-3에서 α -아니시딘 대신에 4-메톡시아닐린을 사용하여 실시예 24의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 담황색 고체를 단리하였다.

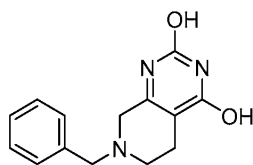
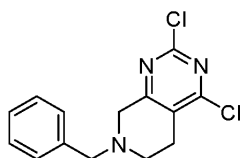
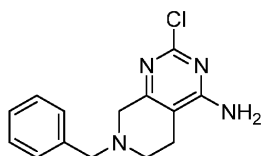
수율: (0.056 g, 22% 수율).

ES-MS $[M+H]^+$: 362.1, $R_t = 15.734$ 분(방법-C2).

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11(brs, 1H), 7.48(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 - 7.31(m, 4H), 7.32 - 7.13(m, 1H), 6.86(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.12(s, 2H), 3.76 - 3.79(m, 5H), 3.41(s, 2H), 2.66(t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.53(t, $J = 5.5$ Hz, 2H).

실시예 27의 합성을 위한 일반 절차 B2



[0800] 단계 1: 중간체 37의 제조**[0801]** 7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-2,4-디올**[0802]****[0803]** MeOH 중의 NaOMe 25%(1.92 mL, 8.4 mmol, 5.0 당량)를 EtOH(10 mL) 중의 에틸 1-벤질-3-옥소피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(500 mg, 1.68 mmol, 1.0 당량) 및 우레아(0.50 g, 8.4 mmol, 5.0 당량)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 4시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 50%)은 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 건조할 정도로 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 10-20%)로 정제하여 7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-2,4-디올을 백색 고체로서 수득하였다.**[0804]** 수율: (0.604 g, > 이론적 수율).**[0805]** ES-MS $[M+H]^+$: 258.1, R_t = 8.32분(방법-B2).**[0806]** ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 10.96(s, 1H), 10.64(s, 1H), 7.41 - 7.21(m, 5H), 3.20 - 3.09(m, 4H), 2.60(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.21(t, J = 5.7 Hz, 2H).**[0807] 단계 2: 중간체 38의 제조****[0808]** 7-벤질-2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘**[0809]****[0810]** 7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-2,4-디올(4.3 g, 16.79 mmol, 1.0 당량)을 포스포릴 클로라이드(15 mL, 1 mL/mmol)에 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 교반 조건하에 21시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압하에 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켰다. 미정제 물질을 10% MeOH/DCM 중에 재용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 에 흡수시키고, DCM(5×) 및 2-메틸-THF(3×) 및 DCM/MeOH 5%(2×)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hex 10-30-40-50%)로 정제하여 담황색 고체로서 7-벤질-2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘을 수득하였다.**[0811]** 수율: (2.6 g, 53% 수율).**[0812]** ES-MS $[M+H]^+$: 296.1, 294.1, R_t = 11.14분(방법-B2).**[0813] 단계 3: 중간체 39의 제조****[0814]** 7-벤질-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**[0815]****[0816]** NH_3 (MeOH 중의 7 N, 0.540 mL, 3.785 mmol, 5.0 당량)을 THF(8 mL) 중의 7-벤질-2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘(0.222 g, 0.757 mmol, 1.0 당량)의 현탁액에 가하였다. 수득된 황색 현탁액을

60℃로 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 10%)은 반응이 없음을 보여주었다. 더 NH₃(MeOH 중의 7 N, 20 당량)을 반응 혼합물에 가하고, 이를 60℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 10%)은 반응이 없음을 보여주었다. 더 많은 NH₃(MeOH 중의 7 N, 100 당량)을 반응 혼합물에 가하고, 이를 환류하에 5시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 10%)은 2개의 새로운 스팟의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 건조할 정도로 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 2-5%)로 정제하여 7-벤질-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-아민을 베이지색 고체로서 수득하였다.

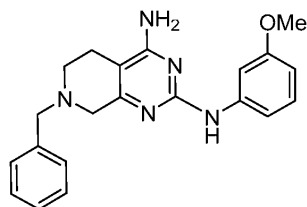
[0817] 수율: (0.074 g, 27% 수율).

[0818] ES-MS [M+H]⁺: 275.0, 277.1, Rt = 9.27분(방법-B2).

[0819] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 7.40 - 7.24(m, 5H), 3.62(s, 2H), 3.27(s, 2H), 2.66(d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33(s, 2H).

[0820] 단계 4: 실시예 27의 제조

[0821] 7-벤질-N²-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민



[0822]

[0823] 1-부탄올(3 mL) 중의 7-벤질-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.070 g, 0.255 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 *m*-아니시딘(0.063 g, 0.510 mmol, 2.0 당량) 및 황산(촉매, 2 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 쉐킷시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM 3-5%)로 정제하였다. 수득된 생성물을 혼합물 EtOAc/Hex 1:1로 슬러리화하여 7-벤질-N²-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민을 백색 고체로서 수득하였다.

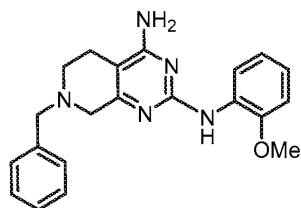
[0824] 수율: (0.026 g, 30% 수율).

[0825] ES-MS [M+H]⁺: 362.1, Rt = 19.24분(방법-C2).

[0826] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.70(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41 - 7.32(m, 4H), 7.26(d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.06(t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.39(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.64(s, 2H), 3.27(s, 2H), 2.68(s, 2H), 2.36(s, 2H).

[0827] 실시예 28

[0828] 7-벤질-N²-(2-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민



[0829]

[0830] *o*-아니시딘을 사용하여 실시예 27의 제조에 기재된 절차에 따라 중간체 36으로부터 표제 화합물을 합성하고, 담갈색 고체로서 단리하였다.

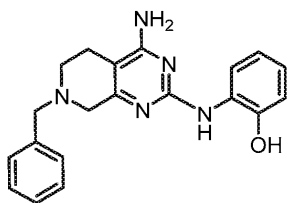
[0831] 수율: (0.072 g, 47% 수율).

[0832] ES-MS $[M+H]^+$: 362.1, R_t = 19.32분(방법-C2).

[0833] ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 - 7.34(m, 1H), 6.82 - 6.40(m, 6H), 6.23 - 5.91(m, 3H), 5.69(brs, 2H), 3.00(s, 3H), 2.80(s, 2H), 2.41(s, 2H), 1.84(t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.48(m, 2H).

[0834] 실시예 29

[0835] 2-((4-아미노-7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)아미노)페놀



[0836]

[0837] 2-아미노페놀을 사용하여 실시예 27의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 중간체 36으로부터 표제 화합물을 합성하고, 백색 고체로서 단리하였다.

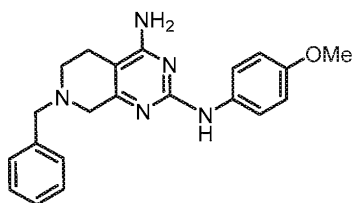
[0838] 수율: (0.029 g, 31% 수율).

[0839] ES-MS $[M+H]^+$: 348.0, R_t = 18.068분(방법-C2).

[0840] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74(brs, 1H), 7.88(s, 1H), 7.81 - 7.60(m, 1H), 7.38 - 7.31(m, 4H), 7.31 - 7.23(m, 1H), 6.89 - 6.67(m, 3H), 6.63(brs, 2H), 3.64(s, 2H), 3.23(s, 2H), 2.68(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.38 - 2.30(m, 2H).

[0841] 실시예 30

[0842] 7-벤질-N2-(4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2,4-디아민



[0843]

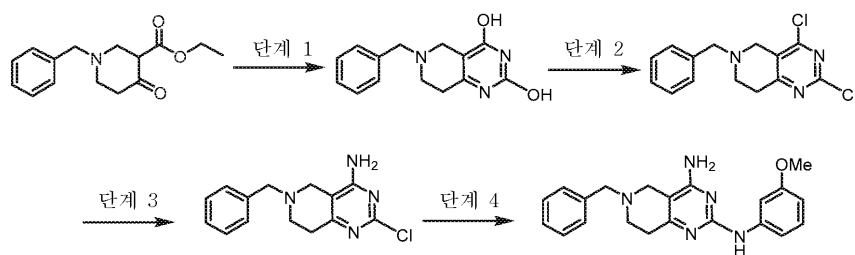
[0844] 단계 4에서 *m*-아니시딘 대신에 4-메톡시아닐린을 사용하여 실시예 27의 제조에 대하여 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 합성하고, 백색 고체로서 단리하였다.

[0845] 수율: (0.032 g, 12% 수율).

[0846] ES-MS $[M+H]^+$: 362.11, R_t = 16.790분(방법-C2).

[0847] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47(s, 1H), 7.61(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.23(m, 4H), 7.30 - 7.10(m, 1H), 6.77(d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.29(brs, 2H), 3.68(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.22(s, 2H), 2.67(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34(t, J = 6.1 Hz, 2H).

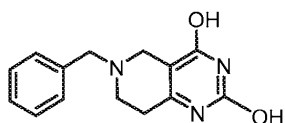
[0848] 실시예 31의 합성을 위한 일반 절차 C2



[0849]

[0850] 단계 1: 중간체 40의 제조

[0851] 6-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올



[0852]

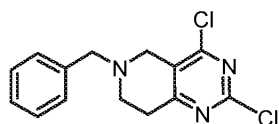
[0853] MeOH 중의 NaOMe 25%(0.440 mL, 1.91 mmol, 5.0 당량)를 EtOH(3 mL) 중의 에틸 1-벤질-4-옥소피페리딘-3-카복실레이트(0.10 g, 0.382 mmol, 1.0 당량) 및 우레아(0.115 g, 1.91 mmol, 5.0 당량) 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 18시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 50%)은 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 건조할 정도로 농축하고, 물을 가하고, 수득된 고체를 여과하고, 건조시켜 6-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올을 담갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0854] 수율: (0.172 g, 미정제).

[0855] ES-MS $[M+H]^+$: 258.19, R_t = 0.42분(방법-B2).

[0856] 단계 2: 중간체 41의 제조

[0857] 6-벤질-2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘



[0858]

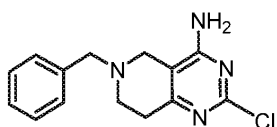
[0859] 6-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디올(0.172 g, 0.67 mmol, 1 당량)을 포스포릴 클로라이드(1 mL/mmol)에 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 교반 조건하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압하에 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켜 6-벤질-2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0860] 수율: (0.097 g, 미정제).

[0861] ES-MS $[M+H]^+$: 296.08, 294.05, R_t = 1.88분(방법-B2).

[0862] 단계 3: 중간체 42의 제조

[0863] 6-벤질-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민



[0864]

[0865] NH_3 (MeOH 중의 7 N, 0.145 mL, 0.996 mmol, 5.0 당량)을 THF(0.7 mL) 중의 6-벤질-2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라

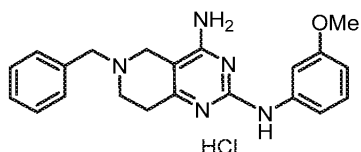
라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘(0.097 g, 0.332 mmol, 1.0 당량)의 현탁액에 가하였다. 수득된 황색 현탁액을 60℃에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반하였다. TLC 분석(EtOAc/Hex 10%)은 부분적 전환을 보여주었다. 추가의 NH₃(MeOH 중의 7 N, 20 당량)을 반응 혼합물에 가하고, 이를 60℃에서 3일 동안 교반하였다. LC-MS 분석(방법-B)은 원하는 생성물의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 건조할 정도로 농축하여 6-벤질-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민을 베이지색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0866] 수율: (0.092 g, 미정제).

[0867] ES-MS [M+H]⁺: 277.14, 275.09, Rt = 0.92분(방법-B2).

[0868] 단계 4: 실시예 31의 제조

[0869] 6-벤질-N2-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드



[0870]

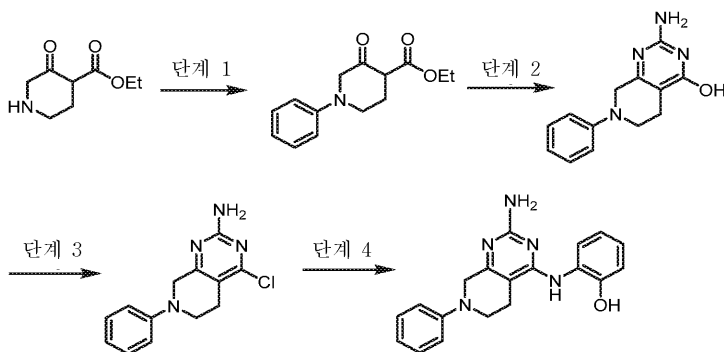
[0871] 1-부탄올(3 mL) 중의 6-벤질-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(0.092 g, 0.332 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 *m*-아니시딘(0.082 g, 0.664 mmol, 2.0 당량) 및 황산(촉매, 2 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 6-벤질-N2-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디아민을 백색 고체로서 수득하고, 이를 HCl(iPrOH 중의 6 N)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득된 고체를 여과하고, DIPE로 분쇄하여 6-벤질-N2-(3-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드를 담갈색 분말로서 수득하였다.

[0872] 수율: (0.032 g, 27 %).

[0873] ES-MS [M+H]⁺: 362.17, Rt = 17.08분(방법-C2).

[0874] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05(brs, 1H), 10.15(s, 1H), 8.35(brs, 1H), 7.76 - 7.61(m, 2H), 7.48(p, *J* = 3.9 Hz, 3H), 7.37 - 7.17(m, 2H), 7.10(dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.72(dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.05 - 3.81(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.69 - 3.38(m, 4H), 3.28 - 3.23 - 2.88(m, 1H).

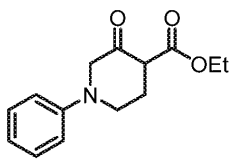
[0875] 실시예 32의 합성을 위한 일반 절차 D2



[0876]

[0877] 단계 1: 중간체 43의 제조

[0878] 에틸 3-옥소-1-페닐피페리딘-4-카복실레이트



[0879]

[0880] BINAP(0.239 g, 0.38 mmol, 4 몰%) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.176 g, 0.19 mmol, 2 몰%)을 톨루엔(20 mL) 중의 에틸 3-옥소피페리딘-4-카복실레이트(1.64 g, 9.58 mmol, 1.0 당량), 브로모벤젠(1.1 mL, 10.54 mmol, 1.1 당량) 및 NaOtBu (2.76 g, 28.74 mmol, 3.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 환류하에 90분 동안 교반하였다. TLC 분석($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5%)은 완전한 전환을 보여주었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hex 10-20%)로 정제하여 에틸 3-옥소-1-페닐피페리딘-4-카복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다.

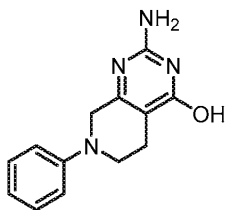
[0881] 수율: (1.6 g, 63 %).

[0882] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 247.7, R_t = 11.39분(방법-B2).

[0883] ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 12.44(s, 1H), 7.68(t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.22(m, 3H), 4.65(qd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 4.23(s, 2H), 3.77(d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85(ddd, J = 7.7, 3.9, 1.9 Hz, 2H), 1.72(td, J = 7.1, 1.9 Hz, 3H).

[0884] 단계 2: 중간체 44의 제조

[0885] 2-아미노-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0886]

[0887] NaOMe (MeOH 중의 25%, 3.7 mL, 16.2 mmol, 5.0 당량)를 EtOH (20 mL) 중의 에틸 3-옥소-1-페닐피페리딘-4-카복실레이트(0.8 g, 3.24 mmol, 1.0 당량) 및 구아니딘 하이드로클로라이드(0.464 g, 4.86 mmol, 1.5 당량)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 질소 환류하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 실리카 겔에 흡수시켰다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 10%)로 정제하여 2-아미노-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-올을 백색 고체로서 수득하였다.

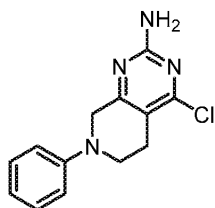
[0888] 수율: (0.678 g, 83 %).

[0889] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.0(방법-B2).

[0890] ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96(brs, 1H), 6.36(q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.16 - 6.06(m, 2H), 5.95 - 5.85(m, 1H), 5.56 - 5.43(m, 2H), 3.06 - 2.97(m, 2H), 2.60 - 2.52(m, 2H), 1.70 - 1.61(m, 2H), 1.58 - 1.48(m, 2H).

[0891] 단계 3: 중간체 45의 제조

[0892] 4-클로로-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민



[0893]

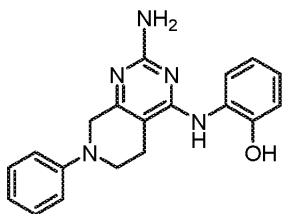
[0894] 2-아미노-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-올(0.68 g, 2.81 mmol, 1.0 당량)을 포스포릴 클로라이드(1 mL/mmol)에 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 교반 조건하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압하에 증발시키고, 톨루엔으로 2회 공증류시켰다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(MeOH/CH₂Cl₂ 10%)로 정제하여 4-클로로-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0895] 수율: (0.72 g, 순수하지 않음).

[0896] ES-MS [M+H]⁺: 질량이 검출되지 않음(방법-B2).

[0897] 단계 4: 실시예 32의 제조

[0898] 2-((2-아미노-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)페놀



[0899]

[0900] 1-부탄올(20 mL) 중의 4-클로로-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민(0.720 g, 2.77 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 2-아미노페놀(0.302 g, 2.77 mmol, 1.0 당량) 및 황산(촉매, 2 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 10-50%)로 정제하여 2-((2-아미노-7-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)페놀을 베이지색 고체를 수득하였다.

[0901] 수율: (0.023 g, 2.5%).

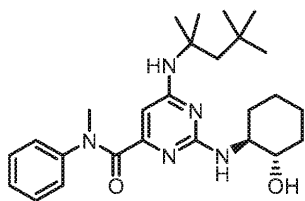
[0902] ES-MS [M+H]⁺: 334.2, Rt = 17.309분(방법-C2).

[0903] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07(brs, 1H), 8.01(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.24(t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.01(d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 - 6.85(m, 2H), 6.78(q, J = 6.8 Hz, 2H), 6.14(s, 2H), 4.02(s, 2H), 3.73 - 3.55(m, 2H), 2.62 - 2.53(s, 2H).

[0904] 실시예 33-141의 화학식 (IA)의 화합물의 제조

[0905] 중간체 46

[0906] 2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[0907]

[0908]

DMF(1.5 mL) 중의 2-클로로-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드(중간체 10)(0.160 g, 0.43 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 (1S,2S)-2-아미노사이클로헥산-1-올(0.150 g, 1.30 mmol, 3.0 당량) 및 황산(촉매, 1 방울)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 2-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-N-메틸-N-페닐-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0909]

수율: (0.020 g, 10%).

[0910]

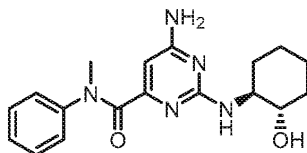
ES-MS $[M+H]^+$: 454.2, R_t = 7.305분(방법-A1)

[0911]

실시예 33

[0912]

6-아미노-2-(((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-N-메틸-N-페닐피리미딘-4-카복사미드



[0913]

[0914]

일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 단리하였다.

[0915]

수율: (0.023 g, 38%).

[0916]

ES-MS $[M+H]^+$: 342.1, R_t = 15.226분(방법-B1).

[0917]

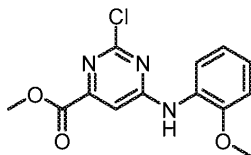
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29(m, 2H), 7.25 - 7.10(m, 3H), 6.46(brs, 2H), 6.03(s, 1H), 5.72(s, 1H), 4.60(s, 1H), 3.31(d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.19(s, 2H), 1.82(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.14(m, 4H).

[0918]

중간체 47

[0919]

메틸 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복실레이트



[0920]

[0921]

메탄올(50 mL) 중의 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카복실레이트(5.0 g, 24.14 mmol, 1.0 당량), 2-메톡시아닐린(2.73 mL, 24.14 mmol, 1.0 당량)의 교반된 혼합물에 탄산나트륨(2.81 g, 26.55 mmol, 1.1 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조한 상태로 증발시키고, 수득된 잔여물을 물과 EtOAc로 분할하였다. 수성 층을 EtOAc(×2)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 메틸 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복실레이트 백색 고체로서 수득하였다.

[0922]

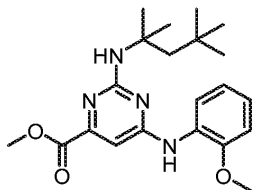
수율: (5.26 g, 74%).

[0923]

ES-MS $[M+H]^+$: 294.1, R_t = 6.09분(방법-A1)

[0924] **중간체 48**

[0925] 메틸 6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트



[0926]

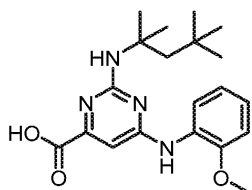
[0927] DMF(4 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복실레이트(0.40 g, 1.34 mmol, 1.0 당량), tert-옥틸아민(1.1 mL, 6.72 mmol, 5.0 당량)의 교반된 혼합물에 DIPEA(1.2 mL, 6.72 mmol, 5.0 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(×3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 메틸 6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트를 무색 왁스로서 수득하였다.

[0928] 수율: (0.094 g, 20% 수율).

[0929] ES-MS [M+H]⁺: 387.2, Rt = 7.57분(방법-A1)

[0930] **중간체 49**

[0931] 6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산



[0932]

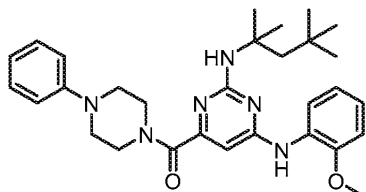
[0933] THF:H₂O(1:1, 3 mL) 중의 메틸 6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실레이트(0.094 g, 0.243 mmol, 1.0 당량)의 교반된 혼합물에 수산화리튬(0.051 g, 1.216 mmol, 5.0 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조한 상태로 증발시키고, 농축 HCl의 첨가로 산성화시키고, EtOAc/MeOH(×3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하여 6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산을 담황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0934] 수율: (0.084 g, 93% 수율).

[0935] ES-MS [M+H]⁺: 373.1, Rt = 6.790분(방법-A1).

[0936] **중간체 50**

[0937] (6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0938]

[0939] DMF(1 mL) 중의 6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-카복실산(0.084 g, 0.225 mmol, 1.0 당량), 1-페닐피페라진(0.045 mL, 0.293 mmol, 1.3 당량) 및 HATU(0.102 g, 0.270 mmol, 1.2 당량)의 교반된 용액에 DIPEA(0.059 mL, 0.337 mmol, 1.5 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 14시간

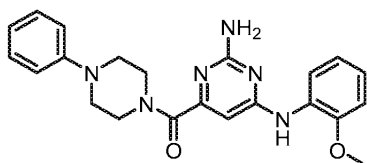
동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 (6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온을 황색 왁스로서 수득하였다.

[0940] 수율: (0.059 g, 51% 수율).

[0941] ES-MS $[M+H]^+$: 517.2 Rt = 7.707분(방법-A1).

[0942] 실시예 34

[0943] (2-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[0945] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 단리하였다. 추가의 정제는 없었다.

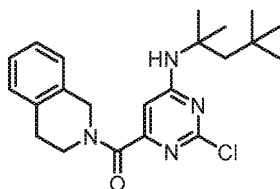
[0946] 수율: (0.033 g, 72% 수율).

[0947] ES-MS $[M-H]^-$: 403.3, Rt = 17.701분(방법-B1).

[0948] ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.02(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.17(m, 2H), 7.17 - 7.05(m, 1H), 7.05 - 6.91(m, 4H), 6.87(td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.19(d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.87 - 3.80(m, 2H), 3.71 - 3.61(m, 2H), 3.28 - 3.21(m, 2H), 3.18(dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H).

[0949] 중간체 51

[0950] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온



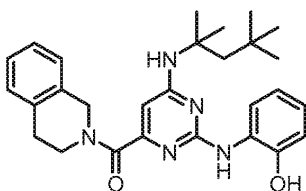
[0952] 일반 절차 A, 단계 1에 따라 합성하였다.

[0953] 수율: (0.163 g, 39%).

[0954] ES-MS $[M+H]^+$: 401.9, Rt = 7.443분(방법-A1).

[0955] 중간체 52

[0956] (3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)메탄온



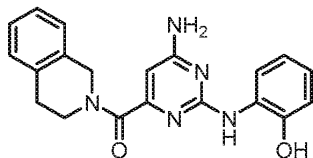
[0958] 일반 절차 A, 단계 2에 따라 합성하였다.

[0959] 수율: (0.090 g, 47%).

[0960] ES-MS $[M+H]^+$: 474.9, R_t = 7.34분(방법-A1).

[0961] **실시예 35**

[0962] (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온



[0963]

[0964] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다.

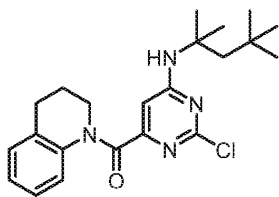
[0965] 수율: (0.013 g, 29%).

[0966] ES-MS $[M+H]^+$: 362.1, R_t = 17.016분(방법-B1).

[0967] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13(d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.28 - 7.56(m, 2H), 7.19(dddt, J = 13.9, 10.8, 7.0, 3.1 Hz, 4H), 6.99(s, 2H), 6.92 - 6.78(m, 2H), 6.78 - 6.62(m, 1H), 5.98(dd, J = 21.5, 4.3 Hz, 1H), 4.69(dd, J = 29.8, 3.9 Hz, 2H), 3.72(dt, J = 60.2, 4.9 Hz, 2H), 2.85(dt, J = 16.3, 5.4 Hz, 2H).

[0968] **중간체 53**

[0969] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온



[0970]

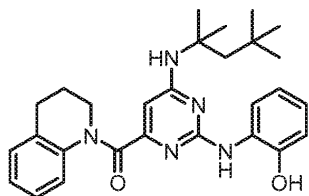
[0971] 일반 절차 A, 단계 1에 따라 합성하였다.

[0972] 수율: (0.168 g, 40%).

[0973] ES-MS $[M+H]^+$: 401.9, R_t = 7.372분(방법-A1).

[0974] **중간체 54**

[0975] (3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)(2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)메탄온



[0976]

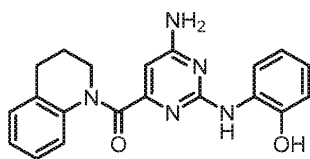
[0977] 일반 절차 A, 단계 2에 따라 합성하였다.

[0978] 수율: (0.052 g, 26%).

[0979] ES-MS $[M+H]^+$: 474.9, R_t = 7.40분(방법-A1).

[0980] **실시예 36**

[0981] (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온



[0982]

[0983] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다.

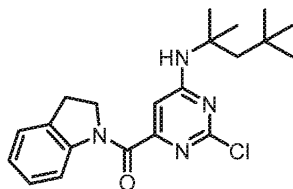
[0984] 수율: (0.010 g, 28%).

[0985] ES-MS $[M+H]^+$: 362.0, R_t = 16.970분(방법-B1).

[0986] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 - 9.84(m, 1H), 7.64(d, J = 58.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.12(m, 1H), 7.07 - 6.86(m, 4H), 6.82 - 6.69(m, 2H), 6.70 - 6.58(m, 1H), 5.99(d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.71(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.83(m, 2H).

[0987] **중간체 55**

[0988] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(인돌린-1-일)메탄온



[0989]

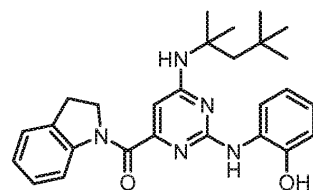
[0990] 일반 절차 A, 단계 1에 따라 합성하였다.

[0991] 수율: (0.188 g, 46%).

[0992] ES-MS $[M+H]^+$: 387.9, R_t = 7.57분(방법-A1).

[0993] **중간체 56**

[0994] (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(인돌린-1-일)메탄온



[0995]

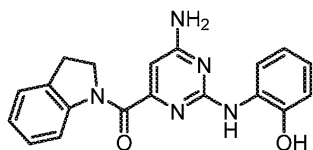
[0996] BINAP(0.030 g, 0.05 mmol, 10 몰%) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.025 g, 0.03 mmol, 6 몰%)을 디옥산(2.8 mL) 중의 (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(인돌린-1-일)메탄온(0.142 g, 0.40 mmol, 1.0 당량), 2-아미노페놀(0.060 g, 0.55 mmol, 1.5 당량) 및 탄산세슘(0.50 g, 1.4 mmol, 3.5 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 10-20%)로 정제하여 (2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(인돌린-1-일)메탄온 백색 고체로서 수득하였다.

[0997] 수율: (0.105 g, 62%).

[0998] ES-MS $[M+H]^+$: 460.9, R_t = 7.214분(방법-A1).

[0999] 실시예 37

[1000] (6-아미노-2-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(인돌린-1-일)메탄온



[1001]

[1002] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)으로 정제하였다.

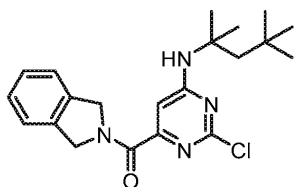
[1003] 수율: (0.012 g, 16%).

[1004] ES-MS $[M+H]^+$: 348.1, R_t = 16.999분(방법-B1).

[1005] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10(s, 1H), 8.09(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.29(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06(d, J = 13.6 Hz, 3H), 6.85 - 6.80(m, 2H), 6.79 - 6.65(m, 1H), 6.14(s, 1H), 4.15(t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.10(t, J = 8.3 Hz, 2H).

[1006] 중간체 57

[1007] (2-클로로-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1008]

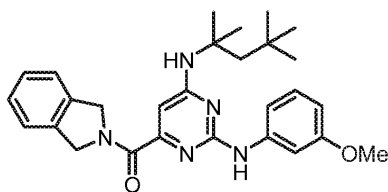
[1009] 일반 절차 A, 단계 1에 따라 합성하였다.

[1010] 수율: (0.535 g, 55%).

[1011] ES-MS $[M+H]^+$: 387.9, R_t = 7.614분(방법-A1).

[1012] 중간체 58

[1013] 이소인돌린-2-일(2-((3-메톡시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)-피리미딘-4-일)메탄온



[1014]

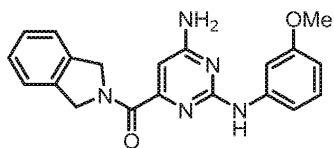
[1015] 일반 절차 A, 단계 2에 따라 합성하였다.

[1016] 수율: (0.078 g, 32%).

[1017] ES-MS $[M+H]^+$: 474.3, R_t = 5.571분(방법-A1).

[1018] 실시예 38

[1019] (6-아미노-2-((3-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1020]

[1021] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다.

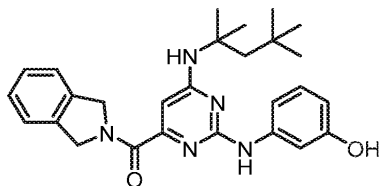
[1022] 수율: (0.034 g, 49%).

[1023] ES-MS $[M+H]^+$: 362.0, R_t = 17.882분(방법-B1).

[1024] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09(s, 1H), 7.51(t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.37(m, 1H), 7.34 - 7.22(m, 4H), 7.12(t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.79(m, 2H), 6.47(ddt, J = 8.2, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 6.20(d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 4.83(s, 2H), 3.70(d, J = 0.5 Hz, 3H).

[1025] **중간체 59**

[1026] (2-((3-하이드록시페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1027]

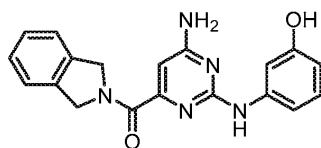
[1028] 일반 절차 A, 단계 2에 따라 합성하였다.

[1029] 수율: (0.094 g, 40%).

[1030] ES-MS $[M+H]^+$: 460.2, R_t = 7.138분(방법-A1).

[1031] **실시예 39**

[1032] (6-아미노-2-((3-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1033]

[1034] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)으로 정제하였다.

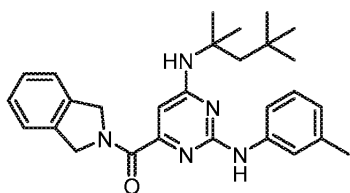
[1035] 수율: (0.022 g, 31%).

[1036] ES-MS $[M+H]^+$: 348.2, R_t = 15.841분(방법-B1).

[1037] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.45 - 7.36(m, 1H), 7.36 - 7.27(m, 3H), 7.24 - 7.12(m, 2H), 6.99(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79(s, 2H), 6.32(dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.04(s, 2H), 4.83(s, 2H).

[1038] **중간체 60**

[1039] 이소인돌린-2-일(2-(*m*-톨릴아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)메탄온



[1040]

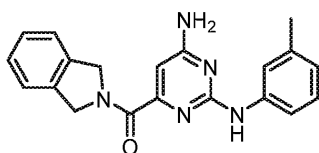
[1041] 일반 절차 A, 단계 2에 따라 합성하였다.

[1042] 수율: (0.107 g, 36%).

[1043] ES-MS $[M+H]^+$: 457.9, R_t = 3.20분(방법-D1).

[1044] **실시예 40**

[1045] (6-아미노-2-(*m*-톨릴아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1046]

[1047] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다.

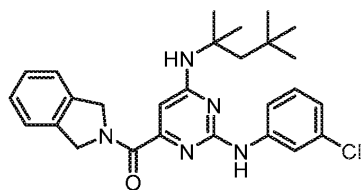
[1048] 수율: (0.038 g, 47%).

[1049] ES-MS $[M+H]^+$: 346.1, R_t = 18.670분(방법-B1).

[1050] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00(s, 1H), 7.66 - 7.56(m, 1H), 7.53(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.36(m, 1H), 7.34 - 7.26(m, 3H), 7.11(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.81(m, 2H), 6.72(dq, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.82(s, 2H), 2.25(s, 3H).

[1051] **중간체 61**

[1052] (2-((3-클로로페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1053]

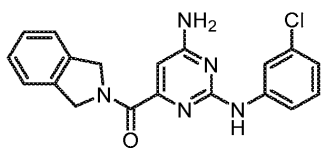
[1054] 일반 절차 A, 단계 2에 따라 합성하였다.

[1055] 수율: (0.070 g, 31%).

[1056] ES-MS $[M+H]^+$: 478.1, R_t = 7.918분(방법-A1).

[1057] **실시예 41**

[1058] (2-((3-클로로페닐)아미노)-6-((2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1059]

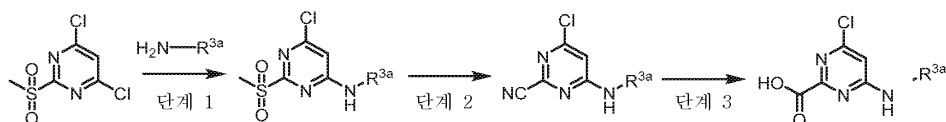
[1060] 일반 절차 A, 단계 3에 따라 합성하였다.

[1061] 수율: (0.020 g, 37%).

[1062] ES-MS $[M+H]^+$: 366.1, R_t = 19.152분(방법-B1).

[1063] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34(s, 1H), 7.94(t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69(ddd, J = 8.3, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.36(m, 1H), 7.36 - 7.18(m, 4H), 6.96(s, 1H), 6.95 - 6.81(m, 1H), 6.25(d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 4.83(s, 2H).

[1064] 일반 절차 D-1



[1065]

[1066] 단계 1

[1067] 디옥산(2 mL/mmol) 중의 적절한 아릴 클로라이드 유도체(예: 4,6-디클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘)(1.0 당량)의 교반된 용액에 적절한 아민(예: 2-메톡시아닐린)(1.0 당량) 및 DIPEA(3.71 mL, 21.3 mmol, 1.2 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 원하는 아민 화합물(예: 6-클로로-N-(2-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-아민)을 수득하였다.

[1068] 단계 2

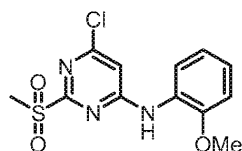
[1069] DMSO(4 mL/mmol) 중의 적절한 설포닐 유도체(예: 6-클로로-N-(2-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-아민)(1.0 당량)의 교반된 용액에 시안화칼륨(1.0 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 물을 가하고, 용액을 EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 50%)로 정제하여 원하는 카보니트릴 유도체(예: 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카보니트릴)를 수득하였다.

[1070] 단계 3

[1071] 물(7 mL/mmol) 및 에탄올(7 mL/mmol) 중의 적절한 카보니트릴(예: 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카보니트릴)(1.0 당량)의 교반된 용액에 KOH(10.0 당량)를 실온에서 가하였다. 수득된 혼합물을 환류하에 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 3N HCl의 첨가에 의해 pH 3~4로 조절하였다. 그 다음, EtOAc를 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 30 - 100%)로 정제하여 원하는 카복실산 화합물(예: 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카복실산)을 수득하였다.

[1072] 중간체 62

[1073] 6-클로로-N-(2-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-아민



[1074]

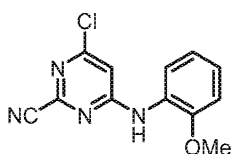
[1075] 일반 절차 D-1, 단계 1에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 분리하였다.

[1076] 수율: (7.0 g, 95%).

[1077] ES-MS $[M+H]^+$: 314.0, R_t = 5.78분(방법-A1).

[1078] **중간체 63**

[1079] 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카보니트릴



[1080]

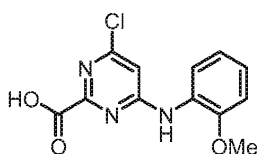
[1081] 일반 절차 D-1, 단계 2에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 분리하였다.

[1082] 수율: (1.69 g, 50%).

[1083] ES-MS $[M+H]^+$: 261.0, R_t = 2.77분(방법-D1).

[1084] **중간체 64**

[1085] 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카복실산



[1086]

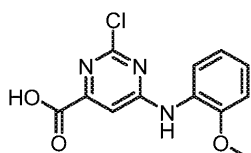
[1087] 일반 절차 D-1, 단계 3에 따라 합성하였다. 황색 고체로서 분리하였다.

[1088] 수율: (1.31 g, 65%).

[1089] ES-MS $[M+H]^+$: 280.0, R_t = 2.42분(방법-D1).

[1090] **중간체 65**

[1091] 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복실산



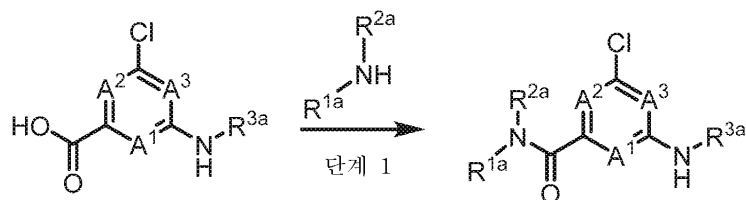
[1092]

[1093] THF:H₂O(1:1, 240 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복실레이트(6.17 g, 21.00 mmol, 1.0 당량)의 교반된 혼합물에 수산화리튬(4.41 g, 105.03 mmol, 5.0 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조한 상태로 증발시키고, 농축 HCl의 첨가로 산성화시키고, EtOAc/MeOH(×3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하여 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복실산을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1094] 수율: (5.97 g, 정량 수율).

[1095] ES-MS $[M+H]^+$: 280.0 Rt = 4.53분(방법-A1).

[1096] 일반 절차 D-2



[1097]

[1098] 단계 1

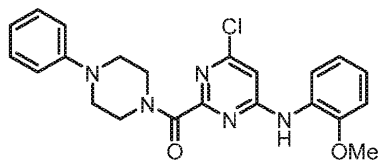
[1099] 적절한 카복실산 화합물(예: 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)-아미노)피리미딘-2-카복실산)(1.0 당량)을 SOCl_2 (5 mL/mmol) 중에 N_2 대기하에 용해시키고, 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 과량의 SOCl_2 를 진공하에 제거하였다. 수득된 미정제 잔여물을 THF(5 mL/mmol) 중에 용해시킨 다음, 적절한 아민(예: 1-페닐피페라진)(1.0 당량) 및 Et_3N (1 당량)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물로 희석하고, $\text{EtOAc}(\times 3)$ 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산 50 - 100%)로 정제하여 원하는 아마이드(예: (4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)를 수득하였다.

[1100] 단계 1 대안적인 절차(단계 1B)

[1101] T3P(에틸 아세테이트 중의 50% 용액 2.0 당량)를 DCM(5 mL/mmol) 중의 적절한 카복실산(예: 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카복실산)(1.0 당량), 상응하는 아민(예: (2-메톡시페닐)아미노)(1.5 당량) 및 DIPEA(5.0 당량)의 현탁액에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc /헥산 50 - 100%)로 정제하여 원하는 생성물(예: 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카복사미드)을 수득하였다.

[1102] 중간체 66

[1103] (4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1104]

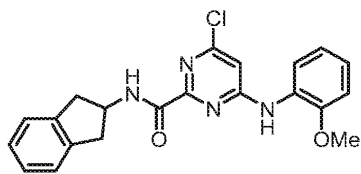
[1105] 일반 절차 D-2, 단계 1에 따라 합성하였다. 갈색 고체로서 분리하였다.

[1106] 수율: (0.485 g, 53%).

[1107] ES-MS $[M+H]^+$: 424.0, Rt = 6.605분(방법-A1).

[1108] 중간체 67

[1109] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카복사미드



[1110]

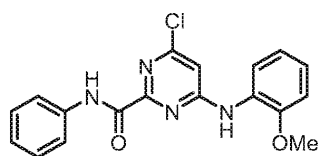
[1111] 일반 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1112] 수율: (0.61 g, 66%).

[1113] ES-MS $[M-H]^-$: 395.9, R_t = 6.820분(방법-A1).

[1114] **중간체 68**

[1115] 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피리미딘-2-카복사미드



[1116]

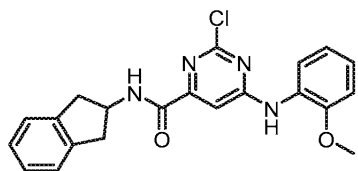
[1117] 일반 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1118] 수율: (0.65 g, 76%).

[1119] ES-MS $[M-H]^-$: 355.9, R_t = 2.89분(방법-D1).

[1120] **중간체 69**

[1121] 2-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[1122]

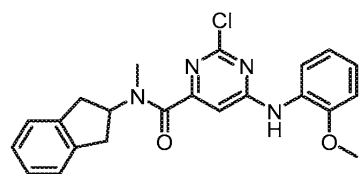
[1123] 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1124] 수율: (0.229 g, 27% 수율).

[1125] ES-MS $[M+H]^+$: 395.1 R_t = 7.078분(방법-A1).

[1126] **중간체 70**

[1127] 2-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-4-카복사미드



[1128]

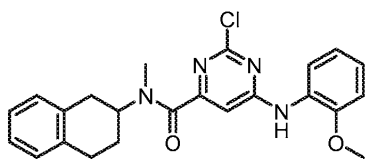
[1129] 일반 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1130] 수율: (0.693 g, 79% 수율).

[1131] ES-MS $[M+H]^+$: 409.0 Rt = 6.801분(방법-A1).

[1132] **중간체 71**

[1133] 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피리미딘-4-카복사미드



[1134]

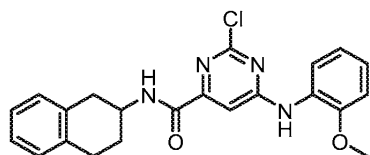
[1135] 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1136] 수율: (0.326 g, 47% 수율).

[1137] ES-MS $[M+H]^+$: 423.0 Rt = 6.890분(방법-A1).

[1138] **중간체 72**

[1139] 2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피리미딘-4-카복사미드



[1140]

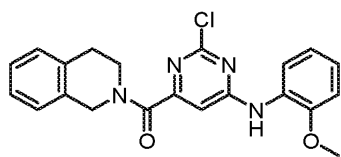
[1141] 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1142] 수율: (0.479 g, 76% 수율).

[1143] ES-MS $[M+H]^+$: 409.0 Rt = 7.212분(방법-A1).

[1144] **중간체 73**

[1145] (2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온



[1146]

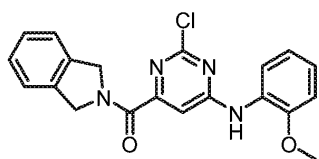
[1147] 일반 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1148] 수율: (0.816 g, 96% 수율).

[1149] ES-MS $[M+H]^+$: 395.0 Rt = 6.662분(방법-A1).

[1150] **중간체 74**

[1151] (2-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



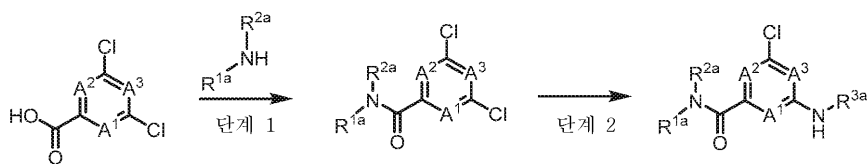
[1152]

[1153] 일반 절차 D-2, 단계 1B에 따라 합성하였다.

[1154] 수율: (0.603 g, 74% 수율).

[1155] ES-MS $[M+H]^+$: 381.0 Rt = 6.823분(방법-A1).

[1156] 일반 절차 D-3



[1157]

[1158] 단계 1

[1159] **방법 1:** DCM(3 mL/mmol) 및 DMF(10 방울) 중의 4,6-디클로로피콜린산(1.0 당량)의 교반된 용액에 옥살릴 클로라이드(1.5 당량)를 0℃에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 건조할 정도로 농축하고, DCM(3 mL/mmol) 및 DIPEA(2.0-3.0 당량) 중에 용해시켰다. 그 다음, 적절한 아민(예: N-메틸아닐린)(1.2 당량)을 가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 건조한 상태로 농축하고, 미정제 물질에 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 90:10에서 75:25로)를 수행하여 원하는 아마이드 생성물(예: 4,6-디클로로-N-메틸-N-페닐피콜린아미드)을 수득하였다.

[1160] **방법 2:** T3P(EtOAc 중의 50% 용액 2.0 당량)를 DCM(4 mL/mmol) 중의 4,6-디클로로피콜린산(1.0 당량), 적절한 아민(예: 1-페닐피페라진)(1.1 당량) 및 DIPEA(5.0 당량)의 현탁액에 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(×3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 50-100)로 정제하여 원하는 생성물(예: (4,6-디클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였다.

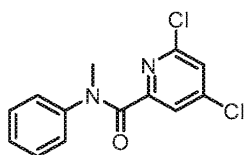
[1161] 단계 2

[1162] **방법 1:** DMF(7 mL) 중의 적절한 아민(예: 2-메톡시아닐린)(0.80 g, 6.5 mmol, 2.0 당량)의 교반된 용액에 NaH(광유 중의 60% 현탁액 0.785 g, 19.62 mmol, 6.0 당량)를 0℃에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 적절한 아릴 디클로라이드(예: 4,6-디클로로-N-메틸-N-페닐피콜린아미드)를 가하고, 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 더 많은 염수 및 HCl 10%로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질에 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 95:05에서 80:20로)를 수행하여 원하는 생성물(예: 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드)을 수득하였다.

[1163] **방법 2:** Dppf(6 몰%) 및 Pd(OAc)₂(3 몰%)을 디옥산(5 mL/mmol) 중의 적절한 디클로라이드(예: 4,6-디클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드)(1.0 당량), 적절한 아릴아민(예: 2-메틸아닐린)(1.0 당량) 및 K₃PO₄(2.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 90℃에서 질소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제하여 원하는 생성물(예: 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-(o-톨릴아미노)피콜린아미드)을 수득하였다.

[1164] 중간체 75

[1165] 4,6-디클로로-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1166]

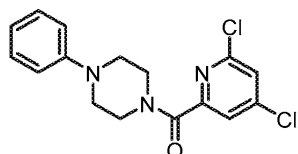
[1167] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1168] 수율: (0.940 g, 63%).

[1169] ES-MS $[M+H]^+$: 282.2, R_t = 7.64분(방법-A1).

[1170] **중간체 76**

[1171] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1172]

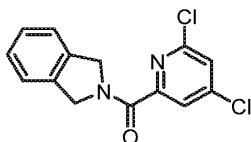
[1173] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 단리하였다.

[1174] 수율: (2.224 g, 85% 수율).

[1175] ES-MS $[M+H]^+$: 336.0 R_t = 6.618분(방법-A1).

[1176] **중간체 77**

[1177] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1178]

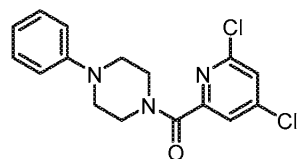
[1179] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다. 담갈색 고체로서 단리하였다.

[1180] 수율: (1.271 g, 84%).

[1181] ES-MS $[M+H]^+$: 294.1, R_t = 2.90분(방법-D1).

[1182] **중간체 78**

[1183] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1184]

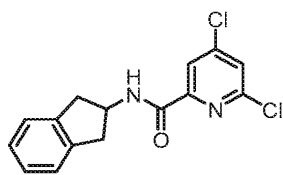
[1185] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1186] 수율: (2.224 g, 85% 수율).

[1187] ES-MS $[M+H]^+$: 336.0 R_t = 6.618분(방법-A1).

[1188] **중간체 79**

[1189] 4,6-디클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[1190]

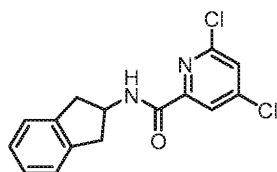
[1191] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 1에 따라 합성하였다. 회색 고체로서 단리하였다.

[1192] 수율: (0.825 g, 51 %).

[1193] ES-MS $[M+H]^+$: 308.0, R_t = 7.439분(방법-A1).

[1194] **중간체 80**

[1195] 4,6-디클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[1196]

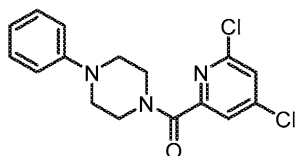
[1197] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1198] 수율: (3.15 g, 정량).

[1199] ES-MS $[M+H]^+$: 308.0, R_t = 7.089분(방법-A1).

[1200] **중간체 81**

[1201] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1202]

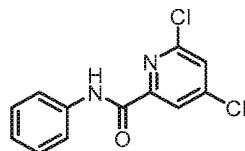
[1203] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1204] 수율: (3.40 g, 97% 수율).

[1205] ES-MS $[M+H]^+$: 337.9 R_t = 6.771분(방법-A1).

[1206] **중간체 82**

[1207] 4,6-디클로로-N-페닐피콜린아미드



[1208]

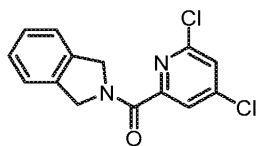
[1209] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1210] 수율: (3.64 g, 87%).

[1211] ES-MS $[M+H]^+$: 267.0, R_t = 6.93분(방법-A1).

[1212] **중간체 83**

[1213] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1214]

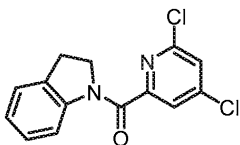
[1215] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1216] 수율: (1.271 g, 84%).

[1217] ES-MS $[M+H]^+$: 294.1, R_t = 6.943분(방법-A1).

[1218] **중간체 84**

[1219] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(인돌린-1-일)메탄온



[1220]

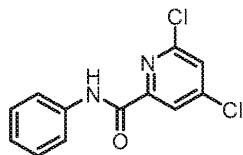
[1221] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다. 화합물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1222] 수율: (1.5 g, 98%).

[1223] ES-MS $[M+H]^+$: 294.1, R_t = 3.09분(방법-D1).

[1224] **중간체 85**

[1225] 4,6-디클로로-N-페닐피콜린아미드



[1226]

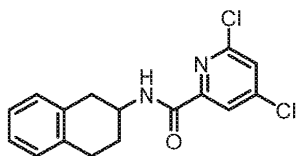
[1227] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1228] 수율: (0.122 g, 83%).

[1229] ES-MS $[M+H]^+$: 267.0, R_t = 6.82분(방법-A1).

[1230] **중간체 86**

[1231] 4,6-디클로로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피콜린아미드



[1232]

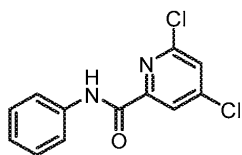
[1233] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1234] 수율: (0.720 g, 67%).

[1235] ES-MS $[M+H]^+$: 322.1, R_t = 6.443분(방법-A1).

[1236] **중간체 87**

[1237] 4,6-디클로로-N-페닐피콜린아미드



[1238]

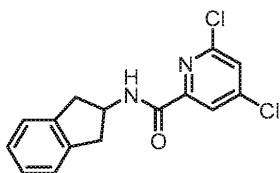
[1239] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1240] 수율: (1.25 g, 89%).

[1241] ES-MS $[M+H]^+$: 267.0, R_t = 6.82분(방법-A1).

[1242] **중간체 88**

[1243] 4,6-디클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[1244]

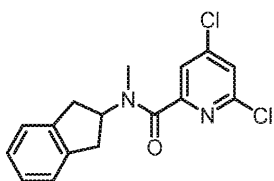
[1245] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1246] 수율: (1.08 g, 68%).

[1247] ES-MS $[M+H]^+$: 308.0, R_t = 7.04분(방법-A1).

[1248] **중간체 89**

[1249] 4,6-디클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-N-메틸피콜린아미드



[1250]

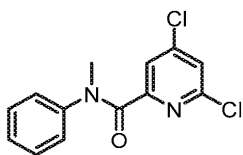
[1251] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1252] 수율: (0.624 g, 25%).

[1253] ES-MS $[M+H]^+$: 321.1, R_t = 6.842분(방법-A1).

[1254] **중간체 90**

[1255] 4,6-디클로로-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1256]

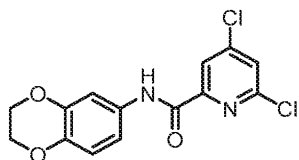
[1257] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1258] 수율: (2.22 g, 76%).

[1259] ES-MS $[M+H]^+$: 281.0, R_t = 6.327분(방법-A1).

[1260] **중간체 91**

[1261] 4,6-디클로로-N-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)피콜린아미드



[1262]

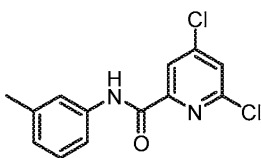
[1263] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1264] 수율: (3.18 g, 94%).

[1265] ES-MS $[M+H]^+$: 325.0, R_t = 6.800분(방법-A1).

[1266] **중간체 92**

[1267] 4,6-디클로로-N-(m-톨릴)피콜린아미드



[1268]

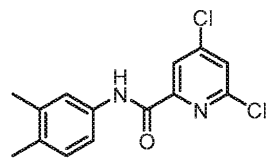
[1269] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1270] 수율: (0.639 g, 87%).

[1271] ES-MS $[M-H]^-$: 279.2, R_t = 7.133분(방법-A1).

[1272] **중간체 93**

[1273] 4,6-디클로로-N-(3,4-디메틸페닐)피콜린아미드



[1274]

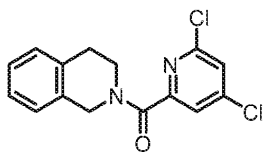
[1275] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1276] 수율: (0.470 g, 61%).

[1277] ES-MS $[M-H]^-$: 279.2, R_t = 7.133분(방법-A1).

[1278] **중간체 94**

[1279] (4,6-디클로로피리딘-2-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온



[1280]

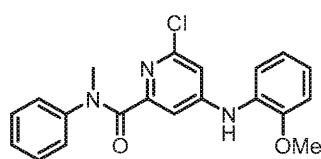
[1281] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1282] 수율: (0.50 g, 정량).

[1283] ES-MS $[M+H]^+$: 307.0, R_t = 6.76분(방법-A1).

[1284] **중간체 95**

[1285] 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1286]

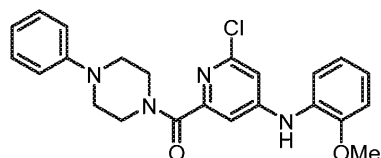
[1287] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 단리하였다.

[1288] 수율: (0.140 g, 7%).

[1289] ES-MS $[M+H]^+$: 368.2, R_t = 6.98분(방법-A1).

[1290] **중간체 96**

[1291] (6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1292]

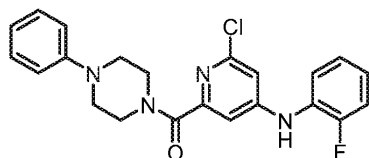
[1293] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1294] 수율: (0.548 g, 20%).

[1295] ES-MS $[M+H]^+$: 423.1, R_t = 6.742분(방법-A1).

[1296] **중간체 97**

[1297] (6-클로로-4-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1298]

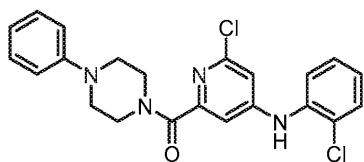
[1299] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1300] 수율: (0.180 g, 34%).

[1301] ES-MS $[M+H]^+$: 411.1, R_t = 6.737분(방법-A1).

[1302] **중간체 98**

[1303] (6-클로로-4-((2-클로로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1304]

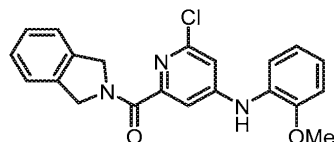
[1305] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1306] 수율: (0.415 g, 미정제 사용).

[1307] ES-MS $[M+H]^+$: 427.0, R_t = 6.956분(방법-A1).

[1308] **중간체 99**

[1309] (6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1310]

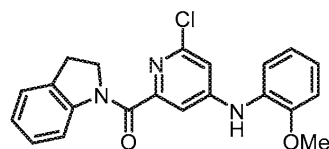
[1311] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다. 생성물을 녹색 고체로서 단리하였다.

[1312] 수율: (0.228 g, 14%).

[1313] ES-MS $[M+H]^+$: 380.1, R_t = 6.998분(방법-A1).

[1314] **중간체 100**

[1315] (6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(인돌린-1-일)메탄온



[1316]

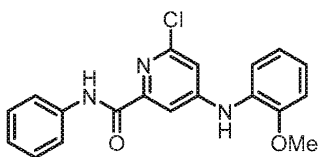
[1317] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다. 생성물을 갈색 고체로서 단리하였다.

[1318] 수율: (미정제 사용).

[1319] ES-MS $[M+H]^+$: 380.1, R_t = 3.64분(방법-C)

[1320] **중간체 101**

[1321] 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1322]

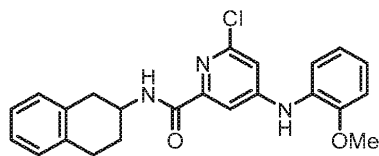
[1323] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1324] 수율: (0.100 g, 34%).

[1325] ES-MS $[M+H]^+$: 354.2, R_t = 6.54분(방법-A1).

[1326] **중간체 102**

[1327] 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피콜린아미드



[1328]

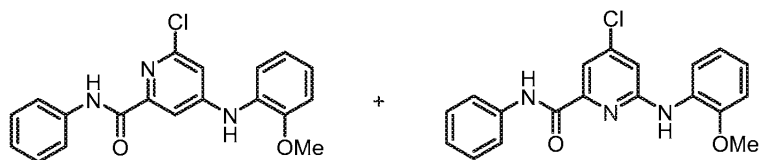
[1329] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1330] 수율: (0.239 g, 80%).

[1331] ES-MS $[M+H]^+$: 409.2, R_t = 7.57분(방법-A1).

[1332] **중간체 103**

[1333] 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드 및 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1334]

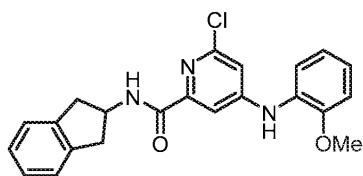
[1335] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다. 상기 화합물의 혼합물로서 분리하였다.

[1336] 수율: (0.81 g, 85%).

[1337] ES-MS $[M+H]^+$: 354.0, R_t = 7.084 및 7.257분(방법-A1).

[1338] **중간체 104**

[1339] 6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1340]

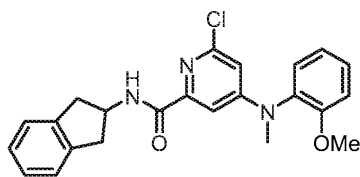
[1341] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1342] 수율: (0.327 g, 23%).

[1343] ES-MS $[M+H]^+$: 394.9, R_t = 7.216분(방법-A1).

[1344] **중간체 105**

[1345] 6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((2-메톡시페닐)(메틸)아미노)-피콜린아미드



[1346]

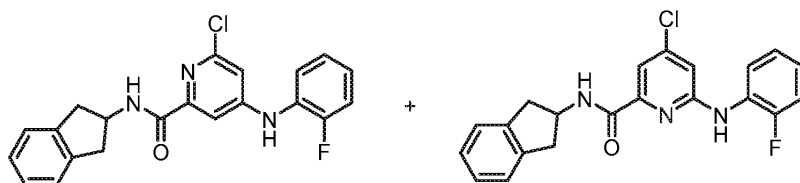
[1347] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1348] 수율: (0.200 g, 12%)

[1349] ES-MS [M+H]⁺: 408.0, Rt = 7.27분(방법-A1).

[1350] **중간체 106**

[1351] 6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드 및 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1352]

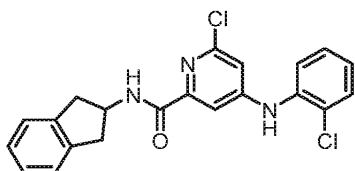
[1353] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다. 표제 화합물의 혼합물로서 분리하였다.

[1354] 수율: (0.130 g, 80%).

[1355] ES-MS [M+H]⁺: 382.0, Rt = 7.120 및 7.410분(방법-A1).

[1356] **중간체 107**

[1357] 6-클로로-4-((2-클로로페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[1358]

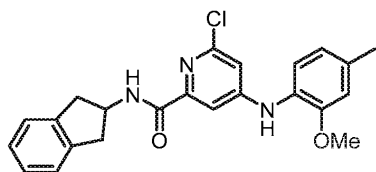
[1359] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1360] 수율: (0.270 g, 42%).

[1361] ES-MS [M+H]⁺: 398.1, Rt = 7.268분(방법-A1).

[1362] **중간체 108**

[1363] 6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((2-메톡시-4-메틸페닐)아미노)-피콜린아미드



[1364]

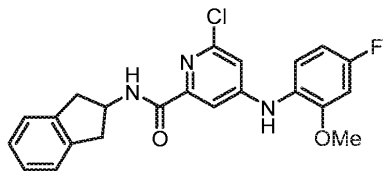
[1365] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1366] 수율: (0.150 g, 30%).

[1367] ES-MS $[M+H]^+$: 408.1, R_t = 3.50분(방법-A1).

[1368] **중간체 109**

[1369] 6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1370]

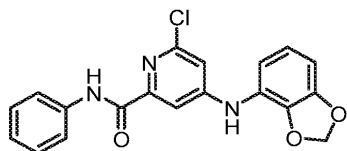
[1371] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1372] 수율: (0.170 g, 15%).

[1373] ES-MS $[M-H]^-$: 410.2, R_t = 7.28분(방법-A1).

[1374] **중간체 110**

[1375] 4-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-6-클로로-N-페닐피콜린아미드



[1376]

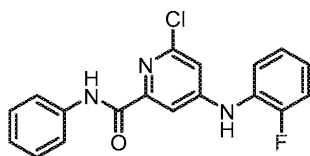
[1377] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1378] 수율: (0.365 g, 26%).

[1379] ES-MS $[M+H]^+$: 368.0, R_t = 3.12분(방법-A1).

[1380] **중간체 111**

[1381] 6-클로로-4-((2-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1382]

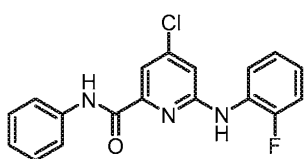
[1383] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1384] 수율: (0.189 g, 14%).

[1385] ES-MS $[M-H]^-$: 340.2, R_t = 7.153분(방법-A1).

[1386] **중간체 112**

[1387] 4-클로로-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1388]

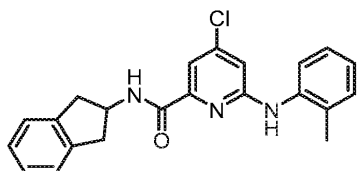
[1389] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다.

[1390] 수율: (0.146 g, 10%).

[1391] ES-MS $[M-H]^-$: 340.2, R_t = 7.270분(방법-A1).

[1392] **중간체 113**

[1393] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-(o-톨릴아미노)피콜린아미드



[1394]

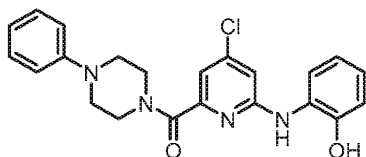
[1395] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1396] 수율: (0.063 g, 24%).

[1397] ES-MS $[M+H]^+$: 378.9, R_t = 7.875분(방법-A1).

[1398] **중간체 114**

[1399] (4-클로로-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1400]

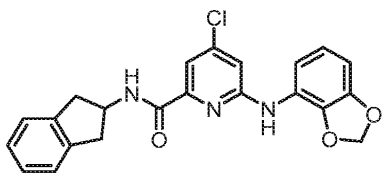
[1401] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 후처리 후 사용하였다.

[1402] 수율: (0.243 g, 미정제 사용).

[1403] ES-MS $[M+H]^+$: 409.1, R_t = 2.72분(방법-A1).

[1404] **중간체 115**

[1405] 6-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[1406]

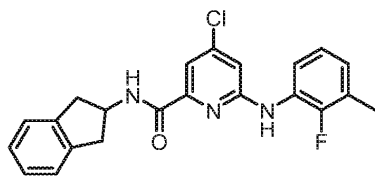
[1407] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 후처리 후 사용하였다.

[1408] 수율: (0.283 g, 미정제 사용).

[1409] ES-MS $[M+H]^+$: 408.1, R_t = 7.155분(방법-A1).

[1410] **중간체 116**

[1411] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[1412]

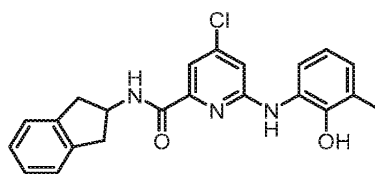
[1413] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 후처리 후 사용하였다.

[1414] 수율: (0.275 g, 미정제 사용).

[1415] ES-MS $[M+H]^+$: 396.9, R_t = 7.463분(방법-A1).

[1416] **중간체 117**

[1417] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시-3-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[1418]

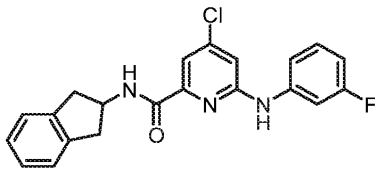
[1419] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 후처리 후 사용하였다.

[1420] 수율: (0.274 g, 미정제 사용).

[1421] ES-MS $[M+H]^+$: 394.9, R_t = 7.171분(방법-A1).

[1422] **중간체 118**

[1423] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1424]

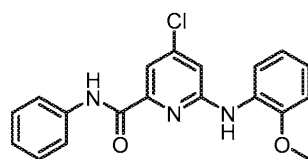
[1425] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 후처리 후 사용하였다.

[1426] 수율: (0.265 g, 미정제 사용).

[1427] ES-MS $[M+H]^+$: 382.9, R_t = 7.331분(방법-A1).

[1428] **중간체 119**

[1429] 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1430]

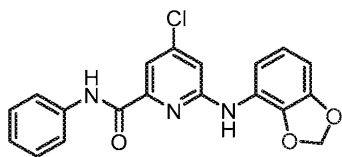
[1431] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1432] 수율: (0.157 g, 10%).

[1433] ES-MS [M+H]⁺: 354.9, Rt = 7.247분(방법-A1).

[1434] **중간체 120**

[1435] 6-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-4-클로로-N-페닐피콜린아미드



[1436]

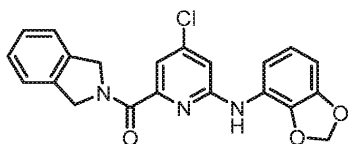
[1437] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1438] 수율: (0.365 g, 26%).

[1439] ES-MS [M+H]⁺: 368.0, Rt = 3.22분(방법-D1).

[1440] **중간체 121**

[1441] (6-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-4-클로로피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1442]

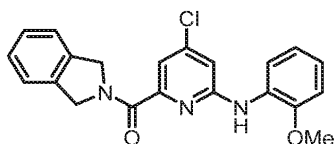
[1443] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1444] 수율: (0.230 g, 미정제 사용).

[1445] ES-MS [M+H]⁺: 394.9, Rt = 6.985분(방법-A1).

[1446] **중간체 122**

[1447] (4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1448]

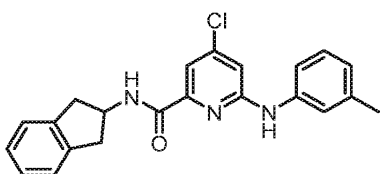
[1449] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1450] 수율: (0.240 g, 미정제 사용).

[1451] ES-MS [M+H]⁺: 380.1, Rt = 7.149분(방법-A1).

[1452] **중간체 123**

[1453] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-(m-톨릴아미노)피콜린아미드



[1454]

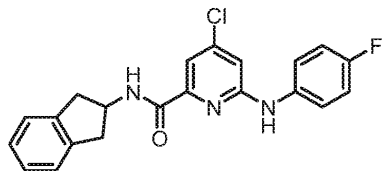
[1455] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1456] 수율: (0.696 g, 미정제 사용).

[1457] ES-MS $[M+H]^+$: 378.1, R_t = 7.394분(방법-A1).

[1458] **중간체 124**

[1459] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1460]

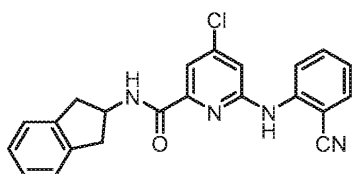
[1461] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1462] 수율: (0.265 g, 미정제 사용).

[1463] ES-MS $[M+H]^+$: 382.0, R_t = 7.212분(방법-A1).

[1464] **중간체 125**

[1465] 4-클로로-6-((2-시아노페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[1466]

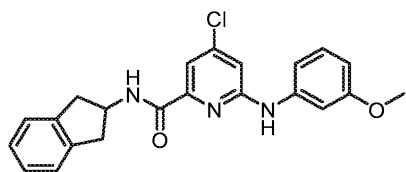
[1467] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1468] 수율: (0.405 g, 미정제 사용).

[1469] ES-MS $[M+H]^+$: 389.1, R_t = 6.895분(방법-A1).

[1470] **중간체 126**

[1471] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1472]

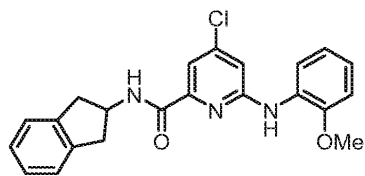
[1473] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1474] 수율: (0.274 g, 미정제 사용).

[1475] ES-MS $[M+H]^+$: 394.0, R_t = 7.222분(방법-A1).

[1476] **중간체 127**

[1477] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1478]

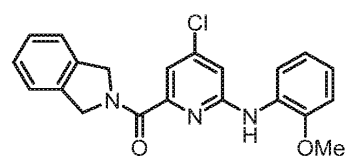
[1479] 일반 절차 D-3, 단계 2, 방법 1에 따라 합성하였다. 베이지색 고체로서 단리하였다.

[1480] 수율: (0.285 g, 74 %).

[1481] ES-MS $[M+H]^+$: 395.0, R_t = 7.538분(방법-A1).

[1482] **중간체 128**

[1483] (4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1484]

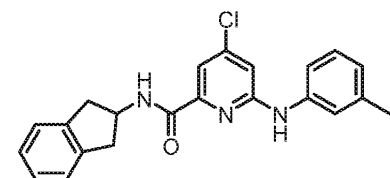
[1485] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1486] 수율: (0.240 g, 미정제 사용).

[1487] ES-MS $[M+H]^+$: 380.1, R_t = 7.149분(방법-A1).

[1488] **중간체 129**

[1489] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-(m-톨릴아미노)피콜린아미드



[1490]

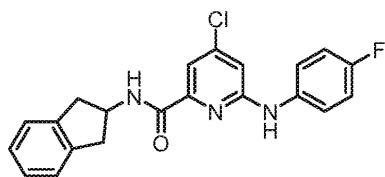
[1491] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1492] 수율: (0.696 g, 미정제 사용).

[1493] ES-MS $[M+H]^+$: 378.1, R_t = 7.394분(방법-A1).

[1494] **중간체 130**

[1495] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1496]

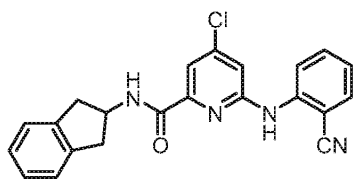
[1497] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1498] 수율: (0.265 g, 미정제 사용).

[1499] ES-MS [M+H]⁺: 382.0, Rt = 7.212분(방법-A1).

[1500] **중간체 131**

[1501] 4-클로로-6-((2-시아노페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[1502]

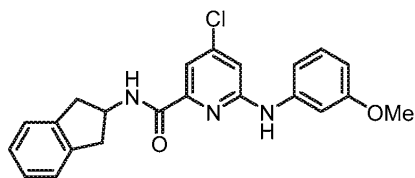
[1503] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1504] 수율: (0.405 g, 미정제 사용).

[1505] ES-MS [M+H]⁺: 389.1, Rt = 6.895분(방법-A1).

[1506] **중간체 132**

[1507] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1508]

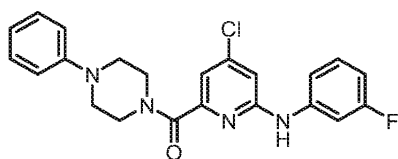
[1509] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1510] 수율: (0.274 g, 미정제 사용).

[1511] ES-MS [M+H]⁺: 394.0, Rt = 7.222분(방법-A1).

[1512] **중간체 133**

[1513] (4-클로로-6-((3-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[1514]

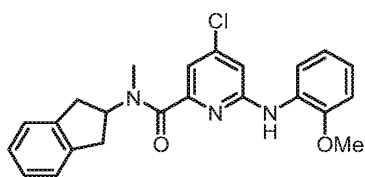
[1515] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1516] 수율: (0.244 g, 미정제 사용).

[1517] ES-MS [M+H]⁺: 411.0, Rt = 7.008분(방법-A1).

[1518] **중간체 134**

[1519] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-피콜린아미드



[1520]

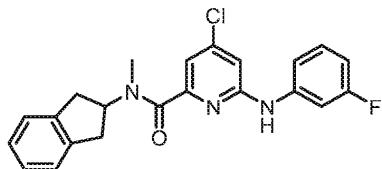
[1521] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1522] 수율: (0.254 g, 미정제 사용).

[1523] ES-MS $[M+H]^+$: 408.1, R_t = 7.192분(방법-A1).

[1524] **중간체 135**

[1525] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-메틸피콜린아미드



[1526]

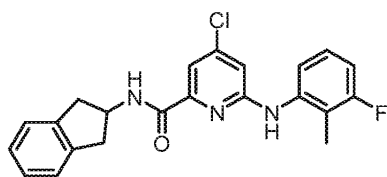
[1527] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1528] 수율: (0.246 g, 미정제 사용).

[1529] ES-MS $[M+H]^+$: 394.1, R_t = 7.157분(방법-A1).

[1530] **중간체 136**

[1531] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[1532]

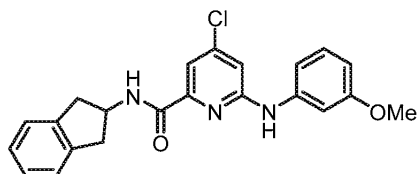
[1533] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1534] 수율: (0.257 g, 미정제 사용).

[1535] ES-MS $[M+H]^+$: 394.1, R_t = 7.371분(방법-A1).

[1536] **중간체 137**

[1537] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1538]

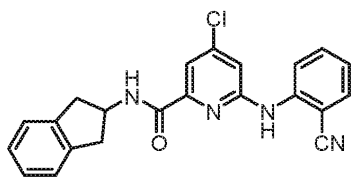
[1539] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1540] 수율: (0.274 g, 미정제 사용).

[1541] ES-MS $[M-H]^-$: 394.1, R_t = 7.222분(방법-A1).

[1542] **중간체 138**

[1543] 4-클로로-6-((2-시아노페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[1544]

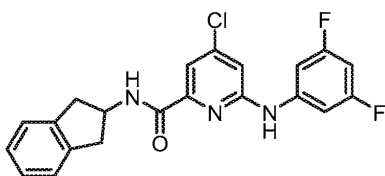
[1545] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1546] 수율: (0.405 g, 미정제 사용).

[1547] ES-MS $[M-H]^-$: 387.3, R_t = 6.895분(방법-A1).

[1548] **중간체 139**

[1549] 4-클로로-6-((3,5-디플루오로페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[1550]

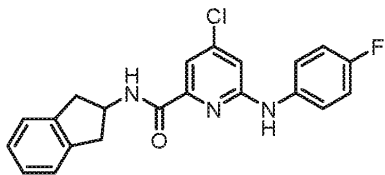
[1551] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1552] 수율: (0.260 g, 미정제 사용).

[1553] ES-MS $[M-H]^-$: 400.1, R_t = 7.411분(방법-A1).

[1554] **중간체 140**

[1555] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1556]

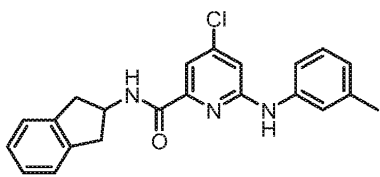
[1557] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1558] 수율: (0.265 g, 미정제 사용).

[1559] ES-MS $[M-H]^-$: 380.3, R_t = 7.212분(방법-A1).

[1560] **중간체 141**

[1561] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-(m-톨릴아미노)피콜린아미드



[1562]

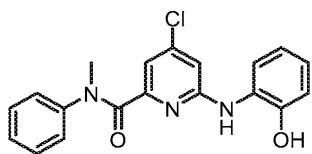
[1563] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1564] 수율: (0.263 g, 미정제 사용).

[1565] ES-MS $[M-H]^-$: 376.3, R_t = 7.394분(방법-A1).

[1566] **중간체 142**

[1567] 4-클로로-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1568]

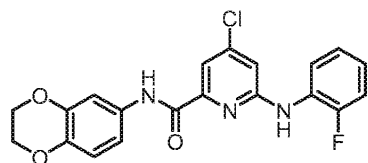
[1569] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1570] 수율: (0.251 g, 미정제 사용).

[1571] ES-MS $[M-H]^-$: 376.3, R_t = 6.383분(방법-A1).

[1572] **중간체 143**

[1573] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1574]

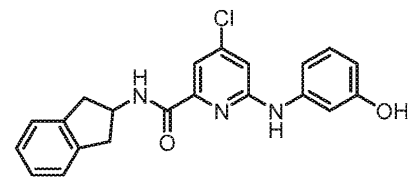
[1575] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1576] 수율: (0.245 g, 미정제 사용).

[1577] ES-MS $[M+H]^+$: 400.1, R_t = 7.110분(방법-A1).

[1578] **중간체 144**

[1579] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((3-하이드록시페닐)아미노)피콜린아미드



[1580]

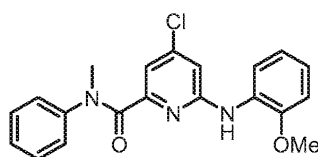
[1581] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1582] 수율: (0.118 g, 미정제 사용).

[1583] ES-MS $[M-H]^-$: 378.4, R_t = 6.718분(방법-A1).

[1584] **중간체 145**

[1585] 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1586]

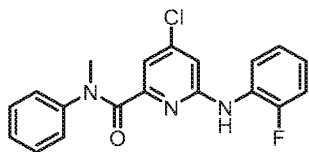
[1587] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1588] 수율: (0.262 g, 미정제 사용).

[1589] ES-MS $[M-H]^-$: 368.0, R_t = 6.776분(방법-A1).

[1590] **중간체 146**

[1591] 4-클로로-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1592]

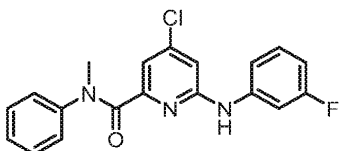
[1593] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1594] 수율: (0.253 g, 미정제 사용).

[1595] ES-MS $[M-H]^-$: 354.3, R_t = 6.700분(방법-A1).

[1596] **중간체 147**

[1597] 4-클로로-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[1598]

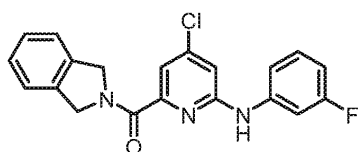
[1599] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1600] 수율: (0.255 g, 미정제 사용).

[1601] ES-MS $[M-H]^-$: 356.1, R_t = 6.733분(방법-A1).

[1602] **중간체 148**

[1603] (4-클로로-6-((3-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[1604]

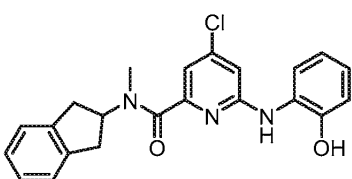
[1605] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1606] 수율: (0.500 g, 미정제 사용).

[1607] ES-MS $[M-H]^-$: 368.0, R_t = 6.866분(방법-A1).

[1608] **중간체 149**

[1609] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-피콜린아미드



[1610]

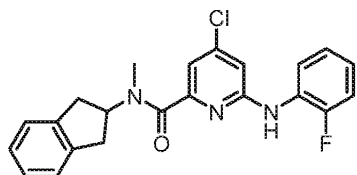
[1611] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1612] 수율: (0.211 g, 미정제 사용).

[1613] ES-MS $[M-H]^-$: 394.1, R_t = 6.845분(방법-A1).

[1614] **중간체 150**

[1615] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-메틸피콜린아미드



[1616]

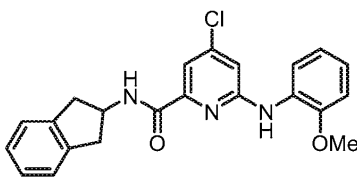
[1617] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1618] 수율: (0.246 g, 미정제 사용).

[1619] ES-MS $[M-H]^-$: 396.2, R_t = 7.122분(방법-A1).

[1620] **중간체 151**

[1621] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[1622]

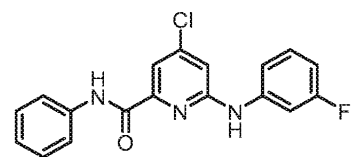
[1623] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1624] 수율: (단리되지 않았고, 미정제 사용).

[1625] ES-MS $[M-H]^-$: 394.2, R_t = 3.34분(방법-D1).

[1626] **중간체 152**

[1627] 4-클로로-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1628]

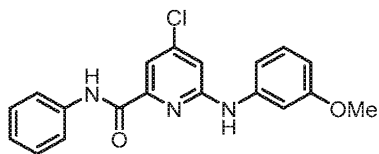
[1629] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1630] 수율: (0.255 g, 미정제 사용).

[1631] ES-MS $[M-H]^-$: 342.1, R_t = 7.318분(방법-A1).

[1632] **중간체 153**

[1633] 4-클로로-6-((3-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[1634]

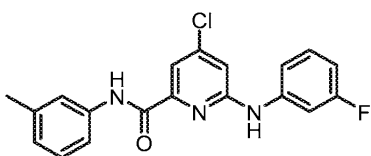
[1635] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1636] 수율: (0.264 g, 미정제 사용).

[1637] ES-MS $[M-H]^-$: 354.1, R_t = 7.271분(방법-A1).

[1638] **중간체 154**

[1639] 4-클로로-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-(m-톨릴)피콜린아미드



[1640]

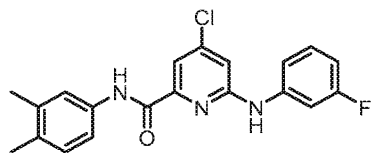
[1641] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1642] 수율: (0.252 g, 미정제 사용).

[1643] ES-MS $[M-H]^-$: 356.0, R_t = 7.498분(방법-A1).

[1644] **중간체 155**

[1645] 4-클로로-N-(3,4-디메틸페닐)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[1646]

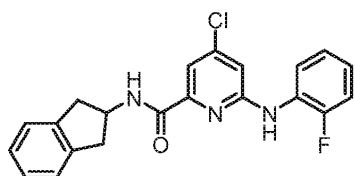
[1647] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1648] 수율: (0.590 g, 미정제 사용).

[1649] ES-MS $[M-H]^-$: 370.0, R_t = 7.573분(방법-A1).

[1650] **중간체 156**

[1651] 4-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



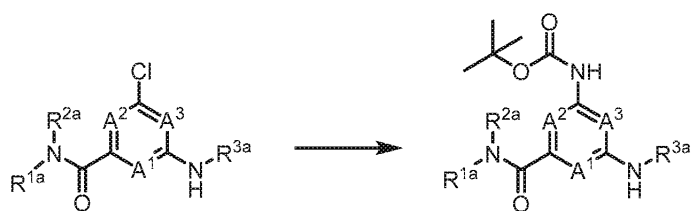
[1652]

[1653] 일반 절차 D-3, 단계 1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[1654] 수율: (3.73 g, 미정제 사용).

[1655] ES-MS $[M-H]^-$: 382.1, R_t = 7.197분(방법-A1).

[1656] 일반 절차 E

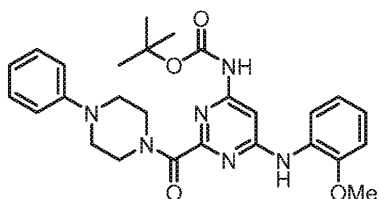


[1657]

[1658] XPhos(5-10 몰%) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3-6 몰%)을 디옥산(4.0 mL/mmol) 중의 적절한 카복사미드(예: 4-클로로-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-카복사미드)(1.0 당량), tert-부틸 카바메이트(3.0 당량) 및 Cs_2CO_3 (3.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 질소 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 50 - 100%)로 정제하여 원하는 생성물(예: tert-부틸(6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리미딘-4-일)카바메이트)을 수득하였다.

[1659] 중간체 157

[1660] Tert-부틸(6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리미딘-4-일)카바메이트



[1661]

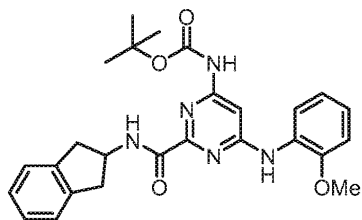
[1662] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1663] 수율: (0.186 g, 56%).

[1664] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505.0, R_t = 7.109분(방법-A1).

[1665] 중간체 158

[1666] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)-피리미딘-4-일)카바메이트



[1667]

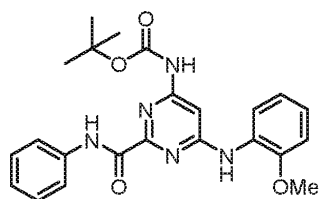
[1668] 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 황색 고체로서 단리하였다.

[1669] 수율: (0.388 g, 67%).

[1670] ES-MS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 476.9, R_t = 6.365분(방법-A1).

[1671] 중간체 159

[1672] Tert-부틸(6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-(페닐카바모일)피리미딘-4-일)카바메이트



[1673]

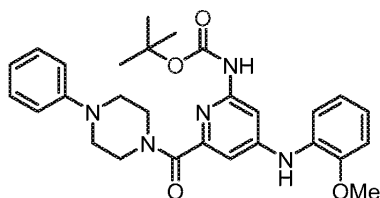
[1674] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1675] 수율: (0.070 g, 9%).

[1676] ES-MS $[M-H]^-$: 436.9, R_t = 2.054분(방법-D1).

[1677] **중간체 160**

[1678] Tert-부틸(4-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)카바메이트



[1679]

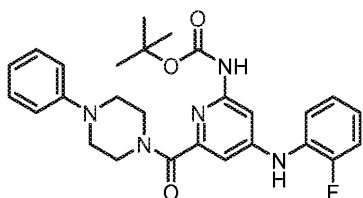
[1680] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1681] 수율: (0.297 g, 46%).

[1682] ES-MS $[M+H]^+$: 504.0, R_t = 7.040분(방법-A1).

[1683] **중간체 161**

[1684] Tert-부틸(4-((2-플루오로페닐)아미노)-6-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)카바메이트



[1685]

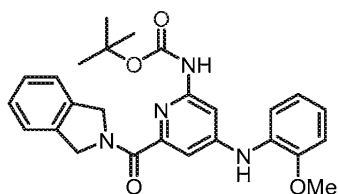
[1686] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1687] 수율: (0.050 g, 21%).

[1688] ES-MS $[M+H]^+$: 491.1, R_t = 7.060분(방법-A1).

[1689] **중간체 162**

[1690] Tert-부틸(6-(이소인돌린-2-카보닐)-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1691]

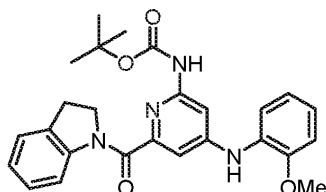
[1692] 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 황색 왁스로서 분리하였다.

[1693] 수율: (0.118 g, 43%).

[1694] ES-MS $[M+H]^+$: 461.1, R_t = 2.804분(방법-D1).

[1695] **중간체 163**

[1696] Tert-부틸(6-(인돌린-1-카보닐)-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1697]

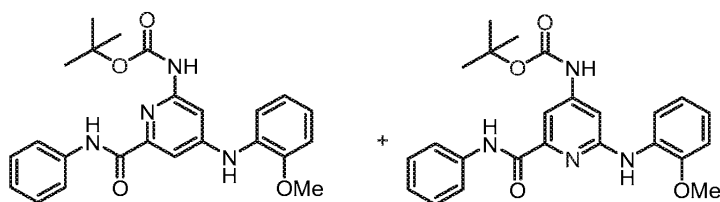
[1698] 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 갈색 고체로서 분리하였다.

[1699] 수율: (0.690 g, 71%).

[1700] ES-MS $[M+H]^+$: 461.1, R_t = 7.715분(방법-A1).

[1701] **중간체 164**

[1702] Tert-부틸(4-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-2-일)카바메이트 및 tert-부틸(2-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1703]

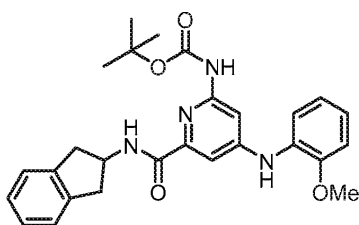
[1704] 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 표제 화합물의 혼합물로서 분리하였다.

[1705] 수율: (0.236 g, 16%).

[1706] ES-MS $[M+H]^+$: 435.0, R_t = 6.996 및 7.416분(방법-A1).

[1707] **중간체 165**

[1708] Tert-부틸(6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1709]

[1710] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

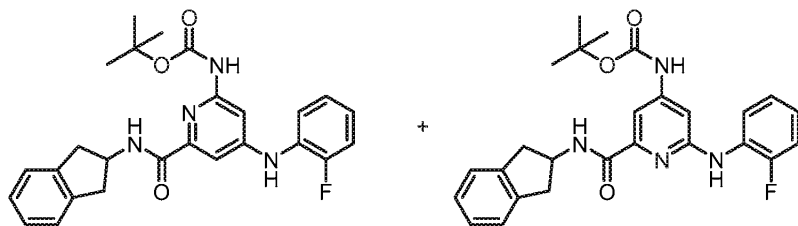
[1711] 수율: (0.205 g, 84%).

[1712] ES-MS $[M+H]^+$: 475.2, R_t = 7.240분(방법-A1).

[1713] **중간체 166**

[1714] Tert-부틸(6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-4-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트 및

tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1715]

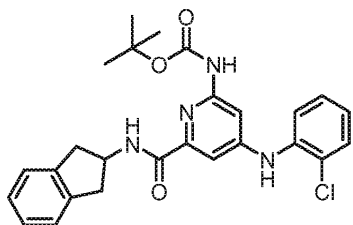
[1716] 일반 절차 E에 따라 합성하였다. 표제 화합물의 혼합물로서 분리하였다.

[1717] 수율: (0.280 g, 96%).

[1718] ES-MS $[M+H]^+$: 463.1, R_t = 7.145 및 7.211분(방법-A1).

[1719] **중간체 167**

[1720] Tert-부틸(4-((2-클로로페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-2-일)카바메이트



[1721]

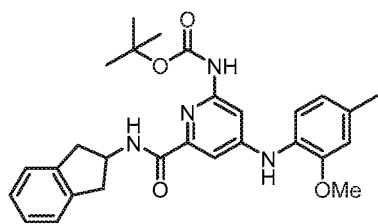
[1722] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1723] 수율: (0.050 g, 50%).

[1724] ES-MS $[M+H]^+$: 479.1, R_t = 7.424분(방법-A1).

[1725] **중간체 168**

[1726] Tert-부틸(6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-4-((2-메톡시-4-메틸페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1727]

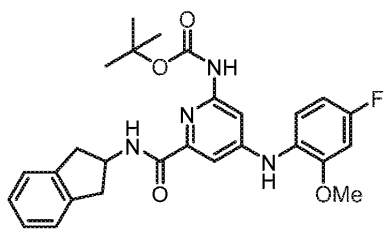
[1728] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1729] 수율: (0.098 g, 55%).

[1730] ES-MS $[M+H]^+$: 489.2, R_t = 3.12분(방법-D1).

[1731] **중간체 169**

[1732] Tert-부틸(6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1733]

[1734]

일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1735]

수율: (0.250 g, 21%).

[1736]

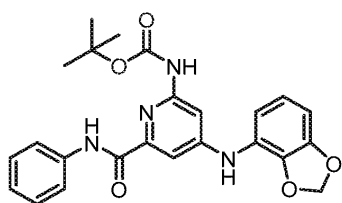
ES-MS $[M-H]^-$: 491.1, R_t = 7.34분(방법-A1).

[1737]

중간체 170

[1738]

Tert-부틸(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-2-일)카바메이트



[1739]

[1740]

일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1741]

수율: (0.372 g, 43%).

[1742]

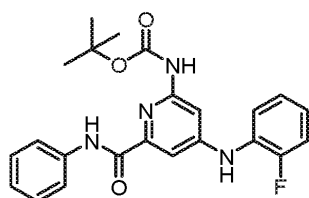
ES-MS $[M+H]^+$: 449.1, R_t = 6.948분(방법-A1).

[1743]

중간체 171

[1744]

Tert-부틸(4-((2-플루오로페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-2-일)카바메이트



[1745]

[1746]

일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1747]

수율: (0.147 g, 63%).

[1748]

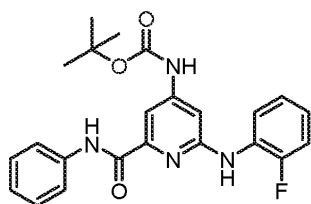
ES-MS $[M+H]^+$: 423.2, R_t = 7.247분(방법-A1).

[1749]

중간체 172

[1750]

Tert-부틸(2-((2-플루오로페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1751]

[1752]

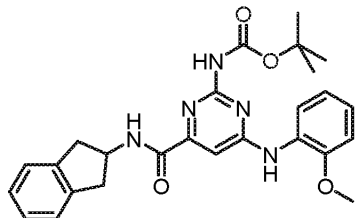
일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1753] 수율: (0.055 g, 31%).

[1754] ES-MS $[M+H]^+$: 423.2, R_t = 7.361분(방법-A1).

[1755] **중간체 173**

[1756] Tert-부틸(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)-피리미딘-2-일)카바메이트



[1757]

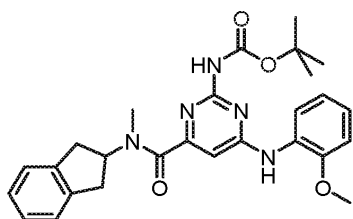
[1758] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1759] 수율: (0.147 g, 89% 수율).

[1760] ES-MS $[M+H]^+$: 476.1 R_t = 7.198분(방법-A1).

[1761] **중간체 174**

[1762] Tert-부틸(4-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)(메틸)카바모일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)카바메이트



[1763]

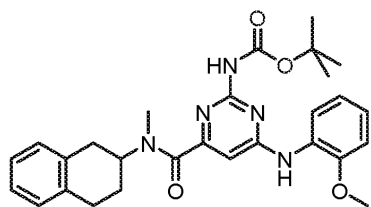
[1764] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1765] 수율: (0.330 g, 40% 수율).

[1766] ES-MS $[M+H]^+$: 490.1 R_t = 6.267분(방법-A1).

[1767] **중간체 175**

[1768] Tert-부틸(4-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(메틸(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카바모일)피리미딘-2-일)카바메이트



[1769]

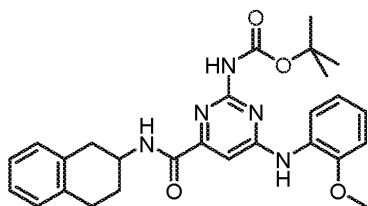
[1770] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1771] 수율: (0.062 g, 20% 수율).

[1772] ES-MS $[M+H]^+$: 504.1 R_t = 6.377분(방법-A1).

[1773] **중간체 176**

[1774] Tert-부틸(4-((2-메톡시페닐)아미노)-6-((1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카바모일)-피리미딘-2-일)카바메이트



[1775]

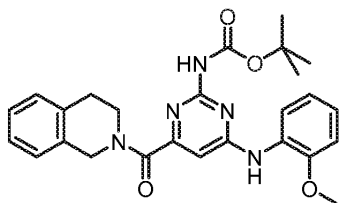
[1776] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1777] 수율: (0.301 g, 53% 수율).

[1778] ES-MS $[M+H]^+$: 490.2 Rt = 7.289분(방법-A1).

[1779] **중간체 177**

[1780] Tert-부틸(4-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)-피리미딘-2-일)카바메이트



[1781]

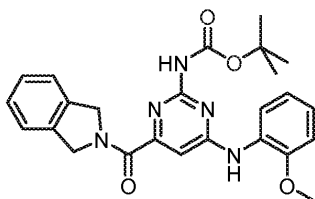
[1782] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1783] 수율: (0.343 g, 45% 수율).

[1784] ES-MS $[M+H]^+$: 476.2 Rt = 6.987분(방법-A1).

[1785] **중간체 178**

[1786] Tert-부틸(4-(이소인돌린-2-카보닐)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)카바메이트



[1787]

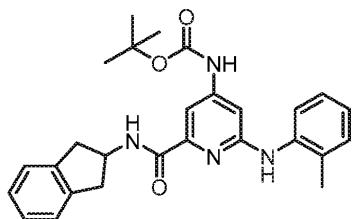
[1788] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1789] 수율: (0.078 g, 21% 수율).

[1790] ES-MS $[M+H]^+$: 462.1 Rt = 7.018분(방법-A1).

[1791] **중간체 179**

[1792] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-(o-톨릴아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1793]

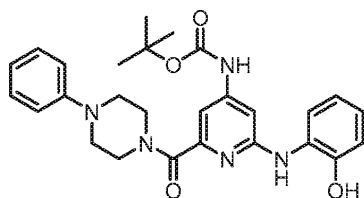
[1794] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1795] 수율: (0.057 g, 75%).

[1796] ES-MS [M+H]⁺: 459.3, Rt = 7.472분(방법-A1).

[1797] **중간체 180**

[1798] Tert-부틸(2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



[1799]

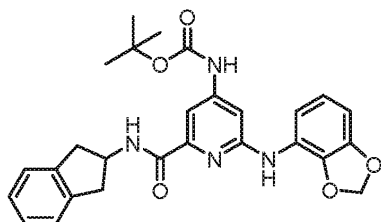
[1800] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1801] 수율: (0.109 g, 85%).

[1802] ES-MS [M+H]⁺: 490.3, Rt = 6.973분(방법-A1).

[1803] **중간체 181**

[1804] Tert-부틸(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-피리딘-4-일)카바메이트



[1805]

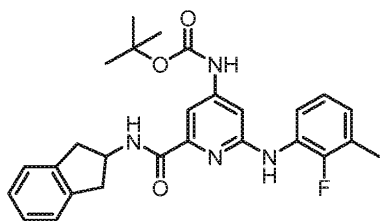
[1806] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1807] 수율: (0.195 g, 58%).

[1808] ES-MS [M+H]⁺: 489.2, Rt = 7.294분(방법-A1).

[1809] **중간체 182**

[1810] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-플루오로-3-메틸페닐)-아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1811]

[1812]

일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1813]

수율: (0.283 g, 86%).

[1814]

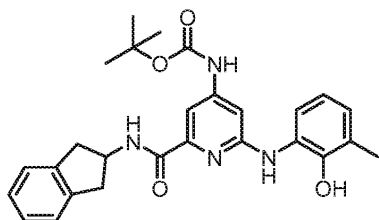
ES-MS $[M+H]^+$: 477.3, R_t = 7.601분(방법-A1).

[1815]

중간체 183

[1816]

Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-하이드록시-3-메틸페닐)-아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1817]

[1818]

일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1819]

수율: (0.251 g, 76%).

[1820]

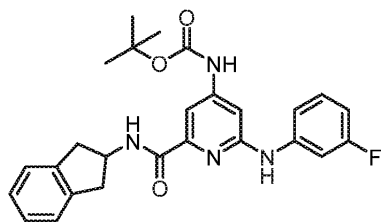
ES-MS $[M+H]^+$: 475.3, R_t = 7.329분(방법-A1).

[1821]

중간체 184

[1822]

Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1823]

[1824]

일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1825]

수율: (0.305 g, 95%).

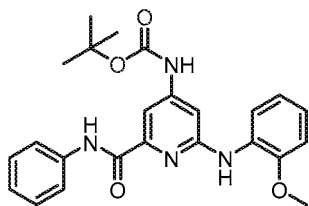
[1826]

ES-MS $[M+H]^+$: 463.2, R_t = 7.490분(방법-A1).

[1827]

중간체 185

[1828] Tert-부틸(2-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1829]

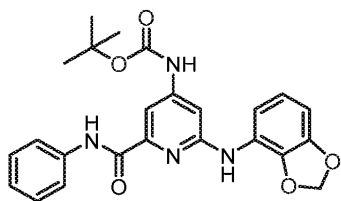
[1830] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1831] 수율: (0.123 g, 85%).

[1832] ES-MS $[M+H]^+$: 435.2, R_t = 3.40분(방법-D1).

[1833] **중간체 186**

[1834] Tert-부틸(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1835]

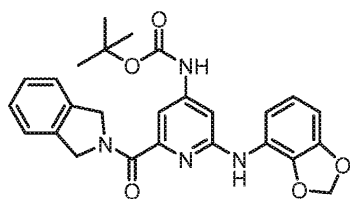
[1836] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1837] 수율: (0.341 g, 77%).

[1838] ES-MS $[M-H]^-$: 447.2, R_t = 7.093분(방법-A1).

[1839] **중간체 187**

[1840] Tert-부틸(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



[1841]

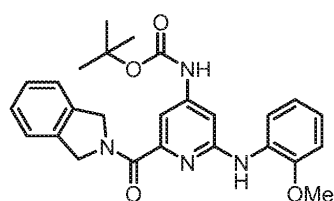
[1842] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1843] 수율: (0.253 g, 91%).

[1844] ES-MS $[M-H]^-$: 475.2, R_t = 7.119분(방법-A1).

[1845] **중간체 188**

[1846] Tert-부틸(2-(이소인돌린-2-카보닐)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1847]

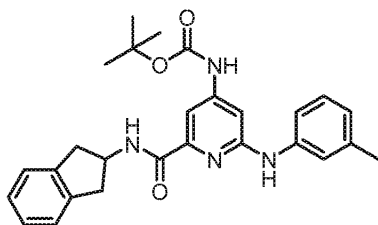
[1848] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1849] 수율: (0.239 g, 82%).

[1850] ES-MS $[M+H]^+$: 461.2, R_t = 7.309분(방법-A1).

[1851] **중간체 189**

[1852] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-(m-톨릴아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1853]

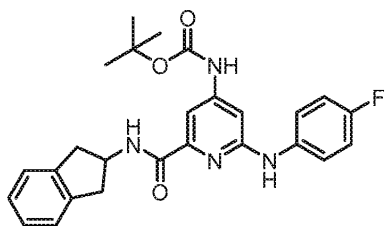
[1854] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1855] 수율: (0.304 g, 95%).

[1856] ES-MS $[M+H]^+$: 459.2, R_t = 7.511분(방법-A1).

[1857] **중간체 190**

[1858] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1859]

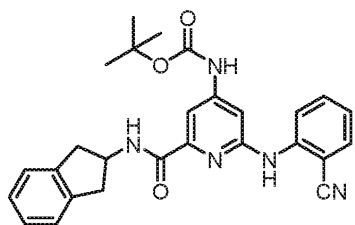
[1860] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1861] 수율: (0.314 g, 2 단계에 걸쳐 97%).

[1862] ES-MS $[M+H]^+$: 463.2, R_t = 7.360분(방법-A1).

[1863] **중간체 191**

[1864] Tert-부틸(2-((2-시아노페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1865]

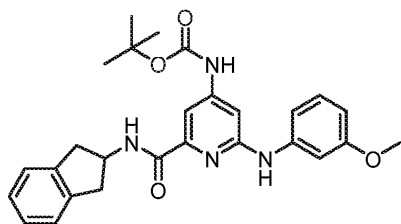
[1866] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1867] 수율: (0.059 g, 2 단계에 걸쳐 12%).

[1868] ES-MS $[M+H]^+$: 470.2, R_t = 7.103분(방법-A1).

[1869] **중간체 192**

[1870] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



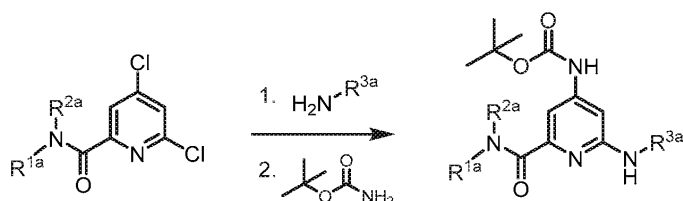
[1871]

[1872] 일반 절차 E에 따라 합성하였다.

[1873] 수율: (0.183 g, 2 단계에 걸쳐 55%).

[1874] ES-MS $[M+H]^+$: 475.3, R_t = 7.333분(방법-A1).

[1875] 일반 절차 F

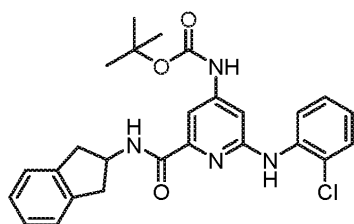


[1876]

[1877] Dppf(6 몰%) 및 $Pd(OAc)_2$ (3 몰%)를 디옥산(5 mL/mmol) 중의 적절한 아릴 디클로라이드 화합물(예: 4,6-디클로로 피콜린아미드)(1.0 당량), 적절한 아릴아민(예: 2-클로로아닐린)(1.0 당량) 및 K_3PO_4 (2.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 90℃에서 질소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 추가량의 dppf(6 몰%) 및 $Pd(OAc)_2$ (2 몰%)와 함께 tert-부틸 카바메이트를 가하였다(3 당량). 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제하여 원하는 생성물(예: tert-부틸(2-((2-클로로페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트)을 수득하였다.

[1878] 중간체 193

[1879] Tert-부틸(2-((2-클로로페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1880]

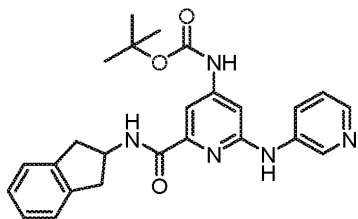
[1881] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1882] 수율: (0.326 g, 85%).

[1883] ES-MS $[M+H]^+$: 479.9, R_t = 3.49분(방법-D1).

[1884] 중간체 194

[1885] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-(피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1886]

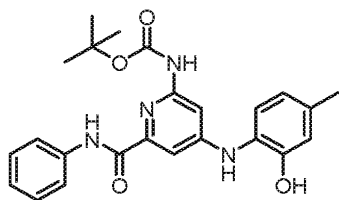
[1887] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1888] 수율: (0.098 g, 32%).

[1889] ES-MS $[M+H]^+$: 446.2, R_t = 2.14분(방법-D1).

[1890] **중간체 195**

[1891] Tert-부틸(4-((2-하이드록시-4-메틸페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-2-일)카바메이트



[1892]

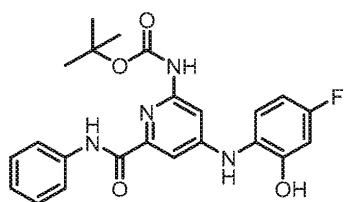
[1893] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1894] 수율: (0.269 g, 83%).

[1895] ES-MS $[M+H]^+$: 435.2, R_t = 3.00분(방법-D1).

[1896] **중간체 196**

[1897] Tert-부틸(4-((4-플루오로-2-하이드록시페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-2-일)카바메이트



[1898]

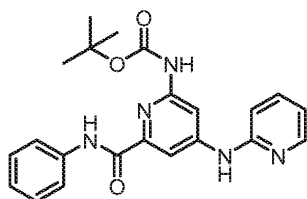
[1899] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1900] 수율: (0.216 g, 64%).

[1901] ES-MS $[M+H]^+$: 439.2, R_t = 2.97분(방법-D1).

[1902] **중간체 197**

[1903] Tert-부틸(6-(페닐카바모일)-4-(피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1904]

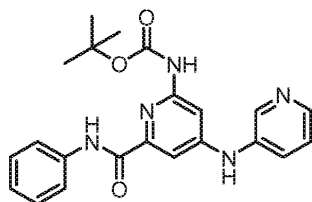
[1905] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1906] 수율: (0.230 g, 36%).

[1907] ES-MS $[M+H]^+$: 406.3, R_t = 7.108분(방법-A1).

[1908] **중간체 198**

[1909] Tert-부틸(6-(페닐카바모일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리딘-2-일)카바메이트



[1910]

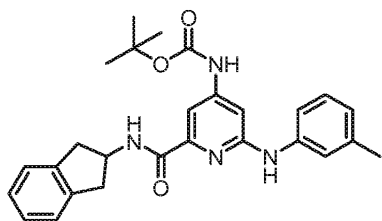
[1911] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1912] 수율: (0.220 g, 36%).

[1913] ES-MS $[M+H]^+$: 406.3, R_t = 6.93분(방법-A1).

[1914] **중간체 199**

[1915] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-(m-톨릴아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1916]

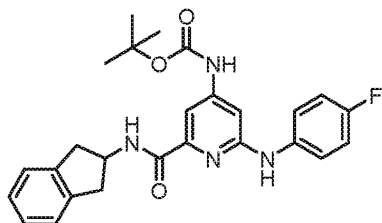
[1917] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1918] 수율: (0.304 g, 95%).

[1919] ES-MS $[M+H]^+$: 459.2, R_t = 7.511분(방법-A1).

[1920] **중간체 200**

[1921] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1922]

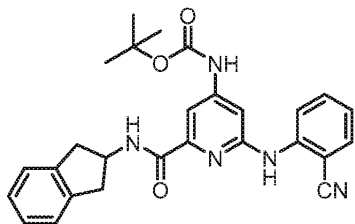
[1923] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1924] 수율: (0.314 g, 2 단계에 걸쳐 97%).

[1925] ES-MS $[M+H]^+$: 463.2, R_t = 7.360분(방법-A1).

[1926] **중간체 201**

[1927] Tert-부틸(2-((2-시아노페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1928]

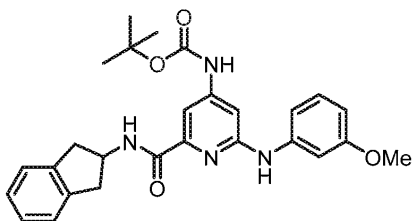
[1929] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1930] 수율: (0.059 g, 2 단계에 걸쳐 12%).

[1931] ES-MS $[M+H]^+$: 470.2, R_t = 7.103분(방법-A1).

[1932] **중간체 202**

[1933] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1934]

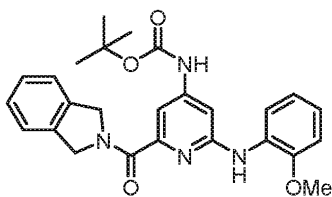
[1935] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1936] 수율: (0.183 g, 2 단계에 걸쳐 55%).

[1937] ES-MS $[M+H]^+$: 475.3, R_t = 7.333분(방법-A1).

[1938] **중간체 203**

[1939] Tert-부틸(2-(이소인돌린-2-카보닐)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1940]

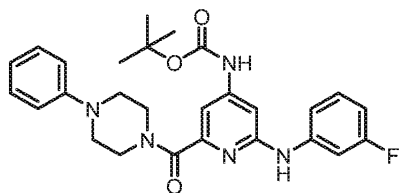
[1941] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1942] 수율: (0.239 g, 2 단계에 걸쳐 82%).

[1943] ES-MS $[M+H]^+$: 461.2, R_t = 7.309분(방법-A1).

[1944] **중간체 204**

[1945] Tert-부틸 2-((3-플루오로페닐)아미노)-6-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



[1946]

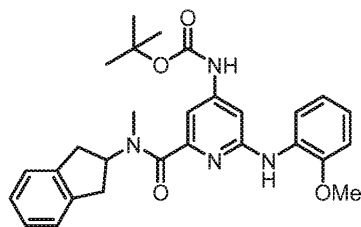
[1947] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1948] 수율: (0.269 g, 2 단계에 걸쳐 92%).

[1949] ES-MS $[M+H]^+$: 492.2, R_t = 7.194분(방법-A1).

[1950] **중간체 205**

[1951] Tert-부틸 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)(메틸)카바모일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1952]

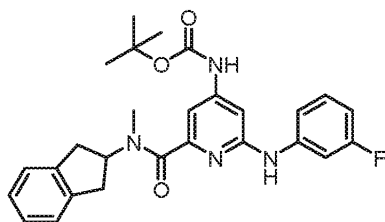
[1953] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1954] 수율: (0.291 g, 2 단계에 걸쳐 96%).

[1955] ES-MS $[M+H]^+$: 489.3, R_t = 7.328분(방법-A1).

[1956] **중간체 206**

[1957] Tert-부틸 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)(메틸)카바모일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1958]

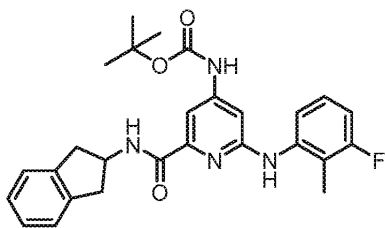
[1959] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1960] 수율: (0.265 g, 2 단계에 걸쳐 89%).

[1961] ES-MS $[M+H]^+$: 477.3, R_t = 7.325분(방법-A1).

[1962] **중간체 207**

[1963] Tert-부틸 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1964]

[1965]

일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1966]

수율: (0.173 g, 2 단계에 걸쳐 56%).

[1967]

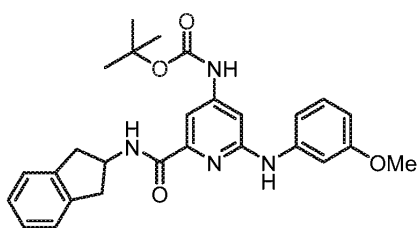
ES-MS $[M+H]^+$: 477.3, R_t = 7.485분(방법-A1).

[1968]

중간체 208

[1969]

Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1970]

[1971]

일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1972]

수율: (0.183 g, 2 단계에 걸쳐 55%).

[1973]

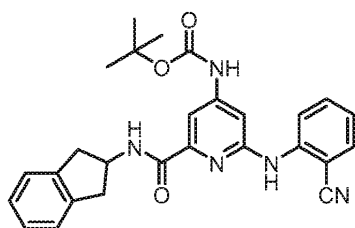
ES-MS $[M+H]^+$: 475.3, R_t = 7.333분(방법-A1).

[1974]

중간체 209

[1975]

Tert-부틸(2-((2-시아노페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1976]

[1977]

일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1978]

수율: (0.59 g, 2 단계에 걸쳐 12%).

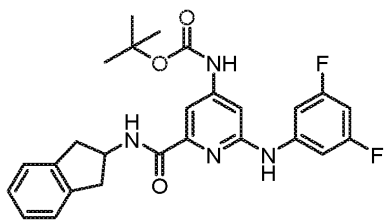
[1979]

ES-MS $[M+H]^+$: 470.2, R_t = 7.103분(방법-A1).

[1980]

중간체 210

[1981] Tert-부틸 2-((3,5-디플루오로페닐)아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[1982]

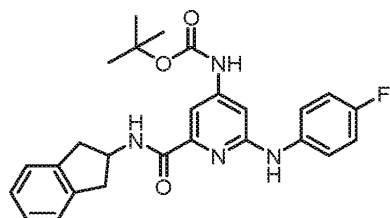
[1983] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1984] 수율: (0.382 g, 2 단계에 걸쳐 정량).

[1985] ES-MS $[M+H]^+$: 470.2, R_t = 7.103분(방법-A1).

[1986] **중간체 211**

[1987] Tert-부틸 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1988]

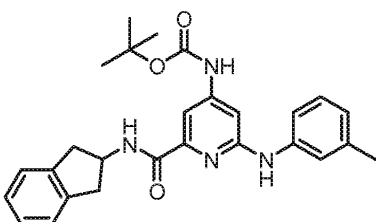
[1989] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1990] 수율: (0.314 g, 2 단계에 걸쳐 97%).

[1991] ES-MS $[M+H]^+$: 463.2, R_t = 7.360분(방법-A1).

[1992] **중간체 212**

[1993] Tert-부틸 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-(m-톨릴아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[1994]

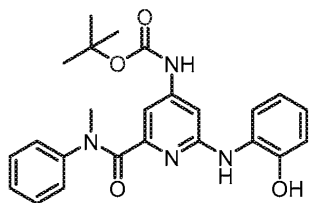
[1995] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[1996] 수율: (0.304 g, 2 단계에 걸쳐 95%).

[1997] ES-MS $[M+H]^+$: 459.2, R_t = 7.511분(방법-A1).

[1998] **중간체 213**

[1999] Tert-부틸(2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-(메틸(페닐)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2000]

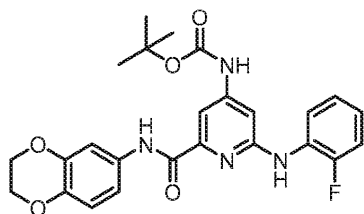
[2001] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2002] 수율: (0.189 g, 2 단계에 걸쳐 61%).

[2003] ES-MS $[M+H]^+$: 435.2, R_t = 6.638분(방법-A1).

[2004] **중간체 214**

[2005] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)카바모일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)-피리딘-4-일)카바메이트



[2006]

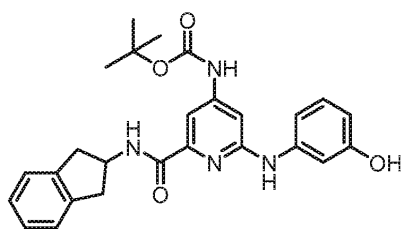
[2007] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2008] 수율: (0.176 g, 2 단계에 걸쳐 60%).

[2009] ES-MS $[M+H]^+$: 481.2, R_t = 7.217분(방법-A1).

[2010] **중간체 215**

[2011] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((3-하이드록시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[2012]

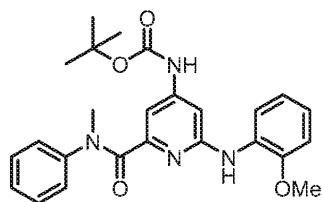
[2013] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2014] 수율: (0.133 g, 2 단계에 걸쳐 94%).

[2015] ES-MS $[M+H]^+$: 461.2, R_t = 6.869분(방법-A1).

[2016] **중간체 216**

[2017] Tert-부틸(2-((2-메톡시페닐)아미노)-6-(메틸(페닐)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2018]

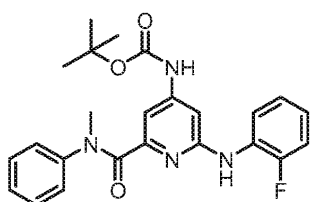
[2019] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2020] 수율: (0.310 g, 2 단계에 걸쳐 97%).

[2021] ES-MS [M-H]⁻: 447.5, Rt = 6.931분(방법-A1).

[2022] **중간체 217**

[2023] Tert-부틸(2-((2-플루오로페닐)아미노)-6-(메틸(페닐)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2024]

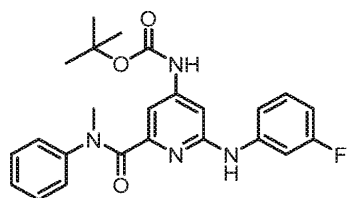
[2025] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2026] 수율: (0.240 g, 2 단계에 걸쳐 77%).

[2027] ES-MS [M-H]⁻: 435.4, Rt = 6.863분(방법-A1).

[2028] **중간체 218**

[2029] Tert-부틸(2-((3-플루오로페닐)아미노)-6-(메틸(페닐)카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2030]

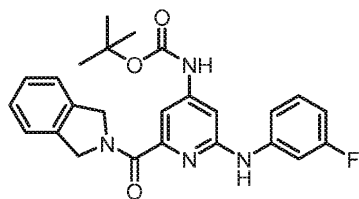
[2031] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2032] 수율: (0.304 g, 2 단계에 걸쳐 98%).

[2033] ES-MS [M+H]⁺: 437.2, Rt = 6.917분(방법-A1).

[2034] **중간체 219**

[2035] Tert-부틸(2-((3-플루오로페닐)아미노)-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



[2036]

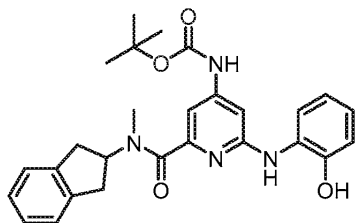
[2037] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2038] 수율: (0.132 g, 2 단계에 걸쳐 22%).

[2039] ES-MS [M+H]⁺·: 449.2, Rt = 7.249분(방법-A1).

[2040] **중간체 220**

[2041] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)(메틸)카바모일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-피리딘-4-일)카바메이트



[2042]

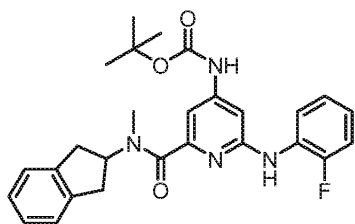
[2043] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2044] 수율: (0.155 g, 2 단계에 걸쳐 61%).

[2045] ES-MS [M+H]⁺·: 475.3, Rt = 7.045분(방법-A1).

[2046] **중간체 221**

[2047] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)(메틸)카바모일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)-피리딘-4-일)카바메이트



[2048]

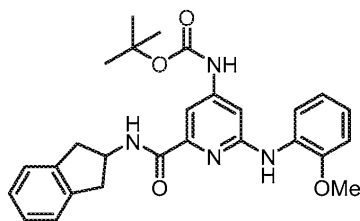
[2049] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2050] 수율: (0.281 g, 2 단계에 걸쳐 95%).

[2051] ES-MS [M+H]⁺·: 477.3, Rt = 7.250분(방법-A1).

[2052] **중간체 222**

[2053] Tert-부틸(2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[2054]

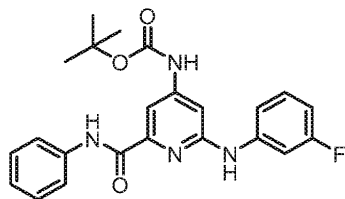
[2055] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2056] 수율: (0.041 g, 2 단계에 걸쳐 12%).

[2057] ES-MS [M+H]⁺·: 475.2, Rt = 3.37분(방법-D1).

[2058] **중간체 223**

[2059] Tert-부틸(2-((3-플루오로페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2060]

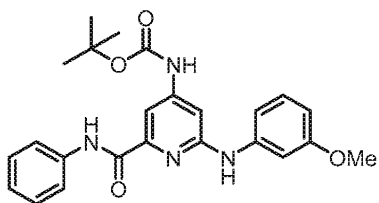
[2061] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2062] 수율: (0.146 g, 2 단계에 걸쳐 43%).

[2063] ES-MS [M+H]⁺: 423.3, Rt = 7.433분(방법-A1).

[2064] **중간체 224**

[2065] Tert-부틸(2-((3-메톡시페닐)아미노)-6-(페닐카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2066]

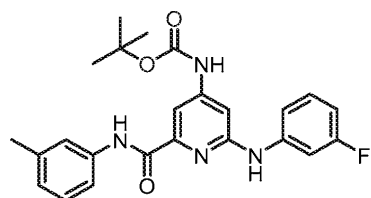
[2067] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2068] 수율: (0.261 g, 2 단계에 걸쳐 80%).

[2069] ES-MS [M+H]⁺: 435.1, Rt = 7.283분(방법-A1).

[2070] **중간체 225**

[2071] Tert-부틸(2-((3-플루오로페닐)아미노)-6-(m-톨릴카바모일)피리딘-4-일)카바메이트



[2072]

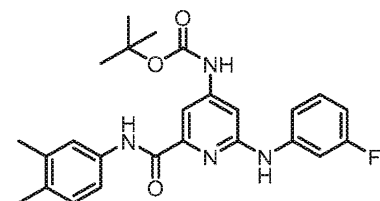
[2073] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2074] 수율: (0.147 g, 2 단계에 걸쳐 47%).

[2075] ES-MS [M+H]⁺: 437.2, Rt = 7.600분(방법-A1).

[2076] **중간체 226**

[2077] Tert-부틸(2-((3,4-디메틸페닐)카바모일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



[2078]

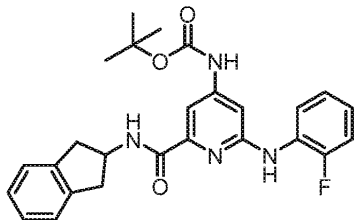
[2079] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2080] 수율: (0.220 g, 2 단계에 걸쳐 31%).

[2081] ES-MS $[M+H]^+$: 451.1, R_t = 7.717분(방법-A1).

[2082] **중간체 227**

[2083] Tert-부틸 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)카바메이트



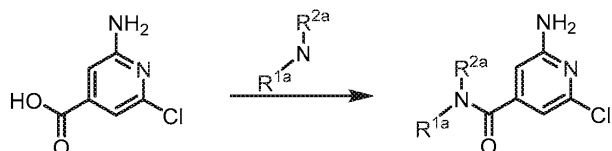
[2084]

[2085] 일반 절차 F에 따라 합성하였다.

[2086] 수율: (1.62 g, 2 단계에 걸쳐 36%).

[2087] ES-MS $[M+H]^+$: 463.2, R_t = 7.319분(방법-A1).

[2088] **일반 절차 G**

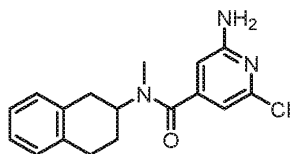


[2089]

[2090] DMF(8 mL/mmol) 중의 2-아미노-6-클로로이소니코틴산(1.0 당량), 적절한 아민(예: 페닐아닐린)(1.0 당량) 및 HATU(0.7 당량)의 교반된 용액에 DIPEA(1.3 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 50-100)로 정제하여 원하는 생성물(예: 2-아미노-6-클로로-N-페닐이소니코틴아미드)을 수득하였다.

[2091] **중간체 228**

[2092] 2-아미노-6-클로로-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)이소니코틴아미드



[2093]

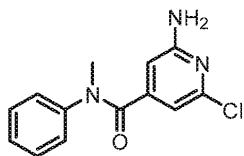
[2094] 일반 절차 G에 따라 합성하였다.

[2095] 수율: (0.16 g, 29%).

[2096] ES-MS $[M+H]^+$: 316.0, R_t = 6.269분(방법-A1).

[2097] **중간체 229**

[2098] 2-아미노-6-클로로-N-메틸-N-페닐이소니코틴아미드



[2099]

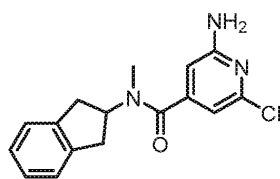
[2100] 일반 절차 G에 따라 합성하였다.

[2101] 수율: (0.090 g, 29%).

[2102] ES-MS $[M+H]^+$: 262.2, R_t = 5.50분(방법-A1).

[2103] **중간체 230**

[2104] 2-아미노-6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-N-메틸이소니코틴아미드



[2105]

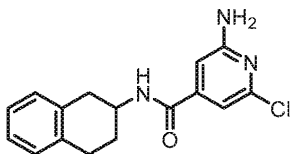
[2106] 일반 절차 G에 따라 합성하였다.

[2107] 수율: (0.290 g, 42%).

[2108] ES-MS $[M+H]^+$: 302.0, R_t = 6.13분(방법-A1).

[2109] **중간체 231**

[2110] 2-아미노-6-클로로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)이소니코틴아미드



[2111]

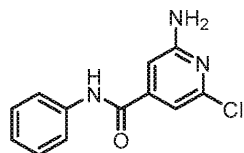
[2112] 일반 절차 G에 따라 합성하였다.

[2113] 수율: (0.135 g, 39%).

[2114] ES-MS $[M+H]^+$: 302.1, R_t = 6.201분(방법-A1).

[2115] **중간체 232**

[2116] 2-아미노-6-클로로-N-페닐이소니코틴아미드



[2117]

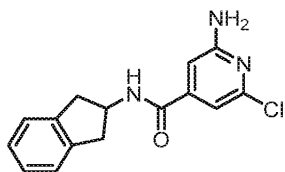
[2118] 일반 절차 G에 따라 합성하였다.

[2119] 수율: (0.130 g, 33%).

[2120] ES-MS $[M+H]^+$: 248.1, R_t = 5.66분(방법-A1).

[2121] **중간체 233**

[2122] 2-아미노-6-클로로-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)이소니코틴아미드



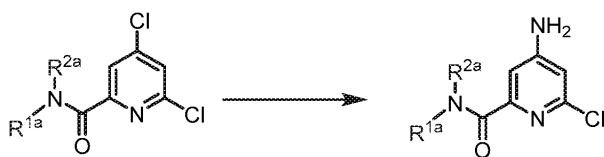
[2123]

[2124] 일반 절차 G에 따라 합성하였다.

[2125] 수율: (0.124 g, 37%).

[2126] ES-MS $[M+H]^+$: 288.0, R_t = 5.928분(방법-A1).

[2127] **일반 절차 H**

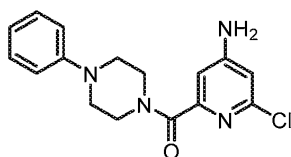


[2128]

[2129] 무수 DMF(5 mL/mmol) 중의 적절한 4,6-디클로로피롤리딘-2-일(예: (4,6-디클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)(1.0 당량)의 교반된 용액에 NaN_3 (3.0 당량)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 잔여물을 MeOH(25 mL) 중에 용해시킨 다음, $NaBH_4$ (2 당량)를 0℃에서 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용매를 증발시키고, 잔여물을 물로 희석하고, EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 80:20에서 0:100로)로 정제하여 원하는 생성물(예: (4-아미노-6-클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였다.

[2130] **중간체 234**

[2131] (4-아미노-6-클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2132]

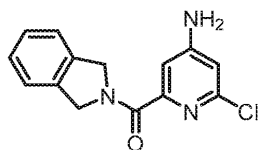
[2133] 일반 절차 H에 따라 합성하였다.

[2134] 수율: (0.846 g, 84%).

[2135] ES-MS $[M-H]^-$: 315.2, R_t = 5.863분(방법-A1).

[2136] **중간체 235**

[2137] (4-아미노-6-클로로피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



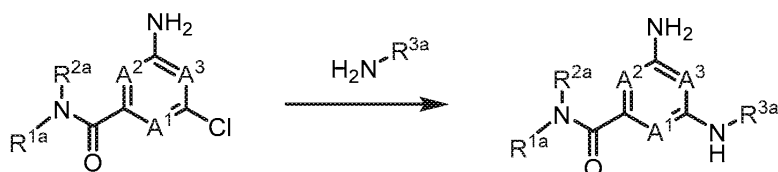
[2138]

[2139] 일반 절차 H에 따라 합성하였다.

[2140] 수율: (0.925 g, 76%).

[2141] ES-MS $[M+H]^+$: 274.9, R_t = 2.29분(방법-D1).

[2142] 일반 절차 I



[2143]

[2144] **방법 1**

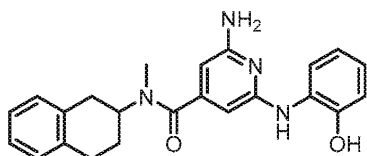
[2145] BINAP(10 몰%) 및 $Pd_2(dba)_3$ (6 몰%)을 디옥산(6 mL/mmol) 중의 적절한 2-아미노-6-클로로이소니코틴아미드(예: 2-아미노-6-클로로-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)이소니코틴아미드)(1.0 당량), 적절한 아닐린(예: 2-아미노페닐)(1.1 당량) 및 Cs_2CO_3 (2.8 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 중탄산나트륨으로 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산 10-20%)로 정제하여 원하는 생성물(예: 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)이소니코틴아미드)을 수득하였다.

[2146] **방법 2**

[2147] 잔트포스(10 몰%) 및 $Pd(OAc)_2$ (5 몰%)를 디옥산(5 mL/mmol) 중의 상응하는 4-아미노-6-클로로피콜린아미드(예: (4-아미노-6-클로로피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)(1.0 당량), 상응하는 아민(예: 2-플루오로아닐린)(1.1 당량) 및 Cs_2CO_3 (2.5 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용매를 진공하에 증발시키고, 수득된 미정제 잔여물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(용리액 DCM:MeOH, 100:0에서 0:100로)로 정제하여 원하는 생성물(예: (4-아미노-6-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였다.

[2148] **실시예 42**

[2149] 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)이소니코틴아미드



[2150]

[2151] 일반 절차 I, 방법 1에 따라 합성하였다.

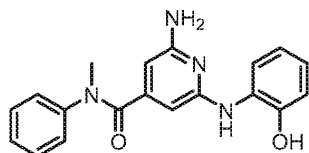
[2152] 수율: (0.030 g, 15%).

[2153] ES-MS $[M-H]^-$: 387.2, R_t = 18.135분(방법-B1).

[2154] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39(d, J = 49.1 Hz, 1H), 8.13 - 7.86(m, 1H), 7.81 - 7.47(m, 1H), 7.09(d, J = 19.4 Hz, 4H), 6.82(d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.10 - 5.88(m, 3H), 5.73(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64(s, 0.36H), 3.90(s, 0.64H), 3.17 - 3.03(m, 1H), 3.02 - 2.81(m, 5H), 2.79 - 2.65(m, 1H), 2.08 - 1.82(m, 2H). 이형태체(conformer)가 존재한다.

[2155] **실시예 43**

[2156] 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐이소니코틴아미드



[2157]

[2158] 일반 절차 I, 방법 1에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)으로 정제하였다.

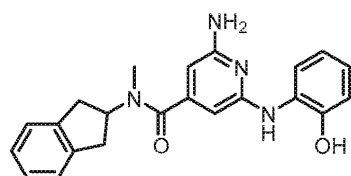
[2159] 수율: (0.008 g, 26%).

[2160] ES-MS [M+H] $^+$: 335.1, Rt = 19.960분(방법-B1).

[2161] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(brs, 1H), 7.73(s, 1H), 7.32(td, J = 11.2, 9.8, 7.3 Hz, 3H), 7.21(td, J = 7.0, 1.5 Hz, 3H), 6.85 - 6.76(m, 2H), 6.69(ddd, J = 7.9, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 5.88(d, J = 8.0 Hz, 3H), 5.68(d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.32(d, J = 7.2 Hz, 3H).

[2162] **실시예 44**

[2163] 2-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-이소니코틴아미드



[2164]

[2165] 일반 절차 I, 방법 1에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)으로 정제하였다.

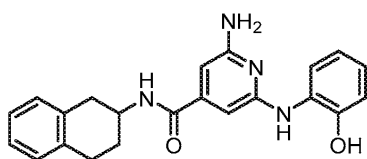
[2166] 수율: (0.101 g, 28%).

[2167] ES-MS [M+H] $^+$: 375.1, Rt = 17.825분(방법-B1).

[2168] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.58(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.07(m, 9H), 6.89 - 6.79(m, 4H), 6.74(ddd, J = 8.5, 5.6, 3.2 Hz, 2H), 6.13 - 5.88(m, 7H), 5.75(d, J = 2.5 Hz, 2H), 5.34(s, 1H), 4.65(d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.04(d, J = 7.8 Hz, 7H), 2.78(s, 4H), 2.72(d, J = 5.6 Hz, 2H).

[2169] **실시예 45**

[2170] 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)이소니코틴아미드



[2171]

[2172] 일반 절차 I, 방법 1에 따라 합성하였다.

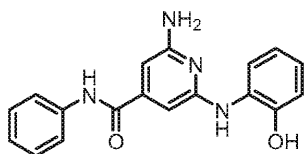
[2173] 수율: (0.019 g, 14%).

[2174] ES-MS [M+H]⁺: 375.2, Rt = 17.799분(방법-B1).

[2175] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51(s, 1H), 8.34(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.72 - 7.49(m, 1H), 7.18 - 7.04(m, 4H), 6.83(dd, J = 4.0, 1.3 Hz, 2H), 6.74(ddd, J = 7.9, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 6.38(d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.12(d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 4.10(ddd, J = 10.3, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 2.99(ddd, J = 16.3, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.86(dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 2H), 2.77(dd, J = 16.3, 10.3 Hz, 1H), 1.99(ddd, J = 9.6, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 1.84 - 1.63(m, 1H).

[2176] **실시예 46**

[2177] 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐이소니코틴아미드



[2178]

[2179] 절차 I, 방법 1에 따라 합성하였다.

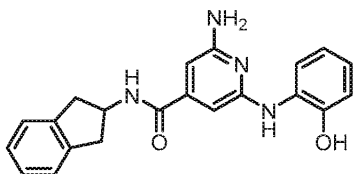
[2180] 수율: (0.011 g, 7%).

[2181] ES-MS [M+H]⁺: 321.1, Rt = 16.299분(방법-B1).

[2182] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41(brs, 1H), 10.22(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.85 - 7.70(m, 2H), 7.66(dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.27(m, 2H), 7.21 - 6.98(m, 1H), 6.84(dd, J = 3.9, 0.9 Hz, 2H), 6.80 - 6.64(m, 1H), 6.45(d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.18(d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.12(s, 2H).

[2183] **실시예 47**

[2184] 2-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)이소니코틴아미드



[2185]

[2186] 일반 절차 I, 방법 1에 따라 합성하였다.

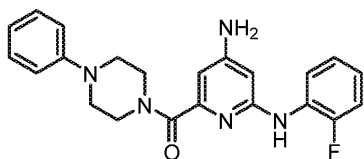
[2187] 수율: (0.009 g, 12%).

[2188] ES-MS [M+H]⁺: 361.1, Rt = 17.214분(방법-B1).

[2189] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52(s, 1H), 8.57(d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.68 - 7.47(m, 1H), 7.22(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.18 - 7.07(m, 2H), 6.88 - 6.80(m, 2H), 6.73(ddd, J = 7.8, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 6.37(d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.11(d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 4.63(h, J = 7.2 Hz, 1H), 3.21(dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 2.92(dd, J = 15.9, 6.8 Hz, 2H).

[2190] **실시예 48**

[2191] (4-아미노-6-((2-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2192]

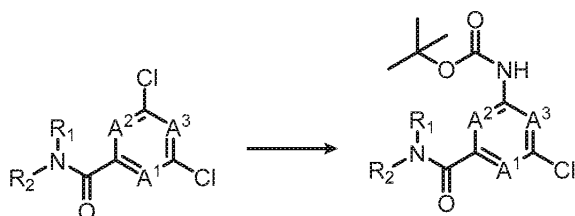
[2193] 일반 절차 I, 방법 2에 따라 합성하였다.

[2194] 수율: (0.008 g, 2%).

[2195] ES-MS [M-H]⁻: 390.3, Rt = 19.100분(방법-B1).

[2196] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91(td, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.11(m, 3H), 7.07(td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.87(m, 3H), 6.81(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.24(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.05(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.00(s, 2H), 3.67(dt, J = 24.1, 5.1 Hz, 4H), 3.11(dt, J = 40.0, 5.2 Hz, 4H).

[2197] 일반 절차 J-1



[2198]

[2199] **방법 1**

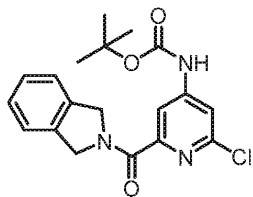
[2200] 디옥산(26 mL) 중의 (4-아미노-6-클로로피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온(0.925 g, 3.4 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 di-tert-부틸 디카보네이트(2.21 g, 10.1 mmol, 3.0 당량), DMAP(0.40 g, 3.3 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민(1.50 mL, 10.8 mmol, 3.2 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제하여 원하는 생성물 tert-부틸(2-클로로-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트를 수득하였다.

[2201] **방법 2**

[2202] Dppf(6 몰%) 및 Pd(OAc)₂(2 몰%)를 디옥산(5 mL/mmol) 중의 상응하는 4,6-디클로로피콜린아미드(예: (4,6-디클로로피리딘-2-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온)(1.0 당량), tert-부틸 카바메이트(3.0 당량) 및 K₂CO₃(2.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 90℃에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제하여 원하는 생성물(예: tert-부틸(4-클로로-6-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)피리딘-2-일)카바메이트)을 수득하였다.

[2203] **중간체 236**

[2204] Tert-부틸(2-클로로-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



[2205]

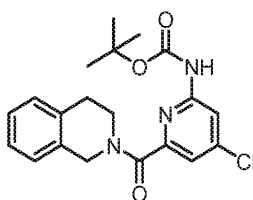
[2206] 일반 절차 J-1, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2207] 수율: (0.900 g, 71%).

[2208] ES-MS $[M+H]^+$: 374.9, R_t = 3.17분(방법-D1).

[2209] **중간체 237**

[2210] Tert-부틸(4-클로로-6-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)피리딘-2-일)카바메이트



[2211]

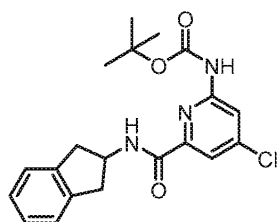
[2212] 일반 절차 J-1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[2213] 수율: (0.50 g, 75 %).

[2214] ES-MS $[M+H]^+$: 388.1, R_t = 7.21분(방법-A1).

[2215] **중간체 238**

[2216] Tert-부틸(4-클로로-6-((2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)카바모일)피리딘-2-일)카바메이트



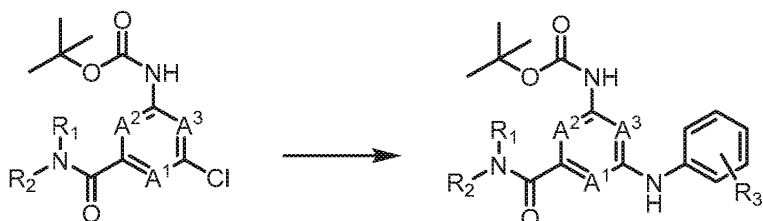
[2217]

[2218] 일반 절차 J-1, 방법 2에 따라 합성하였다.

[2219] 수율: (0.370 g, 97 %).

[2220] ES-MS $[M+H]^+$: 388.1, R_t = 7.41분(방법-A1).

[2221] **일반 절차 J-2**



[2222]

방법 1

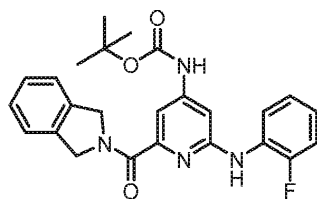
Dppf(6 몰%) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 몰%)를 디옥산(6.4 mL/mmol) 중의 적절한 아릴 클로라이드(예: tert-부틸(2-클로로-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트)(1.0 당량), 적절한 아닐린(예: 2-아미노페놀)(3.0 당량) 및 K_3PO_4 (2.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 90℃에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제하여 원하는 생성물(예: tert-부틸(2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트)를 수득하였다.

방법 2

XPhos(5 몰%) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 몰%)을 디옥산(3 mL/mmol) 중의 상응하는(예: tert-부틸(4-클로로-6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)피리딘-2-일)카바메이트)(1.0 당량), 적절한 아닐린(예: 3-메톡시아닐린)(3.0 당량) 및 Cs_2CO_3 (3.0 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 100℃에서 질소 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제하여 원하는 생성물(예: tert-부틸(6-((2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)카바모일)-4-((3-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트)를 수득하였다.

중간체 239

Tert-부틸(2-((2-플루오로페닐)아미노)-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



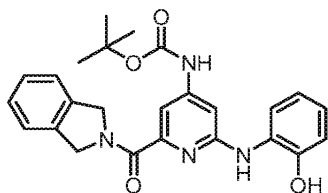
일반 절차 J-2, 방법 1에 따라 합성하였다.

수율: (0.110 g, 20%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.9, R_t = 7.214분(방법-A1).

중간체 240

Tert-부틸(2-((2-하이드록시페닐)아미노)-6-(이소인돌린-2-카보닐)피리딘-4-일)카바메이트



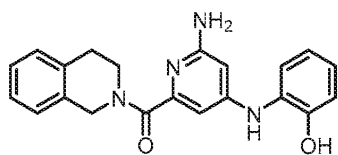
일반 절차 J-2, 방법 1에 따라 합성하였다.

수율: (0.250 g, 47%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.2, R_t = 6.951분(방법-A1).

실시예 49

[2240] (6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온



[2241]

[2242] 일반 절차 J-2, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 단계 3 후, 직접적으로 단리하고, 이를 HPLC-반분취용 (방법-E1)으로 정제하였다.

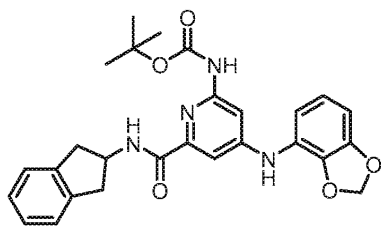
[2243] 수율: (0.130 g, 71%).

[2244] ES-MS [M-H]⁻: 361.2, Rt = 16.433분(방법-B1).

[2245] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.10(m, 4H), 7.05(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.85(m, 2H), 6.79(ddt, J = 11.4, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 6.19(dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1H), 5.86(dd, J = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 5.65(d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.67(d, J = 18.8 Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.65(t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.84(q, J = 6.6, 6.2 Hz, 2H).

[2246] **중간체 241**

[2247] Tert-부틸(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-6-((2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)카바모일)-피리딘-2-일)카바메이트



[2248]

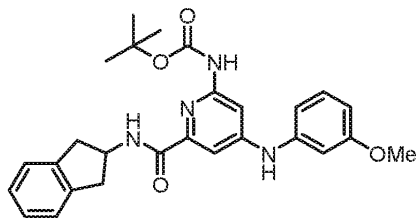
[2249] 일반 절차 J-2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[2250] 수율: (0.240 g, 50 %).

[2251] ES-MS [M+H]⁺: 489.1, Rt = 7.24분(방법-A1).

[2252] **중간체 242**

[2253] Tert-부틸(6-((2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)카바모일)-4-((3-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)카바메이트



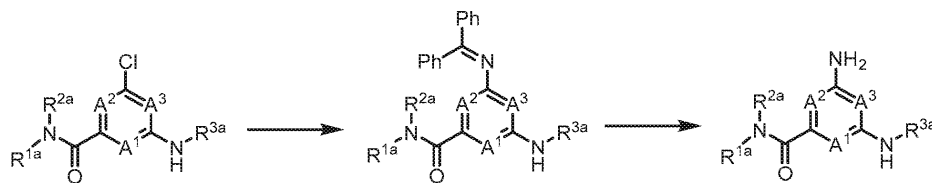
[2254]

[2255] 일반 절차 J-2, 방법 2에 따라 합성하였다.

[2256] 수율: (0.130 g, 42 %).

[2257] ES-MS [M+H]⁺: 475.3, Rt = 7.259분(방법-A1).

[2258] 일반 절차 K



[2259]

[2260] 단계 1

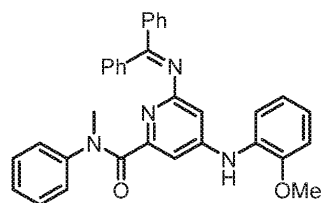
[2261] BINAP(10 몰%) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (5 몰%)를 톨루엔(29 mL/mmol) 중의 적절한 아릴 클로라이드(예: 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피롤리나미드)(1.0 당량), 디페닐메탄이민(1.2 당량) 및 NaOtBu (1.4 당량)의 탈기된 용액에 가하였다. 수득된 혼합물을 환류하에 18시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트/ SiO_2 의 패드를 통해 여과하였다. 여과된 수득된 물질을 건조할 정도로 농축하고, 추가의 정제 없이 사용하였다(예: 6-((디페닐메틸렌)아미노)-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피롤리나미드).

[2262] 단계 2

[2263] THF(25 mL/mmol) 중의 적절한 디페닐메틸렌 아민 유도체(예: 6-((디페닐메틸렌)아미노)-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피롤리나미드)의 교반된 용액에 HCl 1 N(2 mL/mmol)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 희석하였다. 유기 층을 NaSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 미정제 혼합물에 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 80:20에서 70:30로)를 수행하여 원하는 아민 생성물(예: 6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피롤리나미드)을 수득하였다.

[2264] 중간체 243

[2265] 6-((디페닐메틸렌)아미노)-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐-피롤리나미드



[2266]

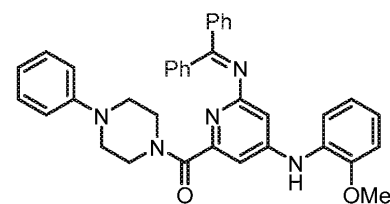
[2267] 일반 절차 K, 단계 1에 따라 합성하였다.

[2268] 수율: (0.194 g, 미정제 사용).

[2269] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513.9, R_t = 7.143분(방법-A1).

[2270] 중간체 244

[2271] (6-((디페닐메틸렌)아미노)-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐-피페라진-1-일)메탄온



[2272]

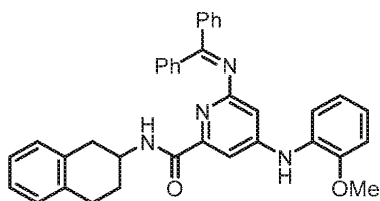
[2273] 일반 절차 K, 단계 1에 따라 합성하였다.

[2274] 수율: (0.682 g, 미정제 사용).

[2275] ES-MS $[M+H]^+$: 569.1, R_t = 6.567분(방법-A1).

[2276] **중간체 245**

[2277] 6-클로로-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피콜린아미드



[2278]

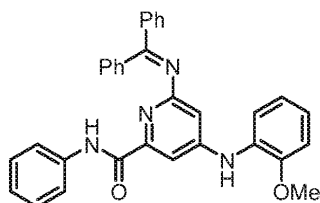
[2279] 일반 절차 K, 단계 1에 따라 합성하였다.

[2280] 수율: (0.320 g, 미정제 사용).

[2281] ES-MS $[M+H]^+$: 553.1, R_t = 7.553분(방법-A1).

[2282] **중간체 246**

[2283] 6-((디페닐메틸렌)아미노)-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2284]

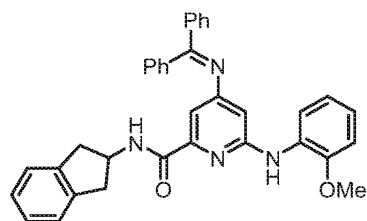
[2285] 일반 절차 K, 단계 1에 따라 합성하였다.

[2286] 수율: (0.135 g, 정량).

[2287] ES-MS $[M+H]^+$: 499.0, R_t = 6.77분(방법-A1).

[2288] **중간체 247**

[2289] N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((디페닐메틸렌)아미노)-6-((2-메톡시페닐)-아미노)피콜린아미드



[2290]

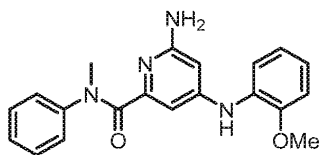
[2291] 일반 절차 K, 단계 1에 따라 합성하였다.

[2292] 수율: (0.381 g, 미정제 사용).

[2293] ES-MS $[M+H]^+$: 538.0, R_t = 7.583분(방법-A1).

[2294] **실시예 50**

[2295] 6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[2296]

[2297] 일반 절차 K, 단계 2에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 단리하였다.

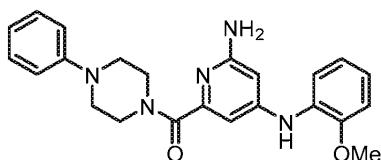
[2298] 수율: (0.067 g, 2 단계에 걸쳐 36% 수율).

[2299] ES-MS $[M+H]^+$: 349.2, R_t = 19.371분(방법-B1).

[2300] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40(s, 1H), 8.54 – 8.19(m, 1H), 7.59 – 7.41(m, 2H), 7.38 – 7.19(m, 3H), 7.16 – 7.01(m, 2H), 6.94(ddd, J = 8.5, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 6.78(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.98(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.70(brs, 2H), 3.94(s, 3H), 3.30(s, 3H).

[2301] 실시예 51

[2302] (6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2303]

[2304] 일반 절차 K, 단계 2에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 단리하였다.

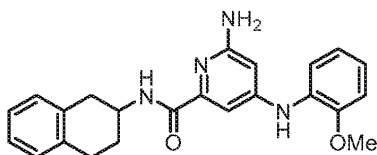
[2305] 수율: (0.010 g, 2 단계에 걸쳐 2%).

[2306] ES-MS $[M+H]^+$: 404.2, R_t = 17.765분(방법-B1).

[2307] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87(s, 1H), 7.27 – 7.17(m, 3H), 7.12 – 7.03(m, 2H), 7.00 – 6.89(m, 3H), 6.85 – 6.76(m, 1H), 6.24(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.68(brs, 2H), 3.79(s, 3H), 3.74 – 3.63(m, 2H), 3.62 – 3.51(m, 2H), 3.21 – 3.06(m, 4H).

[2308] 실시예 52

[2309] 6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피콜린아미드



[2310]

[2311] 일반 절차 K, 단계 2에 따라 합성하였다.

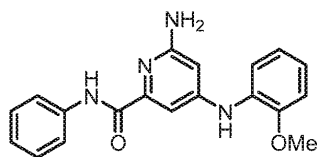
[2312] 수율: (0.146 g, 2 단계에 걸쳐 36% 수율).

[2313] ES-MS $[M+H]^+$: 389.2, R_t = 20.092분(방법-B1).

[2314] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.41(m, 2H), 7.67 – 7.57(m, 4H), 7.03 – 6.84(m, 2H), 6.83 – 6.67(m, 2H), 6.13(d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.06(brs, 2H), 4.25 – 4.10(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.06(dd, J = 16.4, 5.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.80(m, 2H), 2.89 – 2.68(m, 1H), 2.06 – 1.93(m, 1H), 1.90 – 1.73(m, 1H).

[2315] 실시예 53

[2316] 6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2317]

[2318] 일반 절차 K, 단계 2에 따라 합성하였다.

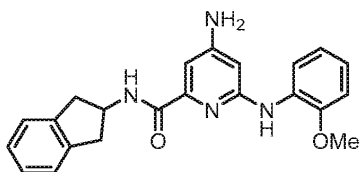
[2319] 수율: (0.020 g, 2 단계에 걸쳐 48% 수율).

[2320] ES-MS $[M+H]^+$: 335.1, R_t = 18.390분(방법-B1).

[2321] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18(d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 7.36(td, J = 8.0, 2.9 Hz, 2H), 7.25(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10(q, J = 6.7, 6.0 Hz, 3H), 7.03 - 6.90(m, 2H), 6.18 - 5.92(m, 1H), 5.83(s, 2H), 3.80(d, J = 3.0 Hz, 3H).

[2322] 실시예 54

[2323] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[2324]

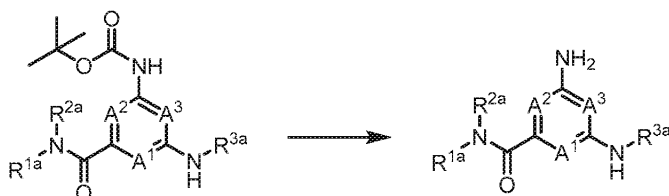
[2325] 절차 K, 단계 2에 따라 합성하였다. 베이지색 고체로서 단리하였다.

[2326] 수율: (0.258 g, 64%).

[2327] ES-MS $[M+H]^+$: 375.2, R_t = 19.512분(방법-B1).

[2328] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.51(m, 2H), 7.36 - 7.22(m, 2H), 7.17(dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 2H), 6.93(dq, J = 15.3, 7.9, 7.3 Hz, 2H), 6.82 - 6.64(m, 2H), 6.11(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 4.78 - 4.43(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.25(dd, J = 15.9, 7.0 Hz, 2H), 2.86(dd, J = 15.9, 5.2 Hz, 2H).

[2329] 일반 절차 L



[2330]

[2331] 방법 1

[2332] 디옥산(3 mL/mmol) 중의 적절한 tert-부틸 카바메이트(예: tert-부틸(6-((2-메톡시페닐)아미노)-2-(4-페닐피페라진-1-카보닐)피리미딘-4-일)카바메이트)(1.0 당량)의 교반된 용액에 HCl(디옥산 중의 4 N 용액 15 mL/mmol 또는 5 당량)를 가하였다. 수득된 혼합물 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 으로 희석하고, EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질에 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH, 100:0에서 90:10로)를 수행하

여 원하는 아민(예: (4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 생성하였다.

[2333] 방법 2

TFA(4 mL/mmol) 중의 적절한 tert-부틸 카바메이트(예: tert-부틸(4-아미노-6-(페닐카바모일)피리딘-2-일)카바메이트)(1.0 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 과량의 TFA를 진공하에 제거하고, 잔여물을 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 물질에 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 95:05에서 50:50로)를 수행하여 원하는 생성물(예: 6-아미노-N-페닐-4-(피리딘-2-일아미노)피리딘-2-카복사미드)을 수득하였다.

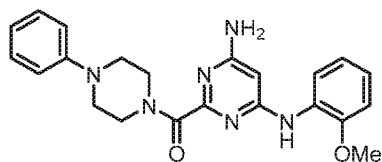
[2335] 방법 3

DCM(29.0 mL/mmol) 중의 적절한 tert-부틸 카바메이트(예: tert-부틸(2-카바모일-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)카바메이트)(1.0 당량)의 교반된 용액에 BBr₃(DCM 중의 1.0 M 용액 5.0 당량)을 가하였다. 수득된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc/MeOH(×3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 100:0에서 90:10로)로 정제하여 원하는 아민 생성물(예: 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-2-카복사미드)을 수득하였다.

R^{3a}가 메톡시페닐인 경우, 탈메틸화가 동시에 발생하여 상응하는 페놀을 수득한다.

[2338] 실시예 55

(4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



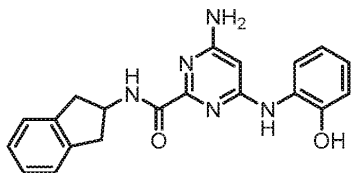
일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다. 황색 고체로서 단리하였다.

수율: (0.059 g, 40%).

ES-MS [M+H]⁺: 405.0, Rt = 6.10분(방법-A1).

[2344] 실시예 56

4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-2-카복사미드



일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

수율: (0.010 g, 3%).

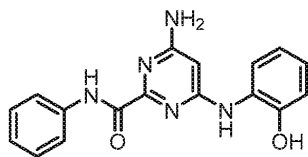
ES-MS [M+H]⁺: 362.1, Rt = 17.10분(방법-B1).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13(s, 1H), 8.71 – 7.98(m, 2H), 7.31(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.08(m, 2H), 6.95(ddd, J = 8.1, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.80 – 6.70(m, 1H), 6.58(s, 2H), 5.69(s, 1H), 4.62(qt, J = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 15.9,

7.4 Hz, 2H), 2.90(dd, J = 15.9, 5.8 Hz, 2H).

[2351] 실시예 57

[2352] 4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐피리미딘-2-카복사미드



[2353]

[2354] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

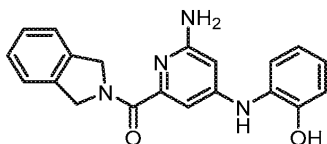
[2355] 수율: (0.008 g, 7%).

[2356] ES-MS [M+H]⁺: 320.2, Rt = 18.068분(방법-B1).

[2357] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 - 7.59(m, 2H), 7.46 - 7.26(m, 3H), 7.25 - 7.11(m, 1H), 7.04(td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.79(m, 2H), 5.84(s, 1H).

[2358] 실시예 58

[2359] (6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌란-2-일)메탄온



[2360]

[2361] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 먼저 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 90:10)로 정제한 다음, HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

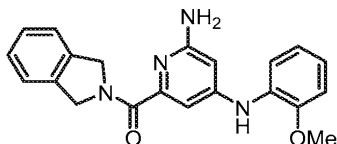
[2362] 수율: (0.009 g, 10%).

[2363] ES-MS [M-H]⁻: 345.2, Rt = 23.379분(방법-B1).

[2364] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.48 - 7.36(m, 1H), 7.35 - 7.22(m, 3H), 7.15(dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.87(m, 2H), 6.79(td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.47(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.90(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.67(s, 2H), 5.06(s, 2H), 4.79(s, 2H).

[2365] 실시예 59

[2366] (6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌란-2-일)메탄온



[2367]

[2368] 절차 L, 방법 1로 합성하였다.

[2369] 수율: (0.077 g, 33%).

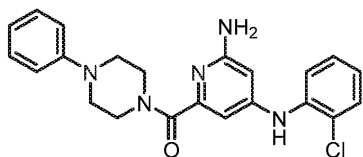
[2370] ES-MS [M-H]⁻: 361.2, Rt = 19.895분(방법-B1).

[2371] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89(s, 1H), 7.44 - 7.35(m, 1H), 7.34 - 7.27(m, 3H), 7.26 - 7.19(m, 1H), 7.18 - 7.04(m, 2H), 6.94(ddd, J = 7.8, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 6.51(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.95(d, J = 2.0 Hz,

1H), 5.70(brs, 2H), 5.06(d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.79(s, 2H), 3.80(s, 3H).

[2372] 실시예 60

[2373] (4-(2-플루오로페닐아미노)-6-아미노피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2374] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 (6-클로로-4-((2-클로로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온으로부터 직접적으로 수득하고, 이를 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

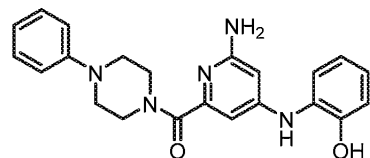
[2376] 수율: (0.026 g, 7%).

[2377] ES-MS $[M+H]^+$: 408.1, R_t = 4.889분(방법-B1).

[2378] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.29(m, 2H), 7.23(dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 7.16(ddd, J = 8.0, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.93(m, 2H), 6.86 - 6.74(m, 1H), 6.24(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.85(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 3.70(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.59(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.17(d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12(d, J = 5.2 Hz, 2H).

[2379] 실시예 61

[2380] (6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2382] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 60:40)로 정제한 다음, HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

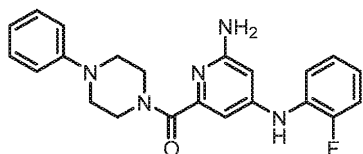
[2383] 수율: (0.013 g, 6%).

[2384] ES-MS $[M+H]^+$: 390.1, R_t = 16.541분(방법-B1).

[2385] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.23(dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 7.15(dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.96(dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 3H), 6.91(td, J = 8.4, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.74(m, 2H), 6.21(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.85(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 3.64(dt, J = 43.9, 5.1 Hz, 4H), 3.23 - 3.00(m, 4H).

[2386] 실시예 62

[2387] (4-(2-플루오로페닐아미노)-6-아미노피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2389] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

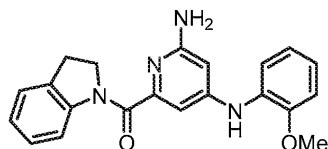
[2390] 수율: (0.020 g, 29%).

[2391] ES-MS $[M+H]^+$: 392.1, R_t = 17.693분(방법-B1).

[2392] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87(Brs, 1H), 7.47 - 7.29(m, 2H), 7.30 - 7.15(m, 4H), 7.04 - 6.91(m, 2H), 6.82(tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.38 - 6.26(m, 2H), 5.91(t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.76 - 5.57(m, 4H), 3.23 - 3.12(m, 4H).

[2393] **실시예 63**

[2394] (6-아미노-4-((2-메톡시페닐)아미노)피리딘-2-일)(인돌린-1-일)메탄온



[2395]

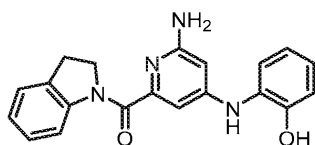
[2396] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

[2397] 수율: (0.218 g, 42%).

[2398] ES-MS $[M+H]^+$: 361.1, R_t = 6.810분(방법-A1).

[2399] **실시예 64**

[2400] (6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(인돌린-1-일)메탄온



[2401]

[2402] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다. 황색 분말로서 단리하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 95:05에서 50:50로)로 정제한 다음, HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

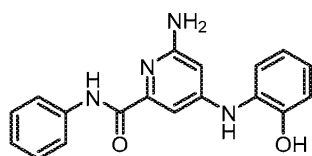
[2403] 수율: (0.025 g, 12%).

[2404] ES-MS $[M+H]^+$: 347.1, R_t = 19.904분(방법-B1).

[2405] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 10.20(s, 1H), 8.37(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.22(m, 3H), 7.18(td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.91(m, 2H), 6.91 - 6.76(m, 2H), 6.45(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 4.00(t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.14(t, J = 8.4 Hz, 2H).

[2406] **실시예 65**

[2407] 6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐피롤리딘아미드



[2408]

[2409] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

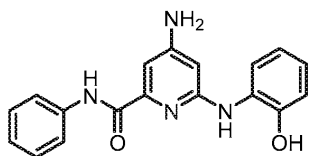
[2410] 수율: (0.011 g, 6%).

[2411] ES-MS $[M+H]^+$: 321.1, R_t = 16.794분(방법-B1).

[2412] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18(s, 1H), 9.53(brs, 1H), 7.98(s, 1H), 7.81 - 7.69(m, 2H), 7.44 - 7.30(m, 2H), 7.16(dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.05(m, 1H), 7.00(ddd, J = 8.1, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.88(m, 2H), 6.82(td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.96(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.78(s, 2H).

[2413] 실시예 66

[2414] 6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2415]

[2416] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

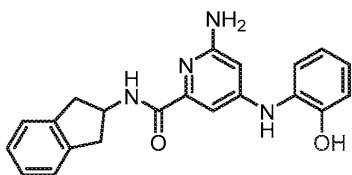
[2417] 수율: (0.030 g, 13%).

[2418] ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1, R_t = 16.794분(방법-B1).

[2419] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17(s, 1H), 9.76(s, 1H), 7.90 - 7.64(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.46 - 7.25(m, 2H), 7.11(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.62(m, 4H), 6.16(s, 2H).

[2420] 실시예 67

[2421] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-4-((2-하이드록시페닐)아미노)피콜린아미드



[2422]

[2423] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

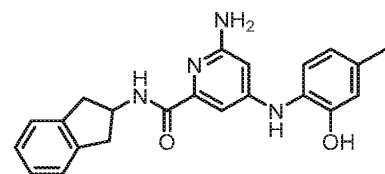
[2424] 수율: (0.016 g, 8%).

[2425] ES-MS $[\text{M}-\text{H}]^-$: 361.1, R_t = 17.259분(방법-B1).

[2426] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46(s, 1H), 8.22(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.14(m, 2H), 7.12(dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97(ddd, J = 8.1, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.90(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.75(m, 2H), 5.89(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 4.63(qt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 2H).

[2427] 실시예 68

[2428] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-4-((2-하이드록시-4-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[2429]

[2430] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

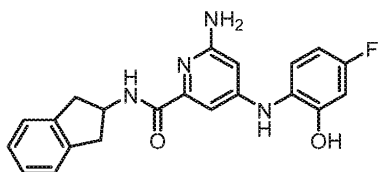
[2431] 수율: (0.017 g, 23%).

[2432] ES-MS [M+H]⁺: 375.2, Rt = 17.864분(방법-B1).

[2433] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34(s, 1H), 8.22(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.09(m, 2H), 6.97(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72(dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.61(ddd, J = 7.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 5.80(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 4.63(tdd, J = 7.5, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 2H), 2.87(dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 2H), 2.22(s, 3H).

[2434] 실시예 69

[2435] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((4-플루오로-2-하이드록시페닐)아미노)피콜린아미드



[2436]

[2437] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

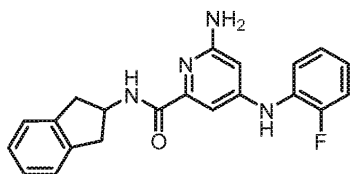
[2438] 수율: (0.008 g, 2%).

[2439] ES-MS [M+H]⁺: 379.2, Rt = 17.543분(방법-B1).

[2440] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97(brs, 1H), 8.22(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.16(dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 7.10(dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.75(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71(dd, J = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.63(td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.75(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.62(brs, 2H), 4.63(tdd, J = 7.5, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 2H), 2.87(dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 2H).

[2441] 실시예 70

[2442] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[2443]

[2444] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

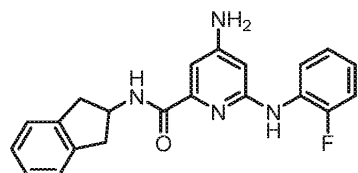
[2445] 수율: (0.040 g, 16%).

[2446] ES-MS [M+H]⁺: 363.1, Rt = 18.261분(방법-B1).

[2447] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(s, 1H), 8.23(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28(m, 2H), 7.27 - 7.21(m, 2H), 7.18(ddd, J = 10.8, 6.5, 2.6 Hz, 4H), 6.85(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.95(dd, J = 2.0, 1.3 Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 4.64(qt, J = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.16(m, 2H), 2.89(dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 2H).

[2448] 실시예 71

[2449] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[2450]

[2451] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

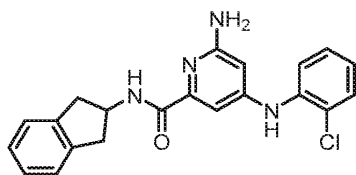
[2452] 수율: (0.628 g, 50%).

[2453] ES-MS [M+H]⁺: 363.1, Rt = 19.381분(방법-B1).

[2454] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.64(m, 1H), 7.32(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.22(m, 2H), 7.22 - 7.13(m, 1H), 7.00(ddd, J = 7.2, 3.6, 1.4 Hz, 2H), 6.85(dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 6.18(s, 2H), 6.12(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.68(qt, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 3.32(dd, J = 16.0, 7.0 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 16.0, 4.7 Hz, 2H).

[2455] 실시예 72

[2456] 6-아미노-4-((2-클로로페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[2457]

[2458] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

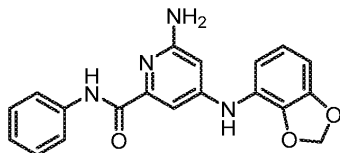
[2459] 수율: (0.019 g, 26%).

[2460] ES-MS [M+H]⁺: 379.1, Rt = 18.745분(방법-B1).

[2461] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34(s, 1H), 8.22(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.46(m, 1H), 7.40 - 7.32(m, 2H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.22 - 7.12(m, 3H), 6.85(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 4.64(qt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.25(d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.21(d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.90(d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.86(d, J = 5.6 Hz, 1H).

[2462] 실시예 73

[2463] 6-아미노-4-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2464]

[2465] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

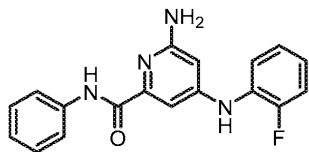
[2466] 수율: (0.021 g, 7%).

[2467] ES-MS [M+H]⁺: 349.1, Rt = 20.001분(방법-B1).

[2468] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07 - 7.62(m, 2H), 7.55 - 7.28(m, 2H), 7.20 - 7.01(m, 1H), 6.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75(ddd, J = 8.1, 5.3, 1.2 Hz, 2H), 6.03(s, 2H), 5.97(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.88(s, 2H).

[2469] 실시예 74

[2470] 6-아미노-4-((2-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2471]

[2472] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

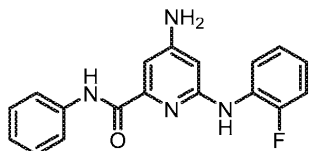
[2473] 수율: (0.090 g, 80%).

[2474] ES-MS [M+H]⁺: 323.2, Rt = 19.293분(방법-B1).

[2475] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.75(dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.27(m, 4H), 7.27 - 7.13(m, 2H), 7.15 - 7.06(m, 1H), 6.94(dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 6.02(dd, J = 2.0, 1.3 Hz, 1H), 5.92(s, 2H).

[2476] 실시예 75

[2477] 4-아미노-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2478]

[2479] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

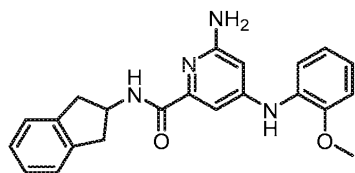
[2480] 수율: (0.016 g, 35%).

[2481] ES-MS [M+H]⁺: 323.2, Rt = 19.031분(방법-B1).

[2482] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03(s, 1H), 8.89 - 8.25(m, 1H), 7.82(td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.54(m, 2H), 7.37(dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.17(m, 2H), 7.14 - 7.00(m, 2H), 6.89(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 6.15(d, J = 1.9 Hz, 1H).

[2483] 실시예 76

[2484] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-((2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[2485]

[2486] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

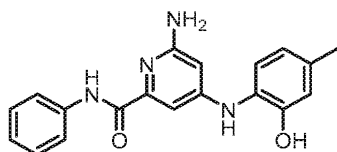
[2487] 수율: (0.028 g, 11%).

[2488] ES-MS [M+H]⁺: 375.2, Rt = 20.194분(방법-B1).

[2489] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.30 - 7.14(m, 4H), 7.14 - 7.02(m, 2H), 6.94(ddd, J = 7.7, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.95(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.67(s, 2H), 4.63(qt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.23(dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 2H), 2.84(d, J = 5.6 Hz, 1H).

[2490] 실시예 77

[2491] 6-아미노-4-((2-하이드록시-4-메틸페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2492]

[2493] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

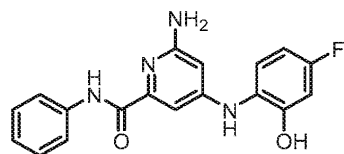
[2494] 수율: (0.075 g, 36%).

[2495] ES-MS $[M+H]^+$: 335.2, R_t = 17.430분(방법-B1).

[2496] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18(s, 1H), 9.36(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81 - 7.58(m, 2H), 7.36(dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.05(m, 1H), 7.01(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.69(m, 1H), 6.63(ddd, J = 7.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 5.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.74(s, 2H), 2.24(s, 3H).

[2497] 실시예 78

[2498] 6-아미노-4-((4-플루오로-2-하이드록시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2499]

[2500] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

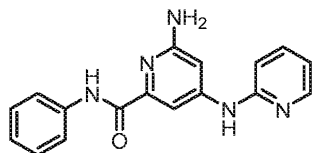
[2501] 수율: (0.095 g, 57%).

[2502] ES-MS $[M+H]^+$: 339.2, R_t = 17.149분(방법-B1).

[2503] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18(s, 1H), 10.02(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.86 - 7.65(m, 2H), 7.36(dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.00(m, 2H), 6.85(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.73(dd, J = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.65(td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.82(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.77(s, 2H).

[2504] 실시예 79

[2505] 6-아미노-N-페닐-4-(피리딘-2-일아미노)피리딘-2-카복사미드



[2506]

[2507] 일반 절차 L, 방법 2에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

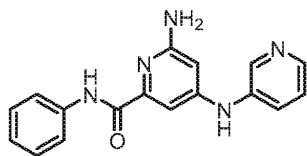
[2508] 수율: (0.033 g, 22%).

[2509] ES-MS $[M+H]^+$: 306.2, R_t = 20.116분(방법-B1).

[2510] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83(brs, 1H), 10.35(brs, 1H), 8.36(dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.65(m, 4H), 7.49(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.14(m, 1H), 7.14 - 7.03(m, 2H).

[2511] 실시예 80

[2512] 6-아미노-N-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피콜린아미드



[2513]

[2514] 일반 절차 L, 방법 2에 따라 합성하였다.

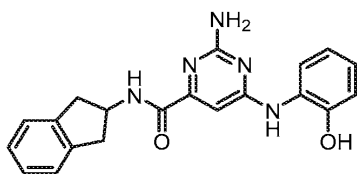
[2515] 수율: (0.042 g, 28%).

[2516] ES-MS $[M+H]^+$: 306.2, R_t = 15.765분(방법-B1).

[2517] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.46(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24(dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.76(dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 7.61(ddd, J = 8.3, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.26(m, 3H), 7.20 - 7.06(m, 1H), 7.01(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.01(s, 2H).

[2518] 실시예 81

[2519] 2-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-카복사미드



[2520]

[2521] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

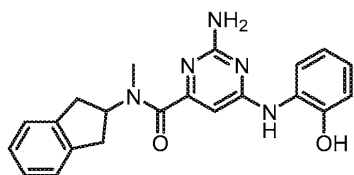
[2522] 수율: (0.017 g, 15%).

[2523] ES-MS $[M+H]^+$: 362.1, R_t = 17.549분(방법-B1).

[2524] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 - 9.70(m, 1H), 8.74(s, 1H), 8.24(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.53(m, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.10(m, 2H), 6.95(ddd, J = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78(ddd, J = 8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.40(s, 2H), 4.64(qt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.24(dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 2H), 2.90(dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 2H).

[2525] 실시예 82

[2526] 2-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸피리미딘-4-카복사미드



[2527]

[2528] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

[2529] 수율: (0.030 g, 9%).

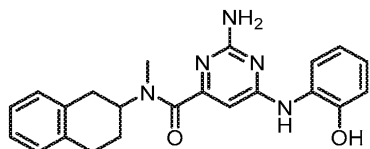
[2530] ES-MS $[M+H]^+$: 376.1, R_t = 17.062분(방법-B1).

[2531] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93(brs, 1H), 8.56(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 -

7.06(m, 4H), 6.96 - 6.89(m, 1H), 6.86(dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.83 - 6.71(m, 1H), 6.44(d, J = 17.0 Hz, 2H), 6.10(d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.32(t, J = 7.6 Hz, 0.36H), 4.67(p, J = 7.9 Hz, 0.64H), 3.20 - 2.94(m, 4H), 2.76(d, J = 15.6 Hz, 3H). 이형태체가 존재한다.

[2532] 실시예 83

[2533] 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-피리미딘-4-카복사미드



[2534]

[2535] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

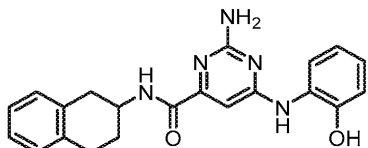
[2536] 수율: (0.013 g, 22%).

[2537] ES-MS $[M+H]^+$: 390.2, R_t = 17.457분(방법-B1).

[2538] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91(d, J = 21.7 Hz, 1H), 8.53(d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.72(t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.11(s, 2H), 7.09 - 7.01(m, 2H), 6.98 - 6.82(m, 2H), 6.77(dtd, J = 14.9, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.09(d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.70 - 4.56(m, 0.39H), 3.90(dq, J = 10.8, 5.3 Hz, 0.61H), 3.05(d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.86(d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.67(t, J = 1.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.79(m, 2H). 이형태체가 존재한다.

[2539] 실시예 84

[2540] 2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피리미딘-4-카복사미드



[2541]

[2542] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

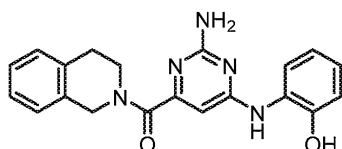
[2543] 수율: (0.018 g, 8%).

[2544] ES-MS $[M+H]^+$: 376.1, R_t = 18.142분(방법-B1).

[2545] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 - 6.92(m, 4H), 6.96(ddd, J = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79(ddd, J = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.43(brs, 2H), 4.12(ddt, J = 12.7, 8.8, 4.8 Hz, 1H), 3.03(dd, J = 16.1, 5.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.73(m, 3H), 2.06 - 1.94(m, 1H), 1.89 - 1.73(m, 1H).

[2546] 실시예 85

[2547] (2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄온



[2548]

[2549] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다.

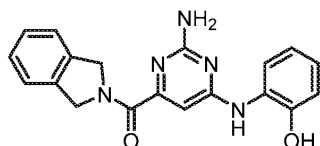
[2550] 수율: (0.089 g, 27%).

[2551] ES-MS $[M+H]^+$: 362.1, R_t = 16.410분(방법-B1).

[2552] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.76(dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.02(m, 4H), 6.97 - 6.90(m, 1H), 6.87(ddd, J = 8.0, 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.78(ddt, J = 9.5, 7.4, 2.1 Hz, 1H), 6.46(d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.14(d, J = 19.3 Hz, 1H), 4.70(s, 1H), 4.61(s, 1H), 3.78(t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.63(t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.85(q, J = 6.0 Hz, 2H). 이형태체가 존재한다.

[2553] **실시예 86**

[2554] (2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[2555]

[2556] 일반 절차 L, 방법 3에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

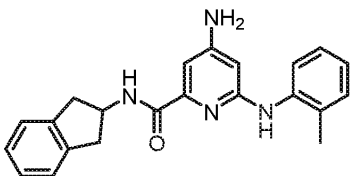
[2557] 수율: (0.010 g, 17%).

[2558] ES-MS $[M+H]^+$: 348.1, R_t = 16.122분(방법-B1).

[2559] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96(brs, 1H), 8.63(s, 1H), 7.73(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.36(m, 1H), 7.35 - 7.19(m, 3H), 7.00 - 6.91(m, 1H), 6.88(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79(ddd, J = 7.9, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.47(s, 2H), 6.35(s, 1H), 5.01(s, 2H), 4.80(s, 2H).

[2560] **실시예 87**

[2561] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-(*o*-톨릴아미노)피콜린아미드



[2562]

[2563] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

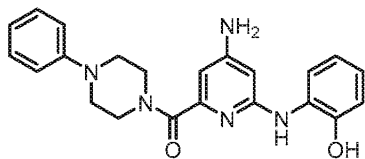
[2564] 수율: (0.016 g, 36%).

[2565] ES-MS $[M-H]^-$: 359.2, R_t = 21.867분(방법-B1).

[2566] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.35 - 7.21(m, 3H), 7.21 - 7.11(m, 3H), 7.03(td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.94(td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.72(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.01(brs, 2H), 5.83(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61(qt, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.14(m, 2H), 2.81(dd, J = 16.0, 4.9 Hz, 2H), 2.14(s, 3H).

[2567] **실시예 88**

[2568] (4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2569]

[2570] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

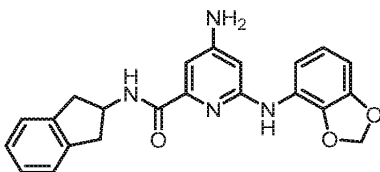
[2571] 수율: (0.032 g, 35%).

[2572] ES-MS [M-H]⁻: 390.2, Rt = 17.224분(방법-B1).

[2573] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.34(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 7.03 - 6.90(m, 2H), 6.89 - 6.75(m, 3H), 6.71(ddd, J = 7.9, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 6.25 - 6.09(m, 3H), 6.04(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.18(s, 2H), 3.08(s, 2H).

[2574] 실시예 89

[2575] 4-아미노-6-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[2576]

[2577] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

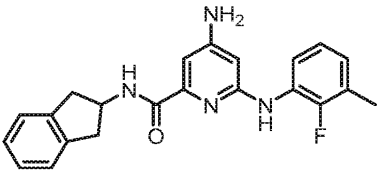
[2578] 수율: (0.056 g, 36%).

[2579] ES-MS [M-H]⁻: 389.3, Rt = 5.152분(방법-F1).

[2580] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23(s, 1H), 8.12(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.10(m, 2H), 6.93(dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.76(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.61(m, 1H), 6.58(dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.06(s, 2H), 5.98(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 4.62(qt, J = 7.2, 4.9 Hz, 1H), 3.28(d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.24(d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.83(d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79(d, J = 4.8 Hz, 1H).

[2581] 실시예 90

[2582] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[2583]

[2584] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2585] 수율: (0.089 g, 37%).

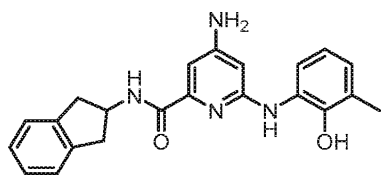
[2586] ES-MS [M-H]⁻: 377.2, Rt = 5.771분(방법-F1).

[2587] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20(d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44(ddd, J = 7.8, 6.4, 3.4 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.09(m, 2H), 6.89 - 6.80(m, 2H), 6.78(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 6.05(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.62(qt, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 3.26(dd, J = 16.0, 7.1

Hz, 2H), 2.81(dd, J = 16.0, 4.8 Hz, 2H), 2.20(d, J = 2.1 Hz, 3H).

[2588] 실시예 91

[2589] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-하이드록시-3-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[2590] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

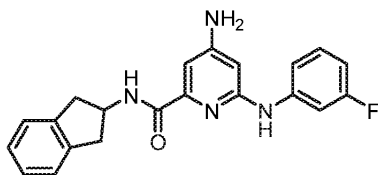
[2592] 수율: (0.070 g, 35%).

[2593] ES-MS [M-H]⁻: 375.3, Rt = 19.087분(방법-B1).

[2594] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74(s, 1H), 8.31 - 7.85(m, 2H), 7.24(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.11(m, 2H), 7.01(dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.78(ddd, J = 7.4, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.72(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.61(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.20(s, 2H), 5.99(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.64(qt, J = 7.4, 5.3 Hz, 1H), 3.29(d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.25(d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.88(d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.84(d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.13(s, 3H).

[2595] 실시예 92

[2596] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[2598] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

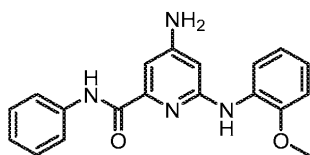
[2599] 수율: (0.074 g, 30%).

[2600] ES-MS [M-H]⁻: 363.2, Rt = 21.911분(방법-B1).

[2601] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 - 8.84(m, 1H), 8.07(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.31(m, 1H), 7.26(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.08(m, 4H), 6.83(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69 - 6.50(m, 1H), 6.19(s, 2H), 6.07(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.65(qt, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.28(dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 15.9, 5.2 Hz, 2H).

[2602] 실시예 93

[2603] 4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2605] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

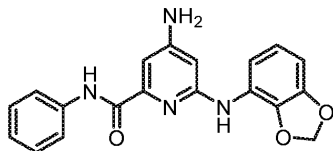
[2606] 수율: (0.058 g, 58%).

[2607] ES-MS [M+H]⁺: 335.2, Rt = 21.067분(방법-B1).

[2608] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17(s, 1H), 7.76 - 7.67(m, 4H), 7.42 - 7.33(m, 2H), 7.15 - 6.94(m, 4H), 6.86(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.21(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.17(s, 2H), 3.84(s, 3H).

[2609] **실시예 94**

[2610] 4-아미노-6-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2611]

[2612] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

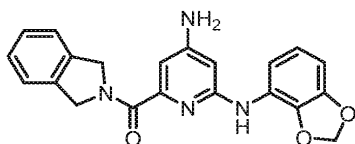
[2613] 수율: (0.058 g, 15%).

[2614] ES-MS [M-H] $^-$: 347.2, Rt = 20.706분(방법-B1).

[2615] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.81 - 7.55(m, 2H), 7.56 - 7.24(m, 2H), 7.23 - 7.00(m, 2H), 6.95 - 6.77(m, 2H), 6.69(dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.19(s, 2H), 6.07(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.99(s, 2H).

[2616] **실시예 95**

[2617] (4-아미노-6-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[2618]

[2619] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

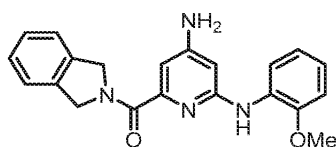
[2620] 수율: (0.104 g, 52%).

[2621] ES-MS [M-H] $^-$: 375.2, Rt = 4.599분(방법-F1).

[2622] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19(s, 1H), 7.48 - 7.33(m, 1H), 7.32 - 7.18(m, 3H), 7.06(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.78(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64(dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.52(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.04 - 5.97(m, 3H), 5.96(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.80(s, 2H).

[2623] **실시예 96**

[2624] (6-(2-메톡시페닐아미노)-4-아미노피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[2625]

[2626] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2627] 수율: (0.011 g, 6%).

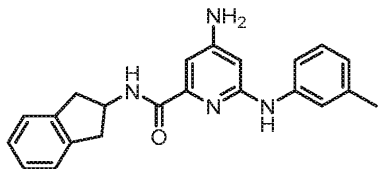
[2628] ES-MS [M+H] $^+$: 361.1, Rt = 18.324분(방법-B1).

[2629] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76(dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.45 - 7.34(m, 1H), 7.33 -

7.19(m, 3H), 7.01(dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.95(td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.88(td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.50(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.95(s, 2H), 5.00(s, 2H), 4.92 - 4.60(m, 2H), 3.82(s, 3H).

[2630] 실시예 97

[2631] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-(m-톨릴아미노)피콜린아미드



[2632]

[2633] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

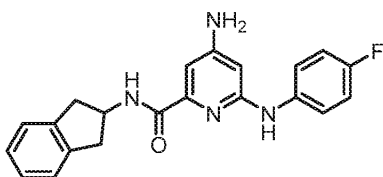
[2634] 수율: (0.011 g, 53%).

[2635] ES-MS [M+H]⁺: 359.2, Rt = 19.922분(방법-B1).

[2636] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56(s, 1H), 8.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.22(m, 3H), 7.22 - 7.13(m, 2H), 7.10(ddt, J = 8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.99(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.64(ddt, J = 7.3, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 6.04(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.66(qt, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 3.32(dd, J = 16.0, 4.9 Hz, 2H), 2.87(dd, J = 16.0, 4.9 Hz, 2H), 2.18(s, 3H).

[2637] 실시예 98

[2638] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((4-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[2639]

[2640] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

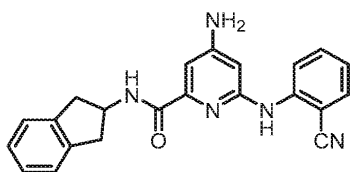
[2641] 수율: (0.081 g, 33%).

[2642] ES-MS [M+H]⁺: 363.2, Rt = 19.327분(방법-B1).

[2643] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(s, 1H), 8.06(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.25(m, 4H), 7.23 - 7.10(m, 2H), 6.92(t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.78(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 5.98(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.57(m, 1H), 3.26(dd, J = 16.0, 7.0 Hz, 2H), 2.86(dd, J = 16.0, 4.6 Hz, 2H).

[2644] 실시예 99

[2645] 4-아미노-6-((2-시아노페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[2646]

[2647] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

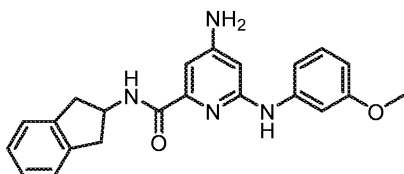
[2648] 수율: (0.042 g, 92%).

[2649] ES-MS [M+H]⁺: 370.2, Rt = 18.511분(방법-B1).

[2650] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81(s, 1H), 8.01(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.55(m, 1H), 7.50(dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.38(m, 1H), 7.24(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.17(dt, J = 5.2, 3.7 Hz, 2H), 7.06(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 6.10(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61(dtd, J = 11.9, 7.1, 4.8 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 16.0, 7.0 Hz, 2H), 2.79(dd, J = 15.9, 4.8 Hz, 2H).

[2651] 실시예 100

[2652] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((3-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드



[2653]

[2654] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

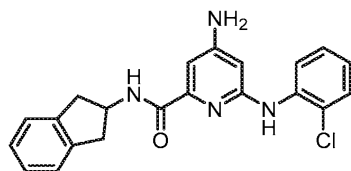
[2655] 수율: (0.092 g, 69%).

[2656] ES-MS [M+H]⁺: 375.2, Rt = 19.138분(방법-B1).

[2657] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61(s, 1H), 8.09(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.11(m, 2H), 7.05(t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00(t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89(ddd, J = 8.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.78(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.39(ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.10(s, 2H), 6.05(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.63(qt, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.30 - 3.19(m, 2H), 2.85(dd, J = 16.0, 5.1 Hz, 2H).

[2658] 실시예 101

[2659] 4-아미노-6-((2-클로로페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[2660]

[2661] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

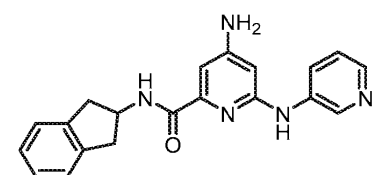
[2662] 수율: (0.088 g, 34%).

[2663] ES-MS [M-H]⁻: 379.3, Rt = 21.979분(방법-B1).

[2664] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.60(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.14(m, 2H), 7.11(ddd, J = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.97(ddd, J = 8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.80(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.13(brs, 2H), 6.07(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61(qt, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 3.24(dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 2H), 2.82(dd, J = 16.0, 5.0 Hz, 2H).

[2665] 실시예 102

[2666] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-(피리딘-3-일아미노)피콜린아미드



[2667]

[2668] 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

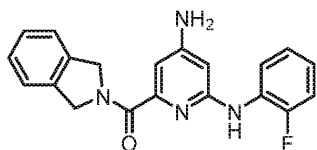
[2669] 수율: (0.040 g, 52%).

[2670] ES-MS [M-H]⁻: 346.2, Rt = 19.567분(방법-B1).

[2671] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86(s, 1H), 8.52(dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.06(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02(dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.89(ddd, J = 8.4, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.22 - 7.14(m, 2H), 7.08(ddd, J = 8.4, 4.6, 0.7 Hz, 1H), 6.82(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.19(brs, 2H), 6.07(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.65(qt, J = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 3.26(dd, J = 16.0, 7.1 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 2H).

[2672] **실시예 103**

[2673] (6-(2-플루오로페닐아미노)-4-아미노피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[2674]

[2675] 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

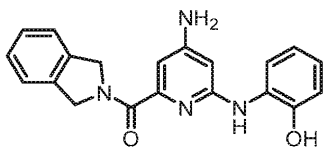
[2676] 수율: (0.046 g, 55%).

[2677] ES-MS [M-H]⁻: 349.2, Rt = 20.907분(방법-B1).

[2678] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75(td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.34(m, 1H), 7.33 - 7.16(m, 4H), 7.12(td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.01(dddd, J = 8.1, 7.4, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 6.56(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.08(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.01(brs, 2H), 5.09 - 4.90(m, 2H), 4.87 - 4.61(m, 2H).

[2679] **실시예 104**

[2680] (4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[2681]

[2682] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다. 이 화합물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

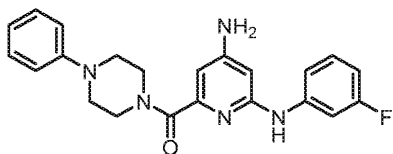
[2683] 수율: (0.013 g, 7%).

[2684] ES-MS [M-H]⁻: 347.3, Rt = 16.775분(방법-B1).

[2685] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57(brs, 1H), 7.95(s, 1H), 7.37(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.25(m, 2H), 7.23(td, J = 7.6, 6.9, 1.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.78(m, 2H), 6.74(ddd, J = 7.8, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.41(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 6.07(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.91(s, 2H), 4.81(s, 2H).

[2686] **실시예 105**

[2687] (4-아미노-6-((3-플루오로페닐)아미노)피리딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2688]

[2689] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

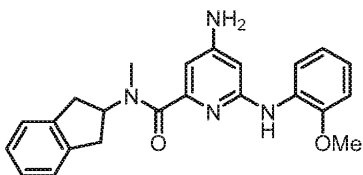
[2690] 수율: (0.085 g, 40%).

[2691] ES-MS [M-H]⁻: 392.1, Rt = 18.637분(방법-B1).

[2692] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 - 8.63(m, 1H), 8.13 - 7.59(m, 1H), 7.46 - 7.11(m, 4H), 7.07 - 6.90(m, 2H), 6.81(tt, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.58(ddt, J = 8.9, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 6.27(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.08(s, 2H), 6.02(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.70(d, J = 30.2 Hz, 4H), 3.28 - 3.03(m, 4H).

[2693] 실시예 106

[2694] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)-N-메틸-피콜린아미드



[2695]

[2696] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

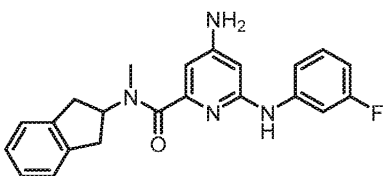
[2697] 수율: (0.127 g, 55%).

[2698] ES-MS [M-H]⁻: 389.2, Rt = 18.885분(방법-B1).

[2699] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 - 7.77(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.14(dt, J = 13.1, 4.8 Hz, 3H), 6.93(dtd, J = 22.2, 7.9, 4.1 Hz, 3H), 6.14(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.04(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 5.41 - 4.72(m, 1H), 3.79(d, J = 15.7 Hz, 3H), 3.08 - 2.86(m, 3H), 2.78(d, J = 13.6 Hz, 3H). 이형태체가 존재한다.

[2700] 실시예 107

[2701] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-메틸피콜린아미드



[2702]

[2703] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

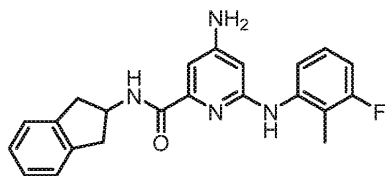
[2704] 수율: (0.111 g, 53%).

[2705] ES-MS [M-H]⁻: 377.2, Rt = 19.101분(방법-B1).

[2706] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91(s, 1H), 7.89 - 7.60(m, 1H), 7.35 - 6.97(m, 6H), 6.74 - 6.55(m, 1H), 6.19(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.06(s, 2H), 6.03 - 5.89(m, 1H), 5.45 - 4.74(m, 1H), 3.23 - 2.94(m, 4H), 2.79(d, J = 21.0 Hz, 3H). 이형태체가 존재한다

[2707] 실시예 108

[2708] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)피콜린아미드



[2709]

[2710] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

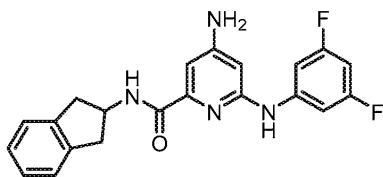
[2711] 수율: (0.052 g, 38%).

[2712] ES-MS [M-H]⁻: 377.2, Rt = 19.896분(방법-B1).

[2713] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.11(m, 3H), 7.03(q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82(t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.08(brs, 2H), 5.90(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61(qt, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 3.25(dd, J = 16.0, 7.1 Hz, 2H), 2.81(dd, J = 16.0, 4.9 Hz, 2H), 2.05(d, J = 2.1 Hz, 3H).

[2714] 실시예 109

[2715] 4-아미노-6-((3,5-디플루오로페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드



[2716]

[2717] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

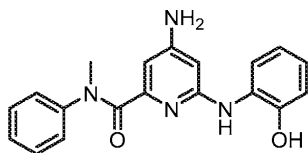
[2718] 수율: (0.179 g, 14%).

[2719] ES-MS [M-H]⁻: 381.2, Rt = 20.079분(방법-B1).

[2720] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14(s, 1H), 8.06(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.18 - 7.05(m, 4H), 6.85(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.58(tt, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.26(s, 2H), 6.08(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.65(tdd, J = 7.4, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.22(m, 2H), 2.89(dd, J = 15.9, 5.7 Hz, 2H).

[2721] 실시예 110

[2722] 4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[2723]

[2724] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

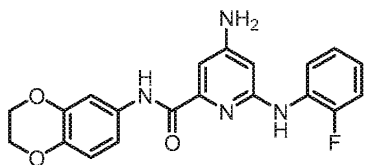
[2725] 수율: (0.048 g, 33%).

[2726] ES-MS [M-H]⁻: 335.2, Rt = 16.027분(방법-B1).

[2727] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02(brs, 1H), 7.92(brs, 1H), 7.52 - 7.00(m, 6H), 6.91 - 6.72(m, 2H), 6.67(ddd, J = 8.5, 6.7, 2.1 Hz, 1H), 6.19 - 5.95(m, 3H), 5.86(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.32(s, 3H).

[2728] 실시예 111

[2729] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[2730]

[2731] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

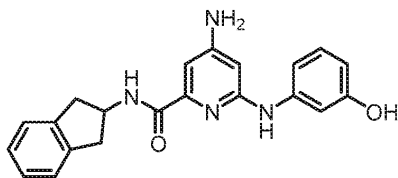
[2732] 수율: (0.063 g, 45%).

[2733] ES-MS [M-H]⁻: 381.1, Rt = 18.684분(방법-B1).

[2734] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87(s, 1H), 8.40(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.79(td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.32(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26(ddd, J = 11.4, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18(td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.06(dddd, J = 8.1, 7.4, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 6.99(dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.77(m, 2H), 6.21(s, 2H), 6.13(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.05(m, 4H).

[2735] 실시예 112

[2736] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((3-하이드록시페닐)아미노)피콜린아미드



[2737]

[2738] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

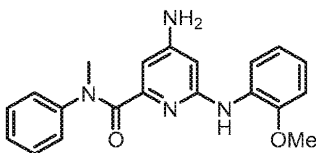
[2739] 수율: (0.048 g, 46%).

[2740] ES-MS [M-H]⁻: 361.2, Rt = 17.097분(방법-B1).

[2741] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.12(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.10(m, 2H), 6.89(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82(t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.72(m, 2H), 6.26(ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.18 - 5.96(m, 3H), 4.63(qt, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.28(dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 2H).

[2742] 실시예 113

[2743] 6-(2-메톡시페닐아미노)-4-아미노-N-메틸-N-페닐피리딘-2-카복사미드



[2744]

[2745] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2746] 수율: (0.046 g, 19%).

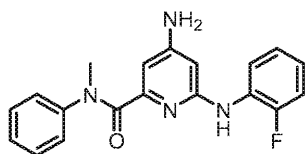
[2747] ES-MS [M-H]⁻: 349.2, Rt = 16.953분(방법-B1).

[2748] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 - 7.24(m, 4H), 7.21 - 7.04(m, 3H), 6.89(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78(dtd, J = 21.9, 7.4, 1.7 Hz, 2H), 6.23(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.95(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.83(brs, 2H),

3.77(s, 3H), 3.34(s, 3H).

[2749] 실시예 114

[2750] 4-아미노-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피롤리딘아미드



[2752] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

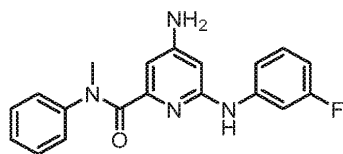
[2753] 수율: (0.045 g, 28%).

[2754] ES-MS [M-H]⁻: 337.2, Rt = 16.184분(방법-B1).

[2755] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, 1H), 7.48 - 7.23(m, 3H), 7.21 - 7.00(m, 4H), 7.01 - 6.88(m, 1H), 6.88 - 6.74(m, 1H), 6.26(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.95(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.90(brs, 2H), 3.34(s, 3H).

[2756] 실시예 115

[2757] 6-(3-플루오로페닐아미노)-4-아미노-N-메틸-N-페닐피리딘-2-카복사미드



[2759] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

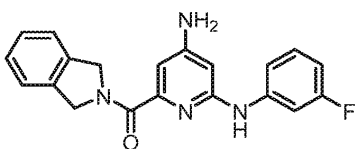
[2760] 수율: (0.141 g, 61%).

[2761] ES-MS [M-H]⁻: 337.1, Rt = 17.228분(방법-B1).

[2762] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67(s, 1H), 7.34(d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.18(m, 2H), 7.18 - 6.99(m, 4H), 6.87(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.34(m, 1H), 6.28(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 5.81(d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.36(s, 3H).

[2763] 실시예 116

[2764] (6-(3-플루오로페닐아미노)-4-아미노피리딘-2-일)(이소인돌린-2-일)메탄온



[2766] 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

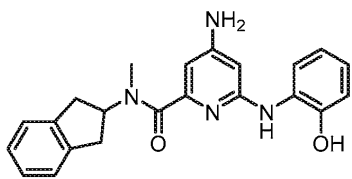
[2767] 수율: (0.011 g, 10%).

[2768] ES-MS [M-H]⁻: 349.2, Rt = 18.481분(방법-B1).

[2769] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93(s, 1H), 7.57(ddd, J = 12.7, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35(m, 1H), 7.35 - 7.14(m, 5H), 6.61(tq, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.52(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.10(brs, 2H), 6.09(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.85(s, 2H).

[2770] 실시예 117

[2771] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-피콜린아미드



[2772]

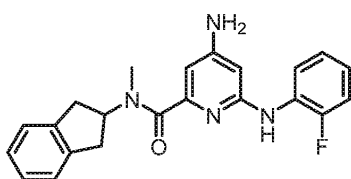
[2773] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2774] 수율: (0.079 g, 53%).

[2775] ES-MS [M+H]⁺: 375.2, Rt = 17.994분(방법-B1).

[2776] **실시예 118**

[2777] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-메틸피콜린아미드



[2778]

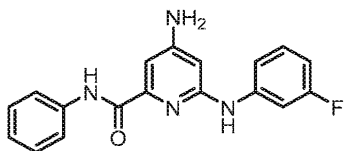
[2779] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2780] 수율: (0.105 g, 47%).

[2781] ES-MS [M+H]⁺: 377.2, Rt = 6.500분(방법-A1).

[2782] **실시예 119**

[2783] 4-아미노-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2784]

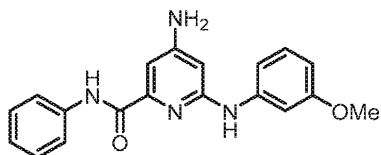
[2785] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2786] 수율: (0.094 g, 91%).

[2787] ES-MS [M+H]⁺: 323.1, Rt = 6.720분(방법-A1).

[2788] **실시예 120**

[2789] 4-아미노-6-((3-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드



[2790]

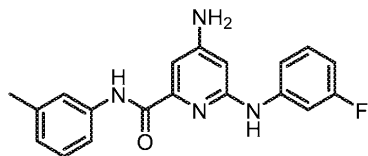
[2791] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2792] 수율: (0.023 g, 11%).

[2793] ES-MS [M+H]⁺: 335.2, Rt = 6.584분(방법-A1).

[2794] 실시예 121

[2795] 4-아미노-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-(m-톨릴)피콜린아미드



[2796]

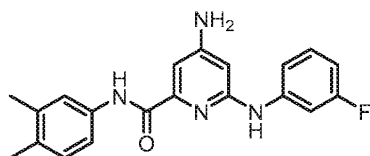
[2797] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2798] 수율: (0.064 g, 56%).

[2799] ES-MS [M+H]⁺: 337.1, Rt = 20.314분(방법-B1).

[2800] 실시예 122

[2801] 4-아미노-N-(3,4-디메틸페닐)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드



[2802]

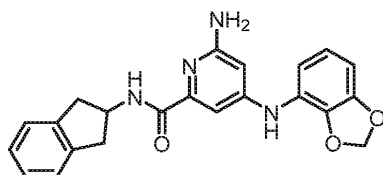
[2803] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2804] 수율: (0.085 g, 50%).

[2805] ES-MS [M+H]⁺: 351.1, Rt = 20.873분(방법-B1).

[2806] 실시예 123

[2807] 6-아미노-4-(벤조[d][1,3]디옥솔-4-일아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)피콜린아미드



[2808]

[2809] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

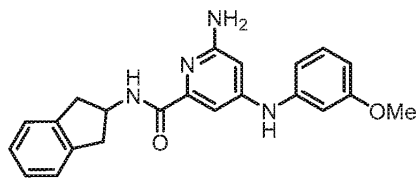
[2810] 수율: (0.179 g, 89%).

[2811] ES-MS [M-H]⁻: 389.2, Rt = 18.082분(방법-B1).

[2812] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(s, 1H), 8.23(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.08(m, 2H), 6.92 - 6.77(m, 2H), 6.72(td, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 6.01(s, 2H), 5.90(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.74(s, 2H), 4.64(qt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 2H).

[2813] 실시예 124

[2814] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤린아미드



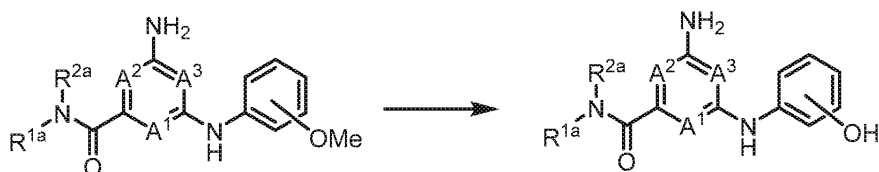
[2815]

[2816] 일반 절차 L, 방법 1에 따라 합성하였다.

[2817] 수율: (0.065 g, 63%).

[2818] ES-MS $[M+H]^+$: 375.2, R_t = 6.396분(방법-A1).

[2819] 일반 절차 M

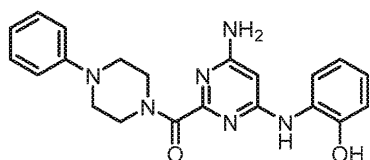


[2820]

[2821] DCM(20 mL/mmol) 중의 적절한 메톡시 화합물(예: (4-아미노-6-((2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)(1.0 당량)의 교반된 용액에 0°C(얼음 욕조)에서 BBr_3 (DCM 중의 1.0 M 용액, 2.0 내지 5.0 당량)을 가하였다. 수득된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc/MeOH($\times 3$)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조할 정도로 농축하였다. 수득된 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 100:0에서 90:10로, 또는 헥산:EtOAc, 80:20에서 70:30로)로 정제하여 원하는 알코올 화합물(예: (4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온)을 수득하였다.

[2822] 실시예 125

[2823] (4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2824]

[2825] 일반 절차 M에 따라 합성하였다. 황색 고체로서 단리하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 정제하였다.

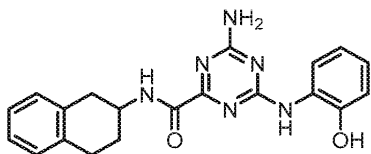
[2826] 수율: (0.005 g, 5%).

[2827] ES-MS $[M+H]^+$: 391.3, R_t = 15.507분(방법-B1).

[2828] ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3-d_6$) δ 7.67(s, 1H), 7.23(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.96(m, 3H), 6.91 - 6.81(m, 4H), 6.79(d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.71(brs, 2H), 3.77(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.14(s, 2H), 3.06(s, 2H).

[2829] 실시예 126

[2830] 4-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1,3,5-트리아진-2-카복사미드



[2831]

[2832]

일반 절차 M에 따라 합성하였다. 베이지색 고체로서 단리하였다. 이 생성물을 HPLC-반분취용(방법-E1)로 베이지색 고체로서 정제하였다.

[2833]

수율: (0.014 g, 7%).

[2834]

ES-MS [M-H]⁻: 375.2, Rt = 17.628분(방법-B1).

[2835]

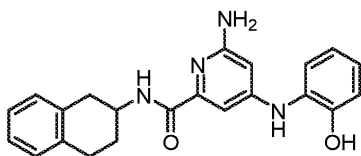
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(brs, 1H), 8.48(s, 1H), 8.41(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43(d, J = 20.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.03(m, 4H), 6.94(td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78(td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.12(ddd, J = 10.6, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 3.00(dd, J = 15.9, 5.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.71(m, 3H), 2.07 - 1.90(m, 1H), 1.91 - 1.67(m, 1H).

[2836]

실시예 127

[2837]

6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)피콜린아미드



[2838]

[2839]

일반 절차 M에 따라 합성하였다.

[2840]

수율: (0.011 g, 18%).

[2841]

ES-MS [M+H]⁺: 375.2, Rt = 18.793분(방법-B1).

[2842]

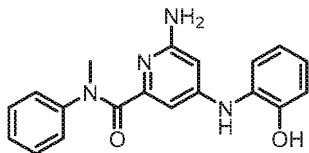
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77(s, 1H), 8.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.44(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.03(m, 4H), 6.88 - 6.71(m, 3H), 6.71 - 6.60(m, 1H), 6.20 - 6.00(m, 3H), 4.17(s, 1H), 3.05(d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.66(m, 3H), 2.07 - 1.94(s, 1H), 1.88 - 1.73(m, 1H).

[2843]

실시예 128

[2844]

6-아미노-4-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-N-페닐피콜린아미드



[2845]

[2846]

일반 절차 M에 따라 합성하였다. 베이지색 고체로서 단리하였다.

[2847]

수율: (0.018 g, 27 %).

[2848]

ES-MS [M+H]⁺: 335.2, Rt = 18.202분(방법-B1).

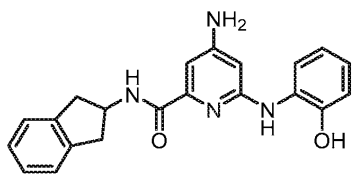
[2849]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30(s, 1H), 10.11(s, 1H), 8.35 - 8.23(m, 1H), 7.55 - 7.39(m, 2H), 7.37 - 7.20(m, 3H), 6.97 - 6.84(m, 2H), 6.84 - 6.68(m, 2H), 5.99 - 5.78(m, 3H), 3.27(s, 3H).

[2850]

실시예 129

[2851] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피콜린아미드



[2852]

[2853] 일반 절차 M에 따라 합성하였다. 백색 분말로서 단리하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH 100:0에서 90:10로)로 정제한 다음, HPLC-반분취용(방법-E1)으로 정제하였다.

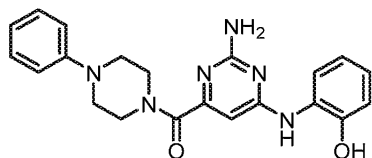
[2854] 수율: (0.012 g, 55%).

[2855] ES-MS $[M+H]^+$: 361.1, R_t = 18.106분(방법-B1).

[2856] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77(brs, 1H), 8.18(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.39(dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.25(dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.14(m, 2H), 6.84 - 6.76(m, 2H), 6.73(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.63(ddd, J = 7.9, 6.2, 2.6 Hz, 1H), 6.08(s, 1H), 6.06(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.64(qt, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.17(m, 2H), 2.86(dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 2H).

[2857] 실시예 130

[2858] (2-아미노-6-((2-하이드록시페닐)아미노)피리미딘-4-일)(4-페닐피페라진-1-일)메탄온



[2859]

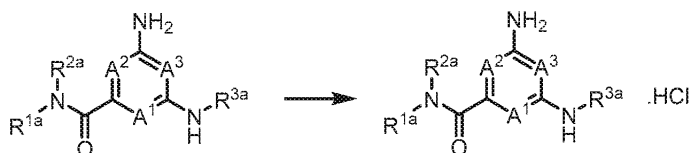
[2860] 일반 절차 M에 따라 합성하였다. 백색 고체로서 단리하였다.

[2861] 수율: (0.002 g, 6%).

[2862] ES-MS $[M-H]^-$: 389.3, R_t = 16.586분(방법-B1).

[2863] ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.58(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.20(m, 2H), 7.08 - 6.97(m, 3H), 6.95 - 6.80(m, 3H), 6.18(s, 1H), 3.85(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.21(dt, J = 22.5, 5.3 Hz, 4H).

[2864] 일반 절차 N

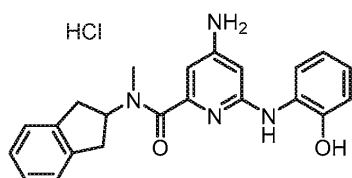


[2865]

[2866] 최소량의 디옥산 중의 상응하는 4,6-디아미노피콜린아미드의 교반된 용액에 HCl(디옥산 중의 4 N 용액 1.1 당량)을 가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, Et₂O(25 mL)를 가하고, 얼음 욕조를 사용하여 현탁액을 냉각시켰다. 수득된 현탁액을 여과하고, Et₂O로 세척하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[2867] 실시예 131

[2868] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-6-((2-하이드록시페닐)아미노)-N-메틸-피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2869]

[2870] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

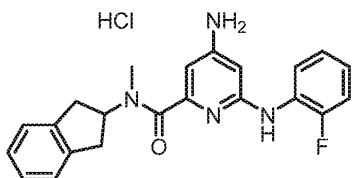
[2871] 수율: (0.046 g, 74%).

[2872] ES-MS [M-H]⁻: 375.2, Rt = 17.953분(방법-B1).

[2873] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48(brs, 1H), 10.13(brs, 1H), 8.74(brs, 1H), 7.46(brs, 2H), 7.27 - 7.19(m, 2H), 7.20 - 7.07(m, 2H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.93 - 5.82(m, 1H), 5.29, 5.30 - 4.50(m, 1H), 3.21 - 3.01(m, 4H), 2.83(s, 3H). 이형태체의 혼합물.

[2874] **실시예 132**

[2875] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)-N-메틸피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2876]

[2877] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

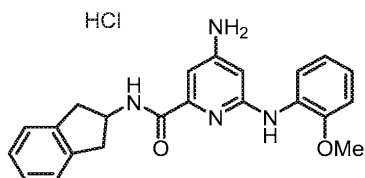
[2878] 수율: (0.100 g, 87%).

[2879] ES-MS [M-H]⁻: 377.2, Rt = 5.088분(방법-F1).

[2880] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38(brs, 1H), 7.68(brs, 2H), 7.53 - 7.44(m, 1H), 7.39(qd, J = 8.3, 4.0 Hz, 2H), 7.29(td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.24(s, 2H), 7.17(dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 5.90(dd, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 5.37 - 4.60(m, 1H), 3.54 - 3.32(m, 2H), 3.20 - 3.00(m, 2H), 2.83(s, 3H). 이형태체가 존재한다.

[2881] **실시예 133**

[2882] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2883]

[2884] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

[2885] 수율: (0.0055 g, 48%).

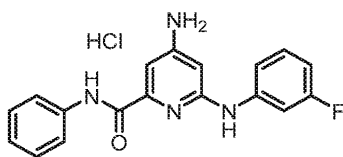
[2886] ES-MS [M-H]⁻: 375.2, Rt = 19.567분(방법-B1).

[2887] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48 - 7.23(m, 4H), 7.18(td, J = 6.0, 5.6, 2.6 Hz, 3H), 7.04(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.99(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.69(h, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.29(dd, J = 16.1, 7.7 Hz, 2H), 2.98(dd, J = 16.1, 6.0

Hz, 2H).

[2888] 실시예 134

[2889] 4-아미노-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2891] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

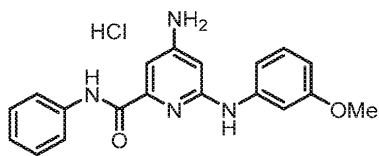
[2892] 수율: (0.027 g, 25%).

[2893] ES-MS [M-H]⁻: 323.2, Rt = 19.501분(방법-B1).

[2894] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79(brs, 1H), 9.59(brs, 1H), 7.76(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43(dt, J = 15.9, 7.7 Hz, 3H), 7.37 - 7.25(m, 1H), 7.18(td, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 7.03(d, J = 21.1 Hz, 2H), 6.39 - 6.21(m, 1H).

[2895] 실시예 135

[2896] 4-아미노-6-((3-메톡시페닐)아미노)-N-페닐피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2898] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

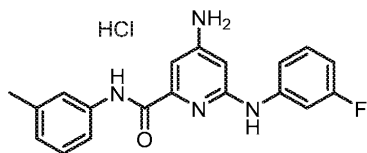
[2899] 수율: (0.017 g, 68%).

[2900] ES-MS [M-H]⁻: 335.2, Rt = 19.000분(방법-B1).

[2901] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96(brs, 1H), 9.51(brs, 1H), 7.76(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39(dt, J = 19.6, 8.0 Hz, 3H), 7.18(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.00 - 6.86(m, 2H), 6.84 - 6.67(m, 1H), 6.26(d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.79(s, 3H).

[2902] 실시예 136

[2903] 4-아미노-6-((3-플루오로페닐)아미노)-N-(m-톨릴)피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2905] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

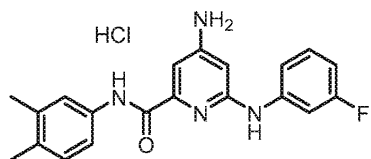
[2906] 수율: (0.057 g, 81%).

[2907] ES-MS [M-H]⁻: 337.1, Rt = 20.325분(방법-B1).

[2908] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(brs, 1H), 9.61(brs, 1H), 7.69 - 7.50(m, 2H), 7.51 - 7.38(m, 1H), 7.30(q, J = 11.6, 7.8 Hz, 2H), 7.17(dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.92(m, 3H), 6.28(s, 1H), 2.33(s, 3H).

[2909] 실시예 137

[2910] 6-(3-플루오로페닐아미노)-4-아미노-N-(3,4-디메틸페닐)피리딘-2-카복사미드 하이드로클로라이드



[2911]

[2912] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

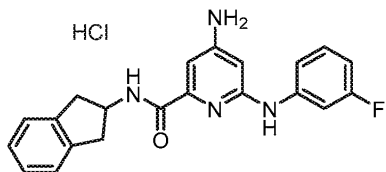
[2913] 수율: (0.018 g, 19%).

[2914] ES-MS [M-H]⁻: 351.1, Rt = 20.868분(방법-B1).

[2915] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(brs, 1H), 9.51(brs, 1H), 7.73 - 7.39(m, 4H), 7.34(s, 1H), 7.27 - 7.13(m, 2H), 7.03(s, 2H), 6.26(brs, 2H), 2.23(s, 3H), 2.21(s, 3H).

[2916] 실시예 138

[2917] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((3-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2918]

[2919] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

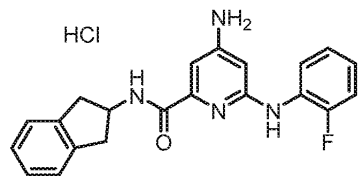
[2920] 수율: (13.216 g, 92%).

[2921] ES-MS [M-H]⁻: 363.1, Rt = 19.640분(방법-B1).

[2922] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.04(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.40(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.46(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.06(m, 6H), 7.04(s, 1H), 6.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 4.69(q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.28(dd, J = 16.1, 7.6 Hz, 2H), 2.98(dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 2H).

[2923] 실시예 139

[2924] 4-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-6-((2-플루오로페닐)아미노)피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2925]

[2926] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

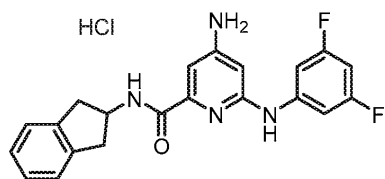
[2927] 수율: (1.11 g, 94%).

[2928] ES-MS [M-H]⁻: 363.1, Rt = 19.356분(방법-B1).

[2929] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17(s, 1H), 9.36(s, 2H), 7.71(s, 2H), 7.50(td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.17(dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 6.90(d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 4.69(h, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28(dd, J = 16.1, 7.7 Hz, 2H), 2.98(dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 2H).

[2930] **실시예 140**

[2931] 4-아미노-6-((3,5-디플루오로페닐)아미노)-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2932]

[2933] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

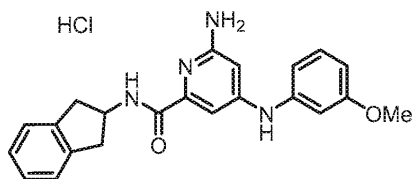
[2934] 수율: (0.013 g, 42%).

[2935] ES-MS [M-H]⁻: 381.1, Rt = 20.290분(방법-B1).

[2936] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57(brs, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.14(m, 2H), 7.10(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92(t, J = 2.6 Hz, 2H), 6.30(s, 1H), 4.73 - 4.63(m, 1H), 3.28(dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 2H), 2.95(dd, J = 16.3, 5.5 Hz, 2H).

[2937] **실시예 141**

[2938] 6-아미노-N-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-4-((3-메톡시페닐)아미노)피콜린아미드 하이드로클로라이드



[2939]

[2940] 일반 절차 N에 따라 합성하였다.

[2941] 수율: (0.043 g, 69%).

[2942] ES-MS [M-H]⁻: 375.2, Rt = 18.223분(방법-B1).

[2943] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07(s, 1H), 9.69(s, 1H), 9.44(s, 1H), 7.32(brs, 1H), 7.25(dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.22 - 7.13(m, 4H), 7.07 - 6.98(m, 2H), 6.93(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.06(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.68(ddt, J = 14.2, 7.7, 6.3 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.27(dd, J = 16.1, 7.8 Hz, 2H), 2.97(dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 2H).

[2944] **생물학적 검정**

[2945] 개시내용의 화합물은 β-글루코세레브로시다제 효소(돌연변이든 아니든)에 알로스테릭하게 결합할 수 있고, 이에 따라 변성에 대항하는 효소를 안정화시키고 이의 촉매 활성을 증진시킨다.

[2946] **고셔병 섬유모세포에서 측정된 β-글루코세레브로시다제 활성의 증진**

[2947] **물질**

[2948] p.L444P 돌연변이(GM08760A)에 동형접합인 고셔병을 가진 환자로서부터의 인간 섬유모세포는 코리엘 인스티튜트 포 메디칼 리서치(Coriell Institute for Medical Research, 미국 뉴저지주 캄덴 소재)로부터 구입하였다.

[2949] **세포 배양 및 화합물 처리**

[2950] 섬유모세포를 10%의 소 태아 혈청(FBS), 1%의 페실린/스트렙토마이신(P/S)(Thermo Fisher Scientific, 미국 매사추세츠주 윌섬 소재)으로 보충된 돌베코 변형 이글 배지(DMEM)의 96-웰 세포 배양 플레이트(미국 뉴욕주 코닝 소재)에 웰당 5x10³개의 세포로 시딩(seeding)하고, 37℃ 및 5% CO₂에서 밤새 세포 부착을 위하여 성장시켰다.

후속적으로, 세포를 원하는 농도의 화합물의 부재하에 또는 존재하에 4일 동안 배양하였다. 배양 후, 세포를 인산염 완충 식염수(PBS)로 2회 세척하고, 효소 활성 검정을 수행하였다.

[2951] 효소 활성 검정

[2952] 4-메틸엠펙셀리페틸-β-D-글루코피라노시드 기질(Apollo Scientific, 영국 소재)을 사용하여 배양된 온전한 세포에서의 β-글루코세레브로시다제 활성을 측정하였다. 간략하게, 세포를 37℃에서 1시간 동안 pH=4의 0.1 M 아세트이트 버퍼에서 4-MU-β-D-글루코피라노시드와 함께 배양하였다. pH=10.7의 100 mM 글리신-NaOH 200 μL를 가하여 반응을 중단시켰다. 유리된 4-MU는 340 nm에서 여기 및 460 nm에서 방출로 글로맥스 디스커버 플레이트 리더(GloMax Discover plate reader)(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 측정하였다. 효소 활성은 비처리 세포와 비교하여 X배 증가로서 처리 세포에서 표현하였다(X=1은 증진이 없음을 나타낸다).

[2953] 6 내지 50 μM의 농도에서 L444P를 가진 GBA 섬유모세포에서 효소 활성의 증가를 생성하는 개시내용의 화합물의 능력은 하기와 같이 표시된다:

[2954] - 비처리와 비교하여 >2.0배의 증가는 A로 나타낸다.

[2955] - 비처리와 비교하여 >1.7-2.0배의 증가는 B로 나타낸다.

[2956] - 비처리와 비교하여 1.2-1.7배의 증가는 C로 나타낸다.

[2957] - D는 이 방법에서 비처리 세포와 비교하여 증가가 검출되지 않았음을 의미한다.

[2958] - ND는 "검출되지 않음"을 의미한다.

표 1

예시 화합물에 대한 효소 활성 검정

실시예 #	범위
실시예 1	C
실시예 2	C
실시예 3	C
실시예 4	C
실시예 5	C
실시예 6	D
실시예 7	D
실시예 8	C
실시예 9	C
실시예 10	C
실시예 11	B
실시예 12	B
실시예 13	C
실시예 14	D
실시예 15	D
실시예 16	C
실시예 17	D
실시예 18	D

[2959]

실시예 19	C
실시예 20	C
실시예 21	C
실시예 22	A
실시예 23	C
실시예 27	A
실시예 28	C
실시예 29	B
실시예 30	C
실시예 31	B
실시예 24	C
실시예 25	B
실시예 26	C
실시예 32	B

[2960]

표 2

실시예 33 내지 141 의 화합물의 효소 활성 검정

실시예 #	범위	실시예 #	범위
실시예 33	D	실시예 47	C
실시예 34	D	실시예 48	C
실시예 35	C	실시예 49	B
실시예 36	C	실시예 50	D
실시예 37	D	실시예 51	C
실시예 38	D	실시예 52	B
실시예 39	C	실시예 53	C
실시예 40	C	실시예 54	C
실시예 41	D	실시예 55	ND
실시예 42	C	실시예 56	B
실시예 43	C	실시예 57	B
실시예 44	C	실시예 58	B
실시예 45	C	실시예 59	C
실시예 46	B	실시예 60	C

[2961]

- [2969] 각각의 R^{4a} 는 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알콕시, 및 $-CN$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;
- [2970] R^{1a} 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C(=O)Ra^a$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 $-O-(C_{6-10} \text{ 아릴})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;
- [2971] R^{2a} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 $-C_{1-4}$ 알킬은 임의로 치환되거나;
- [2972] R^{1a} 및 R^{2a} 는 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 N, S, 또는 O로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 페닐 고리에 임의로 융합되고;
- [2973] Ra^a 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{6-10}$ 아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- C_{6-10} 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴, 및 $-C_{1-4}$ 알킬- $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;
- [2974] 각각의 Rb^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;
- [2975] R^{3a} 는 $-C_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-ORb^a$, 및 $-N(Rb^a)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.
- [2976] [2] [1]에 있어서, A^1 가 N이고, A^2 및 A^3 이 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2977] [3] [1]에 있어서, A^2 가 N이고, A^1 및 A^3 이 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2978] [4] [1]에 있어서, A^3 이 N이고, A^1 및 A^2 가 각각 독립적으로 CH 및 $C(R^{4a})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물.

물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

- [2979] [5] [1]에 있어서, A^1 및 A^2 가 둘 다 N이고, A^3 이 CH 또는 $C(R^{4a})$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2980] [6] [1]에 있어서, A^1 및 A^3 이 둘 다 N이고, A^2 가 CH 또는 $C(R^4)$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2981] [7] [1]에 있어서, A^2 및 A^3 이 둘 다 N이고, A^1 이 CH 또는 $C(R^4)$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2982] [8] [1]에 있어서, A^1 , A^2 , 및 A^3 이 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2983] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, R^{3a} 가 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2984] [10] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, R^{3a} 가 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2985] [11] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, R^{3a} 가 비치환된 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4})$ 알킬₂, 및 $-NH(C_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2986] [12] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, R^{3a} 가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^a$, 및 $-N(R^a)_2$, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2987] [13] [1] 내지 [12] 중 어느 하나에 있어서, R^{2a} 가 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2988] [14] [1] 내지 [12] 중 어느 하나에 있어서, R^{2a} 가 $-C_{1-4}$ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [2989] [15] [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 가 $-C_{6-10}$ 아릴 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴이고, 상기 아릴 또는 알킬아릴이 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및

-(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, Rb^a가 [1]에 정의된 바와 같은 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[2990] [16] [1] 내지 [15] 중 어느 하나에 있어서, R^{1a}가 비치환된 페닐 또는 비치환된 벤질인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[2991] [17] [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 있어서, R^{1a}가 -C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 -C₁₋₄ 알킬-C₃₋₁₀ 사이클로알킬이고, 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬이 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb^a, -SRb^a, -N(Rb^a)₂, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 -C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환된 -C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, 및 -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고, Rb^a가 [1]에 정의된 바와 같고, 상기 사이클로알킬이 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

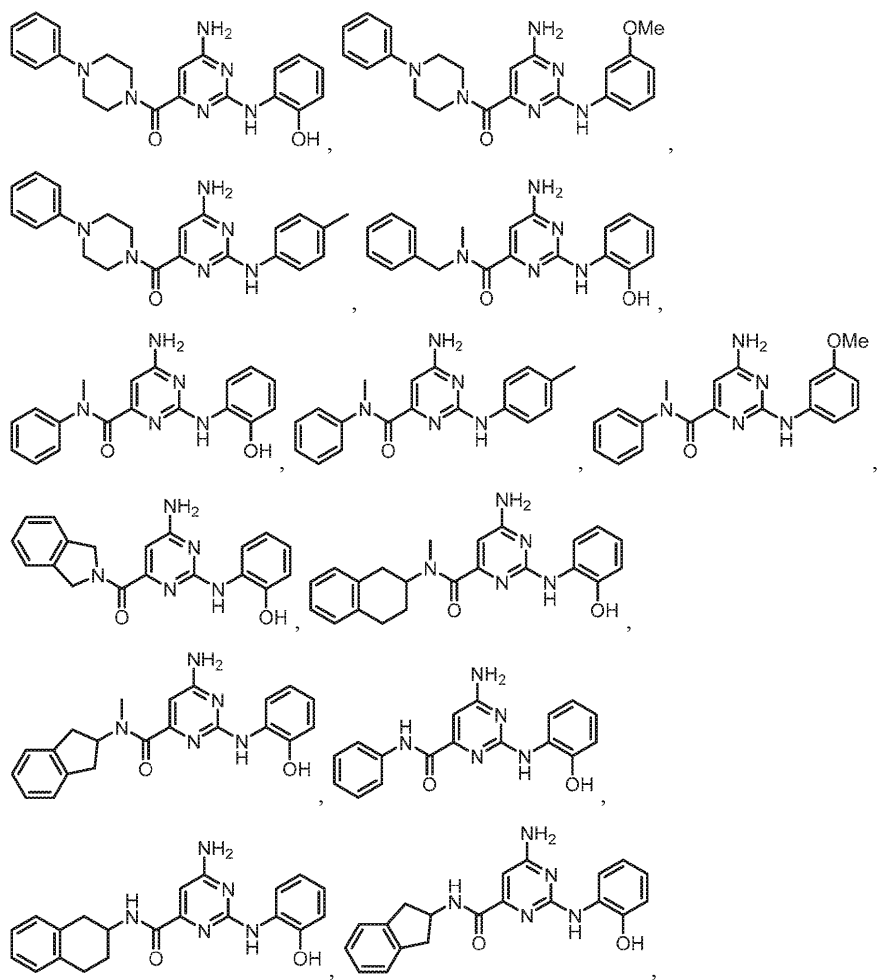
[2992] [18] [1] 내지 [14] 및 [17] 중 어느 하나에 있어서, R^{1a}가 페닐 고리에 융합된 비치환된 -C₃₋₁₀ 사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[2993] [19] [1] 내지 [18] 중 어느 하나에 있어서, Rb^a가 수소 또는 -C₁₋₄ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

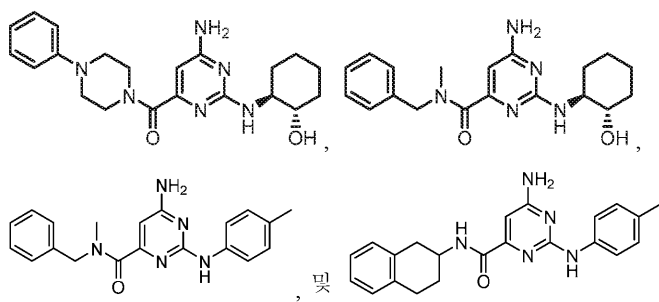
[2994] [20] [1] 내지 [12] 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 및 R^{2a}가 이들에 결합된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 N, S, 또는 O으로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 페닐 고리에 임의로 융합되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[2995] [21] [20]에 있어서, R^{1a} 및 R^{2a}가 이들에 결합된 질소 원자와 함께 페닐 고리에 임의로 융합된 5 또는 6원 고리를 형성하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[2996] [22] [1]에 있어서,



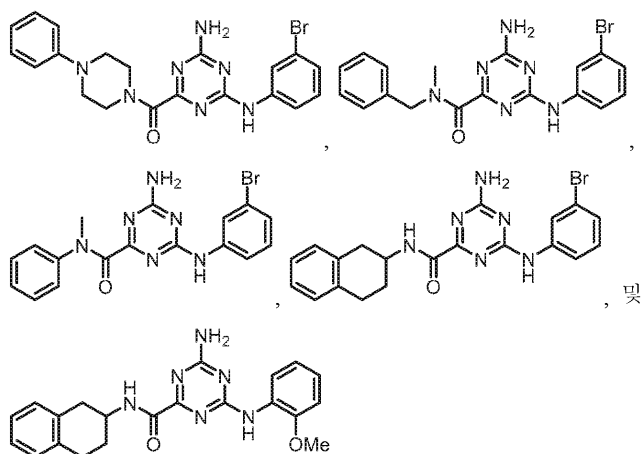
[2997]



[2998]

[2999] 로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

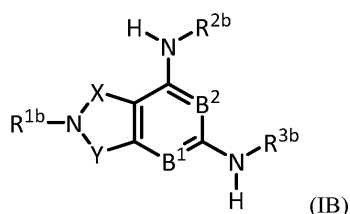
[3000] [23] [1]에 있어서,



[3001]

[3002] 로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3003] [24] 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



[3004]

[3005] 상기 식에서,

[3006] B¹ 및 B²는 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R^{4b})로 이루어진 군에서 선택되고, 단, B¹ 또는 B² 중 적어도 하나는 N이고;

[3007] 각각의 R^{4b}는 독립적으로 할로젠, -C₁₋₄ 알킬, -C₁₋₄ 알콕시, 및 -CN으로 이루어진 군에서 선택되고;

[3008] X 및 Y는 독립적으로 결합(즉, 부재), C₁₋₄ 알킬렌, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ 알킬렌, 및 C₁₋₂ 알킬렌-C(=O)로 이루어진 군에서 선택되고;

[3009] R^{1b}는 -C₁₋₄ 알킬, -C₃₋₁₀ 사이클로알킬, -C₁₋₄ 알킬-C₃₋₁₀ 사이클로알킬, -C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -C₁₋₄ 알킬-(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, -C₁₋₄ 알킬-(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, 및 -C(=O)Ra^b로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 -C₁₋₄ 알킬, 임의로 치환된 -C₆₋₁₀ 아릴, 임의로 치환된 -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, 및 임의로 치환된 -O-(C₆₋₁₀ 아릴)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

[3010] Ra^b는 -C₁₋₄ 알킬, -C₃₋₁₀ 사이클로알킬, -C₁₋₄ 알킬-C₃₋₁₀ 사이클로알킬, -C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, -(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -C₁₋₄ 알킬-(5 내지 10원)-C₁₋₉ 헤테로아릴, -(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴, 및 -C₁₋₄ 알킬-(5 내지 10원)-C₂₋₉ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는

각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의(제2) 고리에 임의로 융합되고;

[3011] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 임의로 치환되고;

[3012] R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, 및 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[3013] [25] [24]에 있어서, B^1 및 B^2 가 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3014] [26] [24]에 있어서, B^1 이 N이고, B^2 가 CH 및 $\text{C}(\text{R}^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3015] [27] [24]에 있어서, B^2 가 N이고, B^1 이 CH 및 $\text{C}(\text{R}^{4b})$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3016] [28] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, 및 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3017] [29] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, 및 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3018] [30] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 비치환된 $-\text{C}_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, 및 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 알킬, 및 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-\text{C}_{6-10}$

아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

- [3019] [31] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 비치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3020] [32] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3021] [33] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 비치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴, 또는 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-S(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), 및 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ 알킬, $-N(C_{1-4}$ 알킬)₂, 및 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{6-9}$ 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3022] [34] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{2b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{3b} 가 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-}$ 헤테로사이클릴이고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3023] [35] [24] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, R^{3b} 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{2b} 가 $-C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-}$ 헤테로사이클릴이고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기가 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OR^b$, 및 $-N(R^b)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3024] [36] [24] 내지 [28], [30], [32], 또는 [34] 중 어느 하나에 있어서, R^{2b} 가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3025] [37] [24] 내지 [27], [29], [31], [33], 또는 [35] 중 어느 하나에 있어서, R^{3b} 가 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3026] [38] [24] 내지 [37] 중 어느 하나에 있어서, R^{1b} 가 $-C_{6-10}$ 아릴 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- $-C_{6-10}$ 아릴이고, 상기 아릴 또는 알킬아릴이 각각 독립적으로 할로젠, 하이드록시, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자

로 임의로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬, 임의로 치환된 $-C_{6-10}$ 아릴, 임의로 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, R^b 가 [24]에 정의된 바와 같은 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3027] [39] [24] 내지 [38] 중 어느 하나에 있어서, R^{1b} 가 비치환된 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3028] [40] [24] 내지 [38] 중 어느 하나에 있어서, R^{1b} 가 비치환된 벤질 또는 비치환된 펜에틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3029] [41] [24] 내지 [40] 중 어느 하나에 있어서, R^b 가 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3030] [42] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, X가 부재하고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3031] [43] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, X가 C_{1-4} 알킬렌이고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3032] [44] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, X가 $C(=O)$ 이고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3033] [45] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, X가 $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌이고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3034] [46] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, X가 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 이고, Y가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3035] [47] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, Y가 결합이고(즉, 부재하고), X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3036] [48] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, Y가 C_{1-4} 알킬렌이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3037] [49] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, Y가 $C(=O)$ 이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3038] [50] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, Y가 $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3039] [51] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, Y가 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 이고, X가 결합(즉, 부재), C_{1-4} 알킬렌, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ 알킬렌, 및 C_{1-2} 알킬렌- $C(=O)$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로

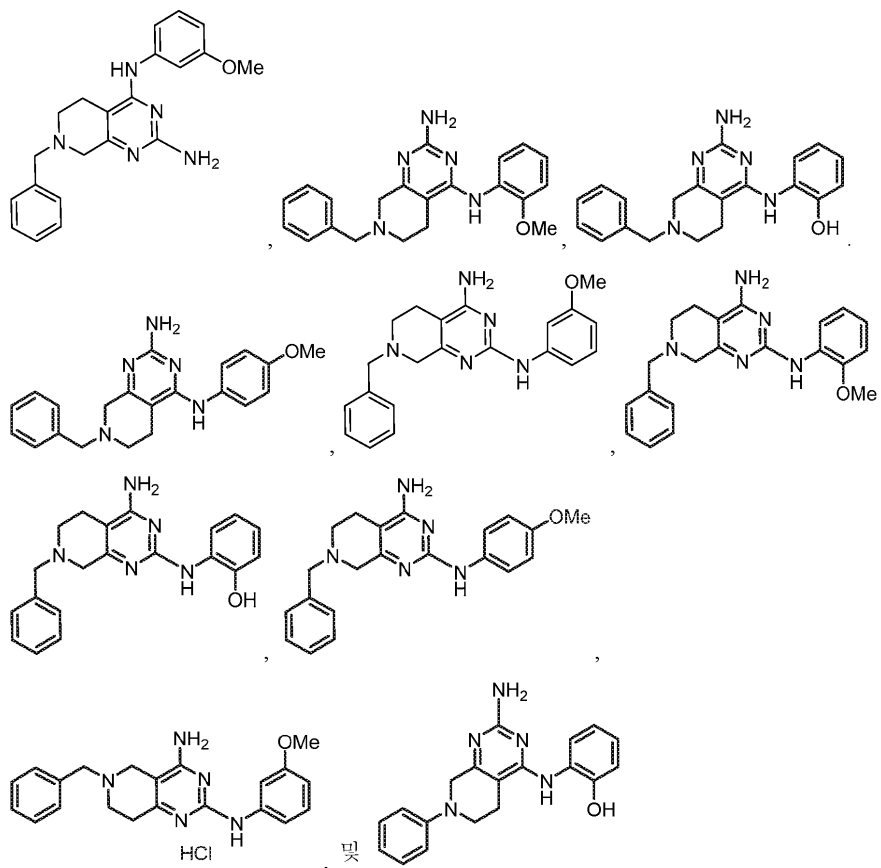
로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3040] [52] [24] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, X 및 Y가 각각 독립적으로 C₁₋₄ 알킬렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3041] [53] [24] 내지 [41] 및 [52] 중 어느 하나에 있어서, X가 메틸렌기이고, Y가 에틸렌기인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3042] [54] [24] 내지 [41] 및 [52] 중 어느 하나에 있어서, X가 에틸렌기이고, Y가 메틸렌기인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3043] [55] [24]에 있어서,



[3044]

로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[3046] [56] [1] 내지 [23] 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[3047] [57] [24] 내지 [55] 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[3048] [58] 치료 또는 예방이 필요한 환자에서 β-글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 환자에게 [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[3049] [59] 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[3050] [60] [59]에 있어서, 리소좀 축적 질환이 고서병인 방법.

[3051] [61] α-시누클레인병증의 치료 또는 예방 방법으로서, 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하

는 방법.

- [3052] [62] 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.
- [3053] [63] [58] 내지 [62] 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [3054] [64] [63]에 있어서, 치료제가 효소 대체 요법을 위한 효소의 유효량인 방법.
- [3055] [65] [64]에 있어서, 효소가 β -글루코세레브로시다제 또는 이의 유사체인 방법.
- [3056] [66] [64]에 있어서, 효소가 이미글루세라제인 방법.
- [3057] [67] [63]에 있어서, 치료제가 소분자 샤페론의 유효량인 방법.
- [3058] [68] [67]에 있어서, 소분자 샤페론이 효소에 경쟁적으로 결합하는 것인 방법.
- [3059] [69] [67] 또는 [68]에 있어서, 소분자 샤페론이 이미노알디톨, 이미노슈가, 아미노슈가, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스페라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.
- [3060] [70] [69]에 있어서, 소분자 샤페론이 이소파고민, N-노닐-1-데옥시노지리마이신(NN-DNJ), 암브록솔, 및 미글루스타트로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.
- [3061] [71] 약제로서 사용하기 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3062] [72] 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3063] [73] 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3064] [74] [73]에 있어서, 상기 사용이 고셔병의 치료 또는 예방을 위한 것인 화합물.
- [3065] [75] α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3066] [76] 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [3067] [77] 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.
- [3068] [78] 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.
- [3069] [79] [78]에 있어서, 제조가 고셔병의 치료 또는 예방을 위한 것인 용도.
- [3070] [80] α -시누클레인병증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된

바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

- [3071] [81] 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.
- [3072] [82] 약제로서 사용하기 위한, [56] 또는 [57]에 정의된 바와 같은 약학 조성물.
- [3073] [83] 환자에서 β -글루코세레브로시다제의 활성의 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [56] 또는 [57]에 정의된 바와 같은 약학 조성물.
- [3074] [84] 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [56] 또는 [57]에 정의된 바와 같은 약학 조성물.
- [3075] [85] [84]에 있어서, 상기 사용이 고셔병의 치료 또는 예방을 위한 것인 약학 조성물.
- [3076] [86] α -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [56] 또는 [57]에 정의된 바와 같은 약학 조성물.
- [3077] [87] 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [56] 또는 [57]에 정의된 바와 같은 약학 조성물로서, 상기 질환 또는 장애가 고셔병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 미만성 루이소체병, 다계통 위축증(MSA), 간질, 양극성 장애, 정신분열증, 불안 장애, 주요 우울증, 다낭성 신장 질환, 2형 당뇨병, 개방각 녹내장, 다발성 경화증(MS), 다발성 골수종, 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 피질기저 퇴행, 전두측두엽 치매, GBA1 파킨슨, 신경병증성 고셔병, 신경축삭 퇴행위축, 파킨슨증이 있는 신경퇴행성 질환, 진행성 핵상 마비, 순수 자율신경 부전, 산발성 크로이츠펠트 야콥병, 및 손상되지 않은 노화로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.