



등록특허 10-2757425



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월20일

(11) 등록번호 10-2757425

(24) 등록일자 2025년01월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2023.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2022.08)

A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7014284

(22) 출원일자(국제) 2018년10월11일

심사청구일자 2021년10월06일

(85) 번역문제출일자 2020년05월19일

(65) 공개번호 10-2020-0074178

(43) 공개일자 2020년06월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/077677

(87) 국제공개번호 WO 2019/076716

국제공개일자 2019년04월25일

(30) 우선권주장

1717260.2 2017년10월20일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

WO2013116291 A1

WO2015110378 A1

US09556153 B1

(73) 특허권자

갈라파고스 엔.브이.

벨기에 메헬렌 비-2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3

(72) 발명자

반 데르 플라스, 스티븐, 에미엘

벨기에 메헬렌 2800 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3
갈라파고스 엔브이

만모리티, 오스카

벨기에 메헬렌 2800 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3
갈라파고스 엔브이 씨/오

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 강신진

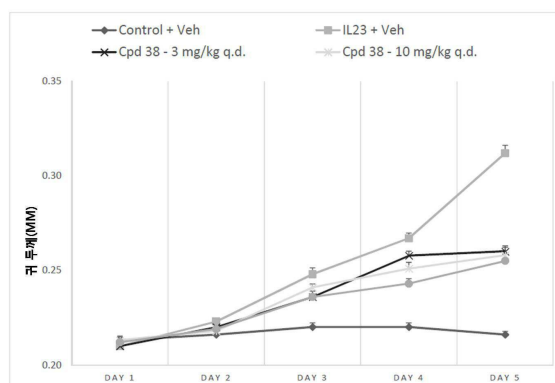
(54) 발명의 명칭 염증 질환의 치료를 위한 신규 화합물 및 그의 약학 조성물

(57) 요약

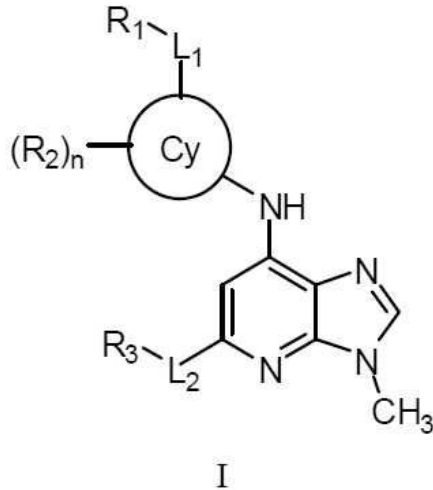
본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물을 개시한다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



화학식 I



여기에서 R^1 , L_1 , R^2 , L_2 , R^3 , Cy 및 아래첨자 n 은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 본 발명은 화합물, 그의 생성 방법, 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료를 위해 화합물을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

(72) 발명자

마르티나, 세바스티엔, 로렌, 자비에르

벨기에 메헬렌 2800 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3

클라스, 피에테르, 이사벨, 로저

벨기에 겐트브루게 9050 클로크스트라트 112

코티, 주반니, 페트루, 디우니수

벨기에 메헬렌 2800 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3

갈라파고스 엔브이 씨/오

아누트, 데니스, 마우리스

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라

파고스 에스에이에스유 씨/오

로페즈 라모스, 미리암

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라

파고스 에스에이에스유 씨/오

갈리엔, 르네, 알렉산드레

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102

아만티니, 데이비드

프랑스 로맹빌 93230 루셀 가스통 애비뉴 102 갈라

파고스 에스에이에스유 씨/오

브리스, 레지날드, 크리스토프, 자비에르

벨기에 메헬렌 2800 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3

갈라파고스 엔브이 씨/오

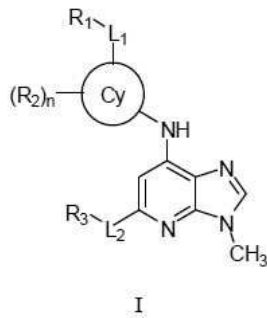
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물:

화학식 I



상기 식에서,

Cy는 페닐, 또는 1, 2 또는 3개의 N 원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이고;

L₁은 단일 결합, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)₂-, -NR^{6a}-, -C(=O)NR^{6b}-, -S(O)₂NR^{6c}-, 또는 -C(=O)NR^{6d}S(O)₂-이고;

R¹은:

- H,
 - 하나 이상의 독립적으로 선택된
 - o OH,
 - o 할로,
 - o C₁₋₄ 알콕시,
 - o -NR^{7a}R^{7b},
 - o -C(=O)OH-,
 - o -C(=O)NR^{7c}R^{7d},
 - o -C(=O)OC₁₋₄ 알킬, 또는
 - o N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- 하나 이상의 OH, C₁₋₄ 알콕시로 임의로 치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬, 또는
 - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 하나

이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 임의로 치환되며;

각각의 R^{11} 은 독립적으로:

- OH,
- CN,
- 할로,
- 옥소,
- $-NR^{8a}R^{8b}$,
- C_{3-7} 사이클로알킬,
- 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬,
- 하나의 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시,
- N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는
- $NR^{8c}C(=O)OC_{1-4}$ 알킬이고;

R^2 는

- 할로,
- CN, 또는
- C_{1-4} 알킬이고;

아래첨자 n은 0 또는 1이고;

L_2 는 0, 또는 $-NR^4$ -이고,

R^3 는

- 하나 이상의 독립적으로 선택된
 - o 할로, 또는
 - o C_{3-7} 사이클로알킬

로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

- 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐,
- 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴,
- R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는
- R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 4-10원 모노사이클릭 또는

축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬이고;

R^4 는

- H,
- 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는
- C_{3-7} 사이클로알킬이고;

R^{5a} 는 -CN, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-CF_3$ 이고;

각각의 R^{5b} 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는

- H 및
- 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬

중에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{7c} , R^{7d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , 및 R^{10b} 는 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 2

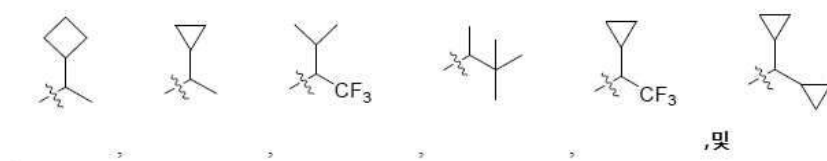
제1항에 있어서,

L_2 가 0인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

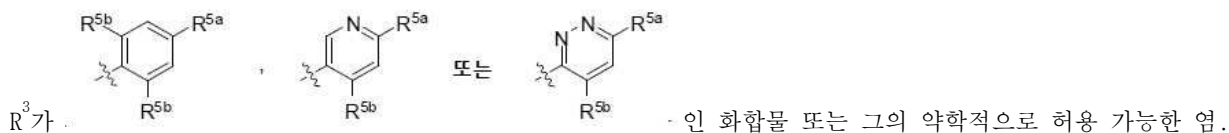
제1항에 있어서,

R^3 가 하기 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 4

제1항에 있어서,



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{5a} 가 -CN, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

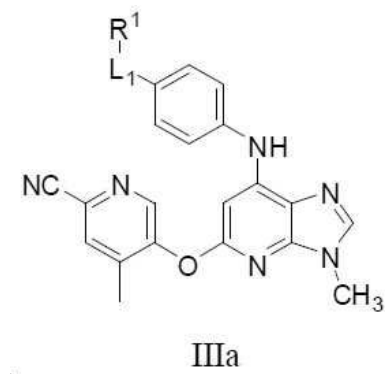
R^{5b}가 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₇ 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

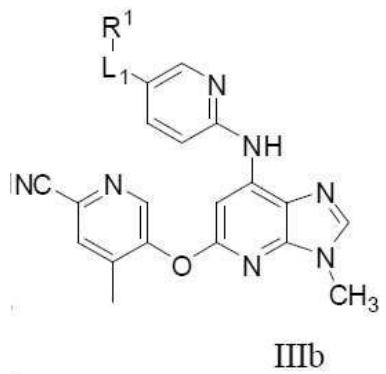
제1항에 있어서,

하기 화학식 IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId에 따르는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

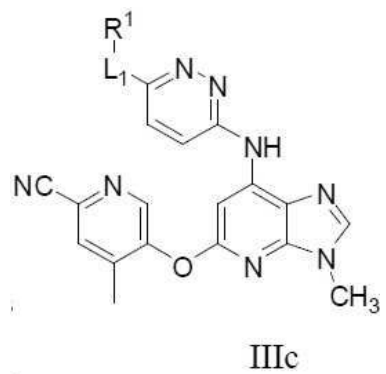
화학식 IIIa



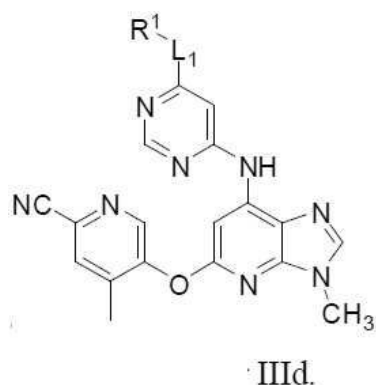
화학식 IIIb



화학식 IIIc



화학식 IIId



청구항 8

제1항 또는 제7항에 있어서,

L_1 이 단일 결합 또는 $-C(=O)-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

R^1 이 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타뉴테리오모르폴린-4-일, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 디옥사닐이고, 이들이 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서,

R^{11} 이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{9a} 및 R^{9b} 가 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

4-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-3-에틸-5-플루오로-벤조니트릴,,

5-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

4-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-사이클로헥산카보니트릴,

N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-(3,3-디메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리

딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5,3-디메틸-N5-[(1S)-1,2,2-트리메틸프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
(±)-(1R,3R)-3-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-
사이클로헥산카보니트릴,

4-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-3-사이클로프로필
-5-플루오로-벤조니트릴,

5-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-4-에틸-피리딘-
2-카보니트릴,

N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-[(1R)-1-사이클로프로필에틸]-N5,3-디메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-((3R,4S)-3-메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3H-이미다조[4,5-
b]피리딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-비사이클로[1.1.1]펜트-1-일-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디
아민,

N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-(3-메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-
5,7-디아민,

N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-
b]피리딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-(5-옥사-스피로[3.5]논-8-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디
아민,

5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에톡시)-3-메틸-N-(5-메틸설포닐-2-피리딜)이미다조[4,5-b]피리딘-
7-아민,

6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리다진-3-카복실산
에틸아미드,

6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-N-(2-하이드록시-프로
필)-니코틴아미드,

6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리다진-3-카복실산
(2-하이드록시-프로필)-아미드,

5-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-2-카복실산
에틸아미드,

2-{4-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-페닐}-N-에틸-아세
트아미드,

4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-(모르폴린-4-카보닐)-피리딘-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-
2-카보니트릴,

5-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-2-카복실산
메틸아미드,

5-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-2-카복실산 (2-
하이드록시-프로필)-아미드,

5-{7-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피
리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(3-메톡시-프로필아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-
피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(3-하이드록시-3-메틸-부틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-

4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(3-하이드록시-프로필아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-(7-{6-[(1,4)디옥산-2-일메틸]-아미노}-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(3-메톡시-사이클로부틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(3-메톡시-부틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(3-디메틸아미노메틸-아제티딘-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

(±)-4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-((3R,5S)-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-(3-메틸-7-{6-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리다진-3-일아미노}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-피리딘-2-카보니트릴,

(±)-5-{7-[6-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리다진-3-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-((S)-2-메틸-모르폴린-4-일)-피리다진-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[6-(4-시아노-피페리딘-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[5-(4-프로판-2-일피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[5-(4-사이클로부틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[5-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5-모르폴린-4-일피리딘-2-일)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[7-[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-(트리듀테리오메틸)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-벤젠설포나미드,

N4-[5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에톡시)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]피리미딘-4,6-디아민,

5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니

트릴,

5-[7-[4-(아미노메틸)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-(4-메틸설포닐아닐리노)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[(1-메틸피라졸-4-일)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드,

4-메틸-5-[3-메틸-7-(4-모르폴리노설포닐아닐리노)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-4-메틸-피리딘-3-카복사미드,

3-메틸-N7-(5-메틸설포닐-2-피리딜)-N5-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리딘-3-카복사미드,

5-[7-[4-(디플루오로메틸설포닐)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-(4-사이클로프로필설포닐아닐리노)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[(1,1-디메틸-3-옥소-이소인돌린-5-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[4-(3-메톡시프로필설포닐)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

N4-[5-(1-사이클로프로필에톡시)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]피리미딘-4,6-디아민,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리다진-3-카복사미드,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리딘-3-카복사미드,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(모르폴린-4-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리다진-3-카복사미드,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N,2-트리메틸-피리딘-3-카복사미드,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-2-메틸-피리딘-3-카복사미드,

5-[7-[[5-[(디메틸아미노)메틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카

보니트릴 포르메이트염,

5-[7-[[5-[[2-(디메틸아미노)에틸-메틸아미노]메틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염,

5-[7-[(5-메톡시피리딘-2-일)아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(1-메틸피페리딘-4-일)옥시피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(옥산-4-일)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-사이클로프로필-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)아닐리노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(1-메틸아제티딘-3-일)옥시피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-[[5-[(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-피리딘-2-카복스아미드,

N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-메틸-N7-(5-메틸설포닐-2-피리딜)이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-3-메틸-N5-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로부틸에틸)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-(디사이클로프로필메틸)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

5-[7-[[5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

N,N-디메틸-6-[[3-메틸-5-[[[(1R)-2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카복스아미드,

N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-3-메틸-N5-[(1R)-2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(2-디메틸아미노에틸)피리딘-3-카복스아미드,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(3-메톡시프로필)피리딘-3-카복스아미드,

6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(3-하이드록시프로필)피리딘-3-카복스아미드,

5-[7-[[5-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[[5-(3-메톡시아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[[5-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[3-(디메틸아미노)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(모르폴린-4-카보닐)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-(4-모르폴리노아닐리노)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[6-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)아제티딘-1-카보닐]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난-3-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[6-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[6-(3-메톡시아제티딘-1-카보닐)피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[6-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-카보닐]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(3-하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(3-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(3-메톡시-3-메틸-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 3급-부틸 1-[6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]아제티딘-3-카복실레이트,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(6-메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(4-메톡시피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

- 5-[7-[[5-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 4-{6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-3-카보닐}-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- 5-[7-[[5-[(3R)-3-(2-메톡시에톡시)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- (1-{6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-3-카보닐}-피롤리딘-3-일)-메틸-카르바산 3급-부틸 에스테르,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄-7-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[3,3-비스(하이드록시메틸)아제티딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸피리딘-3-카복사미드,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(3-프로판-2-일옥시아제티딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-[rac-(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헵틸]피리딘-3-카복사미드,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3,4-디하이드록시피페리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-플루오로-4-메톡시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[6-[3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(2R)-2-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(2R,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

3,5-디플루오로-4-[3-메틸-7-[[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시벤조니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[5-((3R,4R)-3-디메틸아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

5-{7-[5-((3S,4S)-3-하이드록시-4-모르폴린-4-일-피롤리딘-1-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[2-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[5-(2-사이클로프로필모르폴린-4-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3R)-3-프로판-2-일모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[5-(3-사이클로프로필모르폴린-4-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-[6-[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]모르폴린-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[5-((3aS,6aS)-1-메틸-헥사하이드로-피롤로[3,4-b]피롤-5-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카보니트릴,

4-[6-[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]모르폴린-3-카보니트릴,

5-[7-[6-[(2R)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[6-[(2S)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

5-[7-[6-[(2S,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(1,4-옥사제판-4-일)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

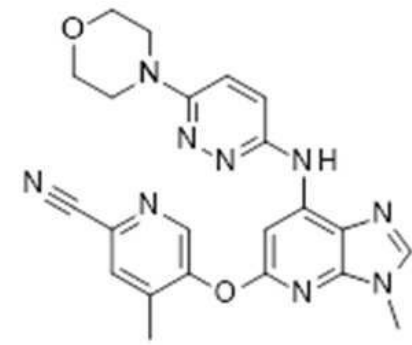
5-[7-[6-[(2R,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

- 5-[7-[[6-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-[6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리다진-3-일]모르폴린-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(2R)-2-메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(2R)-2-프로판-2-일모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[6-(2,2-디메틸모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[rac-(2R,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(2S)-2-프로판-2-일모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-메틸-이미다조[4,5-b] 피리딘-5,7-디아민,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5-피페라진-1-일-2-피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[4-(디메틸아미노)-1-피페리딜]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[2-메톡시에틸(메틸)아미노]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[7-[[5-(디메틸아미노)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-하이드록시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-메틸-피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,6,6-테트라듀테리오-4-메틸-피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴, 또는

4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-카보닐]-2-피리딘]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 티로신 키나제의 패밀리에 JAK, 및 보다 특히 TYK2를 억제한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 생성 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 야누스 키나제(JAK)는 STAT 전사 인자에 대한 막 수용체로부터 사이토킨 신호전달을 전달하는 세포질 티로신 키나제이다. 4개의 JAK과 구성원, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2가 기재된다. 사이토킨의 그의 수용체와의 결합시, JAK과 구성원은 서로 자가- 및/또는 트랜스인산화한 다음, STAT의 인산화에 이어서 핵으로 이동하여 전사를 조절한다. JAK-STAT 세포내 신호전달은 인터페론, 대부분의 인터류킨뿐만 아니라 다양한 사이토킨 및 내분비 인자, 예를 들어 EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF 및 PRL을 제공한다(Vainchenker et al., 2008).

[0003] 유전학적 모델 및 소분자 JAK 억제제 연구의 조합은 JAK 억제제(JAKinib)의 치료학적 가능성을 밝혀내었다(Babon et al., 2014). 최근 10년간 JAK 패밀리 구성원에 대해 다양한 정도의 선택성 프로파일을 갖는 JAKinib의 개발이 나타났다. 특히, 다중 JAK의 표적화는 유해하지 않을 수 있지만(Broekman et al., 2011), 도전임에도 불구하고 환자의 요구에 맞춰진 치료 과정을 개발하기 위해서는 선택성 JAKinib를 개발하는 것이 매우 바람직할 것이다(Fabian et al., 2005). 예를 들어, JAK2 억제는 적혈구증가증 및 골수섬유증의 치료에 유용한 것으로 입증되었지만, JAK2 억제와 연관된 바람직하지 못한 효과가 관찰되었으며(O'Shea and Plenge, 2012), 따라서 이는 JAK2 억제 성분을 갖는 화합물을 비-JAK2 매개된 질병의 치료에 부적합하게 한다.

[0004] TYK2 녹아웃 마우스의 사용으로, IL-6, IL-10, IL-11, IL12, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35 및/또는 1형 인터페론 신호전달이 TYK2에 의존성임이 입증되었다(Schwartz et al., 2016). 그러나, 최근에 JAK1이 IFN α , IL6, IL10 및 IL22 신호전달의 핵심 구동자인 반면, TYK2는 1형 인터페론(IFN α , IFN β), IL23 및 IL12 신호전달에 관련됨이 입증되었다(Gillooly et al., 2016; Sohn et al., 2013). IL12 및 IL23의 활성화는 자가-면역 질병(O'Shea and Plenge, 2012), 예를 들어 건선 및/또는 염증성 장 질환이 있는 환자에서 특별히 증가하기 때문에, 선택적인 TYK2 억제제 JAK2 의존성 에리쓰로포이에틴(EPO) 및 트롬보포이에틴(TPO) 신호전달을 피하면서 이들 질병의 치료에 특히 유리할 수 있다(Neubauer et al., 1998; Parganas et al., 1998).

[0005] 더욱 또한, TYK2는 다수의 자가면역 질환에 대한 표적으로서, 면역계에 대해 제한된 영향과 함께 2형 당뇨병뿐만 아니라 염증성 질병에 대한 보호를 제공함이 보고되었다(Dendrou et al., 2016).

발명의 내용

해결하려는 과제

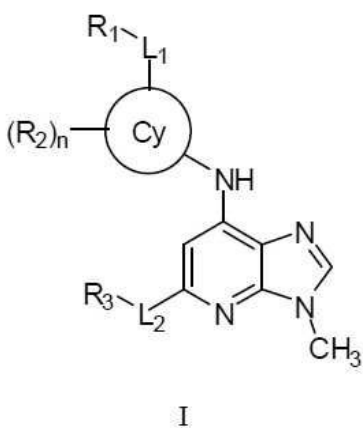
[0006] 따라서, JAK 효소, 특히 TYK2를 유효하고 선택적으로 억제하여, 병리학에 맞춰진 특정한 치료 및 투여량 설계를 허용하는 신규의 화합물이 여전히 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 알리지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 티로신 키나제의 패밀리에 속하는 JAK, 및 보다 특히 TYK2를 억제한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 생성 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 알리지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

[0008] 상응하게, 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 I을 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0009] [화학식 I]



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] Cy는 페닐, 또는 1, 2 또는 3개의 N 원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이고;

[0013] L₁은 단일 결합, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)₂-, -NR^{6a}-, -C(=O)NR^{6b}-, -S(O)₂NR^{6c}-, 또는 -C(=O)NR^{6d}S(O)₂-이고;

[0014] R¹은:

[0015] - H,

- [0016] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0017] o OH,
- [0018] o 할로,
- [0019] o C₁₋₄ 알콕시,
- [0020] o -NR^{7a}R^{7b},
- [0021] o -C(=O)OH-,
- [0022] o -C(=O)NR^{7c}R^{7d},
- [0023] o -C(=O)OC₁₋₄ 알킬, 또는
- [0024] o N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [0025] 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;
- [0026] - 하나 이상의 OH, C₁₋₄ 알콕시로 임의로 치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬, 또는
- [0027] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R¹¹ 기로 임의로 치환되며;
- [0028] 각각의 R¹¹은 독립적으로:
- [0029] - OH,
- [0030] - CN,
- [0031] - 할로,
- [0032] - 옥소,
- [0033] - -NR^{8a}R^{8b},
- [0034] - C₃₋₇ 사이클로알킬,
- [0035] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, -NR^{9a}R^{9b}로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬,
- [0036] - 하나의 C₁₋₄ 알콕시로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시,
- [0037] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- [0038] - -C(=O)OC₁₋₄ 알킬, 또는
- [0039] - NR^{8c}C(=O)OC₁₋₄ 알킬이고;
- [0040] R²는
- [0041] - 할로,
- [0042] - CN, 또는
- [0043] - C₁₋₄ 알킬이고;
- [0044] 아래첨자 n은 0 또는 1이고;

- [0045] L_2 는 0, 또는 $-NR^4$ -이고,
- [0046] R^3 는
- [0047] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0048] o 할로, 또는
- [0049] o C_{3-7} 사이클로알킬
- [0050] 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0051] - 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐,
- [0052] - 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴,
- [0053] - R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는
- [0054] - R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬이고;
- [0055] R^4 는
- [0056] - H,
- [0057] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는
- [0058] - C_{3-7} 사이클로알킬이고;
- [0059] R^{5a} 는 $-CN$, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-CF_3$ 이고;
- [0060] 각각의 R^{5b} 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0061] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는
- [0062] - H 및
- [0063] - 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬
- [0064] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0065] 각각의 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{7c} , R^{7d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , 및 R^{10b} 는 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0066] 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 알리지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위해 제공된다.
- [0067] 더욱 또한, 뜻밖에도 본 발명의 화합물은 다른 JAK 패밀리 구성원에 비해 TYK2에 대해 개선된 선택성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이는 IFN α , IL12 및/또는 IL23 연관된 질병, 특히 자가-면역 질병, 예를 들어 건선 및/또는 염증성 장 질환의 치료에 유리할 수 있다.
- [0068] 더욱이, 본 발명의 화합물 및 그의 TYK2 선택성은 환자 특이적 치료 및 환자 맞춤 투여량의 설계에 유리할 수 있다.

- [0069] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 태양에서, 약학 조성물은 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 추가의 치료학적으로 활성인 성분을 추가로 포함할 수 있다. 보다 특정한 태양에서, 추가의 치료학적으로 활성인 성분은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 작용제이다.
- [0070] 더욱이, 본 명세서에 개시된 약학 조성물 및 치료 방법에 유용한 본 발명의 화합물은 제조 및 용도에 약학적으로 허용 가능하다.
- [0071] 본 발명의 추가의 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 나열된 것들 중에서 선택된 상태, 및 특히 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병에 걸린 포유동물, 특히 인간의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 약학 조성물 또는 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0072] 본 발명은 또한 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 및 적합한 약학적 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 태양에서, 약학 조성물은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 것이다.
- [0073] 추가의 태양에서, 본 발명은 나중에 본 명세서에 개시되는 전형적인 합성 프로토콜 및 경로에 의해 본 발명의 조성물을 합성하는 방법을 제공한다.
- [0074] 다른 목적 및 이점은 이어지는 상세한 설명을 고려하여 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다.
- [0075] 본 발명의 화합물은 대사되어 생물학적으로 활성인 대사산물을 생성시킬 수 있음을 알 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0076] 도 1은 쥐 건선형 표피 과증식증 모델에서 3 mg/kg(십자표), 10 mg/kg(별표), 및 30 mg/kg(색칠 된 원)으로 q.d. 투여시, 비히클(색칠 된 다이아몬드) 및 대조군(색칠 된 사각형)에 대한, 1-5일째에 본 발명의 시험 화합물의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 정의
- [0078] 하기의 용어는 하기에 함께 제공된 의미를 갖고자 하며 본 발명의 개시 및 의도된 범위를 이해하는데 유용하다.
- [0079] 화합물, 상기와 같은 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 상기와 같은 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 발명을 개시할 때, 하기의 용어(존재하는 경우)는 달리 나타내지 않는 한 하기의 의미를 갖는다. 본 발명에 개시될 때 이후 하기에 정의되는 부분 중 임의의 부분은 다양한 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 정의가 하기에 설명되는 바와 같은 그의 범위내에 상기와 같은 치환된 부분을 포함하고자 함은 또한 물론이다. 달리 서술되지 않는 한, "치환된"이란 용어는 하기에 설명되는 바와 같이 정의되어야 한다. "기" 및 "라디칼"이란 용어는 본 발명에서 사용시 호환 가능한 것으로 간주될 수 있음도 또한 물론이다.
- [0080] '하나의'란 관사는 본 발명에서 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나보다 많은(즉 적어도 하나)을 지칭하는데 사용될 수 있다. 예로서 '하나의 유사체'는 하나의 유사체 또는 하나보다 많은 유사체를 의미한다.
- [0081] '알킬'은 명시된 탄소수를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소를 의미한다. 특정한 알킬기는 탄소수 1 내지 6 또는 1 내지 4를 갖는다. 분지된 것은 하나 이상의 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬쇄에 부착됨을 의미한다. 특정한 알킬기는 메틸(-CH₃), 에틸(-CH₂-CH₃), n-프로필(-CH₂-CH₂-CH₃), 이소프로필(-CH(CH₃)₂), n-부틸(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3급-부틸(-CH₂-C(CH₃)₃), 2급-부틸(-CH₂-CH(CH₃)₂), n-펜틸(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), n-헥실(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 및 1,2-디메틸부틸(-CH(CH₃)-C(CH₃)H₂-CH₂-CH₃)이다. 특정한 알킬기는 탄소수 1 내지 4를 갖는다.
- [0082] '알케닐'은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는 1가 올레핀형(불포화) 탄화수소를 지칭한다. 특정한 알케닐은 직쇄

또는 분지될 수 있는 탄소수 2 내지 8, 및 보다 특히 탄소수 2 내지 6을 가지며 하나 이상 및 특히 1 내지 2개의 올레핀 불포화 부위를 갖는다. 특정한 알케닐기는 에테닐($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-프로페닐($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로페닐($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) 등을 포함한다.

[0083] '알킬렌'은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는, 특히 탄소수 1 내지 6 및 보다 특히 탄소수 1 내지 4를 갖는, 직쇄이거나 분지될 수 있는 2가 알켄 라디칼기를 지칭한다. 용어는 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 에틸렌($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 등과 같은 기에 의해 예시된다.

[0084] '알키닐렌'은 명시된 탄소 원자의 수 및 삼중 결합의 수를 갖는, 특히 탄소수 2 내지 6 및 보다 특히 탄소수 2 내지 4를 갖는, 직쇄이거나 분지될 수 있는 2가 알킨 라디칼기를 지칭한다. 용어는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$ 와 같은 기에 의해 예시된다.

[0085] '알콕시'는 0-알킬기를 지칭하며, 이때 알킬기는 명시된 수의 탄소 원자를 갖다. 특히 용어는 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬기를 지칭한다. 특정한 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, 2급-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, 및 1,2-디메틸부톡시이다. 특정한 알콕시기는 저급 알콕시, 즉 탄소수 1 내지 6을 갖는 알콕시다. 추가의 특정한 알콕시기는 탄소수 1 내지 4를 갖는다.

[0086] '아미노'는 라디칼 $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

[0087] '아릴'은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 특히 아릴은 명시된 고리 원자의 수를 갖는, 모노사이클릭 또는 축합된 폴리사이클릭 방향족 고리 구조를 지칭한다. 구체적으로, 용어는 6 내지 10개의 고리 구성원을 포함하는 기를 포함한다. 특히 아릴기는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0088] '사이클로알킬'은 명시된 고리 원자의 수를 갖는, 모노사이클릭, 축합된 폴리사이클릭, 가교된 폴리사이클릭, 또는 스피로사이클릭 비-방향족 하이드로카빌 고리 구조를 지칭한다. 사이클로알킬은 탄소수 3 내지 12, 특히 3 내지 10, 및 보다 특히 탄소수 3 내지 7을 가질 수 있다. 상기와 같은 사이클로알킬기는 예로서 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

[0089] '시아노'는 라디칼 $-\text{CN}$ 을 지칭한다.

[0090] '할로' 또는 '할로젠'은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 요오도(I)를 지칭한다. 특정한 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0091] '헤테로'는 화합물 또는 화합물상에 존재하는 기를 기재하는데 사용될 때 화합물 또는 기 중의 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 치환되었음을 의미한다. 헤테로를 상술한 하이드로카빌기 중 어느 하나, 예를 들어 1 내지 4, 및 특히 1 내지 3개의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 1 또는 2개의 헤테로원자, 예를 들어 단일 헤테로원자를 갖는 알킬, 예를 들어 헤테로알킬, 사이클로알킬, 예를 들어 헤테로사이클로알킬, 아릴, 예를 들어 헤테로아릴 등에 적용할 수 있다.

[0092] '헤테로아릴'은 O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자 및 명시된 고리 원자의 수를 포함하는, 모노사이클릭 또는 축합된 폴리사이클릭 방향족 고리 구조를 의미한다. 특히, 방향족 고리 구조는 5 내지 9개의 고리원을 가질 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들어 축합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 축합된 6원 고리, 또는 추가의 예로서 2개의 축합된 5원 고리로부터 형성되는 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리 또는 축합된 비사이클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 상기 헤테로아릴 고리는 4개 이하, 보다 전형적으로는 3개 이하, 보다 대개는 2개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 중 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성이거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 헤테로아릴기 중에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함하여, 5 미만일 것이다.

[0093] 5원 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 비제한적으로 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴기를 포함한다.

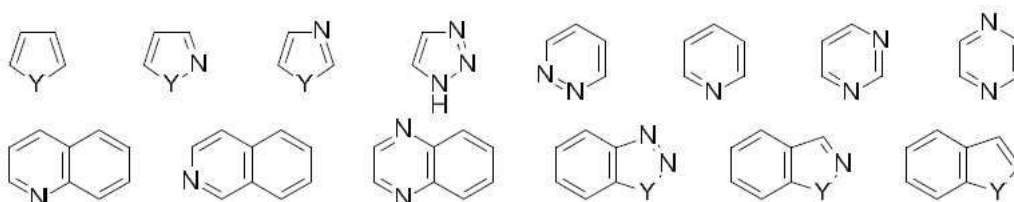
[0094] 6원 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 비제한적으로 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐을 포함한다.

[0095] 또 다른 5원 고리에 축합된 5원 고리를 함유하는 비사이클릭 헤테로아릴기의 특정한 예는 비제한적으로 이미다조티아졸릴 및 이미다조이미다졸릴을 포함한다.

[0096] 5원 고리에 축합된 6원 고리를 함유하는 비사이클릭 헤테로아릴기의 특정한 예는 비제한적으로 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이소벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조퓨라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 퓨리닐(예를 들어 아데닌, 구아닌), 인다졸릴, 피라졸로피리미디닐, 트리아졸로피리미디닐, 및 피라졸로피리디닐기를 포함한다.

[0097] 2개의 축합된 6원 고리를 함유하는 비사이클릭 헤테로아릴기의 특정한 예는 비제한적으로 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프레리디닐기를 포함한다. 특정한 헤테로아릴기는 티오펜, 피롤릴, 벤조티오펜, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 피라지닐로부터 유도된 것들이다.

[0098] 전형적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:

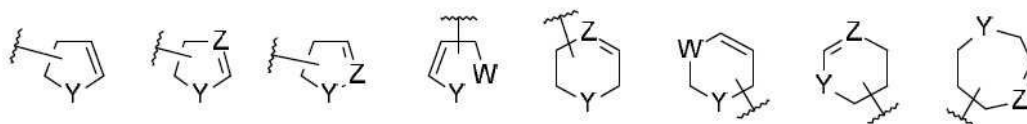


[0099]

[0100] 상기에서, 각각의 Y는 $>C=O$, NH, O 및 S 중에서 선택된다.

[0101] '헤테로사이클로알킬'은 O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자 및 명시된 고리 원자의 수를 포함하는, 모노사이클릭, 축합된 폴리사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교된 폴리사이클릭의 완전히 포화된 비-방향족 고리 구조를 의미한다. 헤테로사이클로알킬 고리 구조는 4 내지 12개의 고리 구성원, 특히 4 내지 10개의 고리 구성원, 및 보다 특히 4 내지 7개의 고리 구성원을 가질 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 헤테로사이클로알킬 고리는 4개 이하의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 3개 이하의 헤테로원자, 보다 대개는 2개 이상, 예를 들어 단일의 헤테로원자를 함유할 것이다. 헤테로사이클릭 고리의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐(예를 들어 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 테트라하이드로퓨라닐(예를 들어 1-테트라하이드로퓨라닐, 2-테트라하이드로퓨라닐 및 3-테트라하이드로퓨라닐), 테트라하이드로티오펜(예를 들어 1-테트라하이드로티오펜, 2-테트라하이드로티오펜 및 3-테트라하이드로티오펜), 피페리디닐(예를 들어 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 테트라하이드로피라닐(예를 들어 4-테트라하이드로피라닐), 모폴리닐, 티오모폴리닐, 디옥사닐, 또는 피페라지닐을 포함한다.

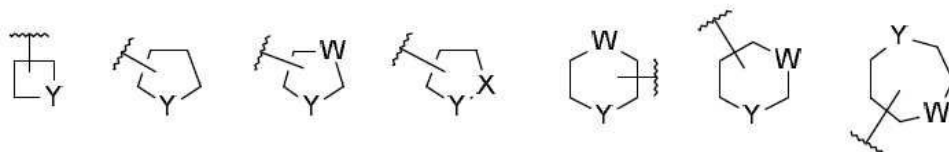
[0102] 본 명세서에 '헤테로사이클로알케닐'이란 용어는 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 '헤테로사이클로알킬'을 의미한다. 헤테로사이클로알케닐기의 특정한 예는 하기 예시적인 예로 나타낸다:



[0103]

[0104] 상기에서, 각각의 W는 CH_2 , NH, O 및 S 중에서 선택되고; 각각의 Y는 NH, O, $C(=O)$, SO_2 및 S 중에서 선택되고; 각각의 Z는 N 및 CH 중에서 선택된다.

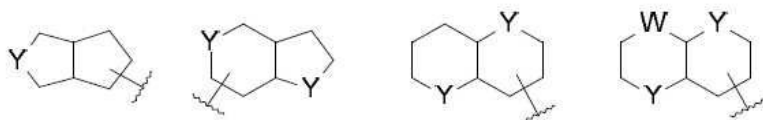
[0105] 모노사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0106]

[0107] 상기에서, 각각의 W 및 Y는 독립적으로 $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ 및 $-S-$ 중에서 선택된다.

[0108] 축합된 비사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0109]

[0110] 상기에서, 각각의 W 및 Y는 독립적으로 $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ 및 $-S-$ 중에서 선택된다.

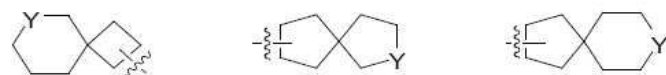
[0111] 가교된 비사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0112]

[0113] 상기에서, 각각의 W 및 Y는 독립적으로 $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ 및 $-S-$ 중에서 선택되고, 각각의 Z는 N 또는 CH 중에서 선택된다.

[0114] 스피로사이클릭 고리의 특정한 예는 하기의 예시적인 예들로 나타낸다:



[0115]

[0116] 상기에서, 각각의 Y는 $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ 및 $-S-$ 중에서 선택된다.

[0117] '하이드록실'은 라디칼 $-OH$ 를 지칭한다.

[0118] '옥소'는 라디칼 $=O$ 를 지칭한다.

[0119] '치환된'은 하나 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이한 치환체(들)로 각각 독립적으로 치환된 기를 지칭한다.

[0120] '설포' 또는 '설폰산'은 $-SO_3H$ 와 같은 라디칼을 지칭한다.

[0121] '티올'은 $-SH$ 기를 지칭한다.

[0122] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '하나 이상으로 치환된'이란 용어는 1 내지 4개의 치환체를 지칭한다. 하나의 구현예에서 상기는 1 내지 3개의 치환체를 지칭한다. 추가의 구현예에서 상기는 1 또는 2개의 치환체를 지칭한다. 더욱 추가의 구현예에서 상기는 하나의 치환체를 지칭한다.

[0123] '티오알콕시'는 $-S-$ 알킬기를 지칭하며, 이때 알킬기는 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 특히 용어는 $-S-C_{1-6}$ 알킬기를 지칭한다. 특정한 티오알콕시기는 티오메톡시, 티오에톡시, n-티오프로폭시, 이소티오프로폭시, n-티오부톡시, 3급-티오부톡시, 2급-티오부톡시, n-티오펜톡시, n-티오헥톡시, 및 1,2-디메틸티오부톡시이다. 보다 특정한 티오알콕시기는 저급 티오알콕시, 즉 탄소수 1 내지 6을 갖는 티오알콕시이다. 추가의 특정한 알콕시기는 탄소수 1 내지 4를 갖는다.

[0124] 유기 합성 분야의 통상적인 숙련가는 안정한, 화학적으로 가능한 헤테로사이클릭 고리 중의 헤테로원자의 최대 수는, 상기가 방향족이든 비방향족이든 간에, 고리의 크기, 불포화도 및 헤테로원자의 원자가에 의해 결정됨을 알 것이다. 일반적으로, 헤테로사이클릭 고리는 헤테로방향족 고리가 화학적으로 가능하고 안정한 한 1 내지 4

개의 헤테로원자를 가질 수 있다.

- [0125] '약학적으로 허용 가능한'은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외 국가의 해당 당국에 의해 승인되거나 승인 가능함, 또는 동물, 및 보다 특히 인간에서의 사용에 대해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 나열됨을 의미한다.
- [0126] '약학적으로 허용 가능한 염'은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물의 목적하는 약물학적 활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 상기와 같은 염은 무독성이며 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 상기와 같은 염은 (1) 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성된 산 부가염; 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, mycon산 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환되거나; 또는 유기 염기, 예를 들어 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위하는 경우 형성된 염을 포함한다. 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무독성 유기 또는 무기산의 염, 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. '약학적으로 허용 가능한 양이온'이란 용어는 산성 작용기의 허용 가능한 양이온성 대이온을 지칭한다. 상기와 같은 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등에 의해 예시된다.
- [0127] '약학적으로 허용 가능한 비히클'은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.
- [0128] '전구약물'은, 절단 가능한 기를 가지며 가용매분해에 의해서 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 되는, 본 발명 화합물의 유도체를 포함한 화합물을 지칭한다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모폴린 에스테르 등을 포함한다.
- [0129] '용매화물'은 용매와, 대개는 가용매분해 반응에 의해 회합되는 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, EtOH, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물을 예를 들어 결정성 형태로 제조할 수 있으며 용매화 또는 수화시킬 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물을 모두 추가로 포함한다. 몇몇 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 중에 통합된 경우 단리될 수 있을 것이다. '용매화물'은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 전형적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.
- [0130] '피실험자'는 인간을 포함한다. '인간', '환자' 및 '피실험자'란 용어는 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.
- [0131] '유효량'은 질병의 치료를 위해 환자에게 투여 시, 질병에 대해 상기와 같은 치료를 수행하기에 충분한 본 발명 화합물의 양을 의미한다. '유효량'은 화합물, 질병 및 그의 중증도, 및 치료하려는 환자의 연령, 체중 등에 따라 변할 수 있다.
- [0132] '예방하는' 또는 '예방'은 질병 또는 질환을 얻거나 상기가 발병할 위험을 감소시킴(즉 질병 유발제에 노출되거나 또는 질병 개시에 앞서 질병의 소인이 있을 수 있는 환자에게서 질병의 임상적인 증상들 중 하나 이상이 발생하지 않게 함)을 지칭한다.
- [0133] '예방학'이란 용어는 '예방'과 관련되며, 질병의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 조치 또는 기술을 지칭한다. 예방학적 조치의 비제한적인 예는 백신의 투여; 예를 들어 고정화에 기인하여 혈전증의 위험이 있는 임원 환자에 대한 저 분자량 헤파린의 투여; 및 말라리아가 풍토병이거나 또는 말라리아와 접촉할 위험성이 높은 지리적 지역의 방문에 앞서 항-말라리아제, 예를 들어 클로로퀸의 투여를 포함할 수 있다.
- [0134] 하나의 구현예에서, 임의의 질병 또는 질환을 '치료하는' 또는 '치료'는 질병 또는 질환을 개선시킴(즉 질병을 억제하거나 질병의 임상적 증상들 중 하나 이상의 징후, 정도 또는 중증도를 감소시킴)을 지칭한다. 또 다른 구현예에서 '치료하는' 또는 '치료'는 환자가 알아차릴 수 없는 하나 이상의 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 더욱 또 다른 구현예에서, '치료하는' 또는 '치료'는 질병 또는 질환을 물리적으로(예를 들어 알아차릴 수 있는

증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어 물리적 매개변수의 안정화), 또는 이들 둘 다에 의해 완화시킴을 지칭한다. 추가의 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병의 진행을 늦춤에 관한 것이다.

- [0135] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '알러지성 질병(들)'이란 용어는 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식, 비염), 아토피성 피부염, 부비동염, 습진 및 두드러기를 포함한 면역계의 과민성 질환뿐만 아니라 식품 알러지 또는 곤충 독에 대한 알러지를 특징으로 하는 상태의 그룹을 지칭한다.
- [0136] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '천식'이란 용어는 원인이 무엇이든(내인성, 외인성, 또는 둘 다; 알러지성 또는 비-알러지성) 기도 수축과 관련된 폐 기류의 변화를 특징으로 하는 폐의 임의의 질환을 지칭한다. 천식이란 용어는 원인을 가리키는 하나 이상의 형용사와 함께 사용될 수 있다.
- [0137] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '염증성 질병(들)'이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 소아 특발성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식, 비염), 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 염증성 간 질환(예를 들어 원발 담즙성 담관염(PBC) 및/또는 원발 경화성 담관염(PSC)), 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염), 사르코이드증, 내독소-구동된 질병 상태(예를 들어 우회술 후 합병증 또는 예를 들어 만성 심부전에 기여하는 만성 내독소 상태), 및 연골 관련된 질병, 예를 들어 관절 질환을 포함하는 상태의 그룹을 지칭한다. 특히 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식), 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 염증성 장 질환을 지칭한다. 보다 특히 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 원발 담즙성 담관염(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC) 및 염증성 장 질환을 지칭한다. 가장 특히 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 염증성 장 질환을 지칭한다.
- [0138] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '대사성 질병(들)'이란 용어는 몇몇 영양소 및 비타민을 처리하는 신체의 능력과 관련된 상태의 그룹을 지칭한다. 대사성 질환은 페닐케톤뇨증(PKU), II형 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 포함한다. 대사성 질환의 특정한 예는 II형 당뇨병 및/또는 비만증이다.
- [0139] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '자가염증성 질병(들)'이란 용어는 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중양 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병을 포함하는 질병의 그룹을 지칭한다.
- [0140] 본 명세서에 사용된 바와 같이 '자가면역 질병(들)'은 COPD와 같은 상태를 포함한 폐쇄성 기도 질병, 천식(예를 들어 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 소아 천식), 특히 만성 또는 고질성 천식(예를 들어 말기 천식 및 기도 과민반응), 기관지 천식을 포함한 기관지염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스, 막성 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병 및 이와 관련된 합병증, 아토피성 습진(아토피성 피부염), 갑상선염(하시모토 및 자가면역 갑상선염), 접촉 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 염증성 장 질환(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 인터페론병증, 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 포함한 질병의 그룹을 지칭한다. 특히 용어는 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 인터페론병증, 및 염증성 장 질환을 지칭한다.
- [0141] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '증식성 질병(들)'이란 용어는 암(예를 들어 자궁 평활근육종 또는 전립선암), 골수증식성 질환(예를 들어 진성적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증 및 골수섬유증), 백혈병(예를 들어 급성 골수성 백혈병, 급성 및 만성 림프모구성 백혈병), 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 피부경화증 또는 섬유증과 같은 상태를 지칭한다. 특히 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.
- [0142] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, '암'이란 용어는 피부 또는 신체 기관, 예를 들어 비제한적으로 유방, 전립선, 폐, 신장, 췌장, 위 또는 장 중 세포의 악성 또는 양성 증식을 지칭한다. 암은 인접 조직내로 침윤하여 먼 기관, 예를 들어 뼈, 간, 폐 또는 뇌로 확산(전이)하는 경향이 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 암이란 용어는 전이성 종양 세포 유형(예를 들어 비제한적으로 흑색종, 림프종, 백혈병, 섬유육종, 횡문근육종, 및 비만세포종) 및 조직 암종의 유형(예를 들어 비제한적으로 결장직장암, 전립선암, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 유방암, 췌장암, 방광암, 신장암, 위암, 교모세포종, 원발성 간암, 난소암, 전립선암 및 자궁 평활근육종)을 모두 포함한다. 특히, '암'이란 용어는 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성백혈병, 부신피질 암종, 향문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 유기형/간상 종양, 기저세포 암종, 담즙관암, 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 뇌 및 척수 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개암종, 피부 T-세포 림프종, 배아성 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 상의세포종, 식도암, 유잉 육종 계열 종양, 눈암, 망막모세포종, 담낭암, 위장(위)암, 위장관 유암종, 위장간질종양(GIST), 위장기질세포 종양, 생식세포 종양, 신경교종, 털세포

백혈병, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수생성 백혈병, 털세포 백혈병, 간암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 버킷 림프종, 피부 T-세포림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프종, 발덴스트롬 고글로불린혈증, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 종괴종, 구강암, 만성 골수생성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 비인두암, 신경모세포종, 비-소세포 폐암, 구부암, 구강인두암, 골육종, 뼈의 악성 섬유성 조직구증, 난소암, 난소상피암, 난소생식세포 종양, 난소 저 악성 잠재성 종양, 췌장암, 유두종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 혈장세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐모세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 유잉 육종 계열 종양, 카포시 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평세포 암종, 위(위장)암, 천막상 원시신경세포외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선 종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁육종, 질암, 음문암, 발덴스트롬 고글로불린혈증, 및 빌름 종양을 지칭한다.

[0143] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '백혈병'이란 용어는 혈액 및 혈액 형성 기관의 신생물 질병을 지칭한다. 상기와 같은 질병은 골수 및 면역계 기능장애를 야기할 수 있으며, 이는 숙주를 감염 및 출혈에 매우 민감하게 한다. 특히 백혈병이란 용어는 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 및 만성 림프모구성 백혈병(CLL)을 지칭한다.

[0144] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '이식 거부'란 용어는 예를 들어 췌장섬, 줄기세포, 골수, 피부, 근육, 각막 조직, 신경 조직, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 신장, 간, 장, 췌장, 기관 또는 식도의 세포, 조직 또는 고형 기관 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 또는 이식편 대 숙주병을 지칭한다.

[0145] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병'은 골관절염, 건선성 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 폐혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 이영양증, 동통 영양장애, 티체 증후군 또는 늑골 연골염, 섬유근육통, 골연골염, 신경성 또는 신경병성 관절염, 관절증, 골관절염 변형 풍토병과 같은 관절염의 풍토성 형태, 므셀레니병 및 한디고두병; 섬유근육통, 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증 및 강직성 척추염으로부터 발생하는 퇴행과 같은 상태를 포함한다. 특정한 구현예에서, 용어는 강직성 척추염을 지칭한다.

[0146] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 '선천성 연골 기형(들)'이란 용어는 유전성 연골용해, 연골형성장애 및 의사연골형성장애, 특히 비제한적으로 소이증, 무이증, 골간단 연골형성장애, 및 관련 질환과 같은 상태를 포함한다.

[0147] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 'IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병(들)'이란 용어는 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 삼중염색체 21 및/또는 크론병과 같은 상태를 포함한다.

[0148] '본 발명의 화합물(들)' 및 동등한 표현은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화학식(들)의 화합물을 포함함을 의미하며, 상기 표현은 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함한다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은, 중간체 자체의 청구 여부에 관계 없이, 중간체의 염, 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함함을 의미한다.

[0149] 본 명세서에서 범위를 언급하는 경우, 예를 들어 비제한적으로 C₁₋₈ 알킬의 경우, 범위의 인용은 상기 범위의 각 구성원들을 나타내는 것으로 간주해야 한다.

[0150] 본 발명 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 모두의 활성을 갖지만, 산 민감성 형태로 종종, 포유동물 유기체에 대한 용해도, 조직 적합성 또는 지연된 방출의 이점을 제공한다(Bundgaard, H, 1985). 전구약물은 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물 상에 매달린 산성 그룹으로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물이 특히 유용한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스테르 유형의 전구약물, 예를 들어(아실옥시)알킬 에스테르 또는((알콕시카보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 상기와 같은 전구약물은 본 발명 화합물의 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₆₋₁₀ 임의로 치환된 아릴, 및(C₆₋₁₀ 아릴)-(C₁₋₄ 알킬) 에스테르이다.

- [0151] 본 개시는 (i) 주어진 원자번호의 모든 원자가 자연에서 우세한 질량수(또는 질량수의 혼합물)를 갖는 형태(본 명세서에서 "천연 동위원소 형태"로서 지칭된다)든, 또는 (ii) 하나 이상의 원자가, 동일한 원자번호를 갖지만 자연에서 우세한 원자의 질량수와 상이한 질량수를 갖는 원자에 의해 교체된 형태(본 명세서에서 "비천연 변형 동위원소 형태"로서 지칭된다)간에, 본 명세서에 제공된 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 형태를 포함한다. 원자는 자연적으로는 질량수의 혼합물로서 존재할 수 있는 것으로 이해된다. "비천연 변형 동위원소 형태"란 용어는 또한 자연 중에 덜 통상적으로 발견되는 질량수를 갖는 주어진 원자번호의 원자(본 명세서에서 "통상적이지 않은 동위원소"로서 지칭된다)의 비율이 천연인 경우에 비해, 상기 원자 번호의 원자의 수에 의해, 예를 들어 >20%, >50%, >75%, >90%, >95% 또는 > 99%의 수준까지 증가된 구현예를 포함한다(후자의 구현예는 "동위원소 풍부 변형 형태"로서 지칭된다). "비천연 변형 동위원소 형태"란 용어는 또한 통상적이지 않은 동위원소의 비율이 천연인 경우에 비해 감소된 구현예를 포함한다. 동위원소 형태는 방사성 형태(즉 방사성동위원소를 포함한다) 및 비-방사성 형태를 포함할 수 있다. 방사성 형태는 전형적으로 동위원소 풍부한 변형 형태일 것이다.
- [0152] 따라서 화합물의 비천연 변형 동위원소 형태는 하나 이상의 원자 중에 하나 이상의 인공적인 또는 통상적이지 않은 동위원소, 예를 들어 중수소(^2H 또는 D), 탄소-11(^{11}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-15(^{15}N), 산소-15(^{15}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 인-32(^{32}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 불소-18(^{18}F) 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I)를 함유하거나 또는 하나 이상의 원자 중에, 자연에서 우세한 비율에 비해 증가된 비율의 상기 동위원소를 함유할 수 있다.
- [0153] 방사성동위원소를 포함하는 비천연 변형 동위원소 형태는, 예를 들어 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용될 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 가 그들의 통합 용이성 및 편리한 검출 수단에 비추어 상기 목적에 특히 유용하다. 중수소, 즉 ^2H 또는 D를 포함하는 비천연 변형 동위원소 형태는 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성되는 몇몇 치료학적 장점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구를 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 더욱이, 양전자 방출 동위원소, 예를 들어 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 이 통합된 비천연 변형 동위원소 형태를 제조할 수 있으며, 이는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 것이다.
- [0154] 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 결합 성질 또는 순서 또는 상기 원자들의 공간 배열이 상이한 화합물을 '이성질체'라 칭함을 또한 알아야 한다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성질체를 '입체이성질체'라 칭한다.
- [0155] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 '부분입체이성질체'라 칭하며 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 이성질체를 '거울상 이성질체'라 칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4 개의 상이한 그룹에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 이는 칸과 프레로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-서열화 법칙에 의해서 또는 분자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 개시되고 우회전성 또는 좌회전성(즉 각각(+) 또는(-)-이성질체)으로 표시된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 같은 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 '라세미 혼합물'이라 칭한다.
- [0156] '토오토머'는 특정한 화합물 구조의 상호전환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 치환이 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, 2 개의 구조는 π 전자 및 원자(대개는 H)의 이동을 통해 평형으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 신속하게 상호전환되기 때문에 토오토머이다. 토오토머화의 또 다른 예는 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 마찬가지로 형성되는 페닐니트로메탄의 산- 및 질소-형태이다.
- [0157] 토오토머 형태는 관심 화합물의 최적의 화학 반응성 및 생물 활성의 획득에 적합할 수 있다.
- [0158] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 상기와 같은 화합물은 개별적인(R)- 또는(S)-입체이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.
- [0159] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에서 특정 화합물의 기술 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성질체 및 이들의 라세미 또는 다른 혼합물 모두를 포함함을 의미한다. 입체이성질체의 입체화학의 결정 및 분리를 위한 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.

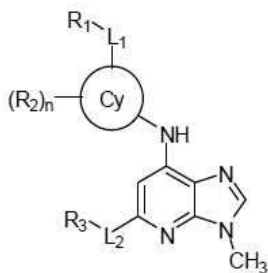
[0160] 본 발명의 화합물이 대사되어 생물학적으로 활성인 대사산물을 제공할 수 있음을 알 것이다.

[0161] 본 발명

[0162] 본 발명은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 티로신 키나제의 패밀리에 JAK, 및 보다 특히 TYK2를 억제한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 생성 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

[0163] 상응하게, 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 I을 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0164] 화학식 I



I

[0165]

[0166] 상기 식에서,

[0167] Cy는 페닐, 또는 1, 2 또는 3개의 N 원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이고;

[0168] L₁은 단일 결합, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)₂-, -NR^{6a}-, -C(=O)NR^{6b}-, -S(O)₂NR^{6c}-, 또는 -C(=O)NR^{6d}S(O)₂-이고;

[0169] R¹은:

[0170] - H,

[0171] - 하나 이상의 독립적으로 선택된

[0172] o OH,

[0173] o 할로,

[0174] o C₁₋₄ 알콕시,

[0175] o -NR^{7a}R^{7b},

[0176] o -C(=O)OH-,

[0177] o -C(=O)NR^{7c}R^{7d},

[0178] o -C(=O)OC₁₋₄ 알킬, 또는

[0179] o N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬

[0180] 로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬;

[0181] - 하나 이상의 OH, C₁₋₄ 알콕시로 임의로 치환된 C₃₋₇ 사이클로알킬, 또는

- [0182] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 임의로 치환되며;
- [0183] 각각의 R^{11} 은 독립적으로:
- [0184] - OH,
- [0185] - CN,
- [0186] - 할로,
- [0187] - 옥소,
- [0188] - $-NR^{8a}R^{8b}$,
- [0189] - C_{3-7} 사이클로알킬,
- [0190] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬,
- [0191] - 하나의 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시, - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- [0192] - $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는
- [0193] - $NR^{8c}C(=O)OC_{1-4}$ 알킬이고;
- [0194] R^2 는
- [0195] - 할로,
- [0196] - CN, 또는
- [0197] - C_{1-4} 알킬이고;
- [0198] 아래첨자 n은 0 또는 1이고;
- [0199] L_2 는 0, 또는 $-NR^4$ -이고,
- [0200] R^3 는
- [0201] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0202] o 할로, 또는
- [0203] o C_{3-7} 사이클로알킬
- [0204] 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0205] - 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐,
- [0206] - 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴,
- [0207] - R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는
- [0208] - R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 4-10원 모노사이클릭 또는

축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬이고;

[0209] R^4 는

[0210] - H,

[0211] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는

[0212] - C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0213] R^{5a} 는 -CN, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-CF_3$ 이고;

[0214] 각각의 R^{5b} 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

[0215] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는

[0216] - H 및

[0217] - 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬

[0218] 중에서 독립적으로 선택되고;

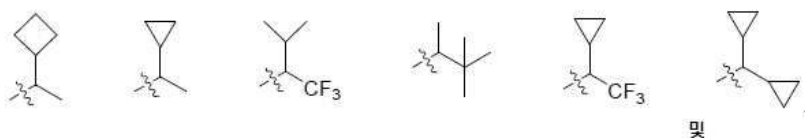
[0219] 각각의 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{7c} , R^{7d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , 및 R^{10b} 는 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

[0220] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_2 가 $-NR^4$ 이고, 여기에서 R^4 가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^4 는 H이다. 또 다른 특정한 구현예에서, R^4 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CHOH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OCH_3$, 또는 사이클로프로필이다.

[0221] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_2 가 0인 화학식 I에 따른다.

[0222] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 C_{1-6} 알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 또는 $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 이다.

[0223] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬로 임의로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R^3 는 하나 이상의 독립적인 F, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R^3 는 하기 중에서 선택된다:



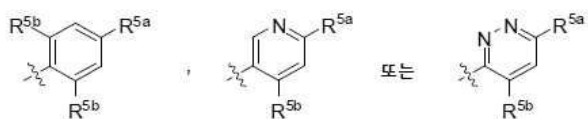
[0224] , , , , , 및

[0225] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 하나의 R^{5a} 기 및 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐이다.

[0226] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환

된 6-원 헤테로아릴인 화학식 I에 따른다. 하나의 구현예에서, R^3 는 피리디닐 또는 피리다지닐이고, 이들은 각각 하나의 R^{5a} 기 및 하나의 R^{5b} 기로 치환된다.

[0227] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가



[0228]

이고, 여기에서 R^{5a} 및 R^{5b} 기가 상술한 바와 같은 화학식 I에 따른다.

[0229]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 상술한 바와 같고, R^{5a} 가 -CN, -SO₂-C₁₋₄ 알킬 또는 -CF₃인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{5a} 는 -CN, -SO₂CH₃ 또는 -CF₃이다. 보다 특정한 구현예에서, R^{5a} 는 -CN이다.

[0230]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 상술한 바와 같고, 각각의 R^{5b} 가 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₇ 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, 각각의 R^{5b} 는 F, -CH₃, -CH₂CH₃ 및 사이클로프로필 중에서 독립적으로 선택된다.

[0231]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 테트라하이드로피라닐 또는 옥사-스피로[3.5]노난이다.

[0232]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 테트라하이드로피라닐 또는 옥사-스피로[3.5]노난이고, 이들은 각각 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R^3 는 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기에서 R^{5a} 는 -CN, -SO₂CH₃ 또는 -CF₃이고, R^{5b} 는 F, -CH₃, -CH₂CH₃ 및 사이클로프로필 중에서 선택된다.

[0233]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 사이클로헥실 또는 비사이클로[1.1.1]펜탄이다.

[0234]

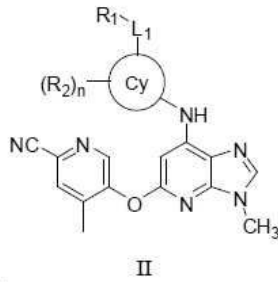
하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^3 가 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬인 화학식 I에 따른다. 특정한 구현예에서, R^3 는 사이클로헥실 또는 비사이클로[1.1.1]펜탄이고, 이들은 각각 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R^3 는 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기에서 R^{5a} 는 -CN, -SO₂CH₃ 또는 -CF₃이고, R^{5b} 는 F, -CH₃, -CH₂CH₃ 및 사이클로프로필 중에서 선택된다.

[0235]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II 중 어느 하나에 따른다:

[0236]

[0237] [화학식 II]



[0238]

[0239] 상기 식에서, R^1 , L_1 , R^2 , Cy, 및 아래첨자 n은 앞서 기재된 바와 같다.

[0240] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Cy가 페닐인 화학식 I 또는 II에 따른다.

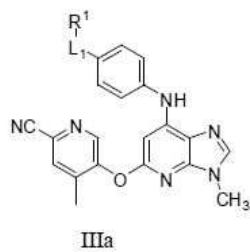
[0241] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Cy가 1, 2 또는 3개의 N 원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴인 화학식 I 또는 II에 따른다. 특정한 구현예에서, Cy는 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다. 보다 특정한 구현예에서, Cy는 피리디닐, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다. 가장 특정한 구현예에서, Cy는 피리다지닐이다.

[0242] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자 n이 1이고, R^2 가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 II에 따른다. 특정한 구현예에서, R^2 는 F, CN 또는 $-CH_3$ 이다.

[0243] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자 n이 0인 화학식 I 또는 II에 따른다.

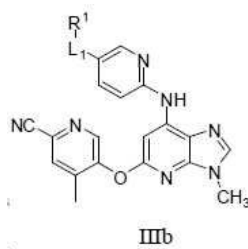
[0244] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId에 따른다:

[0245] [화학식 IIIa]



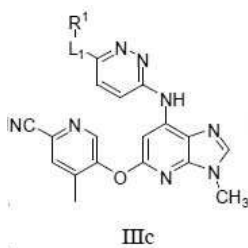
[0246]

[0247] [화학식 IIIb]



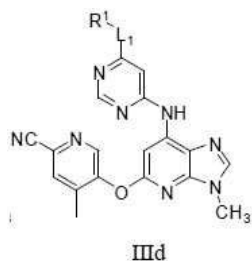
[0248]

[0249] [화학식 IIIc]



[0250]

[0251] [화학식 IIIId]



[0252]

[0253] 상기에서, L_1 및 R^1 은 앞서 기재된 바와 같다.

[0254] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 단일 결합인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0255] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -O-인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0256] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -C(=O)-인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0257] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -S(O)₂-인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0258] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -NR^{6a}-이고, R^{6a}가 H 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{6a}는 H 및 -CH₃ 중에서 선택된다.

[0259] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -C(=O)NR^{6b}-이고, R^{6b}가 H 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{6b}는 H 및 -CH₃ 중에서 선택된다.

[0260] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -S(O)₂NR^{6c}-이고, R^{6c}가 H 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{6c}는 H 및 -CH₃ 중에서 선택된다.

[0261] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 L_1 이 -C(=O)NR^{6d}S(O)₂-이고, R^{6d}가 H 및 C₁₋₄ 알킬 중에서 선택되는 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{6d}는 H 및 -CH₃ 중에서 선택된다.

[0262] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R¹이 H인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0263] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R¹이 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R¹은 -CH₃ 또는 -CH₂CH₃이다.

[0264] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R¹이 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH, 할로, C₁₋₄ 알콕시, -NR^{7a}R^{7b}, -C(=O)OH-, -C(=O)NR^{7c}R^{7d}, -C(=O)OC₁₋₄ 알킬, 또는 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고, 각각의 R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} 및 R^{7d}가 앞서 기재된 바와 같은 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R¹은 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, 또는 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH, 할로, C₁₋₄ 알콕시, -NR^{7a}R^{7b}, -C(=O)OH-, -C(=O)NR^{7c}R^{7d}, -C(=O)OC₁₋₄ 알킬, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환되고, 각각의 R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} 및 R^{7d}는 앞서 기재된 바와 같다. 특정한 구현예에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H, 또는 하나의

$-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 여기에서 각각의 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 선택된 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 보다 특정한 구현예에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H, 또는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환되고, 여기에서 각각의 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 선택된 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 또 다른 특정한 구현예에서, 각각의 R^{7c} 및 R^{7d} 는 독립적으로 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.

[0265]

또 다른 특정한 구현예에서, R^1 은 하나 이상의 OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 디옥사닐, 모르폴리닐로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 디옥사닐, 모르폴리닐로 치환된다.

[0266]

가장 특정한 구현예에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)OH$, $-CH_2-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2$ -모르폴리닐, $-CH_2$ -디옥사닐, 또는 $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이다.

[0267]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 C_{3-7} 사이클로알킬인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0268]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정한 구현예에서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 OH, C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 OH, C_{1-4} 알콕시로 치환된다. 또 다른 보다 특정한 구현예에서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 OH, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$ 로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다.

[0269]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^1 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타듀테리오모르폴린-4-일, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 디옥사닐, [1,4]옥사제파닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐, 1-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵타닐, 옥타하이드로-피롤로[3,4-b]피롤릴, 2-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-7-아자-스피로[4.4]노나닐, 2,6-디아자-스피로[3.3]헵타닐, 또는 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐이다. 보다 특정한 구현예에서, R^1 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타듀테리오모르폴린-4-일, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 또는 디옥사닐이다.

[0270]

하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되는 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^1 은 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환된다. 보다 특정한 구현예에서, R^1 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타듀테리오모르폴린-4-일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 디옥사닐, [1,4]옥사제파닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐, 1-옥사-6-아자-

스피로[3.3]헵타닐, 옥타하이드로-피롤로[3,4-b]피롤릴, 2-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-7-아자-스피로[4.4]노나닐, 2,6-디아자-스피로[3.3]헵타닐, 또는 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환된다. 가장 특정한 구현예에서, R^1 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타뉴테리오모르폴린-4-일, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 또는 디옥사닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 된다.

[0271] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되며, R^{11} 기 중 하나 이상이 OH인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0272] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 -CN인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0273] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 할로인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 F 또는 Cl이다.

[0274] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 옥소인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다.

[0275] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 $-NR^{8a}R^{8b}$ 이고, 각각의 R^{8a} 및 R^{8b} 가 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, 각각의 R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, 각각의 R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.

[0276] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 C_{3-7} 사이클로알킬인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0277] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{9a} 및 R^{9b} 가 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치

환되고, 각각의 R^{9a} 및 R^{9b} 는 앞서 정의된 바와 같다. 또 다른 특정한 구현예에서, R^{11} 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, 또는 $-N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 보다 특정한 구현예에서, R^{11} 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, 또는 $-N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환된다.

[0278] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 하나의 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된다. 또 다른 특정한 구현예에서, R^{11} 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시이다. 보다 특정한 구현예에서, R^{11} 은 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 로 임의로 치환된다.

[0279] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐 또는 모르폴리닐이다.

[0280] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬인 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 $-C(=O)OCH_3$ 이다.

[0281] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^1 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환되고; R^{11} 기 중 하나 이상이 $-NR^{8c}C(=O)OC_{1-4}$ 알킬이고, R^{8c} 가 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I-IIIId 중 어느 하나에 따른다. 특정한 구현예에서, R^{11} 은 $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, 또는 $-NHC(=O)OCH_2CH_3$ 이다.

[0282] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 중에서 선택된다:

[0283] 4-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-3-에틸-5-플루오로-벤조니트릴,,

[0284] 5-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,

[0285] 4-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-사이클로헥산카보니트릴,

[0286] N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-(3,3-디메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

[0287] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5,3-디메틸-N5-[(1S)-1,2,2-트리메틸프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,

- [0288] (±)-(1R,3R)-3-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-사이클로헥산카보니트릴,
- [0289] 4-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-3-사이클로프로필-5-플루오로-벤조니트릴,
- [0290] 5-{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-4-에틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0291] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-[(1R)-1-사이클로프로필에틸]-N5,3-디메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0292] N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-((3R,4S)-3-메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0293] N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-비사이클로[1.1.1]헵트-1-일-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0294] N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-(3-메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0295] N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0296] N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-(5-옥사-스피로[3.5]논-8-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0297] 5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에톡시)-3-메틸-N-(5-메틸설포닐-2-피리딜)이미다조[4,5-b]피리딘-7-아민,
- [0298] 6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리다진-3-카복실산 에틸아미드,
- [0299] 6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-N-(2-하이드록시-프로필)-니코틴아미드,
- [0300] 6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리다진-3-카복실산 (2-하이드록시-프로필)-아미드,
- [0301] 5-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-2-카복실산 에틸아미드,
- [0302] 2-{4-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-페닐}-N-에틸-아세트아미드,
- [0303] 4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-(모르폴린-4-카보닐)-피리딘-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,
- [0304] 5-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-2-카복실산 메틸아미드,
- [0305] 5-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-2-카복실산 (2-하이드록시-프로필)-아미드,
- [0306] 5-{7-[6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0307] 5-{7-[6-(3-메톡시-프로필아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0308] 5-{7-[6-(3-하이드록시-3-메틸-부틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0309] 5-{7-[6-(3-하이드록시-프로필아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메

틸-피리딘-2-카보니트릴,

- [0310] 5-(7-{6-([1,4]디옥산-2-일메틸)-아미노}-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0311] 5-{7-[6-(3-메톡시-사이클로부틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0312] 5-{7-[6-(3-메톡시-부틸아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0313] 4-메틸-5-[3-메틸-7-(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카보니트릴,
- [0314] 4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,
- [0315] 5-{7-[6-(3-디메틸아미노메틸-아제티딘-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0316] (±)-4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-((3R,5S)-3,4,5-트리메틸-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,
- [0317] 4-메틸-5-(3-메틸-7-{6-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리다진-3-일아미노}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-피리딘-2-카보니트릴,
- [0318] (±)-5-{7-[6-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리다진-3-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0319] 4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-((S)-2-메틸-모르폴린-4-일)-피리다진-3-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,
- [0320] 5-{7-[6-(4-시아노-피페리딘-1-일)-피리다진-3-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0321] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4-프로판-2-일피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0322] 5-[7-[5-(4-사이클로부틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0323] 5-[7-[5-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0324] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5-모르폴린-4-일피리딘-2-일)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0325] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0326] 4-메틸-5-[7-[[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-(트리듀테리오메틸)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0327] 5-[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0328] 4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-벤젠설펜아미드,
- [0329] N4-[5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에톡시)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]피리미딘-4,6-디아민,
- [0330] 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0331] 5-[7-[4-(아미노메틸)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴 포르메이

트염,

- [0332] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0333] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0334] 4-메틸-5-[3-메틸-7-(4-메틸설포닐아닐리노)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0335] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[(1-메틸피라졸-4-일)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0336] 4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드,
- [0337] 4-메틸-5-[3-메틸-7-(4-모르폴리노설포닐아닐리노)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0338] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-4-메틸-피리딘-3-카복사미드,
- [0339] 3-메틸-N7-(5-메틸설포닐-2-피리딜)-N5-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0340] 4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드,
- [0341] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리딘-3-카복사미드,
- [0342] 5-[7-[4-(디플루오로메틸설포닐)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0343] 5-[7-(4-사이클로프로필설포닐아닐리노)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0344] 5-[7-[(1,1-디메틸-3-옥소-이소인돌린-5-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0345] 5-[7-[4-(3-메톡시프로필설포닐)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0346] N4-[5-(1-사이클로프로필에톡시)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]피리미딘-4,6-디아민,
- [0347] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리다진-3-카복사미드,
- [0348] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리딘-3-카복사미드,
- [0349] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(모르폴린-4-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0350] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리다진-3-카복사미드,
- [0351] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N,2-트리메틸-피리딘-3-카복사미드,
- [0352] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-2-메틸-피리딘-3-카복사미드,
- [0353] 5-[7-[[5-[(디메틸아미노)메틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염,
- [0354] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염,
- [0355] 5-[7-[[5-[2-(디메틸아미노)에틸-메틸아미노]메틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥

시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염,

- [0356] 5-[7-[(5-메톡시피리딘-2-일)아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0357] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0358] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(1-메틸피페리딘-4-일)옥시피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0359] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(옥산-4-일)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0360] 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-사이클로프로필-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0361] 5-[7-[4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)아닐리노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0362] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(1-메틸아제티딘-3-일)옥시피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0363] 5-[[5-[(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-피리딘-2-카복스아미드,
- [0364] N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-메틸-N7-(5-메틸설포닐-2-피리딜)이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0365] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-3-메틸-N5-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0366] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로부틸에틸)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0367] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-(디사이클로프로필메틸)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0368] 5-[7-[[5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0369] N,N-디메틸-6-[[3-메틸-5-[[[(1R)-2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카복스아미드,
- [0370] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-3-메틸-N5-[(1R)-2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민,
- [0371] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(2-디메틸아미노에틸)피리딘-3-카복스아미드,
- [0372] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(3-메톡시프로필)피리딘-3-카복스아미드,
- [0373] 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(3-하이드록시프로필)피리딘-3-카복스아미드,
- [0374] 5-[7-[[5-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0375] 5-[7-[[5-(3-메톡시아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0376] 5-[7-[[5-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0377] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,

- [0378] 5-[7-[[5-[3-(디메틸아미노)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0379] 5-[7-[[5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0380] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(모르폴린-4-카보닐)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0381] 4-메틸-5-[3-메틸-7-(4-모르폴리노아닐리노)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0382] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0383] 5-[7-[[6-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)아제티딘-1-카보닐]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0384] 5-[7-[[5-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0385] 5-[7-[[5-(3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0386] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난-3-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0387] 5-[7-[[6-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0388] 5-[7-[[6-(3-메톡시아제티딘-1-카보닐)피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0389] 5-[7-[[6-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-카보닐]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0390] 5-[7-[[5-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0391] 5-[7-[[5-(3-하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0392] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(3-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0393] 5-[7-[[5-(3-메톡시-3-메틸-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0394] 3급-부틸 1-[6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]아제티딘-3-카복실레이트,
- [0395] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(6-메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0396] 5-[7-[[5-(4-하이드록시피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0397] 5-[7-[[5-(4-메톡시피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0398] 5-[7-[[5-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0399] 5-[7-[[5-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

- [0400] 4-{6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-3-카보닐}-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- [0401] 5-[7-[[5-[(3R)-3-(2-메톡시에톡시)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0402] (1-{6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-3-카보닐}-피롤리딘-3-일)-메틸-카르바산 3급-부틸 에스테르,
- [0403] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄-7-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0404] 5-[7-[[5-[3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0405] 5-[7-[[5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0406] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0407] 5-[7-[[5-[3,3-비스(하이드록시메틸)아제티딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0408] 6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸피리딘-3-카복스아미드,
- [0409] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(3-프로판-2-일옥시아제티딘-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0410] 5-[7-[[5-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0411] 6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-[rac-(1R,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]피리딘-3-카복스아미드,
- [0412] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0413] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3,4-디하이드록시피페리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0414] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-플루오로-4-메톡시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0415] 5-[7-[[6-[3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0416] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0417] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(2R)-2-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0418] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0419] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0420] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,

- [0421] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[rac-(2R,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0422] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0423] 3,5-디플루오로-4-[3-메틸-7-[[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시벤조니트릴,
- [0424] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0425] 5-{7-[5-((3R,4R)-3-디메틸아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0426] 5-{7-[5-((3S,4S)-3-하이드록시-4-모르폴린-4-일-피롤리딘-1-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0427] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[2-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0428] 5-[7-[5-(2-사이클로프로필모르폴린-4-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0429] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3R)-3-프로판-2-일모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0430] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0431] 5-[7-[5-(3-사이클로프로필모르폴린-4-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0432] 4-[6-[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]모르폴린-2-카보니트릴,
- [0433] 4-메틸-5-{3-메틸-7-[5-((3aS,6aS)-1-메틸-헥사하이드로-피롤로[3,4-b]피롤-5-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴,
- [0434] 4-[6-[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]모르폴린-3-카보니트릴,
- [0435] 5-[7-[6-[(2R)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0436] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0437] 5-[7-[6-[(2S)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0438] 5-[7-[6-[(2S,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0439] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(1,4-옥사제판-4-일)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0440] 5-[7-[6-[(2R,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0441] 5-[7-[6-[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,

- [0442] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0443] 4-[6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리다진-3-일]모르폴린-2-카보니트릴,
- [0444] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(2R)-2-메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0445] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(2R)-2-프로판-2-일모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0446] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0447] 5-[7-[[6-(2,2-디메틸모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴,
- [0448] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[rac-(2R,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0449] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(2S)-2-프로판-2-일모르폴린-4-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0450] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴,
- [0451] N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-메틸-이미다조[4,5-b] 피리딘-5,7-디아민,
- [0452] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5-피페라진-1-일-2-피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0453] 5-[7-[[5-[4-(디메틸아미노)-1-피페리딜]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0454] 5-[7-[[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0455] 5-[7-[[5-[2-메톡시에틸(메틸)아미노]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0456] 5-[7-[[5-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0457] 5-[7-[[5-(디메틸아미노)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0458] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-4-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0459] 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-하이드록시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴,
- [0460] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-메틸-피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴,
- [0461] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,6,6-테트라듀테리오-4-메틸-피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴, 및
- [0462] 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴.

[0463] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 4-에틸-5-{3-메틸-7-[5-(모르폴린-4-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴이다.

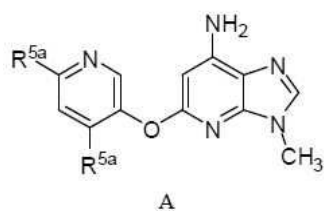
[0464] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 4-에틸-5-{3-메틸-7-[5-(모르폴린-4-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴이 아니다.

[0465] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 4-메틸-5-[3-메틸-7-(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카보니트릴이다.

[0466] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 4-메틸-5-[3-메틸-7-(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카보니트릴이 아니다.

[0467] 하나의 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다:

[0468] [화학식 A]



[0469]

[0470] 상기 식에서,

[0471] R^{5a}는 -CN, -SO₂C₁₋₄ 알킬 또는 -CF₃이고;

[0472] R^{5b}는 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₇ 사이클로알킬 중에서 선택된다.

[0473] 추가의 구현예에서, 본 발명은 R^{5a}가 -CN, -SO₂CH₃ 알킬 또는 -CF₃인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R^{5a}는 -CN이다.

[0474] 추가의 구현예에서, 본 발명은 R^{5b}가 할로, C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₇ 사이클로알킬 중에서 선택되는 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다. 특정한 구현예에서, R^{5b}는 F, -CH₃, -CH₂CH₃, 또는 사이클로프로필이다. 보다 특정한 구현예에서, R^{5b}는 -CH₃이다.

[0475] 하나의 구현예에서, 본 발명은 R^{5a}가 -CN이고 R^{5b}가 -CH₃인 화학식 A에 따른 본 발명의 화합물의 제조를 위한 화합물을 제공한다.

[0476] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 천연 동위원소 형태로 제공된다.

[0477] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 비천연 변형 동위원소 형태로 제공된다. 특정한 구현예에서, 비천연 변형 동위원소 형태는 중수소(즉 ²H 또는 D)가 통합된 형태로, 이때 수소는 화학 구조 중에서 본 발명 화합물의 하나 이상의 원자 중에 명시된다. 하나의 구현예에서, 본 발명 화합물의 원자는 방사성이 아닌 동위원소 형태로 있다. 하나의 구현예에서, 본 발명 화합물의 하나 이상의 원자는 방사성인 동위원소 형태로 있다. 적합한 방사성 동위원소는 안정한 동위원소이다. 적합하게 비천연 변형 동위원소 형태는 약학적으로 허용 가능한 형태이다.

[0478] 하나의 구현예에서, 화합물 중 단일 원자가 비천연 변형 동위원소 형태로 존재하는 본 발명의 화합물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 화합물 중 2개 이상의 원자가 비천연 변형 동위원소 형태로 존재하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0479] 비천연 동위원소 변형 형태는 일반적으로 당해 분야의 숙련자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 본 명세서에 기재된 공정, 예를 들어 천연 동위원소 형태의 제조에 대해 첨부된 실시예에 기재된 바와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 비천연 동위원소 변형 형태를 실시예에 사용된 통상적인 시약 대신에 적합한 동위

원소 변형(또는 표지된) 시약을 사용함으로써 제조할 수 있었다.

[0480] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동위원소 변체가 아니다.

[0481] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 유리 염기로서 존재한다.

[0482] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0483] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 화합물의 용매화물이다.

[0484] 하나의 태양에서 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물이다.

[0485] 각 구현예의 명시된 그룹들을 별도로 상기에 일반적으로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 상기 화학식뿐만 아니라 본 발명에 제공된 다른 화학식의 다수의 또는 각각의 구현예가 각각의 변수에 대해서 각각 나타난 특정한 구성원 또는 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된 것이다. 따라서, 본 발명은 그의 범위내에 상기와 같은 구현예의 모든 조합을 포함하고자 한다.

[0486] 각 구현예에 대해 명시된 그룹들을 상기에 별도로 일반적으로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 변수(예를 들어 R 기)가 상기 나열된 화학식(들) 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 구현예 중에서 선택된 것일 수 있다. 따라서, 본 발명은 그의 범위내에 개시된 구현예 중 어느 하나로부터의 변수의 모든 조합을 포함하고자 한다.

[0487] 한편으로, 그룹 또는 구현예로부터의 명시된 변수 중 하나 이상, 또는 이들의 조합의 제외도 또한 본 발명에 의해 고려된다.

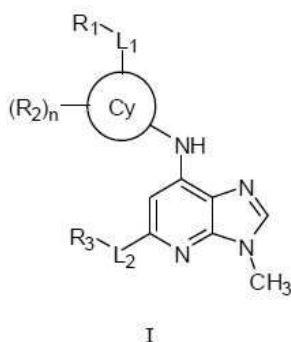
[0488] 몇몇 태양에서, 본 발명은 상기 화학식에 따른 화합물의 전구약물 및 유도체를 제공한다. 전구약물은 대사적으로 절단가능한 그룹을 가지며 용매분해에 의해서 또는 생리학적 조건하에서 본 발명의 화합물로 되는, 생체내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물의 유도체이다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모폴린 에스테르 등을 포함한다.

[0489] 본 발명의 화합물의 다른 유도체는 상기 화합물의 산 및 산 유도체 형태 모두에서 활성을 갖지만, 종종 산 민감성 형태가 용해도, 조직 적합성, 또는 포유동물 유기체에서 지연된 방출의 이점을 제공한다(Bundgaard, H, 1985). 전구약물은 당해 분야의 전문가에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물, 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 대해 펜던트인 산성 기로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물이 바람직한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스테르 유형의 전구약물, 예를 들어(아실옥시)알킬 에스테르 또는((알콕시카보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 C₁ 내지 C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴, 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르가 특히 유용하다.

[0490] 조항

[0491] 1). 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물:

[0492] 화학식 I



[0493]

- [0494] 상기 식에서,
- [0495] Cy는 페닐, 또는 1, 2 또는 3개의 N 원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이고;
- [0496] L_1 은 단일 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_2-$, $-NR^{6a}-$, $-C(=O)NR^{6b}-$, $-S(O)_2NR^{6c}-$, 또는 $-C(=O)NR^{6d}S(O)_2-$ 이고;
- [0497] R^1 은:
- [0498] - H,
- [0499] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0500] o OH,
- [0501] o 할로,
- [0502] o C_{1-4} 알콕시,
- [0503] o $-NR^{7a}R^{7b}$,
- [0504] o $-C(=O)OH-$,
- [0505] o $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$,
- [0506] o $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는
- [0507] o N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬
- [0508] 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;
- [0509] - 하나 이상의 OH, C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, 또는
- [0510] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 임의로 치환되며;
- [0511] 각각의 R^{11} 은 독립적으로:
- [0512] - OH,
- [0513] - CN,
- [0514] - 할로,
- [0515] - 옥소,
- [0516] - $-NR^{8a}R^{8b}$,
- [0517] - C_{3-7} 사이클로알킬,
- [0518] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬,
- [0519] - 하나의 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시,
- [0520] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬,
- [0521] - $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는

- [0522] - $\text{NR}^{8c} \text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 알킬이고;
- [0523] R^2 는
- [0524] - 할로,
- [0525] - CN, 또는
- [0526] - C_{1-4} 알킬이고;
- [0527] 아래첨자 n은 0 또는 1이고;
- [0528] L_2 는 0, 또는 $-\text{NR}^4$ -이고,
- [0529] R^3 는
- [0530] - 하나 이상의 독립적으로 선택된
- [0531] o 할로, 또는
- [0532] o C_{3-7} 사이클로알킬
- [0533] 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0534] - 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐,
- [0535] - 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴,
- [0536] - R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는
- [0537] - R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬이고;
- [0538] R^4 는
- [0539] - H,
- [0540] - 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는
- [0541] - C_{3-7} 사이클로알킬이고;
- [0542] R^{5a} 는 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, 또는 $-\text{CF}_3$ 이고;
- [0543] 각각의 R^{5b} 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0544] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는
- [0545] - H 및
- [0546] - 하나의 $-\text{NR}^{10a, 10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬
- [0547] 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0548] 각각의 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{7c} , R^{7d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , 및 R^{10b} 는 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 독립적으로 선

택된다.

[0549] 2). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_2 는 $-NR^4$ 이다.

[0550] 3). 2항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^4 는 H이다.

[0551] 4). 2항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^4 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CHOH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OCH_3$, 또는 사이클로프로필이다.

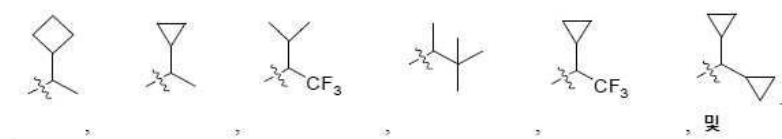
[0552] 5). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_2 는 0이다.

[0553] 6). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로 또는 C_{3-7} 사이클로알킬로 임의로 치환된 C_{16} 알킬이다.

[0554] 7). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 또는 $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬로 임의로 치환된다.

[0555] 8). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 하나 이상의 독립적인 F, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0556] 9). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 하기 중에서 선택된다:



[0557] , 및

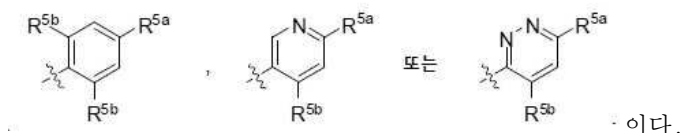
[0558] 10). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐이다.

[0559] 11). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 하나의 R^{5a} 기 및 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 페닐이다.

[0560] 12). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 하나의 R^{5a} 기 및 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^{5b} 기로 치환된 6-원 헤테로아릴이다.

[0561] 13). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 피리디닐 또는 피리다지닐이고, 이들은 각각 하나의 R^{5a} 기 및 하나의 R^{5b} 기로 치환된다.

[0562] 14). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는



[0563] 15). 1항 내지 14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5a} 는 $-CN$, $-SO_2$, C_{1-4} 알킬 또는 $-CF_3$ 이다.

[0564] 16). 1항 내지 14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5a} 는 $-CN$,

$-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

- [0565] 17). 1항 내지 14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5a} 는 $-\text{CN}$ 이다.

[0566] 18). 1항 내지 17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5b} 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

[0567] 19). 1항 내지 17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5b} 는 F , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 및 사이클로프로필 중에서 독립적으로 선택된다.

[0568] 20). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, N , S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이다.

[0569] 21). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 테트라하이드로피라닐 또는 옥사-스피로[3.5]노난이고, 이들은 각각 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0570] 22). 1항 내지 9항, 20항 또는 21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5a} 는 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0571] 23). 1항 내지 9항, 20항, 21항 또는 22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5b} 는 F , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 및 사이클로프로필 중에서 선택된다.

[0572] 24). 20항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된, 4-10원 모노사이클릭 또는 축합된, 가교된 또는 스피로 비사이클릭 사이클로알킬이다.

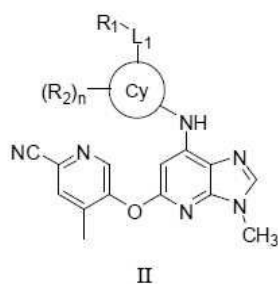
[0573] 25). 24항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 는 사이클로헥실 또는 비사이클로[1.1.1]펜탄이고, 이들은 각각 R^{5a} 및 R^{5b} 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0574] 26). 1항 내지 9항, 24항 또는 25항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5a} 는 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0575] 27). 1항 내지 9항, 또는 24항 내지 26항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{5b} 는 F , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 및 사이클로프로필 중에서 선택된다.

[0576] 28). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물이 하기 화학식 II에 따른다:

[0577] 화학식 II

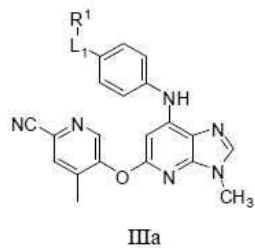


- [0579] 29). 1항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Cy는 페닐이다.
- [0580] 30). 1항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Cy는 1, 2 또는 3

개의 N 원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이다.

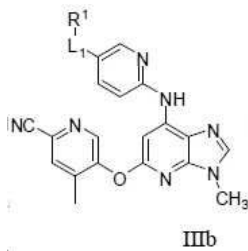
- [0581] 31). 1항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Cy는 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다.
- [0582] 32). 1항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Cy는 피리디닐, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다.
- [0583] 33). 1항 내지 28항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, Cy는 피리다지닐이다.
- [0584] 34). 1항 내지 33항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 아래첨자 n은 1이다.
- [0585] 35). 1항 내지 34항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R²는 F, CN 또는 -CH₃이다.
- [0586] 36). 1항 내지 33항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 아래첨자 n은 0이다.
- [0587] 37). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 화합물은 하기 화학식 IIIa, IIIb, IIIc 또는 IIId에 따른다:

화학식 IIIa



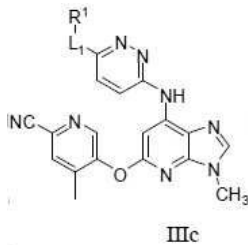
[0589]

화학식 IIIb



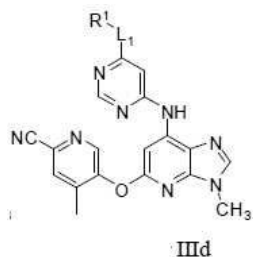
[0591]

화학식 IIIc



[0593]

[0594] 화학식 IIId



[0595]

[0596] 38). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 단일 결합이다.

[0597] 39). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -O-이다.

[0598] 40). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -C(=O)-이다.

[0599] 41). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -S(O)₂-이다.

[0600] 42). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -NR^{6a}-이다.

[0601] 43). 42항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6a}는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0602] 44). 42항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6a}는 H 또는 -CH₃이다.

[0603] 45). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -C(=O)NR^{6b}-이다.

[0604] 46). 45항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6b}는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0605] 47). 45항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6b}는 H 또는 -CH₃이다.

[0606] 48). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -S(O)₂NR^{6c}-이다.

[0607] 49). 48항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6c}는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0608] 50). 48항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6c}는 H 또는 -CH₃이다.

[0609] 51). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, L_1 은 -C(=O)NR^{6d}S(O)₂-이다.

[0610] 52). 51항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6d}는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0611] 53). 51항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{6d}는 H 또는 -CH₃이다.

[0612] 54). 1항 내지 53항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R¹은 H이다.

[0613] 55). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R¹은 C₁₋₆ 알킬이다.

- [0614] 56). 55항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0615] 57). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH, 할로, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 또는 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0616] 58). 57항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH, 할로, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬로 치환된다.
- [0617] 59). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7a} 는 H, 또는 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0618] 60). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7a} 는 H이다.
- [0619] 61). 59항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7a} 는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된다.
- [0620] 62). 61항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 각각의 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 선택된 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0621] 63). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7b} 는 H, 또는 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0622] 64). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7b} 는 H이다.
- [0623] 65). 63항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7b} 는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나의 $-NR^{10a}R^{10b}$ 로 임의로 치환된다.
- [0624] 66). 65항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 각각의 R^{10a} 및 R^{10b} 는 독립적으로 선택된 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0625] 67). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7c} 는 H이다.
- [0626] 68). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7c} 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0627] 69). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7d} 는 H이다.
- [0628] 70). 57항 또는 58항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^{7d} 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0629] 71). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 하나 이상의 OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬, 디옥사닐, 또는 모르폴리닐로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0630] 72). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 $-CH_3$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 OH, F, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 알킬, 디옥사닐, 또는 모르폴리닐로 치환된다.

- [0631] 73). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 C_{3-7} 사이클로알킬이다.
- [0632] 74). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0633] 75). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다.
- [0634] 76). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 OH, C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다.
- [0635] 77). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 OH 또는 C_{1-4} 알콕시로 치환된다.
- [0636] 78). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 OH, $-\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다.
- [0637] 79). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이다.
- [0638] 80). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타듀테리오펜-4-일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 디옥사닐, [1,4]옥사제파닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐, 1-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵타닐, 옥타하이드로-피롤로[3,4-b]피롤릴, 2-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-7-아자-스피로[4.4]노나닐, 2,6-디아자-스피로[3.3]헵타닐, 또는 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐이다.
- [0639] 81). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환된다.
- [0640] 82). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-9원 모노사이클릭 또는 스피로비사이클릭 또는 가교된 또는 축합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 상기 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환된다.
- [0641] 83). 1항 내지 37항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 옥타듀테리오펜-4-일, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 디옥사닐, [1,4]옥사제파닐, 2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐, 1-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵타닐, 옥타하이드로-피롤로[3,4-b]피롤릴, 2-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-7-아자-스피로[4.4]노나닐, 2,6-디아자-스피로[3.3]헵타닐, 또는 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵타닐이고, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^{11} 기로 치환된다.

- [0642] 84). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 OH이다.
- [0643] 85). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 CN이다.
- [0644] 86). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 할로이다.
- [0645] 87). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 F 또는 Cl이다.
- [0646] 88). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 옥소이다.
- [0647] 89). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-NR^{8a}R^{8b}$ 이고, 각각의 R^{8a} 및 R^{8b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0648] 90). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-NR^{8a}R^{8b}$ 이고, 각각의 R^{8a} 및 R^{8b} 는 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.
- [0649] 91). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 C_{3-7} 사이클로알킬이다.
- [0650] 92). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0651] 93). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 각각의 R^{9a} 및 R^{9b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0652] 94). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, $-NR^{9a}R^{9b}$ 로 임의로 치환되고, 각각의 R^{9a} 및 R^{9b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0653] 95). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, 또는 $-N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0654] 96). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적인 F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, 또는 $-N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환된다.
- [0655] 97). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 하나의 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시이다.
- [0656] 98). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 하나의 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 이다.
- [0657] 99). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 하나의 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시이다.
- [0658] 100). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 하나의 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 로 임의로 치환된, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2CH_3$ 이다.
- [0659] 101). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이다.
- [0660] 102). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의

헤테로원자를 포함하는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다.

[0661] 103). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐 또는 모르폴리닐이다.

[0662] 104). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-C(=O)OC_{1-4}$ 알킬이다.

[0663] 105). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-C(=O)OCH_3$ 이다.

[0664] 106). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-NR^{8c}C(=O)OC_{1-4}$ 알킬이다.

[0665] 107). 81항, 82항 또는 83항에 따른 화합물에서, R^{11} 은 $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, 또는 $-NHC(=O)OCH_2CH_3$ 이다.

[0666] 108). 약학적으로 허용 가능한 담체 및 약학적으로 유효한 양의 1항 내지 107항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

[0667] 109). 추가의 치료제를 포함하는 108항에 따른 약학 조성물.

[0668] 110). 약물에서의 용도를 위한 1항 내지 107항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 108항-109항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물.

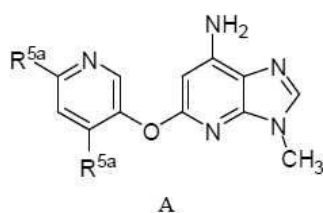
[0669] 111). 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 $IFN\alpha$, IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 치료 또는 예방에서의 용도를 위한 1항 내지 107항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 108항-109항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물.

[0670] 112). 1항 내지 107항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 108항-109항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물은 추가의 치료제와 함께 투여된다.

[0671] 113). 109항에 따른 약학 조성물 또는 112항에 따른 방법에서, 추가의 치료제는 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 $IFN\alpha$, IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 작용제이다.

[0672] 114). 1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조를 위한 화합물에서, 제조를 위한 화합물은 하기 화학식 A에 따른다:

[0673] 화학식 A



[0674] .

[0675] 상기 식에서,

[0676] R^{5a} 는 $-CN$, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬 또는 $-CF_3$ 이고;

[0677] R^{5b} 는 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬 중에서 선택된다.

[0678] 115). 114항에 따른 제조를 위한 화합물에서, R^{5a} 는 $-CN$, $-SO_2CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0679] 116). 114항에 따른 제조를 위한 화합물에서, R^{5a} 는 $-CN$ 이다.

- [0680] 117). 114항 내지 116항 중 어느 한 항에 따른 제조를 위한 화합물에서, R^{5b} 는 F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 사이클로프로필이다.
- [0681] 118). 114항 내지 116항 중 어느 한 항에 따른 제조를 위한 화합물에서, R^{5b} 는 $-CH_3$ 이다.
- [0682] 약학 조성물
- [0683] **제형 1 - 정제**
- [0684] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가할 수도 있다. 혼합물을 정제 프레스에서 240 내지 270 mg 정제(정제당 80 내지 90 mg의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물)로 형성시킬 수 있다.
- [0685] **제형 2 - 캡슐**
- [0686] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 1:1 중량비로 전분 희석제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 혼합물을 250 mg 캡슐에 충전할 수 있다(캡슐당 125 mg의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물).
- [0687] **제형 3 - 액체**
- [0688] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물(125 mg)을 슈크로스(1.75 g) 및 잔탄 검(4 mg)과 혼합하고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, 10번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 이어서 앞서 제조된 미정질 셀룰로스와 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(11:89, 50 mg)의 수중 용액과 혼합할 수 있다. 나트륨 벤조에이트(10 mg), 풍미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가할 수도 있다. 이어서 충분한 물을 교반하면서 가할 수 있다. 이어서 충분한 물을 가하여 총 5 mL의 부피를 생성시킬 수 있다.
- [0689] **제형 4 - 정제**
- [0690] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가할 수 있다. 혼합물을 정제 프레스에서 450 내지 900 mg 정제(150 내지 300 mg의 화학식 I에 따른 본 발명의 활성 화합물)로 형성시킨다.
- [0691] **제형 5 - 주사액**
- [0692] 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물을 대략 5 mg/mL의 농도로 완충된 멸균 염수 주사성 수성 매질에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다.
- [0693] **제형 6 - 국소용**
- [0694] 스테아릴 알콜(250 g) 및 백색 바셀린(250 g)을 약 75 °C에서 용융시키고 이어서 수(약 370 g) 중에 용해된 화학식 I에 따른 본 발명의 화합물(50 g), 메틸파라벤(0.25 g), 프로필파라벤(0.15 g), 나트륨 라우릴 설페이트(10 g), 및 프로필렌 글리콜(120 g)의 혼합물을 가하고, 생성되는 혼합물을 응결시까지 교반할 수 있다.
- [0695] 치료 방법
- [0696] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0697] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0698] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투

여함을 포함한다.

- [0699] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 알러지 질병, 염증성 질병, 대사성 질병, 자가염증성 질병, 자가면역 질병, 증식성 질병, 이식거부, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병, 선천성 연골 기형, 및/또는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병 치료제이다.
- [0700] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 알러지 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 알러지 질병은 천식이다.
- [0701] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 알러지 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 알러지 질병은 천식이다.
- [0702] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 알러지 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 알러지 질병은 천식이다.
- [0703] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 알러지 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 알러지 질병은 천식이다.
- [0704] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 염증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 원발 담즙성 담관염(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC) 및 염증성 장 질환이다. 보다 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환이다.
- [0705] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 염증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 원발 담즙성 담관염(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC) 및 염증성 장 질환이다. 보다 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환이다.
- [0706] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 염증성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 원발 담즙성 담관염(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC) 및 염증성 장 질환이다. 보다 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환이다.
- [0707] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 염증성 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 원발 담즙성 담관염(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC) 및 염증성 장 질환이다. 보다 특정한 구현예에서, 염증성 질병은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질환이다.
- [0708] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 대사성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 대사성 질병은 II형 당뇨병 및/또는 비만증이다.
- [0709] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 대사성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 대사성 질병은 II형 당뇨병 및/또는 비만증이다.
- [0710] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 대사성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중

하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 대사성 질병은 II형 당뇨병 및/또는 비만증이다.

- [0711] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 대사성 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 대사성 질병은 II형 당뇨병 및/또는 비만증이다.
- [0712] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 자가면역 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 자가면역질병은 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 인터페론병증, 및 염증성 장 질환이다.
- [0713] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 자가면역 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 자가면역질병은 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 인터페론병증, 및 염증성 장 질환이다.
- [0714] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 자가면역질병은 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 인터페론병증, 및 염증성 장 질환이다.
- [0715] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 자가면역 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 자가면역질병은 COPD, 천식, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 인터페론병증, 및 염증성 장 질환이다.
- [0716] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 자가면역증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 자가면역질병은 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중양 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병이다.
- [0717] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 자가면역증성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 자가면역 질병은 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중양 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병이다.
- [0718] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 자가면역증성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 자가면역 질병은 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중양 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병이다.
- [0719] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 자가면역증성 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 자가면역 질병은 크리오피린-관련 주기적 증후군(CAPS), 가족성 지중해열(FMF) 및 중양 괴사인자 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 베체트병, 전신-발병 소아 특발성 관절염(SJIA) 또는 스틸병이다.
- [0720] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 증식성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 증식성 질병은 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선이다.
- [0721] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 증식성 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 증식성 질병은 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선이다.
- [0722] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 증식성 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중

하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 증식성 질병은 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선이다.

- [0723] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 증식성 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 증식성 질병은 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선이다.
- [0724] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 이식 거부의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 이식 거부는 이식편 대 숙주병이다.
- [0725] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이식 거부의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 이식 거부는 이식편 대 숙주병이다.
- [0726] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 이식 거부에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 이식 거부는 이식편 대 숙주병이다.
- [0727] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 이식 거부 치료제이다. 특정한 구현예에서, 이식 거부는 이식편 대 숙주병이다.
- [0728] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병은 강직성 척추염이다.
- [0729] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병은 강직성 척추염이다.
- [0730] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병은 강직성 척추염이다.
- [0731] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, 연골 턴오버의 장애를 수반하는 질병은 강직성 척추염이다.
- [0732] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 선천성 연골 기형의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 선천성 연골 기형은 소이증, 무이증, 및/또는 골간단 연골형성장애 중에서 선택된다.
- [0733] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 선천성 연골 기형의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 선천성 연골 기형은 소이증, 무이증, 및/또는 골간단 연골형성장애 중에서 선택된다.
- [0734] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 선천성 연골 기형에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, 선천성 연골 기형은 소이증, 무이증, 및/또는 골간단 연골형성장애 중에서 선택된다.
- [0735] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 선천성 연골 기형 치료제이다. 특정한 구현예에서, 선천성 연골 기형은 소이증, 무이증, 및/또는 골간단 연골형성장애 중에서 선택된다.
- [0736] 하나의 구현예에서, 본 발명은 약물에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는

약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병은 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 삼중염색체 21 및/또는 크론병이다.

[0737] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병은 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 삼중염색체 21 및/또는 크론병이다.

[0738] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병에 걸린 포유동물의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 상기 상태의 치료 또는 예방을 위해 본 명세서에 기재된 약학 조성물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 구현예에서, IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병은 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 삼중염색체 21 및/또는 크론병이다.

[0739] 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 구현예에서, 다른 치료제는 IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병 치료제이다. 특정한 구현예에서, IFN α , IL12 및/또는 IL23의 과다분비와 관련된 질병은 전신 및 피부 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 삼중염색체 21 및/또는 크론병이다.

[0740] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120 시간 및 특히 24 내지 96 시간 동안 약 0.1 mg/kg/h 내지 적어도 10 mg/kg/h의 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 이상의 프리로딩 일시주사를 또한 투여하여 적합한 정상 상태 수준을 성취할 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 1 g/일을 초과하지 않을 것으로 예상된다.

[0741] 장기적인 상태, 예를 들어 퇴행 상태의 예방 및/또는 치료를 위해서, 치료 섭생을 대개는 수개월 또는 수년에 걸쳐 늘릴 수 있으며 따라서 경구 투여가 환자의 편의성 및 허용성을 위해 바람직하다. 경구 투여의 경우, 매일 1 내지 4 회의 정규 용량, 특히 매일 1 내지 3회의 정규 용량, 전형적으로는 매일 1 내지 2회의 정규 용량, 및 가장 전형적으로는 매일 1회의 정규 용량이 전형적인 섭생이다. 한편으로, 장기간 지속 효과의 약물의 경우, 경구 투여에 의해, 2주마다 1회, 매주 1회, 및 하루에 1회가 전형적인 섭생이다. 특히, 투여량 섭생은 1 내지 14 일마다, 보다 특히 1 내지 10일마다, 훨씬 더 특히 1 내지 7일마다, 및 가장 특히는 1 내지 3일마다일 수 있다.

[0742] 이러한 투여 패턴을 사용하는 경우, 각각의 용량은 약 1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 화합물을 제공하며, 특히 각각의 용량은 약 10 내지 약 500 mg 및 특히 약 30 내지 약 250 mg을 제공한다.

[0743] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 성취되는 것과 유사하거나 더 낮은 혈중 수준을 제공하도록 선택된다.

[0744] 질환의 발병을 예방하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물을 질환이 발병할 위험이 있는 환자에게, 전형적으로는 의사의 충고 및 감독 하에서, 상술한 투여량 수준으로 투여할 것이다. 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자는 일반적으로 질환의 가족력이 있는 환자 또는 상기 질환의 발병에 특히 민감한 것으로 유전자 시험 또는 선별에 의해 확인된 환자를 포함한다.

[0745] 본 발명의 화합물을 단독 활성제로서 투여하거나 또는 다른 치료제, 예를 들어 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타내고 병행 투여에 대해 안전하고 효능 있는 것으로 결정된 본 발명의 다른 화합물과 함께 투여할 수 있다. 특정한 구현예에서, 2 개(이상)의 작용제의 동시 투여는 각각 현저하게 더 낮은 용량의 사용을 허용하며, 이에 의해 나타나는 부작용이 감소된다.

[0746] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 약제로서 투여한다. 특정 구현예에서, 상기 약학 조성물은 추가의 활성 성분을 추가로 포함한다.

[0747] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 염증을 수반하는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 면역조절제, 예를 들어 아자티오프린, 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론 또는 덱사메타손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린 A, 타크로리무스, 마이코페놀레이트

모페틸, 류로모넵-CD3(OKT3, 예를 들어 오르쏘클론(Orthoclone)®), ATG, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센 및 피록시감을 포함한다.

[0748] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 관절염(예를 들어 류마티스성 관절염)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 진통제, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAIDS), 스테로이드, 합성 DMARDS(예를 들어 비제한적으로 메토트렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 아우라노핀, 나트륨 아우로티오말레이트, 페니실라민, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 토파시티니브, 바리시티니브, 포스타마티니브, 및 사이클로스포린), 및 생물학적 DMARDS(예를 들어 비제한적으로 인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리뮤맵, 리툽시맵, 및 아바타셉트)를 포함한다.

[0749] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 증식성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 메토트렉세이트, 류코보린, 아드리아마이신, 프레니손, 블레오마이신, 사이클로포스파미드, 5-플루오로우라실, 패클리탁셀, 도세탁셀, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 독소루비신, 타목시펜, 토레미펜, 메제스트롤 아세테이트, 아나스트로졸, 고세렐린, 항-HER2 단클론 항체(예를 들어 허셉틴(Herceptin)®), 카페시타빈, 탈록시펜 하이드로클로라이드, EGFR 억제제(예를 들어 이레사(Iressa)®, 타세바(Tarceva)™, 에르비투스(Erbix)™), VEGF 억제제(예를 들어 아바스틴(Avastin)™), 프로테오솜 억제제(예를 들어 벨케이드(Velcade)™), 글리벡(Glivec)® 및 hsp90 억제제(예를 들어 17-AAG)를 포함한다. 추가로, 화학식 I 에 따른 본 발명의 화합물을 다른 요법, 예를 들어 비제한적으로 방사선요법 또는 수술과 함께 투여할 수 있다. 특정 구현예에서 증식성 질환은 암, 골수증식성 질병 또는 백혈병 중에서 선택된다.

[0750] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 자가면역 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드, 세포성장 억제제(예를 들어 푸린 유사체), 알킬화제(예를 들어 질소 머스터드(사이클로포스파미드), 니트로소유레아, 본 발명의 백금 화합물 등), 대사길항물질(예를 들어 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 머캅토프린), 세포독성 항생제(예를 들어 닥티노마이신 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 및 미트라마이신), 항체(예를 들어 항-CD20, 항-CD25, 또는 항-CD3(OTK3) 단클론 항체, 아트감(Atgam)® 및 티모글로불린(Thymoglobulin)®), 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신(시로리무스), 인터페론(예를 들어 INF-β), TNF 결합 단백질(예를 들어 인플릭시맵, 에타너셉트 또는 아달리뮤맵), 마이코페놀레이트, 팅고리모드 및 미리오신을 포함한다.

[0751] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 이식 거부 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 칼시뉴린 억제제(예를 들어 사이클로스포린 또는 타크로리무스(FK506)), mTOR 억제제(예를 들어 시로리무스, 에베로리무스), 증식-방지제(예를 들어 아자티오프린, 마이코페놀산), 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론, 하이드로코르티손), 항체(예를 들어 단클론 항-IL-2Rα 수용체 항체, 바실릭시맵, 다클리주맵), 다클론성 항-T-세포 항체(예를 들어 항-흉선세포 글로불린(ATG), 항-림프구 글로불린(ALG))를 포함한다.

[0752] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 비염 및/또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한 작용제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 베타2-아드레날린 수용체 작용물질(예를 들어 살부타몰, 레발부테롤, 터부탈린 및 비탈테롤), 에피네프린(흡입형 또는 정제), 항콜린제(예를 들어 이프라트로피움 브로마이드), 글루코코르티코이드(경구 또는 흡입형), 오래 작용하는 β2-작용물질(예를 들어 살메테롤, 포모테롤, 밤부테롤, 및 서방성 경구 알부테롤), 흡입형 스테로이드와 오래 작용하는 기관지 확장제의 조합(예를 들어 플루티카손/살메테롤, 부테소니드/포모테롤), 류코트리엔 길항물질 및 합성 억제제(예를 들어 몬테루카스트, 자피르류카스트 및 질류톤), 매개체 방출 억제제(예를 들어 크로모글리케이트 및 케토티펜), IgE 반응의 생물학적 조절제(예를 들어 오말리주맵), 항히스타민제(예를 들어 세테리진, 신나리진, 펙소페나딘), 및 혈관수축제(예를 들어 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 나파졸린 및 트라마졸린)를 포함한다.

[0753] 추가로, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 COPD에 대한 응급 요법과 함께 투여할 수도 있으며, 상기와 같은 요법은 산소 또는 헬리옥스 투여, 분무된 살부타몰 또는 터부탈린(항콜린제(예를 들어 이프라트로피움)와 임의로 병용됨), 전신 스테로이드(경구 또는 정맥 내, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 또는 하이드로코르티손), 정맥 내 살부타몰, 비-특이적 베타-작용물질, 주사제 또는 흡입제(예를 들어 에피네프린, 이소에타린, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀), 항콜린제(IV 또는 분무형, 예를 들어 글리코피롤레이트, 아트로핀, 이프라트로피움), 메틸잔틴(테오필린, 아미노필린, 바미필린), 기관지 확장 효과를 갖는 흡입 마취제(예를 들어 이소플루란, 할로탄, 엔플루란), 케타민, 및 정맥 내 황산 마그네슘을 포함한다.

- [0754] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 염증성 장 질병(IBD)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손, 부테소니드) 합성 질병 변형, 면역조절제(예를 들어 메토틱렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 메살라진, 아자티오프린, 6-머캅토피린 및 시클로스포린) 및 생물학적 질병 변형, 면역조절제(인플릭시맵, 아다리무맵, 리툽시맵 및 아바타셉트)를 포함한다.
- [0755] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 SLE의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 인간 단클론 항체(벨리무맵(벤리스타(Benlysta)), 질병-변형 항류마티스 약물(DMARD), 예를 들어 항말라리아약(예를 들어 플라클레닐, 하이드록시클로로퀸), 면역억제제(예를 들어 메토틱렉세이트 및 아자티오프린), 사이클로포스파미드 및 마이코페놀산, 면역억제성 약물 및 진통제, 예를 들어 비스테로이드성 소염 약물, 오피오이드(예를 들어 텍스트로프로폭시펜 및 코-코다몰), 오피오이드(예를 들어 하이드로코돈, 옥시코돈, MS 콘틴, 또는 메타돈), 및 펜타닐 유사체식 경피 패치를 포함한다.
- [0756] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 건선의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 국소 치료제, 예를 들어 입욕액, 보습제, 콜 타르를 함유하는 약물첨가된 크림 및 연고, 디트라놀(안트랄린), 코르티코스테로이드 유사 데속시메타손(토피코트(Topicort)TM), 플루오시노니드, 비타민 D3 유사체(예를 들어 칼리포트리올), 아르간 오일 및 레티노이드(에트레티네이트, 아시트레틴, 타자로텐), 전신 치료제, 예를 들어 메토틱렉세이트, 사이클로스포린, 레티노이드, 티오구아닌, 하이드록시유레아, 설파살라진, 마이코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 타크로리무스, 푸마르산 에스테르 또는 생물제, 예를 들어 아메비브(Amevive)TM, 엔브렐(Enbrel)TM, 휴미라(Humira)TM, 레미케이드(Remicade)TM, 라프티바(Raptiva)TM 및 유스테키누맵(IL-12 및 IL-23 차단제)을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물을 다른 요법들, 예를 들어 비제한적으로 광선요법, 또는 광화학요법(예를 들어 프소랄렌 및 자외선 A 광선요법(PUVA))과 함께 투여할 수 있다.
- [0757] 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물을 알러지 반응의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 항히스타민제(예를 들어 세티리진, 디펜하이드라민, 펙소페나딘, 레보세티리진), 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손, 베타메타손, 베클로메타손, 텍사메타손), 에피네프린, 테오필린 또는 항-류코트리엔(예를 들어 몬테루카스트 또는 자피르류카스트), 항-콜린제 및 울혈완화제를 포함한다.
- [0758] 동시 투여는 숙련가에게 자명한 바와 같이 2개 이상의 치료제를 동일한 치료 섭생의 부분으로서 환자에게 전달하는 임의의 수단을 포함한다. 2개 이상의 작용제를 단일 제형으로, 즉 단일 약학 조성물로서 동시에 투여할 수도 있지만, 이는 필수적인 것은 아니다. 작용제를 상이한 제형으로 상이한 시점에서 투여할 수도 있다.
- [0759] 화학 합성 과정
- [0760] 일반적인 내용
- [0761] 본 발명의 화합물을 하기의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉 반응 온도, 시간, 반응물들의 물비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 나타내지 않는 한 다른 공정 조건을 또한 사용할 수 있음을 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 상기와 같은 조건은 통상적인 최적화 과정에 의해 당해 분야의 숙련가에게 의해 결정될 수 있다.
- [0762] 추가로, 당해 분야의 숙련가들에게 자명한 바와 같이, 몇몇 작용기가 바람직하지 못한 반응을 겪지 않도록 하기 위해서 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기에 적합한 보호기뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(Greene, T W; Wuts, P G M; 1991).
- [0763] 하기의 방법을 본 발명에서 상기에 나열한 본 발명의 화합물의 제조에 관한 상세한 내용과 함께 제공한다. 본 발명의 화합물을 유기 합성 분야의 숙련가에게 의해 공지되거나 상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질 및 시약으로부터 제조할 수 있다.
- [0764] 모든 시약은 상업적인 등급의 것이었으며 달리 나타내지 않는 한 추가의 정제 없이 제공받은 대로 사용되었다. 상업적으로 입수할 수 있는 무수 용매를 불활성 분위기 하에서 수행된 반응에 사용하였다. 달리 나타내지 않는 한 모든 경우는 시약 등급 용매가 사용되었다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카젤 60(35 내지 70 μm) 상에서 수행한다. 박층 크로마토그래피를 사전-코팅된 실리카젤 F-254 플레이트(두께 0.25 mm)를 사용하여 수행한다.
- ¹H NMR 스펙트럼은 브루커 어드밴스 300 NMR 분광계(300 MHz) 상에 기록되었다. ¹H NMR 스펙트럼에 대한 화학

이동(δ)은 내부 기준으로서 테트라메틸실란(δ 0.00) 또는 적합한 잔류 용매 피크, 즉 CHCl_3 (δ 7.27)에 대한 백만당 부(ppm)로 보고된다. 다중도는 단일선(s), 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q), 오중선(quin), 다중선(m) 및 브로드(br)로서 제공된다. 전기분무 MS 스펙트럼을 워터스 플랫폼(Waters platform) LC/MS 분광계 또는 워터스 매스(Waters Mass) 검출기 3100 분광계에 커풀링된 워터스 액퀴티(Waters Acquity) H-클래스 UPLC 상에서 획득하였다. 사용된 컬럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 mm ID x 50 mm L, 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1 mm ID x 30 mm L, 또는 워터스 엑스테라(Xterra) MS 5 μm C18, 100 x 4.6 mm. 방법은 MeCN/ H_2O 구배(H_2O 는 0.1% TFA 또는 0.1% NH_3 을 함유한다) 또는 MeOH/ H_2O 구배(H_2O 는 0.05% TFA를 함유한다)를 사용한다. 마이크로웨이브 가열을 바이오테이지 이니시에이터(Biotage Initiator)로 수행한다.

[0765] 라세믹 혼합물을 UV 검출과 함께 에이질런트 HP1100 시스템상에서 분리시켰다. 사용된 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) 1A(10x250 mm, 5 μm). 사용된 용매: iPrOH 및 tBME. 거울상이성질체 순도를 UV 검출과 함께 에이질런트 HP1100 시스템상에서 측정한다. 사용된 컬럼: 키랄팩 1A(4.6x250 mm, 5 μm). 사용된 용매: iPrOH 및 tBME.

[0766] [표 I]

[0767] 실험 섹션에 사용된 약어의 목록

약어	정의
DCM	디클로로메탄
MeCN	아세토니트릴
DMF	N,N-디메틸포름아미드
Cat.	촉매량
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
NMR	핵자기 공명
DMSO	디메틸설폭사이드
LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석
EtOAc	에틸 아세테이트
APCI	대기압 화학적 이온화
Rt	체류 시간
s	단일선
br s	넓은 단일선
d	이중선
dd	이중 이중선
m	다중선
min	분
ml	밀리리터
μl	마이크로리터
g	그램
mg	밀리그램
TEA	트리에틸아민
mmol	밀리몰
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
NMP	N-메틸피롤리돈
AcCl	아세트릴 클로라이드
ppm	백만당 부
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	팔라듐(II) 아세테이트
XPhos	2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐
Cpd	화합물
Mtd	방법
Int	중간체
MW	분자량
Mes	분자량 측정치
NA	활성 없음

[0768]

약어	정의
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄
μm	마이크로미터
rBME	3급-부틸메틸에테르
iPrOH	이소-프로판올
DMA	디메틸아세트아미드
TFA	트리플루오로아세트산
DBU	1,8-디아자비자이클로헥테크-7-엔
DiPPF	1,1'-비스(디-이소프로필 포스피노)페로센
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 핵사플루오로포스페이트
NIS	N-요오도숙신이미드
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐
XantPhos Pd G3	[(4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
MorDALPhos	디(1-아다만틸)-2-모르폴리노페닐포스핀
MorDALPhos Pd G3	(2-(디-1-아다만틸포스피노)모르폴리노벤젠)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포네이트
BrettPhos	2-(디사이클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐
BrettPhos Pd G3	[(2-(디-사이클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포네이트
SPhos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐
SPhos Pd G2	클로로(2-디사이클로헥실 포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)
BuPhos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-다이소프로폭시비페닐
BuPhos Pd G3	(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-다이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
tBuBrettPhos Pd G3	[(2-(디-3급-부틸포스피노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
TMHII	2,2,6,6-테트라메틸 헵탐디온
T3P	프로필포스폰산 무수물

[0769]

본 발명의 화합물의 합성적 제조

[0770]

일반적인 합성 방법

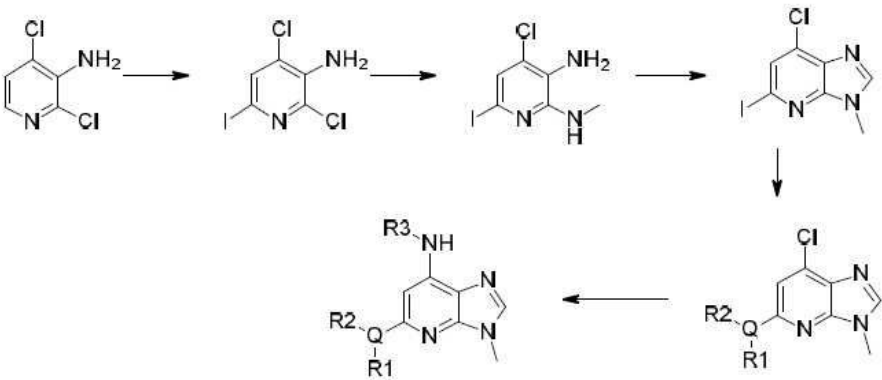
[0771]

본 발명의 화합물 및 비교 실시예를 하기의 반응식에 따라 생성시킬 수 있다.

[0772]

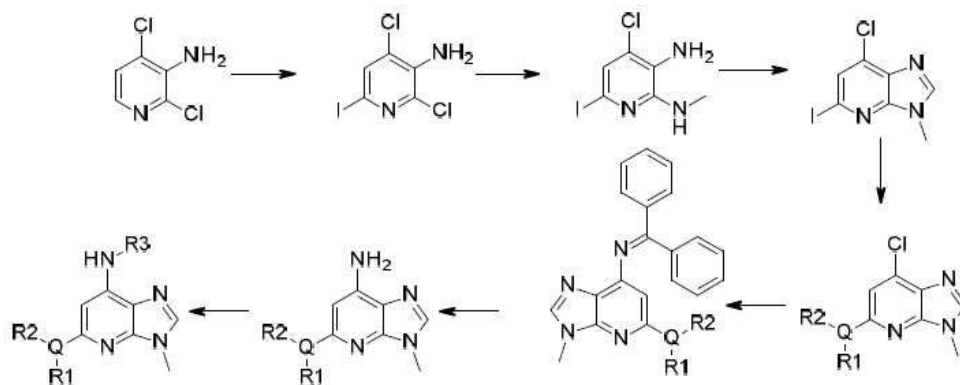
[반응식 1]

[0773]



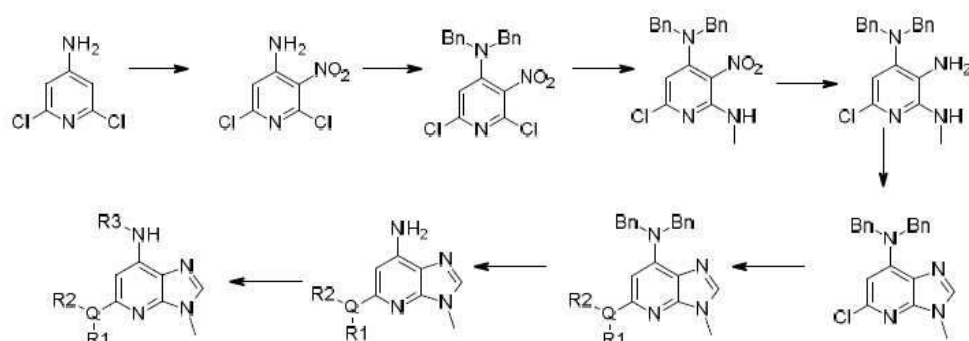
[0774]

[0775] [반응식 2]



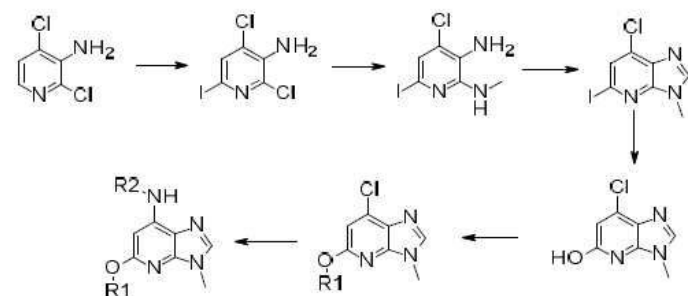
[0776]

[0777] [반응식 3]



[0778]

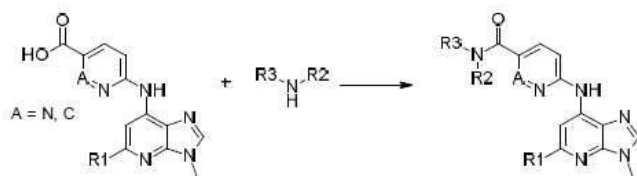
[0779] [반응식 4]



[0780]

[0781] 화합물 및 중간체의 합성에 사용되는 일반적인 방법

[0782] 방법 A1-a



[0783]

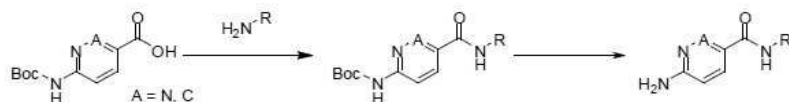
[0784] NMP 중의 산(1 eq), HATU(1.3 eq) 및 Et₃N(2.5 eq)의 용액을 1분간 교반하고, 그 후에 아민(1 eq)을 가한다. 완료 후에, 혼합물을 여과하고 여액을 예비 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 생성시킨다.

[0785] 방법 A1-b

[0786] DMF 중의 산(1 eq), Et₃N(5 eq) 및 아민(1 내지 3 eq)의 현탁액에 실온에서 AcOEt(2 eq) 중의 T3P 50% 용액을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 완료시까지 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 빙/수에 붓고 DCM으로 추출한다.

유기층을 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

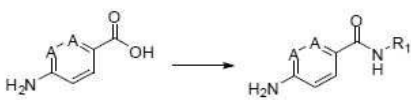
방법 A2:



단계 1: 실온에서 무수 DCM 중의 산(1 eq) 및 EDCI.HCl(1.5 eq)의 용액에 아민(1.1 eq)에 이어서 DIPEA(2.0 eq)를 가한다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반한다. 이어서 수성 NaHCO₃로 급냉시킨 다음 DCM으로 추출한다. 유기층을 농축 건조시키고 조 물질을 그대로 사용하거나 또는 용출제로서 EtOAc/DCM 또는 MeOH/DCM을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 아마이드를 제공한다.

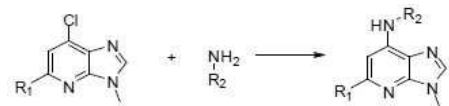
단계 2: DCM/TFA(1:1) 중의 Boc-보호된 아마이드(1.0 eq)의 용액을 45°C에서 18h 동안 가열한다. 이어서 농축 건조시켜 과잉의 TFA를 제거한다. 화합물을 용출제로서 MeOH, 이어서 MeOH 중의 2N NH₃를 사용하여 SCX 컬럼을 통해 정제시켜 유리 염기로서 목적하는 생성물을 제공한다.

방법 A3



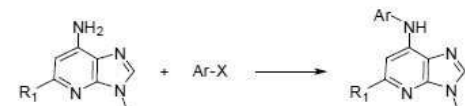
단계 1: 실온에서 무수 DMF 중의 산(1 eq) 및 HATU(1.1 eq)의 용액에 아민(1.5 eq), 이어서 DIPEA(1.5 eq)를 가한다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반한다. 이어서 물로 희석시키고 EtOAc로 추출한다. 유기층을 농축 건조시키고 조 물질을 그대로 사용하거나 또는 용출제로서 EtOAc/DCM 또는 MeOH/DCM을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 아마이드를 제공한다.

방법 B1



아릴 할라이드(1.0 eq), 아민 또는 아닐린(1.0 eq), Pd₂Cl₂(알릴)₂(0.02 eq), MorDALPhos(0.04 eq) 및 Cs₂CO₃(1.2 eq)를 N₂ 하에 실온에서 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산을 가한다. 생성 혼합물을 110°C에서 교반한다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 후속적으로 DMSO 중에서 희석시키고 여과한다. 여액을 예비 HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 생성시킨다.

방법 B2-a



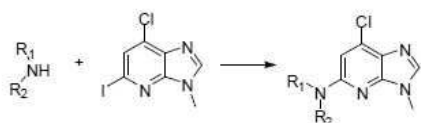
아닐린(1.0 eq), 아릴할라이드(1.2 eq), XantPhos Pd G3(0.04 eq) 및 Cs₂CO₃(1.2 eq)를 실온에서 N₂ 하에 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산을 가한다. 생성 혼합물을 80°C에서 교반한다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 후속적으로 DMSO 중에서 희석시키고 여과한다. 여액을 예비 HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 생성시킨다. 한편으로, 생성물을 물에 붓고 후속적으로 여과한다. 생성 고체를 물로 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

방법 B2-b

탈기된 디옥산 중의 아닐린(1.0 eq), 아릴할라이드(1.1 eq) 및 K₃PO₄(3.0 eq)의 현탁액을 환류하에서 가열하였다. 상기 용액에 탈기된 디옥산 중의 Pd(OAc)₂(0.14 eq) 및 Xantphos(0.28 eq)의 용액을 적가하였다(7시간에 걸쳐). 완료 후에, 반응 혼합물을 디칼라이트(Dicalite)(Carlo Erba, ref P8880014)의 패드상에서 고온 여과하고

여과제를 THF 및 CHCl_3 로 세정하였다. 용매를 증발시키고 고체를 아세토니트릴 중에서 습성화하였다. 고체를 여과하고, 아세토니트릴로 세척하였다. 조 물질을 용출제로서 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 98/2를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

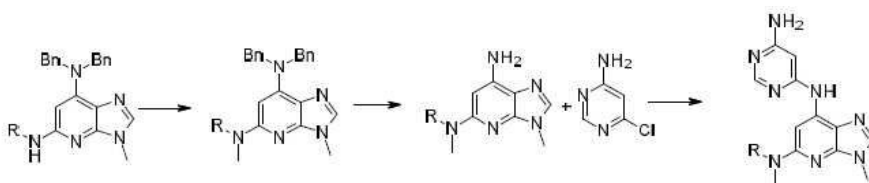
[0802] 방법 B3



[0803]

[0804] 중간체 1(1.0 eq), 아닐린 또는 아민(2.0 eq), XantPhos Pd G3(0.03 eq), XantPhos(0.03 eq) 및 Cs_2CO_3 (1.3 eq)를 N_2 하에 실온에서 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산을 가한다. 생성 혼합물을 110°C 에서 교반한다. 완료시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카상에 코팅한다. 조 물질을 용출제로서 EtOAc/석유 에테르 또는 MeOH/DCM을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

[0805] 방법 C1



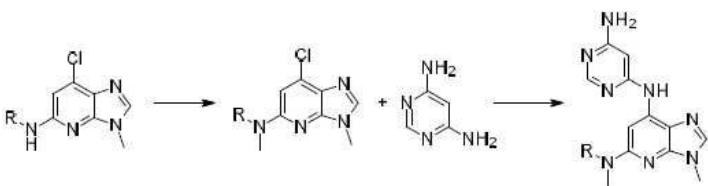
[0806]

[0807] 단계 1: 아닐린(1 eq)을 함유하는 무수 THF의 용액에 N_2 하에 NaH(무기 오일 중 60% 분산액, 2.2 eq)를 가한다. 혼합물을 요오도메탄(2 eq) 첨가 전에 실온에서 5분간 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응의 전환을 LCMS에 의해 모니터한다. 반응물을 MeOH로 급냉시키고 이어서 농축 건조시킨다. 조 잔사를 용출제로서 MeOH/DCM, MeOH/DCM 중의 7N NH_3 또는 EtOAc/석유 에테르를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

[0808] 단계 2: 0°C 에서 무수 DCM(0.25 M) 중의 디베닐-보호된 아민(1 eq)의 용액에 Ti_2O (8 eq)를 적가한다. 이어서 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반한다. 반응의 전환을 LCMS에 의해 모니터한다. 반응물을 NaHCO_3 로 급냉시키고 혼합물을 DCM으로 추출한다. 유기층을 농축 건조시켜 목적하는 조 물질을 제공하고 이를 그대로 사용하거나 또는 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

[0809] 단계 3: 아닐린(1 eq), 2-클로로-4-아미노-피리미딘(2.0 eq), BrettPhos Pd G3(0.1 eq), BrettPhos(0.1 eq), Cs_2CO_3 (2.0 eq)를 불활성 분위기하에서 함께 혼합한다. 용매, 일반적으로 1,4-디옥산을 가하고 혼합물을 110°C 에서 18h 동안 교반한다. 이어서 반응물을 실온으로 냉각시키고, H_2O 로 급냉시키고, 화합물을 DCM으로 추출한다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 화합물을 생성시킨다.

[0810] 방법 C2



[0811]

[0812] 단계 1: N_2 하에 0°C 에서 무수 THF 중의 아닐린(1.0 eq) 용액에 NaH(무기 오일 중 60% 분산액, 1.5 eq)를 가한다. 10분 후에, 요오도메탄(2.0 eq)을 가하고 혼합물을 40°C 에서 교반한다. 반응의 완료 후에(LCMS에 의해 모니터한다), 혼합물을 실온에서 냉각되게 하고 포화된 수성 NaHCO_3 용액으로 급냉시킨다. 이어서, 혼합물을 DCM으로

로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시킨다. 조 물질을 용출제로서 EtOAc/석유 에테르 또는 MeOH/DCM을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[0813] 단계 2: 아릴 클로라이드(1.0 eq), 아닐린(2.0 eq), MorDALPhos Pd G3(0.03 eq), MorDALPhos(0.03 eq) 및 Cs_2CO_3 (1.3 eq)를 실온에서 N_2 하에 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산을 가하고 혼합물을 110°C 에서 교반하였다. 완료시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DMSO 중에서 희석시킨다. 여과 후에, 여액을 예비 HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

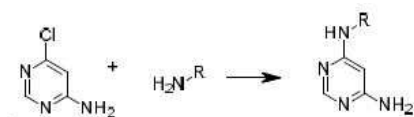
[0814] 방법 D1



[0815]

[0816] Boc-보호된 아민(1.0 당량)을 N_2 하에 무수 1,4-디옥산 중에 용해시킨다. HCl(디옥산 중의 4.0 M, 10 eq)을 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 2h 후에, 모든 휘발성 물질을 진공하에서 증발시킨다. 조 물질을 DCM에 용해시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 건조시키고 진공하에서 증발시킨다. 조 생성물을 그대로 사용하거나 또는 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

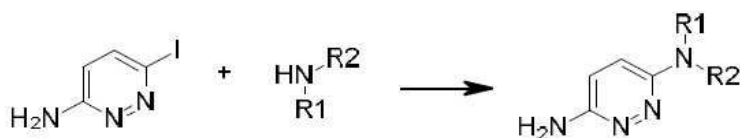
[0817] 방법 P1



[0818]

[0819] N_2 하에 무수 NMP 중의 4-아미노-6-클로로피리미딘(CAS[5305-59-9], 1.0 eq) 및 아민(1.2 eq)의 용액에 TEA(1.3 eq)를 가한다. 혼합물을 160°C 에서 밤새 교반한다. 이어서 실온으로 냉각시키고 H_2O 중에서 희석시킨다. 반응물을 포화된 수성 NaHCO_3 용액을 사용하여 염기화시킨다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 유기층을 염수(3x)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 조 생성물을 제공한다. 조 물질을 그대로 사용하거나 또는 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

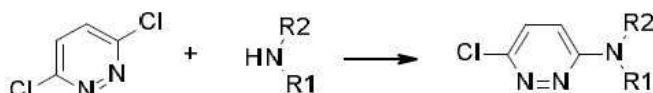
[0820] 방법 P2



[0821]

[0822] 6-요오도피리다진-3-아민(CAS[187973-60-0], 1.0 eq), 아민(2.0 eq), CuI(0.1 eq), L-하이드록시프롤린(CAS[51-35-4], 0.2 eq) 및 K_3PO_4 (3.0 eq)를 N_2 하에서 함께 혼합한다. DMSO를 가하고 혼합물을 60°C 에서 교반한다. 이를 밤 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DMSO를 감압하에서 제거한다. 잔사를 MeOH 중에서 희석시키고 여과한다. 여액을 용출제로서 MeOH/DCM 중의 7N NH_3 를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[0823] 방법 P3

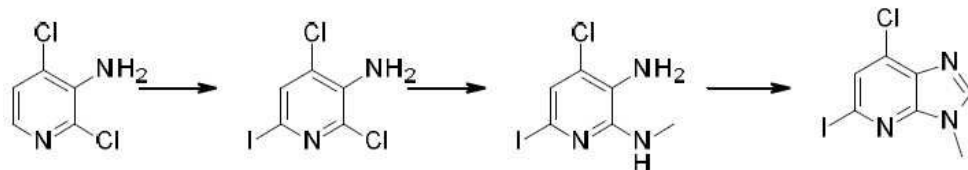


[0824]

[0825] 무수 디옥산(10 ml) 중의 아민(1 eq)의 용액에 DIPEA(4 eq) 및 3,6-디클로로피리다진(CAS[141-30-0], 1.0 eq)을 가하고 혼합물을 100°C 에서 24h 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 희석시키고 염수로 세척하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켜 조 물질을 제공하고 이를 그대로 사용하거나 또는 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

[0826] 중간체의 합성

[0827] 중간체 1: 7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘



[0828]

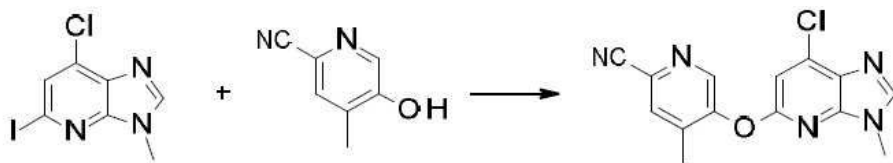
[0829] 단계 1: 2,4-디클로로-6-요오도-피리딘-3-일아민: N₂ 분위기 하에 실온에서 무수 MeCN(1.2 L) 중의 2,4-디클로로-3-아미노피리딘(250 g, 1.54 mmol, 1 eq)의 용액에 NIS(382 g, 1.70 mmol, 1.1 eq) 및 TFA(35.45 ml, 0.46 mmol, 0.3 eq)를 가하였다. 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 3 L 환저 플라스크 중에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 Na₂S₂O₃(500 ml) 및 NaHCO₃(700 ml)로 급냉시켰다. 유기층을 포화된 NaHCO₃로 세척하고, 수성층을 EtOAc(2x700 ml)로 2회 세척하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 사이클로헥산 및 EtOAc(10%)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다 LCMS: m/z = 289[M+H].

[0830] 단계 2: 4-클로로-6-요오도-N2-메틸-피리미딘-2,3-디아민

[0831] 2,4-디클로로-6-요오도-피리딘-3-아민(20 g, 0.07 mmol, 1 eq)을 오토클레이브(600 ml)에서 n-부탄올(300 ml)에 용해시켰다. 메틸아민(EtOH 중의 33%, 28.72 ml, 0.28 mmol, 4 eq)을 N₂ 하에 실온에서 가하였다. 혼합물을 180℃에서 18시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이 단계를 2회 반복하고, 끝에서 모든 반응 혼합물을 합하고 농축시켜 60 g의 표제 화합물을 제공하였으며 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다. LCMS: m/z = 284[M+H].

[0832] 단계 3: 7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘. 포름산(30 ml) 중의 4-클로로-6-요오도-N2-메틸-피리미딘-2,3-디아민(60 g, 0.21 mmol, 1 eq)의 용액에 트리메틸 오쏘포르메이트(69.5 ml, 0.64 mmol, 3 eq)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 1h 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고 그 후에 잔사를 DCM으로 희석시키고 포화된 수성 NaHCO₃ 용액으로 급냉시켰다. DCM으로 추출 후에, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 조 물질을 제공하였다. 10 내지 60%의 EtOAc로부터 사이클로헥산/EtOAc 용출제를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 294[M+H]. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.46 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

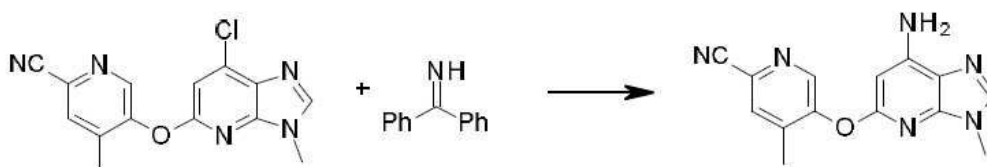
[0833] 중간체 2: 5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[0834]

[0835] 중간체 1(68.51 g, 233.83 mmol, 1.0 eq), 중간체 2(47.00 g, 350.75 mmol, 1.5 eq), CuI(8.89 g, 46.77 mmol, 0.2 eq), TMHD(97.45 ml, 467.66 mmol, 2 eq) 및 Cs₂CO₃(152 g, 467.66 mmol, 2 eq)를 공기 중에서 함께 혼합하고, DMF(234 ml)를 가하고 혼합물을 85℃에서 이틀 밤 동안 교반하였다. 완전한 전환에 도달하지 않은 경우, 추가적인 CuI(0.1 eq) 및 TMHD(1 eq)를 가하고 그 후에 혼합물을 또 다른 밤 동안 85℃에서 추가로 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서 생성된 농후한 페이스트를 여과하고 케이크를 빙냉 DMF(2x20 ml)로 세척하였다. 이어서 빙냉 MTBE(3x150 ml)로 세척하였다. 케이크 건조 후에, 500 ml의 10% 수성 TMEDA 용액에 현탁시켰다. 2h 동안 교반하고, 여과하고 케이크를 H₂O로 세척하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 300[M+H]⁺.

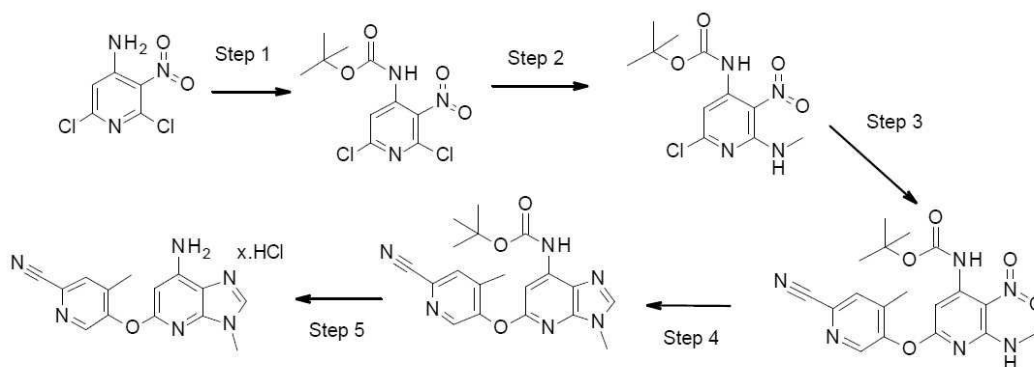
[0836] 중간체 3: 5-(7-아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[0837]

[0838] N₂ 분위기 하에서 중간체 2(5.0 g, 16.72 mmol, 1.0 eq), 벤조페논 이민(CAS[1013-88-3], 2.81 ml, 16.72 mmol, 1.0 eq), Pd₂Cl₂(알릴)₂(122 mg, 0.33 mmol, 0.02 eq), XantPhos(387 mg, 0.67 mmol, 0.04 eq) 및 Cs₂CO₃(6.54 g, 20.07 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 1,4-디옥산(100 ml)을 가하고 혼합물을 110℃에서 24h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각되게 둔 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 셀라이트상에서 여과하였다. 케이크를 EtOAc(100 ml)로 세척하고 여액을 2N 수성 HCl 용액(200 ml)에 붓고, 10분간 교반하였다. EtOAc로 추출 후에, 수성상을 NaHCO₃를 사용하여 pH = 7로 중화시켰다. 이어서 EtOAc(5x100 ml)로 추출하고 그 후에 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 조 물질을 제공하고 이를 DCM으로 습성화하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 281[M+H]⁺.

[0839] 중간체 3의 대안의 합성: 5-(7-아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[0840]

[0841] 단계 1: 2,6-디클로로-4-아미노-5-니트로피리딘(520 g, 2.5 mol, 1.0 eq)을 실온에서 아세토니트릴(5.2 L)에 가하였다. 혼합물에 실온에서 교반하에 Boc₂O(710 g, 3.25 mol, 1.3 eq) 및 K₃PO₄(1000 g, 4.71 mol, 1.9 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 1-2시간 동안 환류하에서 가열하였다. 이어서 아세토니트릴(100 ml) 중의 Boc₂O(110 g, 0.5 mol, 0.2 eq)의 용액을 가하고 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 Na₂SO₄ 패드상에서 여과하였다. Na₂SO₄를 아세토니트릴(2 L)로 세척하였다. 여액을 감압하에서 증발시키고 DCM(5 L)에 재용해시켰다. DCM 층을 물로 세척하였다. 유기층을 DCM(5 L)으로 추출하고 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 306/308[M+H].

[0842]

[0843] 단계 2: 2,6-디클로로-4 Boc-아미노-5-니트로피리딘(770 g, 2.5 mol, 1.0 eq)을 실온에서 이소프로판올(11 L)에 가하였다. 혼합물에 실온에서 교반하에 1h30에 걸쳐 EtOH(800 ml, 3.0 eq) 중의 33% 메틸아민을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1h30 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 이소프로판올(1 L), 이어서 물(4 L)로 세척하였다. 건조에 이어서 목적하는 생성물을 수득하였다. LCMS: m/z = 302.9/304.8[M+H].

[0843]

단계 3: 3급-부틸 N-[6-클로로-2-(메틸아미노)-3-니트로-4-피리딜]카바메이트(788 g, 2.6 mol, 1.0 eq)를 실온에서 아세토니트릴(5.5 L)에 가하였다. 혼합물에, 실온에서 교반하에 5-하이드록시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴(384 g, 2.86 mol 1.1 eq) 및 Na₂CO₃(414 g, 3.9 mmol, 1.5 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 불용성 물질을 여과하고 아세토니트릴(2 L)로 세척하였다. 합한 유기층을 증발시켰다. 조 물질을 물(5 L)로 세척하고, 수집하고 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 401.1[M+H]; m/z = 399.2[M-H]. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.05

(q, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

[0844]

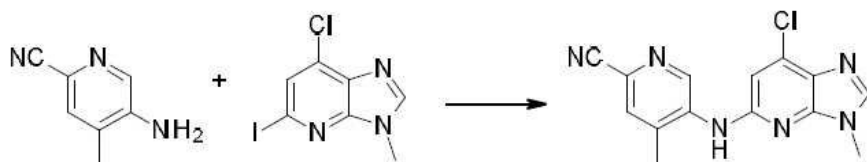
단계 4: 3급-부틸 N-[6-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-2-(메틸아미노)-3-니트로-4-피리딜]카바메이트(150 g, 375 mmol, 1.0 eq)를 실온에서 아세트산(750 ml, 35 eq) 및 트리메틸 오소포르메이트(750 ml, 18 eq)의 혼합물에 가하였다. 혼합물에 20-21℃에서 격렬한 교반 하에 Zn 분진 <10 μm를 나누어 가하였다(총 120 g, 4.9 eq, 15 g 씩 나누어 가함). 각각의 첨가는 반응 혼합물이 20-21℃로 냉각된 후에 수행되었다. 반응 혼합물을 최종 첨가 후에 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 디칼라이트 4158(Carlo Erba, ref P8880014)상에서 여과하고, THF(1 L)로 세척하고 합한 유기층을 증발시켰다. 잔사를 20% 암모늄 용액(100 ml) 및 수(2 L)의 저온 혼합물에 서서히 부었다. 생성 고체를 여과하고, 물(2 L)로 세척하고 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 381.0[M+H]⁺; m/z = 379.2[M-H]⁻. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0845]

단계 5: 3급-부틸 N-[6-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-2-(메틸아미노)-3-니트로-4-피리딜]카바메이트(197 g, 0.518 mol, 1.0 eq)를 수(1 L) 및 THF(1 L) 중의 염산 4N 용액의 혼합물에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 고체를 여과하고, THF(1 L)로 세척하고 건조시켜 하이드로클로릭 염으로서 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 281.4[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 (bs, 2-3H), 6.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[0846]

중간체 4: 5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일아미노)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



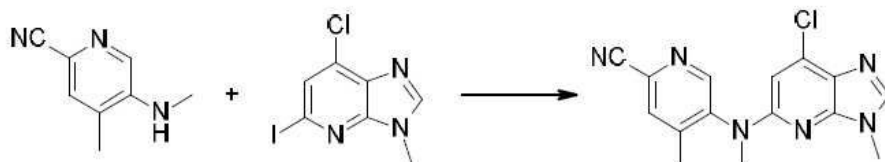
[0847]

[0848]

7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(Int 1, 50 mg, 0.171 mmol, 1.0 eq), 5-아미노-4-메틸피리딘-2-카보니트릴(Int 17, 24 mg, 0.205 mmol, 1.2 eq), XantPhos Pd G3(5 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq), XantPhos(3 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq) 및 K₃PO₄(72 mg, 0.342 mmol, 2.0 eq)를 실온에서 N₂ 하에 혼합하였다. 디글라임(1 ml)을 가하고 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시키고 물로 급냉시키고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/석유 에테르, 7:3 내지 1:0)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 299[M+H]⁺.

[0849]

중간체 5: 5-[(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-메틸-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

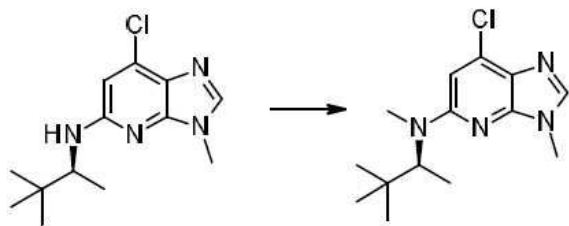


[0850]

[0851]

7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(Int 1, 50 mg, 0.171 mmol, 1.0 eq), 5-아미노-4-메틸피리딘-2-카보니트릴(Int 18, 30 mg, 0.205 mmol, 1.2 eq), RuPhos Pd G3(4 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq), RuPhos(2 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq) 및 K₃PO₄(72 mg, 0.342, 2.0 eq)를 실온에서 N₂ 하에 혼합하였다. 디글라임(1 ml)을 가하고 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시키고 물로 급냉시키고 화합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/석유 에테르, 1:1 내지 1:0)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 313[M+H]⁺.

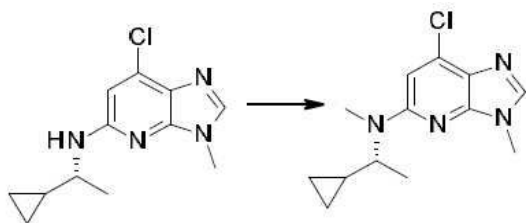
[0852] 중간체 8: (7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-메틸-((S)-1,2,2-트리메틸-프로필)-아민



[0853]

[0854] 무수 THF(2 ml) 중의 Int 67(130 mg, 0.49 mmol, 1 eq)의 용액에 N₂ 분위기하에서 수소화 나트륨(오일 중 60%, 39 mg, 0.98 mmol, 2.0 eq)을 가하였다. 5분 후에, 메틸 요오다이드(46 μ l, 0.73 mmol, 1.5 eq)를 가하였다. 반응물을 40℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(20%에서 80% EtOAc까지 PE/EtOAc 구배 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 생성시켰다. LCMS: m/z = 281[M+H]⁺.

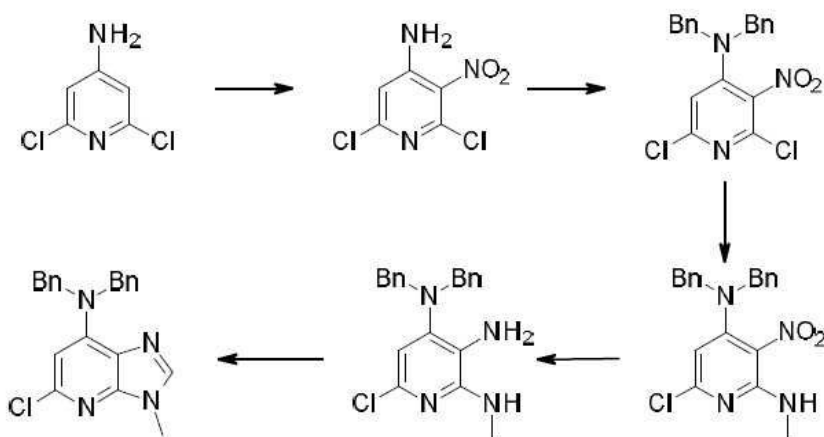
[0855] 중간체 12: (7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-((R)-1-사이클로프로필-에틸)-메틸-아민



[0856]

[0857] 무수 THF(2 ml) 중의 중간체 65(220 mg, 0.88 mmol, 1 eq)의 용액에 N₂ 분위기하에서 수소화 나트륨(오일 중 60%, 71 mg, 1.76 mmol, 2 eq)을 가하였다. 5분 후에, 메틸 요오다이드(82 μ l, 1.32 mmol, 1.5 eq)를 가하였다. 반응물을 40℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(20%에서 80% EtOAc까지 PE/EtOAc 구배 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 생성시켰다. LCMS: m/z = 265[M+H]⁺.

[0858] 중간체 14: 디벤질-(5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)-아민



[0859]

[0860] 단계 1: 2,6-디클로로-3-니트로-피리딘-4-일아민

[0861] -5℃에서 환저 플라스크 중의 농 H₂SO₄ 25 ml에 2,6-디클로로-피리딘-4-일아민(3.0 g, 18.5 mmol)을 가하였다. 혼합물을 균질한 용액이 수득될 때까지 -5℃에서 교반하였다. 5 ml의 H₂SO₄ 중의 1.4 ml의 질산(22.5 mmol, 1.2 당량)을, 내부 T를 10℃ 아래에서 유지시키면서 서서히 가하였다. 혼합물을 0-10℃에서 30분간 교반하고, 이어서 혼합물을 30분간 80℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 혼합물을 얼음에 부었다. 생성되는 황색 현탁액을, 수성 NH₃를 pH ~4까지 서서히 가함으로써 중화시켰다. 생성물을 여과하고 빙냉수로 세척하여 목적하

는 생성물을 수득하였다. LCMS: $m/z = 209[M+H]^+$.

[0862] 단계 2: 디벤질-(2,6-디클로로-3-니트로-피리딘-4-일)-아민

[0863] 무수 DMF(200 ml) 중의 2,6-디클로로-3-니트로-피리딘-4-일아민(5.0 g, 24.1 mmol)의 용액에 벤질브로마이드(8.6 ml, 72.5 mmol, 3.0 eq) 및 K_2CO_3 (16.6 g, 120.5 mmol, 5.0 당량)를 가하고 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 1h 후에, LCMS에 의해 완전한 전환이 관찰되었다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 물로 급냉시켰다. 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화된 $NaHCO_3$ 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc: 100/0에서 80/20)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 388[M+H]^+$.

[0864] 단계 3: N4,N4-디벤질-6-클로로-N2-메틸-3-니트로-피리딘-2,4-디아민

[0865] THF(100 ml) 중의 디벤질-(2,6-디클로로-3-니트로-피리딘-4-일)-아민(6.9 g, 17.8 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.8 g, 17.8 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 0℃에서 $MeNH_2$ (THF 중의 2N, 8.9 ml, 17.8 mmol, 1 eq)를 가하고 혼합물을 rt에서 24h 동안 교반하였다. LCMS에 의해 완전한 전환이 관찰되었다. 휘발성 물질을 진공하에서 제거하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고 물 및 염수로 2회 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하고, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: $m/z = 383[M+H]^+$.

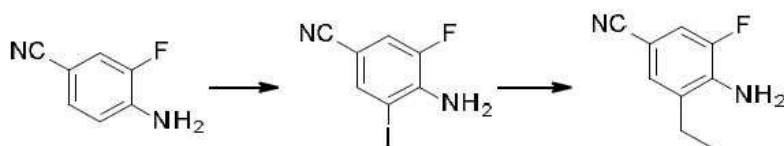
[0866] 단계 4: N4,N4-디벤질-6-클로로-N2-메틸-피리딘-2,3,4-트리아민

[0867] MeOH/THF(1:1)(100 ml) 중의 N4,N4-디벤질-6-클로로-N2-메틸-3-니트로-피리딘-2,4-디아민(조 혼합물, 15.5 mmol)의 용액에 아연(5.0 g, 77.5 mmol 5 eq) 및 NH_4Cl (170 mg, 3.0 mmol, 0.2 eq)을 가하였다. 생성 혼합물을 rt에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 반응물을 LCMS에 의해 반응의 완료가 관찰될 때까지 50℃로 가열하였다. 이어서 반응물을 실온으로 냉각시키고 이어서 셀라이트상에서 여과하였다. 여액을 증발시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고 포화된 $NaHCO_3$ 로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하고 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: $m/z = 353[M+H]^+$.

[0868] 단계 5: 디벤질-(5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)-아민(중간체 14)

[0869] 아세토니트릴(100 ml) 중의 N4,N4-디벤질-6-클로로-N2-메틸-피리딘-2,3,4-트리아민(조 물질, 15.5 mmol)의 현탁액에 트리에틸오쏘포르메이트(5.1 ml, 31 mmol, 2 eq)를 가하고 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 18h 후에, LCMS는 목적하는 생성물을 향한 완전한 전환을 나타내었다. 아세토니트릴을 진공하에서 제거하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고 포화된 $NaHCO_3$ 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc: 100/0 내지 70/30)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. LCMS: $m/z = 363[M+H]^+$.

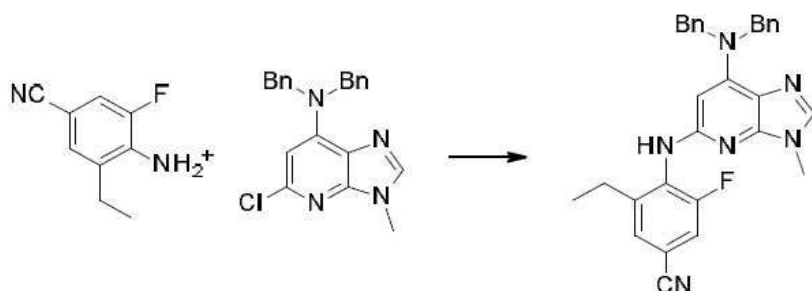
[0870] 중간체 15: 4-아미노-3-에틸-5-플루오로벤조니트릴



[0871]

[0872] 상업적으로 입수할 수 있는 4-아미노 3-플루오로벤조니트릴[63069-50-1]로부터 출발하여, 4-아미노-3-에틸-5-플루오로벤조니트릴을 W02017012647(중간체 13, 페이지 61)에 따라 2 단계로 제조하였다. LCMS: $m/z = 165[M+H]^+$.

[0873] 중간체 16: 4-(7-디벤질아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일아미노)-3-에틸-5-플루오로-벤조니트릴



[0874]

[0875] 단계 3: 4-(7-디벤질아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일아미노)-3-에틸-5-플루오로-벤조니트릴

[0876] 디벤질-(5-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)-아민(Int 14, 200 mg, 0.552 mmol, 1.0 eq), 4-아미노-3-에틸-5-플루오로벤조니트릴(Int 15, 181 mg, 1.104 mmol, 2.0 eq), XantPhos Pd G3(52 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq), XantPhos(30 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq), Cs₂CO₃(360 mg, 1.104 mmol, 2.0 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하였다. 무수 1,4-디옥산(3 ml)을 가하고 혼합물을 110℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 H₂O로 급냉시켰다. DCM으로 추출을 수행하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 수득하고 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: m/z = 491[M+H]⁺.

[0877] 중간체 17: 5-아미노-4-메틸피리딘-2-카보니트릴



[0878]

[0879] 5-아미노-2-브로모-4-메틸-피리딘(1.0 g, 5 mmol, 1 eq), Zn(CN)₂(640 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(580 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq)를 N₂ 하에서 무수 DMF(10 ml) 중에서 혼합하고 150℃에서 5분간 극초단파 조사하에 폐쇄된 극초단파 튜브 중에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수성 포화된 NaHCO₃에 부었다. EtOAc로 추출을 수행하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 수득된 조 잔사를 Et₂O로 습성화시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 134[M+H]⁺.

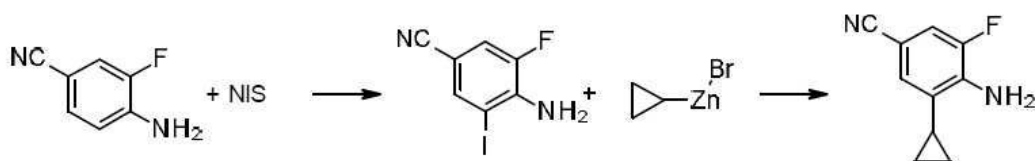
[0880] 중간체 18: 3-메틸-4-메틸아미노-벤조니트릴



[0881]

[0882] N₂ 하에 무수 THF(25 ml) 중의 5-아미노-4-메틸피리딘-2-카보니트릴(Int 17, 1.0 g, 7.52 mmol, 1.0 eq)의 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 이어서, LiHMDS(THF 중의 1 M, 7.52 ml, 7.52 mmol, 1.0 eq)를 서서히 가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하고 그 후에 요오도메탄(940 μl, 15.04 mmol, 2.0 eq)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하였다. 이어서 1 ml의 물로 급냉시키고 농축 건조시켰다. 수득된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(아세톤/헥스 에테르, 1:3)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 148[M+H]⁺.

[0883] 중간체 19: 4-아미노-3-사이클로프로필-5-플루오로-벤조니트릴



[0884]

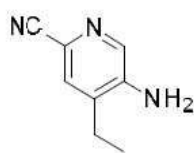
[0885] 단계 1: 4-아미노-3-플루오로-5-요오도-벤조니트릴

[0886] 무수 THF(90 ml) 중의 4-아미노-3-플루오로-벤조니트릴(4.00 g, 29.4 mmol, 1.0 eq) 및 NIS(6.64 g, 29.4 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TFA(680 μ l, 8.84 mmol, 0.3 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24h 동안 교반하였다. 이어서 포화된 NaHCO_3 용액으로 급냉시킨 다음 DCM으로 추출하였다. 생성되는 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: $m/z = 263[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0887] 단계 2: 4-아미노-3-사이클로프로필-5-플루오로-벤조니트릴

[0888] 4-아미노-3-플루오로-5-요오도-벤조니트릴(2.00 g, 7.64 mmol, 1.0 eq) 및 SPhos Pd G2(165 mg, 0.24 mmol, 0.03 eq)를 N_2 하에 실온에서 무수 THF(30 ml)에 용해시키고 사이클로프로필 아연 브로마이드(THF 중의 0.5 M, 24.45 ml, 12.23 mmol, 1.6 eq)를 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하고 이어서 MeOH로 급냉시키고, 농축 건조시키고, DCM에 용해시키고, 실리카상에 코팅하고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/석유 에테르, 15% EtOAc에서 30% EtOAc까지 구배 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 177[\text{M}+\text{H}]^+$.

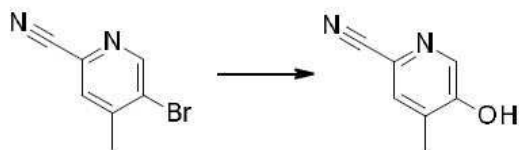
[0889] 중간체 20: 5-아미노-4-에틸-피리딘-2-카보니트릴



[0890]

[0891] 5-아미노-4-메틸피리딘-2-카보니트릴을 특허 W02017012647(페이지 55)에 기재된 바와 같이 6-브로모-4-에틸-피리딘-3-일아민(CAS[929617-29-8])으로부터 제조하였다. LCMS: $m/z = 148[\text{M}+\text{H}]^+$.

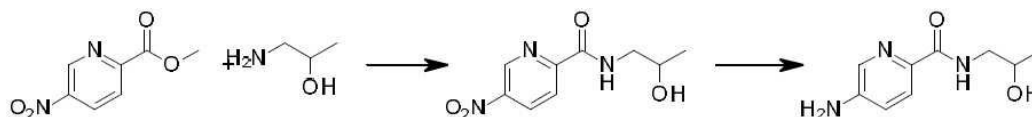
[0892] 중간체 21: 5-하이드록시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴



[0893]

[0894] 5-브로모-2-시아노-4-메틸피리딘(CAS[886364-86-9], 26.8 g mg, 136 mmol, 1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(CAS [73183-34-3], 48.4 g, 190 mmol, 1.4 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.55 g, 6.80 mmol, 0.05 eq), 칼륨 아세테이트(40 g, 408 mmol, 3 eq)의 혼합물을 N_2 하에 110°C에서 2시간 동안 1,4-디옥산(500 ml) 중에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 과산화 수소(30% 수용액, 83 ml, 816 mmol, 6.0 eq)의 적가 전에 0°C로 냉각시켰다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 물로 세척하였다. 수성상을 pH 4-5까지 산성화하고 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 30%에서 50% EtOAc까지 구배 용출)에 의해 정제시켰다. 수득된 물질을 펜탄 및 디에틸에테르로 습성화시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0895] 중간체 22: 5-아미노-피리딘-2-카복실산(2-하이드록시-프로필)-아미드



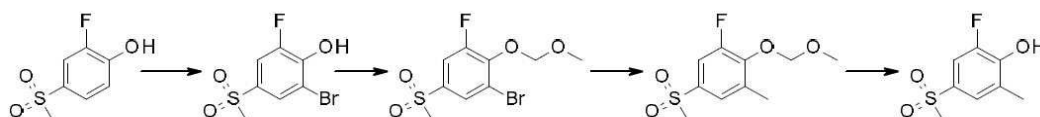
[0896]
[0897] 단계 1: 5-니트로-피리딘-2-카복실산(2-하이드록시-프로필)-아미드

[0898] N₂ 하에서 무수 EtOH(15 ml) 중의 5-니트로-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(CAS[29682-14-2], 1.0 g, 5.49 mmol, 1.0 eq) 및 1-아미노-프로판-2-올(CAS[78-96-6], 472 μ l, 6.04 mmol, 1.1 eq)의 용액을 밀폐된 튜브 중에서 110°C에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시키고 농축 건조시키고 조 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/석유 에테르, 50%에서 80% EtOAc까지 구배)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 226[M+H]⁺.

[0899] 단계 2: 5-아미노-피리딘-2-카복실산(2-하이드록시-프로필)-아미드

[0900] N₂ 하에서 MeOH 중의 5-니트로-피리딘-2-카복실산(2-하이드록시-프로필)-아미드 및 Pd/C의 현탁액을 H₂ 분위기하에 두었다. 이어서 실온에서 교반하였다. 3h 후에, 반응을 정지시키고 두꺼운 폴 자이즈(Pall-Seitz) 여과지상에서 여과하였다. 생성 케이트를 MeOH로 세척하고 여액을 농축 건조시켜 1.08 g의 무색 오일을 제공하였다. H₂O에 현탁시키고 동결 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 196[M+H]⁺.

[0901] 중간체 23: 2-플루오로-6-메틸-4-메틸설포닐-페놀



[0902]
[0903] 단계 1: 2-브로모-6-플루오로-4-메틸설포닐-페놀

[0904] AcOH(40 ml) 중의 2-플루오로-4-메틸설포닐-페놀(CAS[398456-87-6], 3 g, 15.7 mmol, 1 eq) 및 KOAc(1.55 g, 15.7 mmol, 1 eq)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 Br₂(0.812 ml, 15.7 mmol, 1 eq)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하고, 이어서 농축시키고 침전물을 여과하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 269.18[M+H].

[0905] 단계 2: 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)-3-브로모-5-메틸설포닐-1-벤젠

[0906] 클로로메틸 메틸 에테르(107-30-2, 0.87 ml, 11.45 mmol, 1.1 eq)를 0°C에서 DCM(20 ml) 중의 2-브로모-6-플루오로-4-메틸설포닐-페놀(2.8 g, 10.41 mmol, 1 eq) 및 DIPEA의 용액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 단리된 유기층을 건조시키고 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 사이클로헥산 중의 0%에서 100% EtOAc까지 범위의 구배 용출을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 용매 증발은 목적하는 생성물을 제공하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.02-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J₁=10.7Hz, J₂=2.1Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

[0907] 단계 3: 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)-3-메틸-5-메틸설포닐-1-벤젠

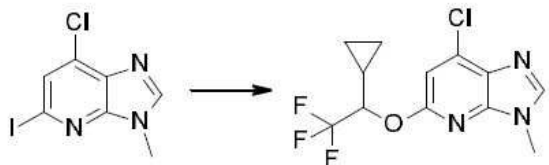
[0908] 반응을 나란한 극초단파 바이알 중에서 2x1.4 g 규모로 수행하였다. 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)-3-브로모-5-메틸설포닐-벤젠(2.8 g, 8.9 mmol, 1 eq) 및 Cs₂CO₃(8.74 g, 26.8 mmol, 3 eq)를 디옥산(34 ml) 중에 현탁시키고 반응 혼합물을 극초단파 바이알 중에서 10분간 아르곤으로 퍼징하였다. 촉매 Pd(dppf)Cl₂.DCM(1.638 g, 1.8 mmol, 0.2 eq) 및 메틸보론산(CAS[13061-96-6], 803 mg, 13.4 mmol, 1.5 eq)을 반응 혼합물에 가하고 반응물을 밀봉시켰다. 반응물을 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 2시간 후에 반응 혼합물을 EtOAc(50 ml)로 희석하고 여과하였다. 여액을 증발시켜 5.8 g의 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 DCM 중의 MeOH의 구배(0%에서 5% MeOOH까지)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LC-MS: m/z =

249[M+H].

[0909] 단계 4: 2-플루오로-6-메틸-4-메틸설포닐-페놀

[0910] 1-플루오로-2-(메톡시메톡시)-3-메틸-5-메틸설포닐-1-벤젠(1.9 g, 7.65 mmol, 1 eq)을 DCM(12 ml)에 용해시키고 TFA(12 ml) 및 수(2 ml)를 가하였다. 반응물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조시키지 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고 사이클로헥산으로 침전시켰다. 침전물을 여과하고 건조시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. LCMS: $m/z = 205.33[M+H]^+$. ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55-7.50 (m, 2H), 5.74 (d, $J=5.4Hz$, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

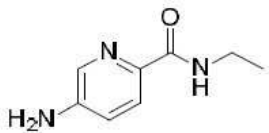
[0911] 중간체 28: (7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)-아민



[0912]

[0913] Int 1(450 mg, 1.53 mmol, 1.0 당량), CuI(29 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-펜안트롤린(72 mg, 0.3 mmol, 0.2 eq), 세슘 카보네이트(72 mg, 0.3 mmol, 0.2 eq)를 디메틸포름아미드(2 ml) 중에서 함께 혼합하고, 이어서 1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올(CAS[1993-77-7], 858 mg, 6.13 mmol, 4.0 eq)을 가하고, 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 20%에서 80% EtOAc까지의 구배 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 306[M+H]^+$.

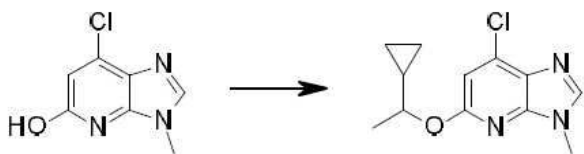
[0914] 중간체 32: 아미노-피리딘-2-카복실산 에틸아미드



[0915]

[0916] 5-니트로-피리딘-2-카복실산 에틸아미드(CAS[1437794-42-7], 3.0 g, 15.38 mmol, 1.0 eq) 및 Pd/C(10% 로딩, 163 mg, 1.54 mmol, 0.1 eq)의 현탁액을 N_2 하에서 MeOH(15 ml) 중에서 교반하였다. 혼합물을 H_2 분위기하에 두었다. 이어서 실온에서 교반하였다. 3h 후에, 혼합물을 여과하였다. 생성되는 케이크를 MeOH로 세척하고 여액을 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 166[M+H]^+$.

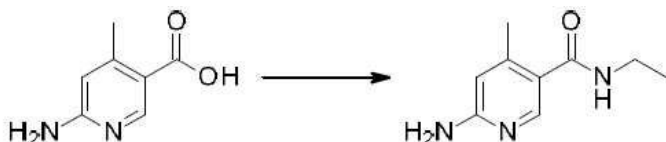
[0917] 중간체 48: 7-클로로-5-(1-사이클로프로필-에톡시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘



[0918]

[0919] THF(10 ml) 중의 중간체 57(225 mg, 1.23 mmol, 1.0 당량), 트리-n-부틸포스핀(460 μ l, 1.84 mmol, 1.5 eq) 및 1-사이클로프로필에탄올(CAS[765-42-4], 225 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq)의 병냉 용액을 10분간 두었다. 이어서, 아조디카복실 디모르폴라이드(CAS[10465-82-4], 472 mg, 1.84 mmol, 1.5 eq)를 0°C에서 가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고 18h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 20%에서 80% EtOAc까지의 구배 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 252[M+H]^+$.

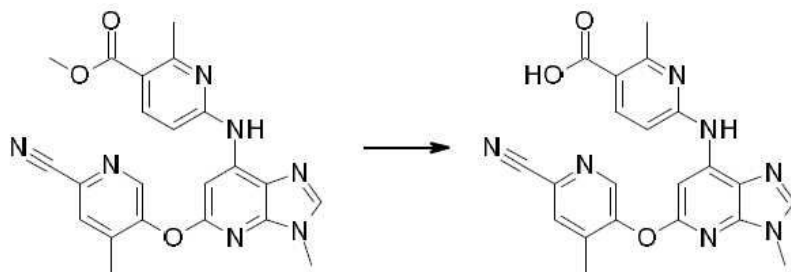
[0920] 중간체 50: N-에틸-4-메틸-피리딘-3-카복사미드



[0921]

[0922] 2-아미노-4-메틸-5-피리딘카복실산(CAS 179555-11-4, 250 mg, 1.64 mmol, 1.0 당량)을 HATU(686 mg, 1.80 mmol, 1.1 eq), DIPEA(857 μ l, 4.92 mmol, 3.0 eq) 및 DMF(1.0 M)와 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고, EtNH₃Cl(201 mg, 2.5 mmol, 1.5 eq)을 가하고 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(10 ml)로 희석시키고 EtOAc(3x10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(10 ml), 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(10 ml) 및 다시 염수(10 ml)로 세척하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고 진공하에서 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하고 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: m/z = 180[M+H]⁺.

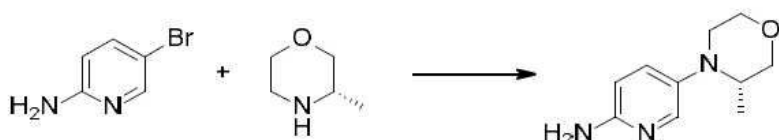
[0923] 중간체 52: 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-2-메틸-피리딘-3-카복실산



[0924]

[0925] Int 51(550 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq) 및 LiI(573 mg, 4.3 mmol, 4.0 eq)를 N₂ 분위기하에서 무수 피리딘(5 ml)에 현탁시키고 115℃로 48h 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공하에서 증발시키고 잔사를 포화된 수성 Na₂CO₃ 용액 및 EtOAc에 현탁시켰다. EtOAc 상을 버리고 수성 상의 pH를 5-6으로 조절하였다. 생성되는 침전물을 여과하고 진공하에 50℃에서 밤새 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 416[M+H]⁺.

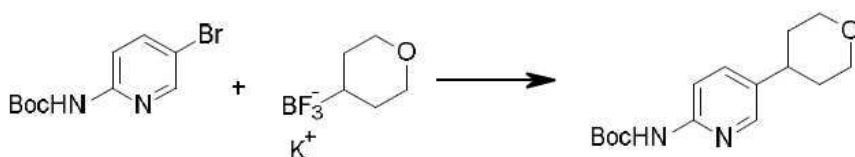
[0926] 중간체 53: 5-((S)-3-메틸-4-모르폴리닐)-2-피리딘아민



[0927]

[0928] 반응 바이알에 2-아미노-5-브로로피리딘(CAS[1072-97-5], 250 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq), (S)-3-메틸모르폴린(CAS[350595-57-2], 246 μ l, 2.17 mmol, 1.5 eq) 및 RuPhos Pd G3(61 mg, 0.073 mmol, 0.05 eq)를 로딩하였다. N₂ 및 LiHMDS(3.5 ml, 3.48 mmol, 2.4 eq, THF 중의 1.0 M)로 플러싱시킨 혼합물을 적가하였다. 60℃에서 20분간 교반 후에, 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 몇 방울의 MeOH로 급냉시켰다. 이어서, 조 물질을 크로마토그래피(DCM/MeOH 95/5 등용매 용출)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 194[M+H]⁺.

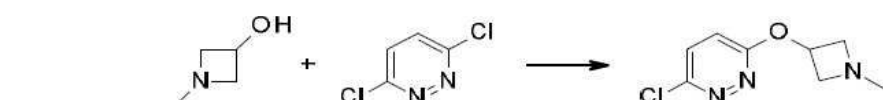
[0929] 중간체 54: 5-((S)-3-메틸-4-모르폴리닐)-2-피리딘아민



[0930]

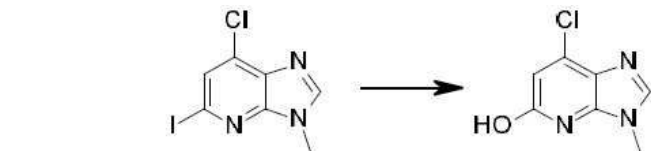
[0931] $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dme}$ (21 mg, 0.09 mmol, 0.12 eq) 및 dtbbpy (24 mg, 0.09 mmol, 0.12 eq)를 실온에서 질소 하에 DMA (3 mL) 중에서 혼합하고 5분간 교반하였다. 이어서, 2-(Boc-아미노)-5-브로모피리딘 (CAS[159451-66-8], 204 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq), 칼륨 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)트리플루오로보레이트 (CAS[1279123-50-0], 152 mg, 0.79 mmol, 1.05 eq), 2,6-루티딘 (140 μL , 1.2 mmol, 1.6 eq) 및 $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (24 mg, 0.023 mmol, 0.03 eq)를 연속해서 가하였다. 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 교반하고 그 후에 비결정성 1,4-디옥산 (12 mL)을 가하고 실온에서 청색광 조사 (Kessil KSH150B LED Grow Light 150, Blue, 34W) 하에 밤새 교반하였다. 주: 바이알을 수 함유 결정화 디쉬에 두었다. 기류를 적용하여 반응을 20°C 아래에서 유지시켰다. 바이알과 램프간의 거리는 대략 5 cm이었다. 칼때기(기류)와 바이알간의 거리는 대략 5 cm이었다. 혼합물을 농축시키고 DCM과 물 사이에 분배시켰다. 수성층은 버렸다. 유기상을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조물질을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc 8/2에서 1/1)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 279[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0932] 중간체 56: 3-클로로-6-(1-메틸아제티딘-3-일)옥시피리다진



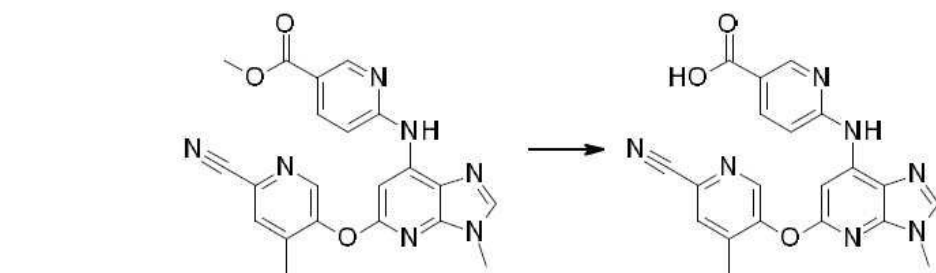
[0934] 무수 THF (4 mL) 중의 1-메틸아제티딘-3-올 (CAS[111043-48-2], 250 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaH (101 mg, 2.52 mmol, 4.5 eq, 무기 오일 중 60%)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하고 후속적으로 추가로 10분간 50°C로 가열하였다. 이어서 rt로 냉각시키고 그 후에 3,6-디클로로피리다진 (CAS[141-30-0], 161 mg, 1.85 mmol, 1.1 eq)을 가하고 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 NaHCO_3 의 교반 용액 (10 mL의 포화된 용액 + 10 mL의 수)에 적가하고 DCM (3x10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 200[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0935] 중간체 57: 7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-올



[0937] 중간체 1 (6.0 g, 20.48 mmol, 1 eq), $t\text{BuBrettPhos Pd G3}$ (348 mg, 0.410 mmol, 0.02 eq) 및 CsOH 모노하이드레이트 (10.08 g, 61.44 mmol, 3 eq)를 1,4-디옥산 (40 mL)에서 혼합하고 그 후에 H_2O (3.68 mL, 204.80 mmol, 10 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 반응 혼합물을 H_2O 로 급냉시키고 불순물을 EtOAc로 추출하였다. 수성층을 pH = 5로 산성화하고 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 184[\text{M}+\text{H}]^+$.

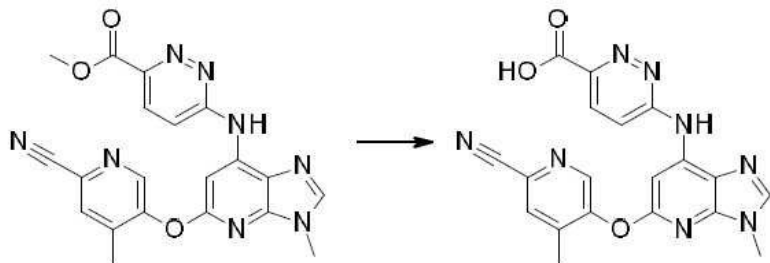
[0938] 중간체 61: 6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-니코틴산



[0940] 중간체 60 (1.24 g, 3.0 mmol, 1.0 eq) 및 LiI (1.20 g, 9.0 mmol, 3.0 eq)를 N_2 분위기하에서 무수 피리딘 (10 mL, 0.3 M) 중에 현탁시키고 115°C로 2일간 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공하에서 증발시키고 잔사를

포화된 수성 Na_2CO_3 용액 및 EtOAc에 현탁시켰다. EtOAc 상을 버리고 수성 상의 pH를 5-6으로 조절하였다. 생성되는 침전물을 여과하고 밤새 진공하에 50°C 에서 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 402[\text{M}+\text{H}]^+$.

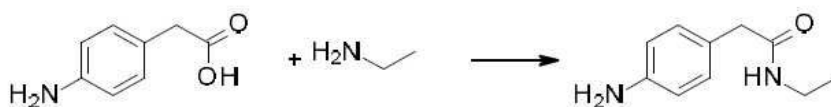
[0941] 중간체 63: 6-[5-(6-시아노-4-메틸-피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리다진-3-카복실산



[0942]

[0943] 중간체 62(1.24 g, 3.0 mmol, 1.0 eq) 및 LiI(1.20 g, 9.0 mmol, 3.0 eq)를 N_2 분위기하에서 무수 피리딘(10 mL) 중에 현탁시키고 115°C 로 48h 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공하에서 증발시키고 잔사를 포화된 수성 Na_2CO_3 용액 및 EtOAc에 현탁시켰다. EtOAc 상을 버리고 수성 상의 pH를 pH 5 내지 6으로 조절하였다. 생성되는 침전물을 여과하고 밤새 진공하에 50°C 에서 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 403[\text{M}+\text{H}]^+$.

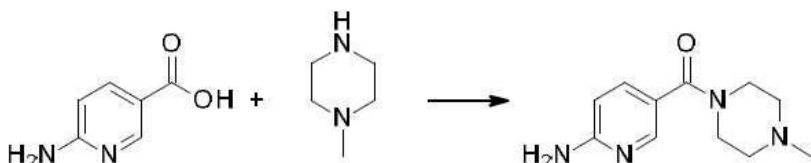
[0944] 중간체 83: 2-(4-아미노-페닐)-N-에틸-아세트아미드



[0945]

[0946] 디클로로메탄(30 mL) 중의 4-아미노페닐아세트산(CAS[1197-55-3], 1.0 g, 6.61 mmol, 1.0 eq), EDCI(1.52 g, 7.94 mmol, 1.2 eq) 및 HOBT(1.21 g, 7.94 mmol, 1.2 eq)의 용액에 에틸 아민(CAS[75-04-7], 3.63 mL, 7.27 mmol, 1.0 eq) 및 DIPEA(2.30 mL, 13.2 mmol, 2.0 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 179[\text{M}+\text{H}]^+$.

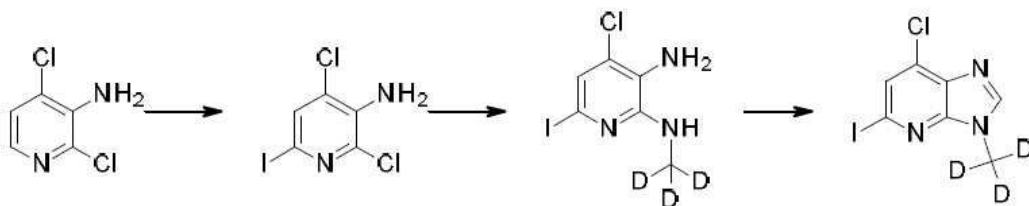
[0947] 중간체 84: 6-아미노-피리딘-3-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄온



[0948]

[0949] 6-아미노-니코틴산(CAS[3167-49-5], 19.6 g, 142 mmol, 1.0 eq), N-메틸-피페라진(CAS[109-01-3], 19 mL, 170 mmol, 1.2 eq) 및 DIPEA(54 mL, 313 mmol, 2.2 eq)를 HATU(81 g, 213 mmol, 1.5 eq) 첨가 전에 무수 EtOH(250 mL)에서 교반하였다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하고 이어서 농축시켰다. 나타난 고체를 여과하고 버렸다. 여액을 용출제로서 DCM/EtOH/25% 수성 NH_3 (7/1/0.1의 비)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 221[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0950] 중간체 85: 7-클로로-5-요오도-3-(트리듀테리오메틸)이미다조[4,5-b]피리딘



[0951]

[0952] 단계 1 및 단계 2는 중간체 1의 경우와 유사하였다.

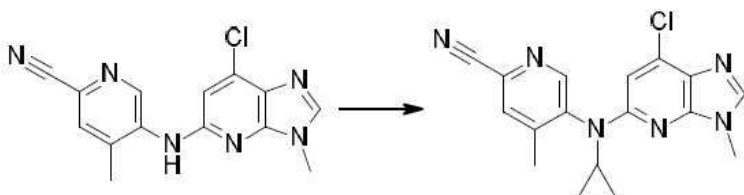
[0953] 단계 3: 4-클로로-6-요오도-N2-(트리듀테리오메틸)피리딘-2,3-디아민

[0954] 2,4-디클로로-6-요오도-피리딘-3-아민(10 g, 0.03 mmol, 1 eq)을 오토클레이브(300 mL)에서 n-부탄올(150 mL) 중에 용해시켰다. 메틸-d3-아민 하이드로클로라이드(CAS[74326-22-8], 5 g, 0.07 mmol, 2.3 eq) 및 TEA(9.69 mL, 0.07 mmol, 1 eq)를 N₂ 하에 실온에서 가하였다. 혼합물을 180℃에서 48h 동안 교반하고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하고 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: m/z = 287[M+H].

[0955] 단계 4: 7-클로로-5-요오도-3-(트리듀테리오메틸)이미다조[4,5-b]피리딘

[0956] 포름산(5 mL) 중의 4-클로로-6-요오도-N2-(트리듀테리오메틸)피리딘-2,3-디아민(10 g, 0.03 mmol, 1 eq)의 용액에 트리메틸 오소포르메이트(10 mL, 0.09 mmol, 3 eq)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 1h 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 잔사를 DCM으로 희석시키고 포화된 수성 NaHCO₃ 용액으로 급냉시켰다. DCM으로 추출 후에, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 조 물질을 제공하였다. 용출제 사이클로헥산/EtOAc를 0에서 70%의 EtOAc의 구배로 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 297[M+H].

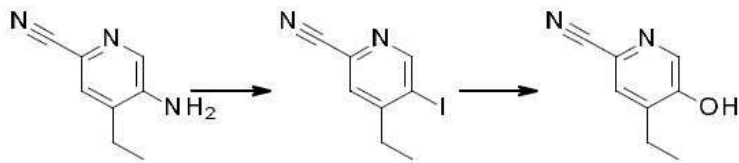
[0957] 중간체 86: 5-[(7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-사이클로프로필-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[0958]

[0959] 중간체 4(150 mg, 0.50 mmol, 1 eq), 사이클로프로필보론산(CAS[411235-57-9], 86.26 mg mL, 1.0 mmol, 2 eq) 및 Cs₂CO₃(106.44 mg, 1.0 mmol, 2 eq)를 건조 튜브 및 분자체 4Å이 구비된 환저 플라스크 중의 DMF(5 mL)에 현탁시켰다. 생성 현탁액을 실온에서 교반하였다. 별도의 플라스크에, 2,2'-비피리딘(78.42 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) 및 구리(II)-아세테이트(91.20 mg, 1.00 mmol, 2 eq)를 아세트니트릴(2.5 mL)에 현탁시키고 혼합물을 80℃에서 10분간 가열하였다. 10분 후에, 따뜻한 용액을 DMF 중의 화합물의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 실온에서 밤새 교반 후에, 반응 혼합물은 55℃로 상승하였다. 반응물을 55℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물을 가하고 수득된 현탁액을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 DCM 중의 0-25%(10% MeOH/DCM) 시스템을 사용하는 크로마토그래픽 분리에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 340[M+H].

[0960] 중간체 87: 4-에틸-5-하이드록시-피리딘-2-카보니트릴



[0961]

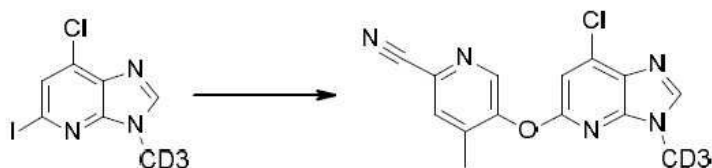
[0962] 단계 1: 4-에틸-5-요오도-피리딘-2-카보니트릴

[0963] 수(20 ml) 중 중간체 20(1 g, 6.8 mmol, 1 eq)의 빙냉 현탁액에 염산(3.5 ml, 7.5 mmol, 1.1 eq) 및 나트륨 나이트라이트(0.518 g, 7.5 mmol, 1.1 eq)의 수용액(3 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분간 교반 방치하고 이때 칼륨 요오다이드(1.24 g, 7.5 mmol, 1.1 eq)의 수용액(5 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 1h 동안 계속해서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 희석시켰다. 유기상을 분리하고 남은 수성 상을 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 감압하에서 농축시키고 수득된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(용매 A로서 사이클로헥산 및 용매 B로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트 = 5:1, 0-100% 용매 B로부터의 구배)에 의해 정제시켰다. 생성물 함유 분획을 합하고 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 259[M+H]^+$.

[0964] 단계 2: 4-에틸-5-하이드록시-피리딘-2-카보니트릴

[0965] 반응을 2개의 극초단파 용기에서 수행하였다. 1,4-디옥산(20 ml) 중의 4-에틸-5-요오도-피리딘-2-카보니트릴(1.38 g, 5.35 mmol, 1 eq)의 용액에 비스(피나콜레이트)디보론(1.9 g, 7.49 mmol, 1.4 eq) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄(0.441 g, 0.54 mmol, 0.1 eq) 및 칼륨 아세테이트(1.58 g, 16.1 mmol, 3 eq)와의 복합체를 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 이어서 150℃에서 30분간 극초단파 반응기에서 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 그 후에 과산화 수소 용액(30% w/wn 3.28 ml, 32.1 mmol, 6 eq)을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 18h 동안 계속 교반하였다. 합한 혼합물을 여과하고 잔사를 에틸 아세테이트(100 ml)로 세척하였다. 모액을 물(50 ml)로 세척하고 감압하에서 증발시켜 조 물질을 제공하였다. 정제를 용매 A로서 사이클로헥산 및 용매 B로서 사이클로헥산:에틸 아세테이트 = 1:1(0-100%의 용매 B로부터의 구배)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 수행하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 149.05[M+H]^+$.

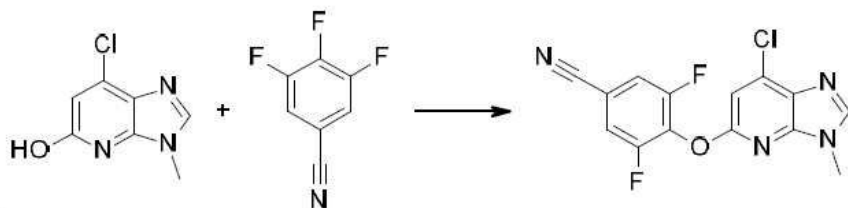
[0966] 중간체 89: 5-[7-클로로-3-(트리듀테리오메틸)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[0967]

[0968] 중간체 85(2.1 g, 7.1 mmol, 1.0 eq), 중간체 21(1.43 g, 10.6 mmol, 1.5 eq), CuI(270 mg, 1.42 mmol, 0.2 eq), TMHD(3.0 ml, 14.2 mmol, 2 eq) 및 Cs₂CO₃(4.61 g, 14.2 mmol, 2 eq)를 공기하에서 함께 혼합하고, DMF(12 ml)를 가하고 혼합물을 85℃에서 72h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서 생성된 농후한 페이스트를 여과하고 케이크를 빙냉 DMF로 세척하였다. 이어서 빙냉 MTBE로 세척하였다. 케이크 건조 후에, 25 ml의 10% 수성 TMEDA 용액에 현탁시켰다. 2h 동안 교반하고, 여과하고 케이크를 물로 세척하여 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 303[M+H]^+$.

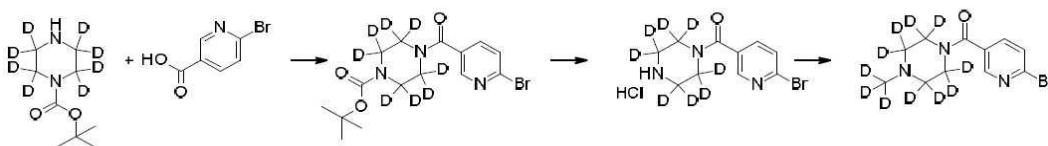
[0969] 중간체 92: 4-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-3,5-디플루오로-벤조니트릴



[0970]

[0971] NMP(3 ml) 중의 Int 57(300 mg, 1.63 mmol, 1 eq), 3,4,5-트리플루오로벤조니트릴([134227-45-5], 300 mg, 1.63 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (452 mg, 3.26 mmol, 2 eq)의 혼합물을 100℃에서 18h 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성되는 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 50/50에서 0/100)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 321[M+H]^+$.

[0972] 중간체 93: (6-브로모-3-피리딜)-[2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-일]메탄온



[0973]

[0974] 단계 1: 3급-부틸-4-(6-브로모피리딘-3-카보닐)-2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-피페라진-1-카복실레이트

[0975] DCM(15 ml) 중의 6-브로모니코틴산([6311-35-9], 745 mg, 3.69 mmol, 1.1 eq), 피페라진-d8-N-T-Boc([1126621-86-0], 650 mg, 3.35 mmol, 1 eq), HATU(1.4 g, 3.69 mmol, 1.1 mmol) 및 Et_3N (0.93 ml, 6.7 mmol, 2 eq)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 희석시키고 포화된 NH_4Cl 수용액으로 2회 추출하였다. 생성되는 유기층을 증발시켜 오일을 제공하였다. 생성되는 오일을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 100/0에서 98/2까지)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0976] 단계 2: (6-브로모-3-피리딜)-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오피페라진-1-일)메탄온

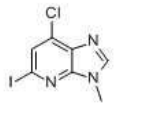
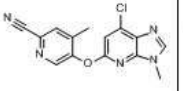
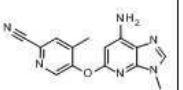
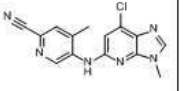
[0977] 3급-부틸-4-(6-브로모피리딘-3-카보닐)-2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-피페라진-1-카복실레이트(1.1 g, 2.9 mmol, 1 eq)를 디옥산(20 ml) 중의 디옥산 용액 중의 4 M HCl(7 ml, 29 mmol, 10 eq)과 혼합하였다. 소량의 물을 가하여 전체 용해도를 개선시켰다. 반응의 완료 후에, 혼합물을 농축 건조시켜 목적하는 생성물의 HCl 염을 제공하였다.

[0978] 단계 3: (6-브로모-3-피리딜)-[2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-일]메탄온

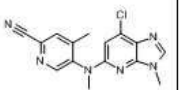
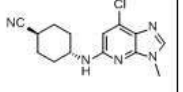
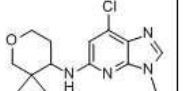
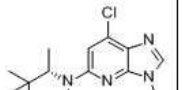
[0979] (6-브로모-3-피리딜)-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오피페라진-1-일)메탄온(300 mg, 0.96 mmol, 1 eq)의 HCl 염을 THF(6 ml) 중의 NaH(115 mg, 2.88 mmol, 3 eq)와 혼합하였다. 생성 혼합물을 rT에서 30분간 교반하였다. 이어서, 요오도메탄- d_3 (60 μ l, 0.96 mmol, 1 eq)를 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 0℃까지 냉각 후에, 혼합물을 물로 희석시키고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 목적하는 생성물의 조 물질을 제공하고 이를 그대로 사용하였다.

[0980] [표 II]

[0981] 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 중간체

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
1		7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘	CAS [2587-02-2]	예시됨	293	294
2		5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 1	예시됨	300	300
3		5-(7-아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int2	예시됨	280	281
4		5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일아미노)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 1, Int 17	예시됨	299	299

[0982]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
5		5-((7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-메틸-아미노)-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 1, Int 18	예시됨	313	313
6		(±)-4-((7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)사이클로헥산카보니트릴	Int 1, [873537-33-8]	B3	290	290
7		7-클로로-N-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민	Int 1, [1400580-54-2]	B3	295	295
8		(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-메틸-(S)-1,2,2-트리메틸-프로필-아민	Int 67	예시됨	280	281

[0983]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
9		(±)-(1R,3R)-3-[(7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)아미노]사이클로헥산카보니트릴	Int 1, [920966-30-9]	B3	290	290
10		4-[(7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)아미노]-3-사이클로프로필-5-플루오로-벤조니트릴	Int 1, Int 19	B3	342	342
11		5-[(7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)아미노]-4-에틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 1, Int 20	B3	313	313
12		(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-((R)-1-사이클로프로필-에틸)-메틸-아민	Int 65, [6240-96-6]	예시됨	264	265

[0984]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
13		(±)-7-클로로-3-메틸-N- [(3R,4S)-3-메틸테트라 하이드로피란-4- 일]이미다조 [4,5-b]피리딘-5-아민	Int 1, [1682655- 57-7]	B3	281	281
14		디벤질-(5-클로로-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일)-아민	[2587-02- 2]	예시됨	362	363
15		4-아미노-3-에틸-5- 플루오로벤조니트릴	[63069-50- 1]	예시됨	164	165
16		4-(7-디벤질아미노-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일아미노)- 3-에틸-5-플루오로- 벤조니트릴	Int 15, Int. 16	예시됨	490	491
17		5-아미노-4- 메틸피리딘-2- 카보니트릴	[156118- 16-0]	예시됨	133	134
18		3-메틸-4-메틸아미노- 벤조니트릴	Int 17	예시됨	147	148

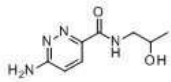
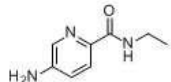
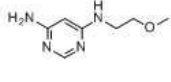
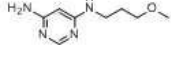
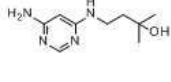
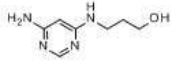
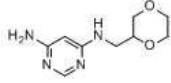
[0985]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
19		4-아미노-3-사이클로프로필-5-플루오로-벤조니트릴	[63069-50-1]	예시됨	176	177
20		5-아미노-4-에틸-피리딘-2-카보니트릴	[929617-29-8]	예시됨	147	148
21		5-하이드록시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	[886364-86-9]	예시됨	134	135
22		5-아미노-피리딘-2-카복실산 (2-하이드록시-프로필)-아미드	[29682-14-2], [78-96-6]	예시됨	195	226
23		2-플루오로-6-메틸-4-메틸설포닐-페놀	[398456-87-6]	예시됨	204	205
24		N-(3-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민	Int1, [2287-35-0]	B3	249	249
25		7-클로로-3-메틸-N-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)이미다조[4,5-b]피리딘-5-아민	Int1, [1787906-12-0]	B3	281	281

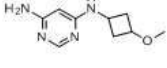
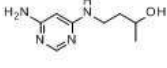
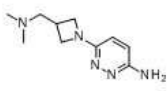
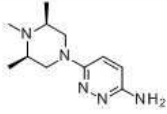
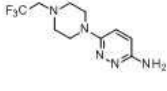
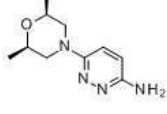
[0986]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
26		7-클로로-N-(1- 사이클로프로필-2,2,2- 트리플루오로-에틸)-3- 메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-5-아민	Int 1, [75702-99- 7]	B3	305	305
27		7-클로로-3-메틸-N-(5- 옥사스피로[3.5]노난-8- 일)이미다조[4,5- b]피리딘-5-아민	Int 1, [1309434- 30-7]	B3	307	307
28		7-클로로-5-(1- 사이클로프로필-2,2,2- 트리플루오로-에톡시)- 3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘	Int 1, [1993-77- 7]	예시됨	305	306
29		6-아미노-피리다진-3- 카복실산 에틸아미드	[301548- 08-3] 및 [75-04-7]	A2	166	167
30		6-아미노-N-(2- 하이드록시-프로필)- 니코틴아미드	[231958- 14-8] 및 [78-96-6]	A2	195	196

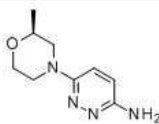
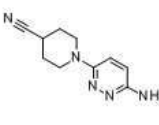
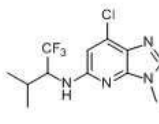
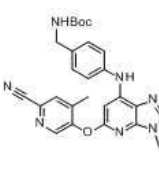
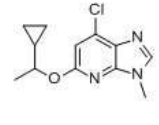
[0987]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
31		6-아미노-피리다진-3-카복실산 (2-하이드록시-프로필)-아미드	[301548-08-3] 및 [78-96-6]	A2	167	168
32		5-아미노-피리딘-2-카복실산 에틸아미드	[1437794-42-7]	예시됨	165	166
33		N-(2-메톡시-에틸)-피리미딘-4,6-디아민	[5305-59-9] 및 [109-85-3]	P1	168	169
34		N-(3-메톡시-프로필)-피리미딘-4,6-디아민	[5305-59-9] 및 [5332-73-0]	P1	182	183
35		4-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-2-메틸-부탄-2-올	[5305-59-9] 및 [26734-08-7]	P1	196	197
36		3-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-프로판-1-올	[5305-59-9] 및 [156-87-6]	P1	168	169
37		N-[1,4]디옥산-2-일메틸-피리미딘-4,6-디아민	[5305-59-9] 및 [88277-83-2]	P1	210	211

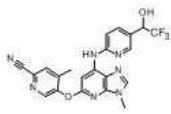
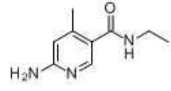
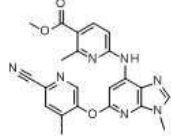
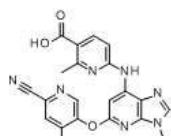
[0988]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
38		N-(3-메톡시- 사이클로부틸)- 피리미딘-4,6-디아민	[5305-59- 9] 및 [1234615- 98-5]	P1	194	195
39		4-(6-아미노-피리미딘- 4-일아미노)-부탄-2-올	[5305-59- 9] 및 [39884-48- 5]	P1	182	183
40		6-(3- 디메틸아미노메틸- 아제티딘-1-일)- 피리다진-3-일아민	[187973- 60-0] 및 [321890- 22-6]	P2	207	208
41		(±)-6-((3R,5S)-3,4,5- 트리메틸-피페라진-1- 일)-피리다진-3-일아민	[187973- 60-0] 및 [147539- 61-5]	P2	221	222
42		6-[4-(2,2,2- 트리플루오로-에틸)- 피페라진-1-일]- 피리다진-3-일아민	[187973- 60-0] 및 [13349-90- 1]	P2	261	262
43		(±)-6-((2R,6S)-2,6- 디메틸-모르폴린-4-일)- 피리다진-3-일아민	[187973- 60-0] 및 [6485-55- 8]	P2	208	209

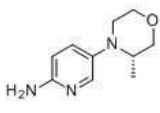
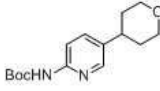
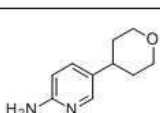
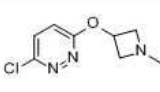
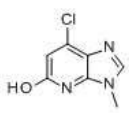
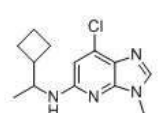
[0989]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
44		6-((S)-2-메틸- 모르폴린-4-일)- 피리다진-3-일아민	[187973- 60-0] 및 [74572-13- 7]	P2	194	195
45		1-(6-아미노-피리다진- 3-일)-피페리딘-4- 카보니트릴	[187973- 60-0] 및 [4395-98- 6]	P2	203	204
46		(7-클로로-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일)-(2-메틸-1- 트리플루오로메틸- 프로필)-아민	Int 1, [1582-18- 9]	B3	307	307
47		5-[7-[4-(N-Boc- 아미노메틸)아닐리노]- 3-메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥사-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 1, [94838-55- 8]	B1	485	486
48		7-클로로-5-(1- 사이클로프로필- 에톡시)-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘	Int 57	예시됨	251	252

[0990]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
49		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시-에틸)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5- <i>b</i>]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보니트릴	Int 3, [1188477-81-7]	B3	455	456
50		<i>N</i> -에틸-4-메틸-피리딘-3-카복사미드	[179555-11-4]	예시됨	179	180
51		메틸 6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5- <i>b</i>]피리딘-7-일]아미노]-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트	Int2, [872355-52-7]	B1	429	430
52		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5- <i>b</i>]피리딘-7-일]아미노]-2-메틸-피리딘-3-카복실산	Int 51	예시됨	415	416

[0991]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
53		5-((S)-3-메틸-4-모르폴리닐)-2-피리딘아민	[1072-97-5], [350595-57-2]	예시됨	193	194
54		N-Boc-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-2-아민	[159451-66-8], [1279123-50-0]	예시됨	278	279
55		5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-2-아민	Int 54	D1	178	179
56		3-클로로-6-(1-메틸아제티딘-3-일)옥시피리다진	[111043-48-2], [141-30-0]	예시됨	200	200
57		7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-올	Int 1	예시됨	184	184
58		(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-(1-사이클로부틸-에틸)-아민	Int 1, [60637-96-9]	B3	264	265

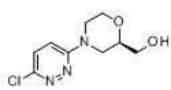
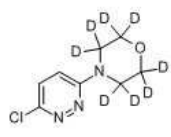
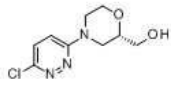
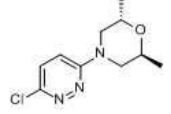
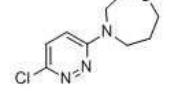
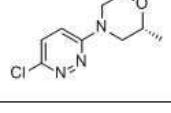
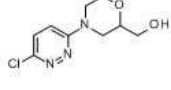
[0992]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
59		(7-클로로-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일)- 디사이클로프로필메틸 -아민	Int 1, [13375-29- 6]	B3	276	277
60		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 니코틴산 메틸 에스테르	Int 2, [36052-24- 1]	B1	415	416
61		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 니코틴산	Int 60	예시됨	401	402
62		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리다진-3-카복실산 메틸 에스테르	Int 2, [98140-96- 6]	B1	416	417

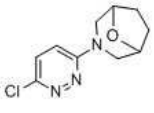
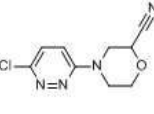
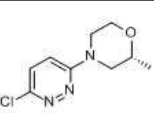
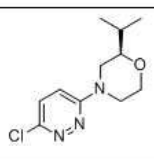
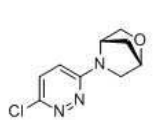
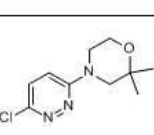
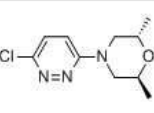
[0993]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
63		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리다진-3-카복실산	Int 62	예시됨	402	403
64		(7-클로로-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일)-((R)-2-메틸-1- 트리플루오로메틸- 프로필)-아민	Int 1, [1032181- 63-7]	B3	306	307
65		(7-클로로-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일)-((R)-1- 사이클로프로필-에틸)- 아민	Int 1, [6240-96- 6]	B3	251	251
66		(6-아미노피리다진-3- 일)-(4-메틸피페라진-1- 일)메탄온	[301548- 08-3] 및 [109-01-3]	A3	221	222
67		(7-클로로-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일)-((S)-1,2,2- 트리메틸-프로필)-아민	Int 1, [22526-47- 2]	B1	267	267

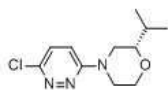
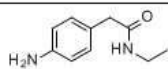
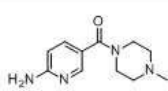
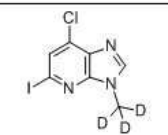
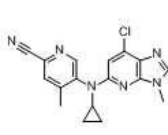
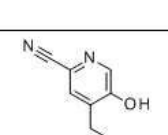
[0994]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
68		[(R)-4-(6-클로로- 피리다진-3-일)- 모르폴린-2-일]-메탄올	[141-30-0], [1436436- 17-7]	P3	229	230
69		4-(6-클로로피리다진-3- 일)-2,2,3,3,5,5,6,6- 옥타듀테리오- 모르폴린	[141-30-0], [342611- 02-3]	P3	207	208
70		[(S)-4-(6-클로로- 피리다진-3-일)- 모르폴린-2-일]-메탄올	[141-30-0], [1313584- 92-7]	P3	229	230
71		(2S,6S)-4-(6-클로로- 피리다진-3-일)-2,6- 디메틸-모르폴린	[141-30-0], [276252- 76-4]	P3	227	228
72		4-(6-클로로-피리다진- 3-일)-[1,4]옥사제판	[141-30-0], [5638-60- 8]	P3	213	214
73		(2R,6R)-4-(6-클로로- 피리다진-3-일)-2,6- 디메틸-모르폴린	[141-30-0], [171753- 74-5]	P3	227	228
74		[4-(6-클로로-피리다진- 3-일)-모르폴린-2-일]- 메탄올	[141-30-0], [103003- 01-6]	P3	229	230

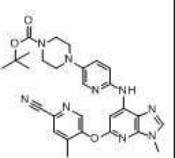
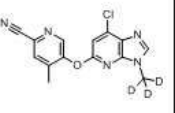
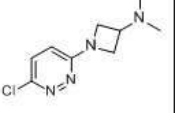
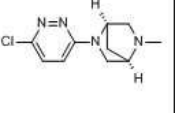
[0995]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
75		3-(6-클로로-피리다진-3-일)-8-옥사-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥탄	[141-30-0], [54745-74-3]	P3	225	226
76		4-(6-클로로-피리다진-3-일)-모르폴린-2-카보니트릴	[141-30-0], [1205751-07-0]	P3	224	225
77		(R)-4-(6-클로로-피리다진-3-일)-2-모르폴린	[141-30-0], [168038-14-0]	P3	213	214
78		(R)-4-(6-클로로-피리다진-3-일)-2-이소프로필-모르폴린	[141-30-0], [792886-64-7]	P3	241	242
79		(1S,4S)-5-(6-클로로-피리다진-3-일)-2-옥사-5-아자-비사이클로[2.2.1]헵탄	[141-30-0], [547716-11-0]	P3	211	212
80		4-(6-클로로-피리다진-3-일)-2,2-디메틸-모르폴린	[141-30-0], [147688-58-2]	P3	227	228
81		(rel)-(2S,6S)-4-(6-클로로-피리다진-3-일)-2,6-디메틸-모르폴린	[141-30-0], [6485-45-6]	P3	227	228

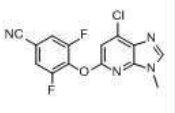
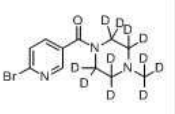
[0996]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
82		(S)-4-(6-클로로- 피리다진-3-일)-2- 이소프로필-모르폴린	[141-30-0], [1286768- 31-7]	P3	241	242
83		2-(4-아미노-페닐)-N- 에틸-아세트아미드	[1197-55- 3], [75-04- 7]	예시됨	178	179
84		6-아미노-피리딘-3-일)- (4-메틸-피페라진-1- 일)-메탄온	[3167-49- 5], [109- 01-3]	예시됨	220	221
85		7-클로로-5-요오도-3- (트리듀테리오메틸)이 미다조[4,5-b]피리딘	[2587-02- 2]	예시됨	297	297
86		5-[(7-클로로-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일)-사이클로프로필- 아미노]-4-메틸-피리딘- 2-카보니트릴	Int 4, [411235- 57-9]	예시됨	339	340
87		4-에틸-5-하이드록시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 20	예시됨	148	149

[0997]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
88		3-급-부틸 4-[6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트	Int 2, [571188-59-5]	B1	542	543
89		5-[7-클로로-3-(트리듀테리오메틸)이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Int 85, Int 21	예시됨	303	303
90		1-(6-클로로피리다진-3-일)-N,N-디메틸-아세트아민	[141-30-0], [935670-07-8]	P3	213	213
91		(1R,4R)-2-(6-클로로-피리다진-3-일)-5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄	[141-30-0], [125224-64-8]	P3	224	225

[0998]

Int	구조	명칭	SM	방법	MW	Mes
92		4-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-3,5-디플루오로-벤조니트릴	Int 57, [134227-45-5]	예시됨	321	321
93		(6-브로모-3-피리딜)-[2,2,3,3,5,5,6,6-옥타듀테리오-4-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-일]메탄온	[1126621-86-0], [6311-35-9] 및 [865-50-9]	예시됨	295	295-297

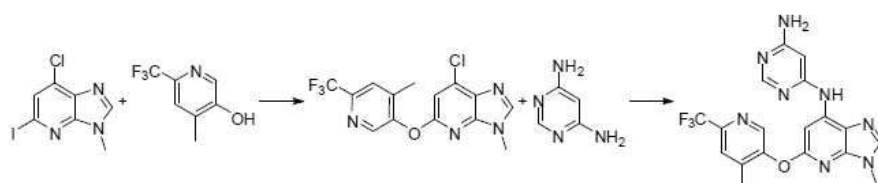
[0999]

[1000]

[1001]

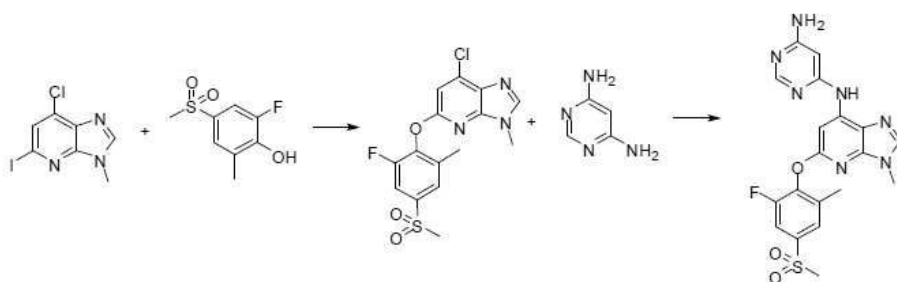
예시적인 실시예

화합물 1: N-[3-메틸-5-(4-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]-피리미딘-4,6-디아민



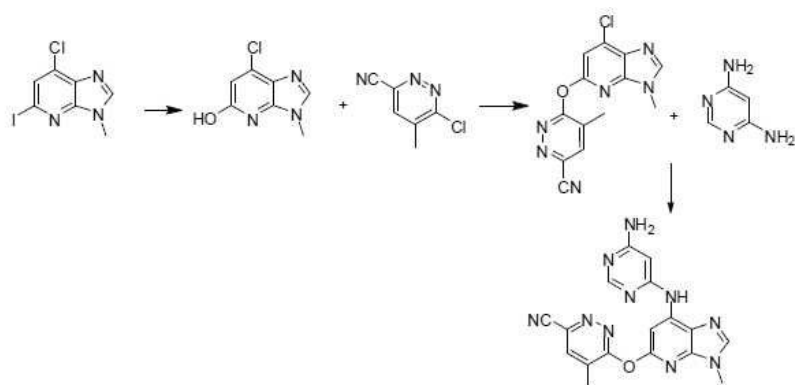
[1002]

- [1003] 단계 1: 7-클로로-3-메틸-5-(4-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
- [1004] 중간체 1(110 mg, 0.377 mmol, 1.0 eq), 4-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-올(CAS[1253790-72-5], 100 mg, 0.565 mmol, 1.5 eq), CuI(7 mg, 0.038 mmol, 0.1 eq), TMHD[1118-71-4](78 μ l, 0.377, 1.0 eq) 및 Cs₂CO₃(246 mg, 0.754 mmol, 2.0 eq)를 공기 하에서 함께 혼합하고, 무수 DMF(1 ml)를 가하고 혼합물을 밤새 85℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후에, 혼합물을 두꺼운 폴 자이즈 여과지상에서 여과하였다. 생성 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 수득된 여액을 H₂O로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/DCM, 20%에서 60% EtOAc까지의 구배)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 343[M+H]⁺.
- [1005] 단계 2: N-[3-메틸-5-(4-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]-피리미딘-4,6-디아민
- [1006] 7-클로로-3-메틸-5-(4-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(40 mg, 0.117 mmol, 1.0 eq), 피리미딘-4,6-디아민(CAS[79364-63-9], 26 mg, 0.234 mmol, 2.0 eq), MorDALPhos Pd G3(2 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(1 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), Cs₂CO₃(46 mg, 0.140 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산(1 ml)을 가하였다. 생성 혼합물을 110℃에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 2 ml의 DMSO로 희석시키고 예비-HPLC로 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 417[M+H]⁺.
- [1007] 화합물 2: N-[5-(2-플루오로-4-메탄설포닐-6-메틸-페녹시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]-피리미딘-4,6-디아민



- [1008]
- [1009] 단계 1: 7-클로로-5-(2-플루오로-4-메탄설포닐-6-메틸-페녹시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
- [1010] 중간체 1(957 mg, 3.27 mmol, 1.0 eq), 중간체 23(1.0 g, 4.90 mmol, 1.5 eq), CuI(62 mg, 0.327 mmol, 0.1 eq), TMHD(CAS[1118-71-4], 681 μ l, 3.27, 1.0 eq) 및 Cs₂CO₃(2.13 g, 6.54 mmol, 2.0 eq)를 공기 하에서 함께 혼합하고, 무수 DMF(10 ml)를 가하고 혼합물을 85℃에서 교반하였다. 1주일 후에, 실온으로 냉각시키고 두꺼운 폴 자이즈 여과지상에서 여과하였다. 생성 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 수득된 여액을 H₂O로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/DCM, 10%에서 100% EtOAc까지의 구배)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.
- [1011] 단계 2: N-[5-(2-플루오로-4-메탄설포닐-6-메틸-페녹시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]-피리미딘-4,6-디아민
- [1012] 7-클로로-5-(2-플루오로-4-메탄설포닐-6-메틸-페녹시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(50 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq), 피리미딘-4,6-디아민(CAS[79364-63-9], 30 mg, 0.271 mmol, 2.0 eq), MorDALPhos Pd G3(2 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(1 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), 및 Cs₂CO₃(53 mg, 0.163 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하고 1,4-디옥산(1 ml)을 가하였다. 생성 혼합물을 110℃에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 2 ml의 DMSO로 희석시키고 예비-HPLC로 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 444[M+H]⁺.
- [1013] 화합물 3: 6-[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-5-메틸-피리다진-

3-카보니트릴



[1014]

[1015]

단계 1: 7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-올

[1016]

중간체 1(6.0 g, 20.48 mmol, 1.0 eq), tBuBrettPhos Pd G3(348 mg, 0.410 mmol, 0.02 eq) 및 CsOH 모노하이드레이트(10.08 g, 61.44 mmol, 3.0 eq)를 1,4-디옥산(40 ml) 중에서 혼합하고 H₂O(3.68 ml, 204.80 mmol, 10 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 기계적으로 교반하였다. 하룻 밤 후에, 반응 혼합물을 H₂O로 급냉시키고 불순물을 EtOAc로 추출하였다. 수성층을 pH = 5로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 184[M+H]⁺.

[1017]

단계 2: 6-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-5-메틸-피리다진-3-카보니트릴

[1018]

7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-올(500 mg, 2.73 mmol, 1.0 eq), 6-클로로-5-메틸-피리다진-3-카보니트릴(627 mg, 4.10 mmol, 1.5 eq) 및 K₂CO₃(566 mg, 4.10 mmol, 1.5 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하였다. 이어서, 무수 DMF(8 ml)를 가하고 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 3h 후에, 실온으로 냉각시키고 H₂O로 급냉시켜 현탁액을 생성시켰다. 여과하여 고체를 제공하고 이를 H₂O로 세척하고 이어서 진공 오븐에서 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 301[M+H]⁺.

[1019]

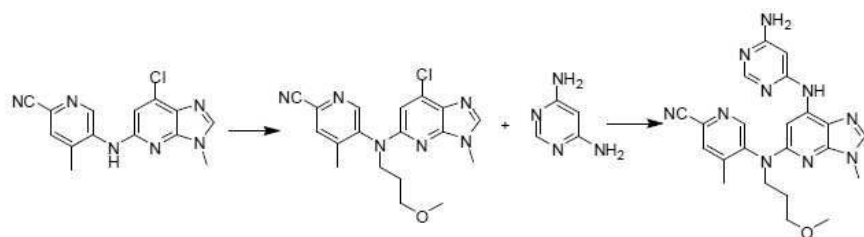
단계 3: 6-[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-5-메틸-피리다진-3-카보니트릴

[1020]

6-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-5-메틸-피리다진-3-카보니트릴(50 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq), 피리미딘-4,6-디아민 [79364-63-9](37 mg, 0.333 mmol, 2.0 eq), Pd₂(dba)₃(3 mg, 0.003 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(3 mg, 0.006 mmol, 0.04 eq), 및 Cs₂CO₃(65 mg, 0.200 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하고 디옥산(1 ml)을 가하고 혼합물을 110℃에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 2 ml의 DMSO로 희석시키고 예비-HPLC로 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 375[M+H]⁺.

[1021]

화합물 4: 5-[[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(3-메톡시-프로필)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[1022]

[1023]

단계 1: 5-[(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-(3-메톡시-프로필)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

[1024]

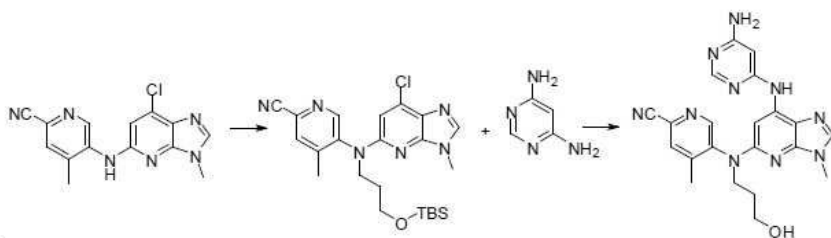
N₂ 하에서 무수 DMF(3 ml) 중의 중간체 4(150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) 및 Cs₂CO₃(186 mg, 0.57 mmol, 1.2 eq)의

용액에 1-브로모-3-메톡시프로판(CAS[36865-41-5], 147 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3h 동안 교반하였다. 이어서 실온으로 냉각시키고 H₂O로 급냉시켰다. 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 2% MeOH)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 371[M+H]^+$.

[1025] 단계 2: 5-[[7-(6-아미노노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(3-메톡시-프로필)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴

[1026] 5-[(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-(3-메톡시-프로필)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴 (113 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq), 피리미딘-4,6-디아민(CAS[79364-63-9], 66 mg, 0.60 mmol, 2.0 eq), Pd₂(dba)₃(5 mg, 0.006 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(5 mg, 0.012 mmol, 0.04 eq), 및 Cs₂CO₃(117 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하고 그 후에 1.4-디옥산(2 mL)을 가하고 혼합물을 110°C에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시키고 DMSO(1 mL)를 가하였다. 혼합물을 여과하고 예비-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 445[M+H]⁺.

[1027] 화합물 5: 5-[[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(3-하이드록시-프로필)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴



[1028]

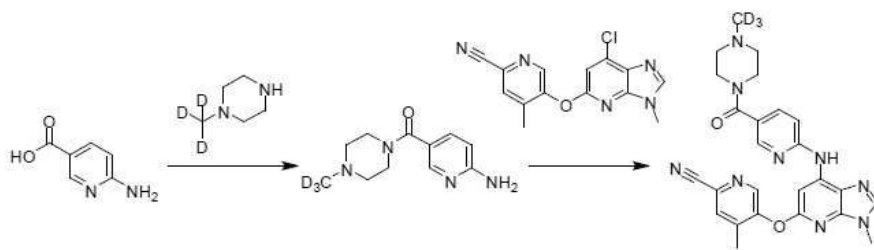
[1029] 단계 1: 5-[3-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로필]-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-아미노-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

[1030] N₂ 하에서 무수 DMF(1 ml) 중의 중간체 4(100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LHMS(THF 중의 1 M, 390 μ l, 0.39 mmol, 1.2 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고 이어서 3-브로모프로폭시-3급-부틸-디메틸-실란(CAS[89031-84-5], 98 mg, 0.39 mmol, 1.2 eq)을 가하고 혼합물을 50℃에서 3h 동안 교반하였다. 이어서 실온으로 냉각시키고 H₂O로 급냉시켰다. 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/석유 에테르, 6:4)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 471[M+H]⁺.

[1031] 단계 2: 5-[[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(3-하이드록시-프로필)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴

[1032] 5-[[[3-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로필]-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴(102 mg, 0.217 mmol, 1.0 eq), 피리미딘-4,6-디아민(CAS[79364-63-9], 48 mg, 0.434 mmol, 2.0 eq), Pd₂(dba)₃(4 mg, 0.046 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(4 mg, 0.08 mmol, 0.04 eq), 및 Cs₂CO₃(85 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산(2 ml)을 가하였다. 이어서 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 둔 후에, DMSO(1 ml) 및 TBAF(THF 중의 1 M, 0.6 ml, 0.6 mmol, 2.8 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 예비-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 431[M+H]⁺.

[1033] 화합물 6: 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[4-(트리듀테리오메틸)피페라진-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보닐]



[1034]

[1035]

단계 1: (6-아미노-피리딘-3-일)-(4-트리테리오테틸-피페라진-1-일)-메탄온

[1036]

6-아미노-니코틴산(CAS[3167-49-5], 447 mg, 3.236 mmol, 1.0 eq), N-메틸-D3-피페라진(CAS[1093380-08-5], 444 μ l, 3.883, 1.2 eq) 및 DIPEA(1.24 ml, 7.119 mmol, 2.2 eq)를 무수 EtOH(5 ml) 중에서 교반하고 그 후에 HATU(1.844 g, 4.854 mmol, 1.5 eq)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하였다. 이어서 농축 건조시키고 DCM에 재용해시켰다. 침전물이 형성되었으며 이를 여과하였다. 여액을 용출제로서 DCM/EtOH/25% 수성 NH₃(7/1/0.1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.

[1037]

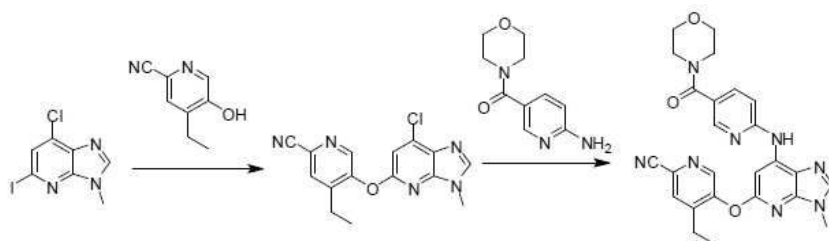
단계 2: 4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[4-(트리테리오테틸)피페라진-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보닐]

[1038]

중간체 2(201 mg, 0.673 mmol, 1.0 eq), (6-아미노-피리딘-3-일)-(4-트리테리오테틸-피페라진-1-일)-메탄온(150 mg, 0.673 mmol, 1.0 eq), Pd₂Cl₂(알릴)₂(5 mg, 0.013 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(12 mg, 0.026 mmol, 0.04 eq), 및 Cs₂CO₃(263 mg, 0.808 mmol, 1.2 eq)를 N 하에서 함께 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산(3 ml)을 가하였다. 혼합물을 110°C에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 실온으로 냉각시킨 다음 0.5 ml의 DMSO를 가하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 예비 HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 487[M+H]⁺.

[1039]

화합물 7:
4-에틸-5-{3-메틸-7-[5-(모르폴린-4-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보닐트릴



[1040]

[1041]

단계 1: 5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-에틸-피리딘-2-카보닐트릴

[1042]

중간체 1(215 mg, 0.733 mmol, 1.0 eq), 4-에틸-5-하이드록시-피리딘-2-카보닐트릴(Int87, 141 mg, 0.953 mmol, 1.3 eq), CuI(28 mg, 0.147 mmol, 0.2 eq), TMHD(CAS[1118-71-4], 305 μ l, 1.466 mmol, 2.0 eq) 및 Cs₂CO₃(478 g, 1.466 mmol, 2.0 eq)를 공기 하에서 함께 혼합하고, 용매를 가하고 혼합물을 85°C에서 교반하였다. 48h 후에, 실온으로 냉각시키고 10% 수성 TMEDA 용액으로 급냉시키고 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/DCM, 7:3)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: m/z = 314[M+H]⁺.

[1043]

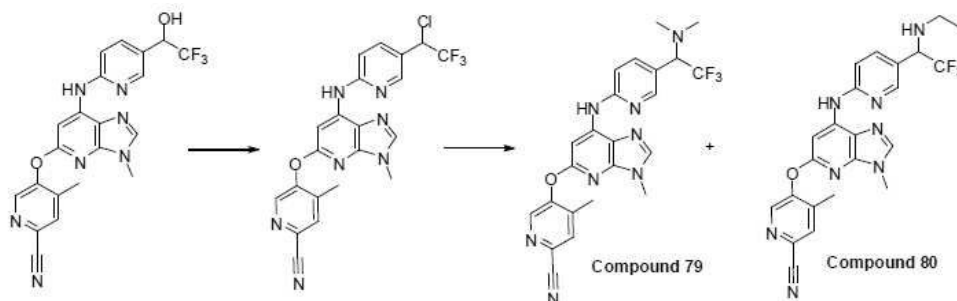
단계 2: 4-에틸-5-{3-메틸-7-[5-(모르폴린-4-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보닐트릴

[1044]

5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-에틸-피리딘-2-카보닐트릴(82 mg, 0.263 mmol, 1.0 eq), 5-[(모르폴린-4-일)카보닐]피리딘-2-아민(CAS[827587-90-6], 55 mg, 0.263 mmol, 1.0 eq), MorDALPhos Pd G3(CAS[6035-47-8], 5 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos(CAS[1237588-12-3](2 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq), 및 Cs₂CO₃(103 mg, 0.316 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 함께 혼합하고 그 후에 1,4-디옥산(1 ml)을 가하고

혼합물을 110℃에서 교반하였다. 하룻 밤 후에, 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고 이어서 2 ml의 DMSO로 희석시켰다. 생성 혼합물을 여과하고 여액을 예비 HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 485[M+H]^+$.

[1045] 화합물 79 및 80: 5-[7-[[5-[1-(디메틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 및 5-[7-[[5-[1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴

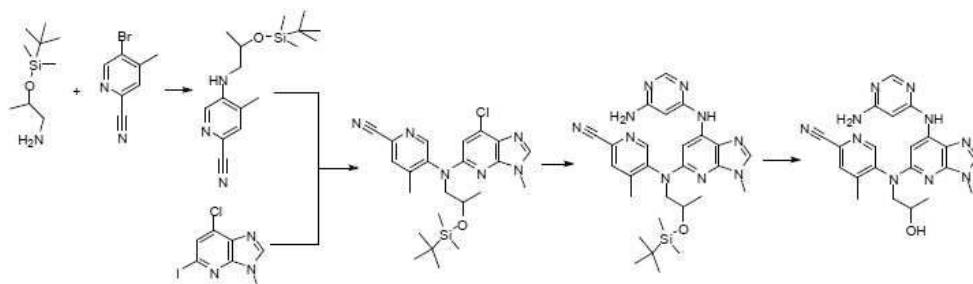


[1046]

[1047] 단계 1: 무수 DCM(1 ml, 0.2 M) 중의 Int49(75 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) 및 Et_3N (46 μ l, 0.33 mmol, 2.0 eq)의 용액을 N_2 하에서 0℃로 냉각시켰다. 0.1 ml의 무수 DCM 중의 MsCl(CAS[124-63-0], 25 μ l, 0.33 mmol, 2.0 eq)를 적가하고 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 1h 후에, 반응물을 DCM(5 ml)으로 희석시키고 포화된 수성 $NaHCO_3$ (5 ml)로 급냉시켰다. 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, 건조시키고 진공하에서 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하고 이를 그대로 사용하였다. MS m/z 474/476(75/25%).

[1048] 단계 2: 5-[7-[[5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로-에틸)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴(31 mg, 0.066 mmol, 1.0 eq), Me_2NH_2Cl (53 mg, 0.66 mmol, 10 eq) 및 K_2CO_3 (182 mg, 1.32 mmol, 20 eq)를 무수 DMF(0.3 ml) 중에서 함께 혼합하였다. 혼합물을 N_2 분위기하에 80℃에서 1h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(5 ml)로 희석시키고, $EtOAc$ (2x5 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 여과하고 예비 HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS 79: $m/z = 483[M+H]^+$; LCMS 80: $m/z = 483[M+H]^+$.

[1049] 화합물 187: 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-하이드록시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴



[1050]

[1051] 단계 1: 5-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

[1052] 5 ml 바이알에, 2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필아민(CAS[1789680-15-4], 380 mg, 2 mmol, 2.0 eq), 2-시아노-4-메틸-5-브로모피리딘(CAS[886364-86-9], 200 mg, 1 mmol, 1.0 eq), XantPhos Pd G3(CAS[1445085-97-1], 29 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq), XantPhos(CAS[161265-03-8], 17.5 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq), 및 Cs_2CO_3 (975 mg, 3.0 mmol, 3.0 eq)를 가하였다. 무수 1,4-디옥산(3 ml)을 가하고 혼합물을 N_2 하에 가져가 탈기시켰다. 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 진탕 후에, 수층을 분리시켰다. 유기층을 세척하고 물로 한 번 더 세척하였다. 유기층 중의 침전물을 여과하여 버렸다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. PE 중의 5- 내지 25%의 $EtOAc$ 로 컬럼 크로마토그래피 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하

었다(200 mg, 수율 33%). LCMS: $m/z = 306[M+H]^+$.

[1053] 단계 2: 5-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필-(7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

[1054] 5 ml 바이알에, 5-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴(50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), Int 1(48 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), Pd2dba3(15 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq), P(tBu)₃.HBF₄(9.3 mg, 0.032 mmol, 0.2 eq) 및 NaOtBu(16 mg, 0.192 mmol, 1.2 eq)를 가하였다. 무수 톨루엔을 가하고 혼합물을 N₂ 하에 가져갔다. 탈기시키고 110℃에서 5h 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 혼합물을 셀라이트상에서 여과하였다. 층을 분리시키고 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조 물질을 PE 중의 5% EtOAc에서 70% EtOAc로의 용출을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 471[M+H]^+$.

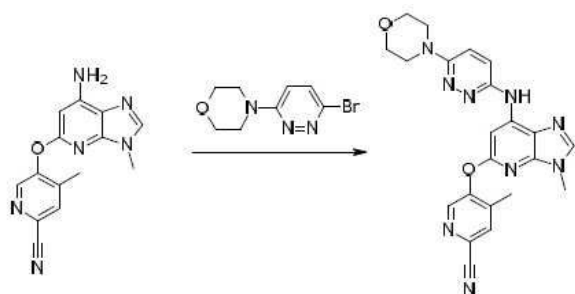
[1055] 단계 3: 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

[1056] 5 ml 바이알에, 5-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필-(7-클로로-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴(50 mg, 0.22 mmol, 1 eq), 4,6-디아미노피리미딘(49 mg, 0.44 mmol, 2 eq), MorDalPhos Pd G3(18 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), MorDalPhos(10 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), 및 Cs₂CO₃(143 mg, 0.44 mmol, 2 eq)를 가하였다. 무수 1,4-디옥산을 가하고, 혼합물을 N₂ 하에 가져가고 탈기시켰다. 후속적으로 110℃에서 2h 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 층을 분리시키고 수층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 목적하는 생성물을 제공하고 이를 그대로 사용하였다. LCMS(M+1): 545.3

[1057] 단계 4: 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-하이드록시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴

[1058] THF(0.2 ml, 0.2 mmol, 2 eq) 중의 TBAF의 1 M 용액을 실온에서 무수 THF(10ml) 중의 5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴(50 mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 용액에 가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 혼합물을 예비 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: $m/z = 431[M+H]^+$.

[1059] 화합물 38: 4-메틸-5-[3-메틸-7-(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카보니트릴



[1060]

[1061] 경로 1

[1062] 중간체 3(1.0 eq, 409 g, 1.459 몰) 및 4-(6-브로모피리다진-3-일)모르폴린(CAS[66346-91-6], 1.1 eq, 392 g)을 실온에서 이성질체의 자일렌 혼합물(8 L)에 가하였다. 혼합물에 실온에서 교반하에 삼염기성 칼륨 포스페이트(3.0 eq, 929 g)를 가하였다. 반응 혼합물을 2h30 동안 실온에서 135℃로 가열하였다. 이어서 자일렌(50 ml) 중의 Pd(OAc)₂(2 몰%, 6.6 g) 및 Xantphos(4 몰%, 33.8 g)의 현탁액을 고온 혼합물에 가하였다. 반응물을 1h30 동안 환류하에서 가열하였다. 이어서 자일렌(50 ml) 중의 Pd(OAc)₂(2 몰%, 6.6 g) 및 Xantphos(4 몰%, 33.8 g)

의 현탁액을 가하고 반응물을 추가로 1h30 동안 환류하에서 가열하였다. 이어서 자일렌(50 ml) 중의 Pd(OAc)₂(2 몰%, 6.6 g) 및 Xantphos(4 몰%, 33.8 g)의 현탁액을 마지막으로 한번 가하였다. 반응물을 추가로 1h30 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 아세토니트릴(5 L)로 세척하였다. 고체를 물(15 L)로 중성 pH가 획득될 때까지 세척하고, 흡입하에서 건조시키고, 이어서 아세토니트릴(6.5 L)에 현탁시키고 실온에서 1h 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 아세토니트릴(2 L)로 세척하고 건조시켰다. 용출제 CHCl₃/아세톤(70/30) 및 이어서 CHCl₃/MeOH(96/4)를 사용하여 SiO₂상에서 크로마토그래피(1 g의 조 물질에 대해 1 g의 SiO₂)시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

[1063]

경로 2

[1064]

중간체 3(280 mg, 1 mmol, 1.0 eq), 4-(6-브로모피리다진-3-일)모르폴린(268 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) 및 Cs₂CO₃(977 mg, 3 mmol, 3 eq)를 아르곤하에 실온에서 혼합하고 탈기된 3급-아밀 알콜 또는 DMF(5 ml)를 가하였다. [Pd(신나밀)Cl]₂(5.18 mg, 0.010 mmol, 0.01 eq) 및 JosiPhos(CAS[1702311-34-9])(13 mg, 0.024 mmol, 0.024 eq)를 고체로서 또는 1 ml 탈기된 3급-아밀 알콜 또는 DMF 중의 예비-혼합된 용액으로서 아르곤하에서 가한다. 혼합물을 적어도 2h 동안 100°C로 가열한다.

[1065]

이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세토니트릴을 가한다. 현탁액을 여과하고, 고체를 먼저 물로, 이어서 아세토니트릴로 습성화하고, 건조시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[1066]

[표 III]

[1067]

본 발명의 예시적인 화합물

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
8		4-{{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-3-에틸-5-플루오로-벤조니트릴	Int 16	C1	417	418
9		5-{{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 4	C2	386	387
10		4-{{[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노}-사이클로헥산카보니트릴	Int 6	C2	378	378
11		N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-(3,3-디메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3,5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 7	C2	383	383

[1068]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
12		N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5,3-디메틸-N5-[(1S)-1,2-트리메틸프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 33, [79364-63-9]	B1	355	355
13		(±)-(1R,3R)-3-[[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노]-사이클로헥산카보니트릴	Int 9	C2	378	378
14		4-[[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노]-3-사이클로프로필-5-플루오로-벤조니트릴	Int 10	C2	430	430
15		5-[[7-(6-아미노-피리미딘-4-일아미노)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-메틸-아미노]-4-에틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 11	C2	400	401

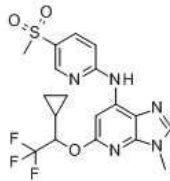
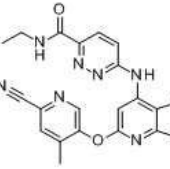
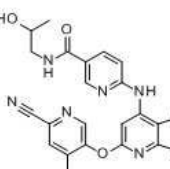
[1069]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
16		N7-(6-아미노피리미딘-4-일)-N5-[(1R)-1-사이클로프로필메틸]-N5,3-디메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 34, [79364-63-9]	B1	338	339
17		N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-((3R,4S)-3-메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 13	C2	368	369
18		N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-비사이클로[1.1.1]펜트-1-일-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 24	C2	336	337

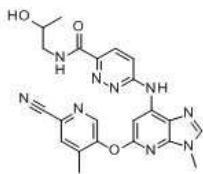
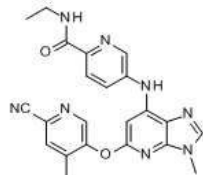
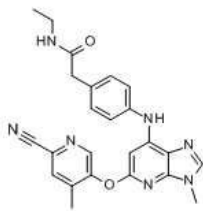
[1070]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
19		N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-(3-메틸-테트라하이드로-피란-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 25	C2	368	369
20		N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-N5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3,N5-디메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 26	C2	392	393
21		N7-(6-아미노-피리미딘-4-일)-3,N5-디메틸-N5-(5-옥사-스피로[3.5]논-8-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 27	C2	395	395

[1071]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
22		5-(1-사이클로프로필- 2,2,2-트리플루오로- 에톡시)-3-메틸-N-(5- 메틸설폰닐-2- 피리딜)이미다조[4,5- b]피리딘-7-아민	Int 28, [35196- 11-3]	B1	441	442
23		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리다진-3-카복실산 에틸아미드	Int 2, Int 29	B1	429	430
24		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]-N- (2-하이드록시-프로필)- 니코틴아미드	Int 2, Int 30	B1	459	459

[1072]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
25		6-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리다진-3-카복실산 (2- 하이드록시-프로필)- 아미드	Int 2, Int 31	B1	460	460
26		5-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리딘-2-카복실산 에틸아미드	Int 2, Int 32	B1	429	429
27		2-{4-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 페닐}-N-에틸- 아세트아미드	Int 3, Int 83	B1	442	442

[1073]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
28		4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-(모르폴린-4-카보닐)- 피리딘-3-일아미노]-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [118013- 1-89-8]	B1	471	471
29		5-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리딘-2-카복실산 메틸아미드	Int 2, [941284- 74-8]	B1	414	415
30		5-[5-(6-시아노-4-메틸- 피리딘-3-일옥시)-3-메틸- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일아미노]- 피리딘-2-카복실산 (2- 하이드록시-프로필)- 아미드	Int 2, Int 22	B1	459	459

[1074]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
31		5-{7-[6-(2-메톡시- 에틸아미노)-피리미딘-4- 일아미노]-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 33	B1	431	432
32		5-{7-[6-(3-메톡시- 프로필아미노)-피리미딘- 4-일아미노]-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 34	B1	445	446
33		5-{7-[6-(3-하이드록시-3- 메틸-부틸아미노)- 피리미딘-4-일아미노]-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일옥시}-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 35	B1	459	460

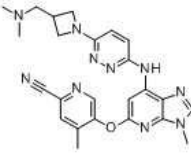
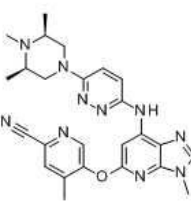
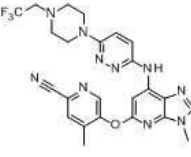
[1075]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
34		5-{7-[6-(3-하이드록시- 프로필아미노)-피리미딘- 4-일아미노]-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 36	B1	431	432
35		5-(7-{6-[[[1,4]디옥산-2- 일메틸]-아미노]- 피리미딘-4-일아미노]-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일옥시}-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 37	B1	473	474
36		5-{7-[6-(3-메톡시- 사이클로부틸아미노)- 피리미딘-4-일아미노]-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일옥시}-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 38	B1	457	458

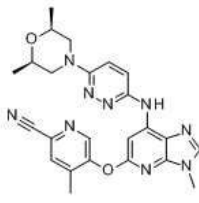
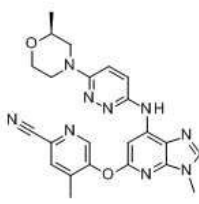
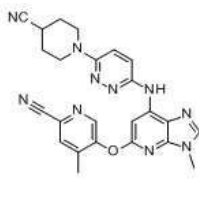
[1076]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
37		5-{7-[6-(3-메톡시- 부틸아미노)-피리미딘-4- 일아미노]-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 39	B1	459	460
38		4-메틸-5-[3-메틸-7-(6- 모르폴린-4-일-피리다진- 3-일아미노)-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시]-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [66346- 91-6] or Int 3, [66346- 91-6]	B1 Or see above	443	444
39		4-메틸-5-{3-메틸-7-[6-(4- 메틸-피페라진-1-일)- 피리다진-3-일아미노]-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [66346- 94-9]	B1	456	457

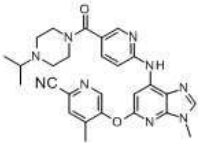
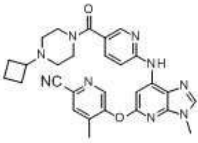
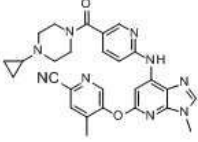
[1077]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
40		5-{7-[6-(3- 디메틸아미노메틸- 아제티딘-1-일)-피리다진- 3-일아미노]-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시]-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 40	B1	470	471
41		(±)-4-메틸-5-{3-메틸-7-[6- (3R,5S)-3,4,5-트리메틸- 피페라진-1-일)-피리다진- 3-일아미노]-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 41	B1	484	485
42		4-메틸-5-(3-메틸-7-[6-[4- (2,2,2-트리플루오로- 에틸)-피페라진-1-일]- 피리다진-3-일아미노]- 3H-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일옥시)- 피리딘-2-카보니트릴	Int 2, Int 42	B1	524	525

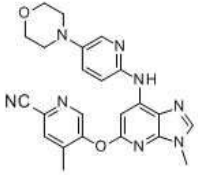
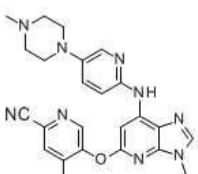
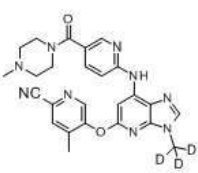
[1078]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
43		(±)-5-{7-[6-((2R,6S)-2,6- 디메틸-모르폴린-4-일)- 피리다진-3-일아미노]-3- 메틸-3H-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일옥시}-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 43	B1	471	472
44		4-메틸-5-{3-메틸-7-[6- (S)-2-메틸-모르폴린-4- 일]-피리다진-3- 일아미노]-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 44	B1	457	458
45		5-{7-[6-(4-시아노- 피페리딘-1-일)-피리다진- 3-일아미노]-3-메틸-3H- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일옥시}-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, Int 45	B1	466	467

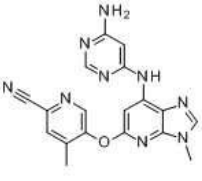
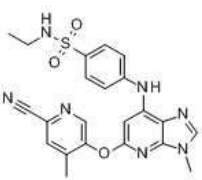
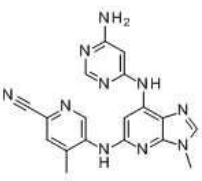
[1079]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
46		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4-프로판-2-일피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [4318-42-7]	A1-a	512	513
47		5-[[7-[[5-(4-사이클로부틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [799557-65-6]	A1-a	524	525
48		5-[[7-[[5-(4-사이클로프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [20327-23-5]	A1-a	510	511

[1080]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
49		4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5- 모르폴린-4-일)피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [571189 -78-1]	B1	442	443
50		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4- 메틸피페라진-1- 일)피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [571189 -49-6]	B1	456	457
51		4-메틸-5-[7-[[5-(4- 메틸피페라진-1- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]-3- (트리듀테리오메틸)이미 다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 84, Int 89	B1	487	487

[1081]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
52		5-[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [79364-63-9]	B1	373	374
53		4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-벤젠설폰아미드	Int 2, [1709-53-1]	B1	464	464
54		N4-[5-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에톡시)-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]피리미딘-4,6-디아민	Int 28, [79364-63-9]	B1	379	380
55		5-[[7-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 4, [79364-63-9]	B1	372	373

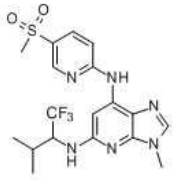
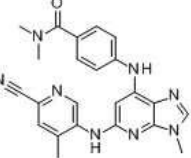
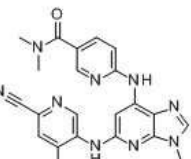
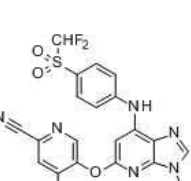
[1082]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
57		5-[7-[4- (아미노메틸)아닐리노]-3- 메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴 포트메이트염	Int47	D1	385	369 (M- NH ₂ -)
58		4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5- 메틸설포닐-2- 피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [35196- 11-3]	B1	436	436
59		4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5- (트리플루오로메틸)-2- 피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [74784- 70-6]	B1	425	426
60		4-메틸-5-[3-메틸-7-(4- 메틸설포닐아닐리노)이미 다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [5470- 49-5]	B1	435	435

[1083]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
61		4-메틸-5-[3-메틸-7-((1- 메틸피라졸-4- 일)아미노)이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [69843- 13-6]	B1	360	361
62		4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3- 피리딜)옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N,N-디메틸- 벤즈아미드	Int 2, [6331- 71-1]	B1	428	428
63		4-메틸-5-[3-메틸-7-(4- 모르폴리노설포닐아닐리 노)이미다조[4,5-b]피리딘- 5-일]옥시-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [21626- 70-0]	B1	506	506
64		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3- 피리딜)옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N-에틸-4- 메틸-피리딘-3- 카복스아미드	Int2, Int50	B1	443	443

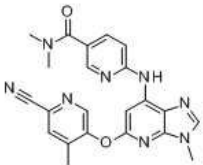
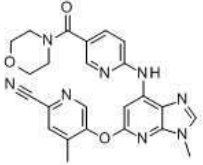
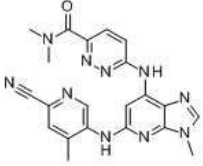
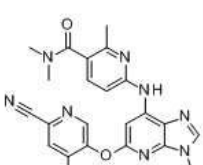
[1084]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
65		3-메틸-N7-(5-메틸설포닐-2-피리딜)-N5-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]이미다조[4,5-b]피리딘-5,7-디아민	Int 46, [35196-11-3]	B1	443	443
66		4-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드	Int 4, [6331-71-1]	B1	427	427
67		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리딘-3-카복사미드	Int 4, [827588-33-0]	B1	428	428
68		5-[7-[4-(디플루오로메틸설포닐)아닐리노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [24906-77-2]	B1	471	471

[1085]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
69		5-[7-(4- 사이클로프로필설폰아 닐리노)-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [114755 8-13-1]	B1	461	461
71		5-[7-(4-(3- 메톡시프로필설폰)아닐 리노)-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [124716 4-58-4]	B1	493	493
72		N4-[5-(1- 사이클로프로필에톡시)- 3-메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-7-일]피리미딘- 4,6-디아민	Int 48, [79364- 63-9]	B1	325	326
73		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3- 피리딜)옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N,N-디메틸- 피리다진-3-카복사미드	Int 2, [125021 6-83-1]	B1	429	429

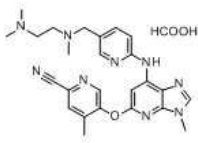
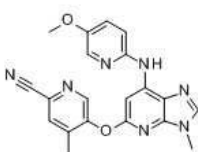
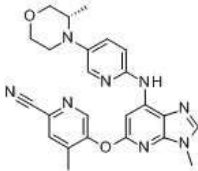
[1086]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
74		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리딘-3-카복사미드	Int 2, [827588-33-0]	B1	429	429
75		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(모르폴린-4-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보노이트릴	Int 2, [827587-90-6]	B1	471	471
76		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N-디메틸-피리다진-3-카복사미드	Int 4, [1250216-83-1]	B1	429	429
77		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N,N,2-트리메틸-피리딘-3-카복사미드	Int 52, [506-59-2]	A1	443	443

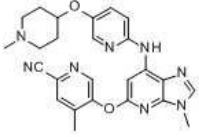
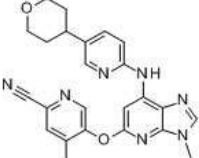
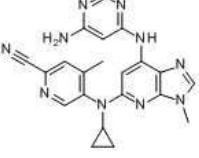
[1087]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
78		6-[[5-[[6-시아노-4-메틸-3-피리딜]옥시]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]-N-에틸-2-메틸-피리딘-3-카복스아미드	Int 2, [557-66-4]	A1	443	443
81		5-[[5-[[[디메틸아미노]메틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 포트메이트염	Int 2, [1384429-17-7]	B1	415	415
82		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-일(모르폴린-4-일메틸)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴 포트메이트염	Int 2, [400775-78-2]	B1	457	457

[1088]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
83		5-[7-[[5-[[2-(디메틸아미노)에틸-메틸아미노]메틸]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴 포르메이트염	Int 2, [119733 2-20-9]	B1	472	472
84		5-[7-[(5-메톡시피리딘-2-일)아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [10167-97-2]	B1	387	388
85		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보니트릴	Int 2, Int 53	B1	457	457

[1089]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
86		4-메틸-5-[[3-메틸-7-[[5-(1- 메틸피페리딘-4- 일)옥시피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 2, [124932 2-37-9]	B1	471	471
87		4-메틸-5-[[3-메틸-7-[[5- (옥산-4-일)피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 2, Int 55	B1	442	442
88		5-[[7-[[6-아미노피리미딘- 4-일]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]-사이클로프로필- 아미노]-4-메틸-피리딘-2- 카보닐트릴	Int 86, [156- 81-0]	B1	413	414

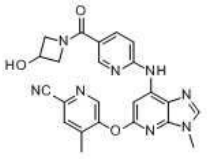
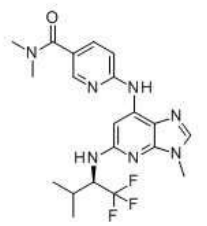
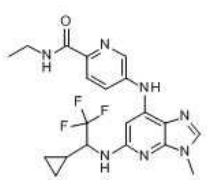
[1090]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
89		5-[7-[4-(3- 하이드록시옥세탄-3- 일)아닐리노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [111173 5-05-7]	B1	429	429
90		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(1- 메틸아제티딘-3- 일)옥시피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 56	B2-a	444	444
91		5-[[5-[(1-사이클로프로필- 2,2,2-트리플루오로- 에틸)아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N-에틸- 피리딘-2-카복사미드	Int 26, Int 32	B1	433	434

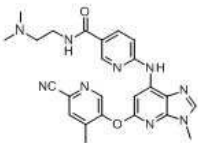
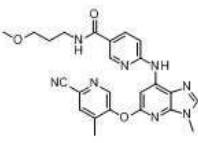
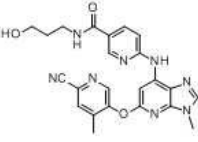
[1091]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
92		N5-(1-사이클로프로필- 2,2,2-트리플루오로-에틸)- 3-메틸-N7-(5-메틸설포닐- 2-피리딘)이미다조[4,5- b]피리딘-5,7-디아민	Int 26, [35196- 11-3]	B1	440	441
93		N7-(6-아미노피리미딘-4- 일)-3-메틸-N5-[2-메틸-1- (트리플루오로메틸)프로 필]이미다조[4,5-b]피리딘- 5,7-디아민	Int 46, [79364- 63-9]	B1	380	381
94		N7-(6-아미노피리미딘-4- 일)-N5-(1- 사이클로부틸에틸)-3- 메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-5,7-디아민	Int 58, [79364- 63-9]	B1	338	339
95		N7-(6-아미노피리미딘-4- 일)-N5- (디사이클로프로필메틸)- 3-메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-5,7-디아민	Int 59, [79364- 63-9]	B1	350	351

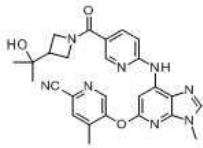
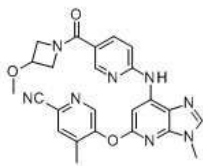
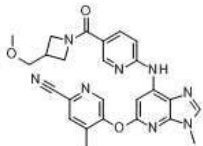
[1092]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
96		5-[7-[[5-(3- 하이드록시아제티딘-1- 카보닐)-2- 피리딜]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [45347- 82-8]	A1-a	457	457
97		N,N-디메틸-6-[[3-메틸-5- [[[(1R)-2-메틸-1- (트리플루오로메틸)프로 필]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-7- 일]아미노]피리딘-3- 카복사미드	Int 64, [827588 -33-0]	B1	436	436
98		N7-(6-아미노피리미딘-4- 일)-3-메틸-N5-[(1R)-2- 메틸-1- (트리플루오로메틸)프로 필]이미다조[4,5-b]피리딘- 5,7-디아민	Int 64, [79364- 63-9]	B1	380	381

[1093]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
99		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3- 피리딜)옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N-(2- 디메틸아미노에틸)피리딘 -3-카복사미드	Int 61, [108- 00-9]	A1-a	472	472
100		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3- 피리딜)옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N-(3- 메톡시프로필)피리딘-3- 카복사미드	Int 61, [5332- 73-0]	A1-a	473	473
101		6-[[5-[(6-시아노-4-메틸-3- 피리딜)옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]-N-(3- 하이드록시프로필)피리딘 -3-카복사미드	Int 61, [156- 87-6]	A1-a	459	459

[1094]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
102		5-[7-[[5-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [135792 3-33-1]	A1-a	499	499
103		5-[7-[[5-[3-(메톡시아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [110925 -17-2]	A1-a	471	471
104		5-[7-[[5-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [942308 -06-7]	A1-a	485	485

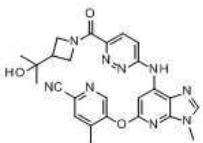
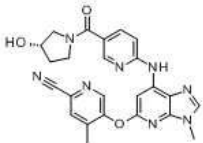
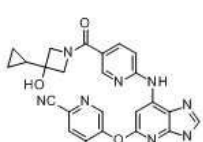
[1095]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
105		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(4- 메틸피페라진-1-카보닐)- 2- 피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [5332- 73-0]	A1-a	484	484
106		5-[7-[[5-[3- (디메틸아미노)아제티딘- 1-카보닐]-2- 피리딜]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 61, [124668 -49-1]	A1-a	484	484
107		5-[7-[[5-[(3R)-3- (디메틸아미노)피롤리딘- 1-카보닐]피리딘-2- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [132958 -72-6]	A1-a	498	498

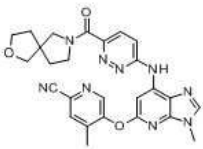
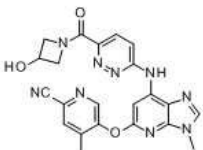
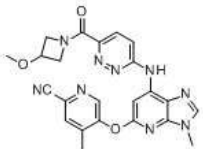
[1096]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
108		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- (모르폴린-4- 카보닐)피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 63, [110- 91-8]	A1-a	472	472
109		4-메틸-5-[3-메틸-7-(4- 모르폴리노아닐리노)이미 다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [2524- 67-6]	B1	442	442
110		4-메틸-5-[3-메틸-7-[4-(4- 메틸피페라진-1- 일)아닐리노]이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [16153- 81-4]	B1	455	455

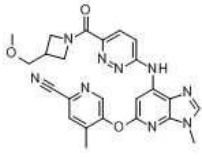
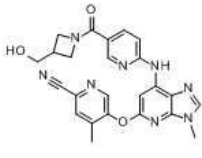
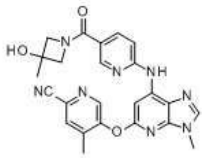
[1097]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
111		5-[7-[[6-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)아제티딘-1-카보닐]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 63, [135792 3-33-1]	A1-a	500	500
112		5-[7-[[5-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [100243 -39-8]	A1-a	471	471
113		5-[7-[[5-(3-사이클로프로필-3-하이드록시-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [848192 -93-8]	A1-a	497	497

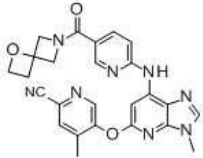
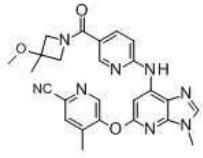
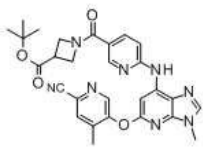
[1098]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
114		4-메틸-5-[[5-(8- 옥사-3- 아자스피로[4.4]노난-3- 카보닐)-2- 피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [175- 97-3]	A1-a	511	511
115		5-[[7-[[6-(3- 하이드록시아제티딘-1- 카보닐)피리다진-3- 일]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 63, [45347- 82-8]	A1-a	458	458
116		5-[[7-[[6-(3- 메톡시아제티딘-1- 카보닐)피리다진-3- 일]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 63, [45347- 82-8]	A1-a	472	472

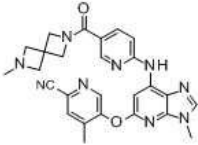
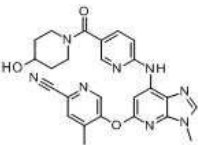
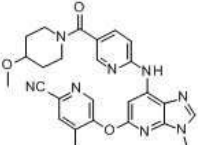
[1099]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
117		5-[7-[[6-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-카보닐]피리다진-3-일]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Int 63, [942308-06-7]	A1-a	486	486
118		5-[7-[[5-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [928038-44-2]	A1-a	471	471
119		5-[7-[[5-[3-(하이드록시-3-메틸-아제티딘-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [124668-46-8]	A1-a	471	471

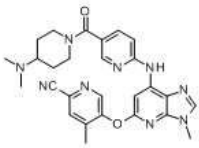
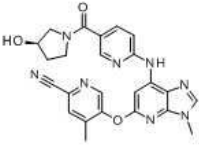
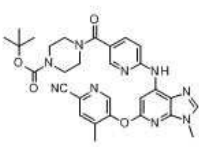
[1100]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
120		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(3- 옥사-6- 아자스피로[3.3]헵탄-6- 카보닐)-2- 피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [936947 -34-1]	A1-a	483	483
121		5-[7-[[5-(3-메톡시-3-메틸- 아제티딘-1-카보닐)-2- 피리딜]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [905843 -93-8]	A1-a	485	485
122		3-급-부틸 1-[6-[[5-[(6- 시아노-4-메틸-3- 피리딜]옥시]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-7- 일]아미노]피리딘-3- 카보닐]아제티딘-3- 카복실레이트	Int 61, [53871- 08-2]	A1-a	541	541

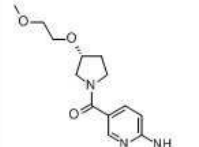
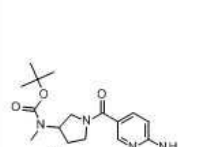
[1101]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
123		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(6- 메틸-2,6- 디아자스피로[3.3]헵탄-2- 카보닐)-2- 피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [120356 7-11-6]	A1-a	496	496
124		5-[7-[[5-(4- 하이드록시피페리딘-1- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [5382- 16-1]	A1-a	485	485
125		5-[7-[[5-(4- 메톡시피페리딘-1- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [4045- 24-3]	A1-a	499	499

[1102]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
126		5-[7-[[5-[4-(디메틸아미노)피리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [50533-97-6]	A1-a	512	512
127		5-[7-[[5-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [2799-21-5]	A1-a	471	471
128		4-{6-[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-3-카보닐}-피페라진-1-카복실산 3-급-부틸 에스테르	Int 61, [57260-71-6]	A1-a	570	570

[1103]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
129		5-[7-[[5-[(3R)-3-(2-메톡시에톡시)피롤리딘-1-카보닐]피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [942618-26-0]	A1-a	529	529
130		(1-{6-[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일아미노]-피리딘-3-카보닐}-피롤리딘-3-일)-메틸카르복산 3-급-부틸 에스테르	Int 61, [172478-00-1]	A1-a	584	584

[1104]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
134		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2- 옥사-6- 아자스피로[3.3]헵탄-6- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [104570 9-32-7]	A1-a	483	483
135		5-[7-[[5-(3,3- 비스(하이드록시메틸)아 제티딘-1-카보닐)피리딘- 2-일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [101623 2-92-0]	A1-a	501	501
136		6-[[5-(6-시아노-4- 메틸피리딘-3-일]옥시-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-7-일]아미노]-N- (2-하이드록시메틸)-N- 메틸피리딘-3- 카복사미드	Int 61, [109- 83-1]	A1-a	459	459

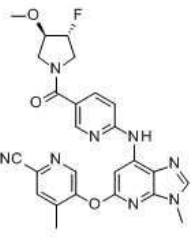
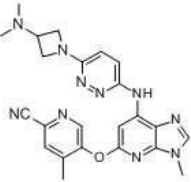
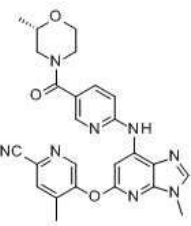
[1106]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
137		4-메틸-5-[[3-메틸-7-[[5-(3- 프로판-2- 일옥시아제티딘-1- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [871657 -49-7]	A1-a	499	499
138		5-[[7-[[5-(4-하이드록시-4- 메틸피페리딘-1- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [3970- 68-1]	A1-a	499	499
139		6-[[5-(6-시아노-4- 메틸피리딘-3-일]옥시-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-7-일]아미노]-N- [rac-(1R,3R)-3- 하이드록시사이클로펜틸] 피리딘-3-카복사미드	Int 61, [124555 -33-5]	A1-a	485	485

[1107]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
140		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [rac-(3R,4R)-3-플루오로- 4-하이드록시피롤리딘-1- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [133432 0-82-9]	A1-a	489	489
141		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [rac-(3R,4R)-3,4- 디하이드록시피페리딘-1- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [39640- 71-6]	A1-a	501	501

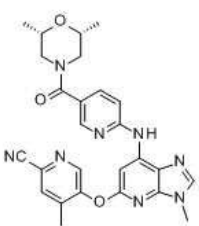
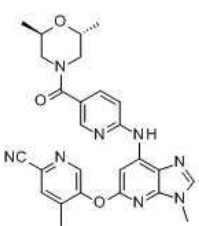
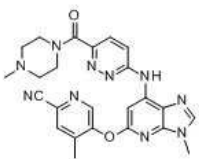
[1108]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
142		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [rac-(3R,4R)-3-플루오로- 4-메톡시피롤리딘-1- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [120356 6-98-6]	A1-a	503	503
143		5-[7-[[6-[3- (디메틸아미노)아제티딘- 1-일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 2, Int 90	B1	457	457
144		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [(2S)-2-메틸모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [74572- 13-7]	A1-a	485	485

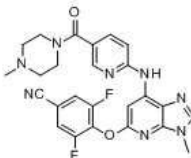
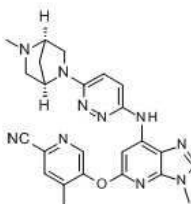
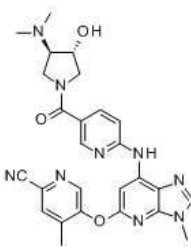
[1109]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
145		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [(2R)-2-메틸모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 61, [168038 -14-0]	A1-a	485	485
146		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [(3R)-3-메틸모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 61, [74572- 04-6]	A1-a	485	485
147		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [(3S)-3-메틸모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 61, [350595 -57-2]	A1-a	485	485

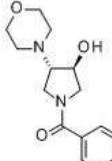
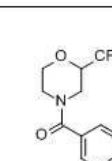
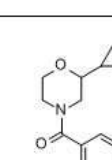
[1110]

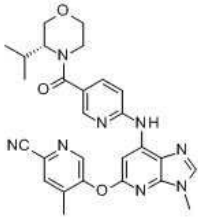
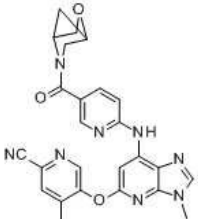
Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
148		4-메틸-5-[[3-메틸-7-[[5- [rac-(2R,6S)-2,6- 디메틸모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 61, [6485- 55-8]	A1-a	499	499
149		4-메틸-5-[[3-메틸-7-[[5- [rac-(2R,6R)-2,6- 디메틸모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 61, [6485- 45-6]	A1-a	499	499
150		4-메틸-5-[[3-메틸-7-[[6-(4- 메틸피페라진-1- 카보닐]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 66 Int2	B1	485	485

[1111]

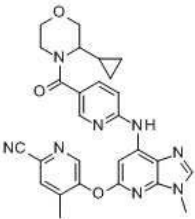
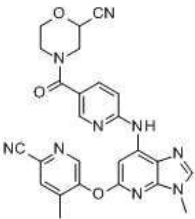
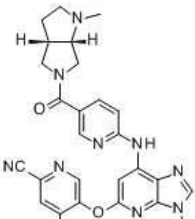
Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
151		3,5-디플루오로-4-[3-메틸-7-[[5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시벤조니트릴	Int 92, Int 84	B1	505	505
152		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]피리다진-3-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보닐트릴	Int 3, Int 91	B2-a	469	469
153		5-{7-[5-((3R,4R)-3-디메틸아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카보닐)-피리딘-2-일]아미노-3-메틸-5H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}옥시-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [960289-61-6]	A1-a	514	514

[1112]

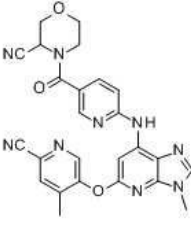
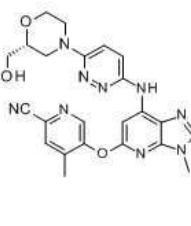
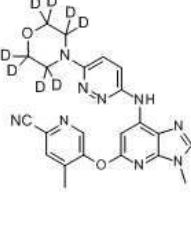
Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
154		5-{7-[5-((3S,4S)-3-하이드록시-4-모르폴린-4-일-피롤리딘-1-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [118733 9-81-6]	A1-a	556	556
155		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[2-(트리플루오로메틸)모르폴린-4-카보닐]피리딘-2-일]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [119615 2-51-8]	A1-a	539	539
156		5-[7-[[5-[2-(사이클로프로필모르폴린-4-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시]-4-메틸피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [106373 4-79-1]	A1-a	511	511

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
157		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- [(3R)-3-프로판-2- 일모르폴린-4- 카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [74572- 01-3]	A1-a	513	513
158		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2- 옥사-5- 아자비사이클로[2.2.1]헥- 탄-5-카보닐]피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 61, [31560- 06-2]	A1-a	483	483

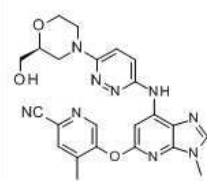
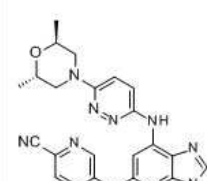
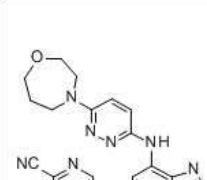
[1114]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
159		5-[7-[[5-(3-사이클로프로필모르폴린-4-카보닐)피리딘-2-일]아미노]-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-4-메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [260667-05-7]	A1-a	511	511
160		4-[6-[[5-(6-시아노-4-메틸피리딘-3-일)옥시-3-메틸이미다조[4,5-b]피리딘-7-일]아미노]피리딘-3-카보닐]모르폴린-2-카보니트릴	Int 61, [1205751-07-0]	A1-a	496	496
161		4-메틸-5-{3-메틸-7-[5-((3aS,6aS)-1-메틸-헥사하이드로-피롤로[3,4-b]피롤-5-카보닐)-피리딘-2-일아미노]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시}-피리딘-2-카보니트릴	Int 61, [877212-98-1]	A1-a	510	510

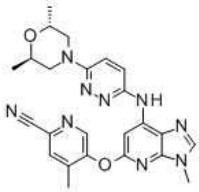
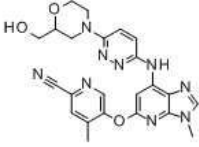
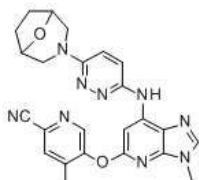
[1115]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
162		4-[6-[[5-(6-시아노-4- 메틸피리딘-3-일)옥시-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-7- 일]아미노]피리딘-3- 카보닐]모르폴린-3- 카보니트릴	Int 61, [97039- 63-9]	A1-a	496	496
163		5-[7-[[6-[(2R)-2- (하이드록시메틸)모르폴 린-4-일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 68	B2-a	474	474
164		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- (2,2,3,3,5,5,6,6- 옥타듀테리오모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 69	B2-a	452	452

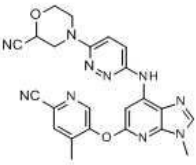
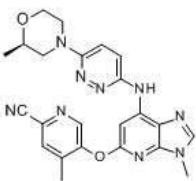
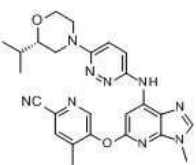
[1116]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
165		5-[7-[[6-[(2S)-2- (하이드록시메틸)모르폴 린-4-일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 70	B2-a	474	474
166		5-[7-[[6-[(2S,6S)-2,6- 디메틸모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 71	B2-a	472	472
167		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- (1,4-옥사제판-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 72	B2-a	458	458

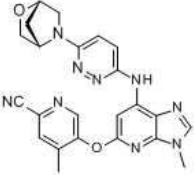
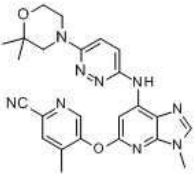
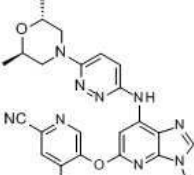
[1117]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
168		5-[7-[[6-[(2R,6R)-2,6- 디메틸모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 73	B2-a	472	472
169		5-[7-[[6-[2- (하이드록시메틸)모르폴 린-4-일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 74	B2-a	474	474
170		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6-(8- 옥사-3- 아자비사이클로[3.2.1]옥 탄-3-일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 75	B2-a	470	470

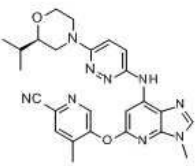
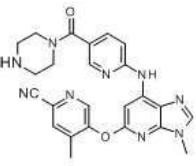
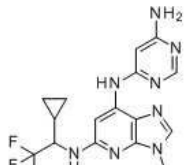
[1118]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
171		4-[6-[[5-(6-시아노-4- 메틸피리딘-3-일)옥시-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-7- 일]아미노]피리다진-3- 일]모르폴린-2- 카보니트릴	Int 3, Int 76	B2-a	468	469
172		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- [(2R)-2-메틸모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 77	B2-a	458	458
173		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- [(2R)-2-프로판-2- 일]모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 78	B2-a	486	486

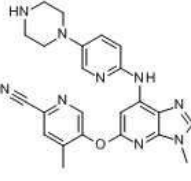
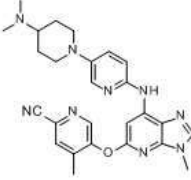
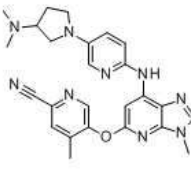
[1119]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
174		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- [(1S,4S)-옥사-5- 아자비사이클로[2.2.1]헵 탄-5-일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 79	B2-a	455	456
175		5-[7-[[6-(2,2- 디메틸모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]-3- 메틸이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸피리딘-2-카보니트릴	Int 3, Int 80	B2-a	472	472
176		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- [rac-(2R,6R)-2,6- 디메틸모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보니트릴	Int 3, Int 81	B2-a	472	472

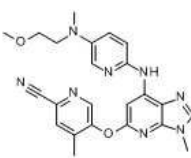
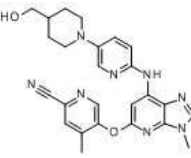
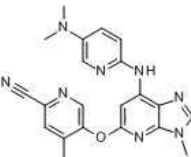
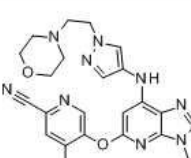
[1120]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
177		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[6- [(2S)-2-프로판-2- 일]모르폴린-4- 일]피리다진-3- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Int 3, Int 82	B2-a	486	486
178		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5- (피페라진-1- 카보닐)피리딘-2- 일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5- 일]옥시피리딘-2- 카보닐트릴	Cmpd 128	D1	470	470
179		N7-(6-아미노피리미딘-4- 일)-N5-(1- 사이클로프로필-2,2,2- 트리플루오로-에틸)-3- 메틸-이미다조[4,5-b] 피리딘-5,7-디아민	Int 26, [156- 81-0]	B1	378	380

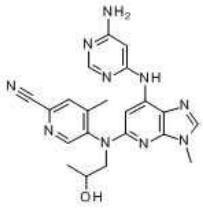
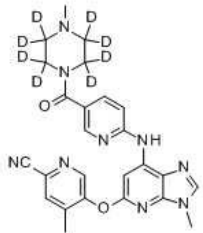
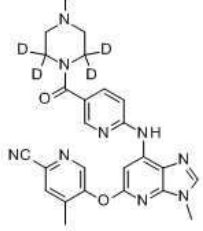
[1121]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
180		4-메틸-5-[3-메틸-7-[(5- 피페라진-1-일-2- 피리딜)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 88	D1	442	443
181		5-[7-[(5-[4- (디메틸아미노)-1- 피페리딜]-2- 피리딜)아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [100231 7-13-6]	B1	484	485
182		5-[7-[(5-[3- (디메틸아미노)피롤리딘- 1-일]-2-피리딜)아미노]-3- 메틸-이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시-4- 메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [748183 -23-5]	B1	470	471

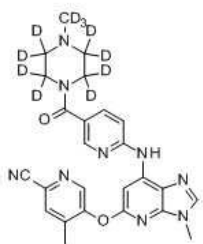
[1122]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
183		5-[7-[[5-[2- 메톡시에틸(메틸)아미노]- 2-피리딜]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [866620 -42-0]	B1	445	446
184		5-[7-[[5-[4- (하이드록시메틸)-1- 피페리딜]-2- 피리딜]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [115250 1-47-7]	B1	471	472
185		5-[7-[[5-(디메틸아미노)-2- 피리딜]아미노]-3-메틸- 이미다조[4,5-b]피리딘-5- 일]옥시-4-메틸-피리딘-2- 카보니트릴	Int 2, [39856- 52-5]	B1	400	402
186		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[1-(2- 모르폴리노에틸)피라졸- 4-일]아미노]이미다조[4,5- b]피리딘-5-일]옥시- 피리딘-2-카보니트릴	Int 2, [115296 1-27-7]	B1	460	461

[1123]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
187		5-[[7-[(6-아미노피리딘-4-일)아미노]-3-메틸-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-(2-하이드록시프로필)아미노]-4-메틸-피리딘-2-카보닐트릴	Exemplified	Exemplified	430	431
188		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,3,3,5,5,6,6-옥타데테리오-4-메틸-피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [917-358-65-7]	A1-a	492	492
189		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-(2,2,6,6-테트라데테리오-4-메틸-피페라진-1-카보닐)-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보닐트릴	Int 61, [343864-02-8]	A1-a	488	488

[1124]

Cp d#	구조	명칭	SM	Mtd	MW	Mes
190		4-메틸-5-[3-메틸-7-[[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-옥타데테리오-4-(트리데테리오메틸)피페라진-1-카보닐]-2-피리딜]아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시-피리딘-2-카보닐트릴	Int 3, Int93	B2-a	495	495

[1125]

[1126]

[표 IV]

[1127]

최종 화합물의 ¹H NMR

Cpd#	¹ H NMR
1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.34 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[1128]

Cpd#	¹ H NMR
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.42 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.2, 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (p, J = 6.3 Hz, 2H).
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.8, 6.3 Hz, 2H).
6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, J=15.66, 9.85, 7.33 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.59 (q, J=7.45 Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3H).
9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (t, J=0.7 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.18 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.15 (d, J=0.73 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.21 (d, J=0.78 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, J=0.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, J=0.0 Hz, 1H), 2.15 (td, J=3.03, 2.52 Hz, 2H), 1.73-1.58 (m, J=0.0 Hz, 6H).
11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.22 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.8 (dd, J=12.63, 3.79 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=11.12, 4.55 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.4 (m, J=11.37, 11.37 Hz, 2H), 3.23 (d, J=11.12 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.22 (dt, J=25.01, 7.58 Hz, 1H), 1.39-1.32 (m, J=7.71 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).
12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.97 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.72 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.22 (d, J=0.81 Hz, 1H), 4.87 (q, J=7.07 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H).
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.22 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.01-1.44 (m, J=0.0 Hz, 8H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.95 (s, 1H), 8.13 (d, J=0.73 Hz, 1H), 7.84 p (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.21 (d, J=0.95 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, J=5.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.19 ppm (d, J=6.79 Hz, 3H), 1.1-1.04 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 1H), 0.4-0.29 (m, 2H), 0.27-0.21 (m, 1H).
17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.39 (td, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 3.08 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.78 (qd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.76 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.23 (d, J=0.76 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.23 (s, 6H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 0.87 – 0.69 (m, 1H), 0.64 (dt, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 0.57 (dt, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 0.20 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H).

[1129]

Cpd#	¹ H NMR
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.11 – 1.47 (m, 9H).
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.4 (d, J=7.32 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.85, 2.53 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.6 (d, J=8.85 Hz, 1H), 5.46 (ddd, J=24.49, 2.8, 2.02 Hz, 1H), 3.76 (d, J=8.1 Hz, 3H), 3.27 (dd, J=2.53, 1.52 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.77-0.59 ppm (m, 4H).
23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.8, 4.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 – 4.73 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 – 3.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.48 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 – 3.21 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.76 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 2H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.13 (td, J = 7.2, 3.5 Hz, 3H).
27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.25 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.69 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.63 (m, J = 22.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.78 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H).
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, J=6.39, 6.23 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.8-1.73 (m, J=6.59 Hz, 2H).
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.65 (dd, J=7.87, 5.86 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.12 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.76 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.72 – 3.46 (m, 7H), 3.44 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.80 (dt, J = 11.6, 8.8 Hz, 2H).
37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.58 (dq, J = 13.7, 7.0, 6.6 Hz, 2H), 1.11 (s, 3H).
38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 4H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H).

[1130]

Cpd#	¹ H NMR
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 5H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.26 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 2H), 3.67 (ddd, J = 10.5, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.5, 3.7, 1.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.53 (m, 4H), 2.87 (td, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.3, 6.5, 3.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (dtd, J = 12.5, 8.6, 3.5 Hz, 2H).
49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.69 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.53 (s br, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).
52	¹ H NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ ppm: 9.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.2 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 6.6 (s, 2H), 6.34 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
53	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.68 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (dq, J = 7.3, 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.11 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.3 (d, J = 0.94 Hz, 1H), 5.43 (dt, J = 15.42, 6.82 Hz, 1H), 3.72 ppm (s, 3H), 1.32-1.23 ppm (m, 1H), 0.75-0.69 ppm (m, 1H), 0.67-0.57 ppm (m, 3H).
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.45 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 p (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.58 ppm (s, 3H), 2.25 ppm (s, 3H).
57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.34 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.55 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.43 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[1131]

Cpd#	¹ H NMR
61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.65 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.88 (t, J=4.7 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H).
64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.30 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.25 (qd, J=7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H).
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.0 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.31 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.97, 2.54 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.83 Hz, 1H), 5.01 (td, J=9.1, 5.81 Hz, 1H), 3.72-3.69 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.17 (td, J=12.63, 6.81 Hz, 1H), 1.01 (t, J=7.7 Hz, 6H).
66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.33 (s, 3H).
67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.82 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (dd, J=2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.24 (t, JHF=52.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (dt, J=9.5, 2.4 Hz, 2H), 7.6 (dt, J=9.5, 2.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H).
70	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).
71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (dt, J=9.5, 2.6 Hz, 2H), 7.61 (dt, J=9.5, 2.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H).
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
74	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.19 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.5 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).
75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).
76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.08 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
77	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.04 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (t, J=5.4 Hz, 1H, NH), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H).
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.51 (q, JHF=9.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

[1132]

Cpd#	¹ H NMR
80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 3H).
81	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).
82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.35 (t, J=4.0 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H).
83	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.22 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
85	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.88-3.61 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.3 Hz, 3H).
86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.33 (septuplet, J=4.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, J=3.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H).
87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.84 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.95 (td, J=5.8, 3.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, J=5.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 4H).
88	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.51 (br. s., 2H), 6.25 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H).
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.31 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.77 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.05 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.2 (quintuplet, J=5.7 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.06-3.02 ppm (m, 2H), 2.30 ppm (s, 6H).
94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.17 (d, J=0.79 Hz, 1H), 6.15 (d, J=8.34 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.98-1.9 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.02 (d, J=6.34 Hz, 3H).
96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.29 (s, 1H), 8.6 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.77, 2.45 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.82 Hz, 1H), 5.8 (d, J=5.81 Hz, 1H), 4.58-4.5 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.54 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.73 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.61 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.83 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.02 (dd, J=16.67, 9.61 Hz, 6H).
98	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.05 ppm (s, 1H), 8.17 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.92 (d, J=9.61 Hz, 1H), 6.5 (s, 2H), 6.21 (d, J=0.74 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.16 (dq, J=19.47, 6.59 Hz, 1H), 1.0 (t, J=6.83 Hz, 6H).
100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.26 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.28 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (t, J=5.56 Hz, 1H), 8.27 (d, J=10.39 Hz, 2H), 8.14 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.1 (dd, J=8.8, 2.48 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.61 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H).

[1133]

Cpd#	¹ H NMR
101	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.27-10.2 (m, 1H), 8.79 (d, J=2.04 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (t, J=5.56 Hz, 1H), 8.3 (d, J=3.45 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.1 (dd, J=8.8, 2.48 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.83 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.49-3.33 ppm (m, 4H), 2.3 ppm (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H).
102	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.29 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.28 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8.78, 2.45 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.82 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.0-3.91 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.05 (d, J=4.3 Hz, 6H).
103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.31 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.49 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.76, 2.45 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.61 Hz, 1H), 4.60-4.54 ppm (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.29 ppm (s, 3H).
105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).
107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.23 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.31 (d, J=3.29 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.64 Hz, 1H), 3.85-3.52 (m, 6H), 2.96-2.66 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.84-1.7 (m, 1H).
108	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (dd, J=16.05, 9.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.63 (s, 8H), 2.31 (s, 3H).
113	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 8.37 (d, J=2.06 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.66, 2.34 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.78 Hz, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.36 ppm (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 0.96 (dq, J=13.73, 5.35 Hz, 1H), 0.19-0.05 (m, 4H).
125	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.44, 2.21 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.33 (s, 1H), 3.33-3.24 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H).
126	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 ppm (dd, J=8.6, 2.37 Hz, 0H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 0H), 4.61-3.78 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.33-2.79 (m, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.69-1.5 (m, 2H).
134	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.28 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.77, 2.37 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.61 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
137	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.32 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.77, 2.38 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.78 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.1 (d, J=6.04 Hz, 6H).
138	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J=8.59, 2.37 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.17 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).
142	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.36 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.35-5.18 (m, 1H), 4.17-3.56 (m, 8H), 3.34 (d, J=36.77 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H).
143	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.54 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.43 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.8-3.77 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.3 (d, J=4.54 Hz, 3H), 2.13 (s, 6H).
144	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42-8.4 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.81 Hz, 1H), 4.4-3.97 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.69-3.38 ppm (m, 4H), 3.3-2.74 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19-1.0 (m, 3H).
145	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42-8.4 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.81 Hz, 1H), 4.4-3.97 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.69-3.38 ppm (m, 4H), 3.3-2.74 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19-1.0 (m, 3H).

[1134]

Cpd#	¹ H NMR
146	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, J=2.04 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 0.46 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.87-3.56 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 5H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
147	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, J=2.04 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 0.46 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.87-3.56 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 5H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
148	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, J=0.46 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.8 (dd, J=8.6, 2.33 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.36 Hz, 1H), 4.47-3.45 (m, 8H), 3.0-2.71 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26-0.92 (m, 6H).
149	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.2 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.32 Hz, 1H), 8.4 (d, J=2.73 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.6, 2.33 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.34 Hz, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 5H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.18-1.04 (m, 6H).
151	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.23 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (td, J=8.32, 3.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.44 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 7H), 2.39-2.3 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).
152	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J=0.48 Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.62 Hz, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.83 (dd, J=9.6, 2.01 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (d, J=9.34 Hz, 1H), 1.79 (d, J=9.35 Hz, 1H).
153	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (d, J=3.54 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.26-5.15 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.5-3.33 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
154	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.2 ppm (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (d, J=2.28 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J=4.55 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.8-3.68 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 7H), 2.78-2.53 (m, 4H), 3.48-3.3 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).
155	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.26 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.6, 2.29 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.61, 0.45 Hz, 1H), 4.49-3.65 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.02 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).
156	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.31 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.35 Hz, 1H), 4.47-3.67 (m, 3H), 3.62 ppm (s, 3H), 3.4-2.72 ppm (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.53-0.14 (m, 4H).
157	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.2 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.34, 1.76 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.35 Hz, 1H), 4.15-3.64 (m, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.55-2.95 (m, 4H), 2.34-2.24 (m, 4H), 1.08-0.63 (m, 6H).
158	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.58-8.49 (m, 2H), 8.31-8.24 (m, 2H), 8.13 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, J=4.3 Hz, 1H), 4.83-4.54 (m, 2H), 3.99-3.65 (m, 2H), 3.61 ppm (s, 3H), 3.59-3.25 ppm (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 2H).
159	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.05 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.52-7.5 (m, J=2.51 Hz, 1H), 3.9-3.57 (m, 7H), 3.56-3.27 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.55-0.43 (m, 2H), 0.32-0.25 (m, 1H), 0.15-0.06 (m, 1H).
160	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.45 (m, J=1.83, 0.44 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=2.28, 0.44 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.61, 2.33 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.6, 0.45 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 4.09-3.57 (m, 8H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).
161	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 10.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 2.28 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.59 Hz, 1H), 3.77-3.4 (m, 6H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 3H), 2.31-2.09 (m, 7H), 2.06-1.85 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H).

[1135]

Cpd#	¹ H NMR
163	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.59 Hz, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.66 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.67 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.16 (d, J=12.59 Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.88 Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 0.61 Hz, 4H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.9 (td, J=12.23, 3.06 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=12.59, 10.39 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)
164	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.77 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
165	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.66 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.14 (d, J=12.47 Hz, 1H), 3.96 (d, J=10.88 Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.52 (ddd, J=20.17, 5.26, 2.81 Hz, 2H), 3.43 (td, J=11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.89 (td, J=12.35, 3.06 Hz, 1H), 2.66-2.6 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)
166	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.66 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.66 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 5H), 3.21 (dd, J=12.72, 6.23 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.48 Hz, 6H)
167	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.72 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.78 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.87 (m, 2H)
168	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 5H), 3.21 (dd, J=12.72, 6.24 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.36 Hz, 6H)
169	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.8 (t, J=5.38 Hz, 1H), 4.15 (d, J=12.47 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.63 (dd, J=12.48, 10.27 Hz, 1H), 2.3 (s, 3H)
170	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.3 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (d, J=11.98 Hz, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.0 (dd, J=12.23, 2.21 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 4H)
171	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.9 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.5 (d, J=9.58 Hz, 1H), 5.17 (t, J=3.55 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=13.46, 3.42 Hz, 1H), 3.94-3.9 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.49 (dd, J=13.47, 3.43 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.3 (s, 3H)
172	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 5H), 2.9-2.82 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.12 Hz, 3H)
173	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.16-4.1 (m, 1H), 4.0-3.94 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.9-2.82 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 6H)
174	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.17 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.65 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.54 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J=7.46 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.53-3.5 (m, 1H), 3.32-3.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H)
175	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.8 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.67 Hz, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)
176	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.67 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.05 (td, J=6.24, 3.3 Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 5H), 3.21 (dd, J=12.72, 6.24 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.36 Hz, 6H)
177	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.59 Hz, 1H), 3.97 (td, J=3.18, 2.69 Hz, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.2 (ddd, J=10.27, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 6H)
179	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.00 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.63-0.55 (m, 1H), 0.50-0.37 (m, 3H)

Cpd#	¹ H NMR
180	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (br. s., 3H), 2.96 (br. s., 4H), 2.29 (s, 4H)
181	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.62 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 3H), 7.99 (br. s., 1H), 7.24-7.55 (m, 2H), 3.50-3.68 (br. s., 6H), 2.24-2.29 (br. s., 2H), 2.11-2.22 (m, 6H), 1.81 (br. s., 2H), 1.50 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 2H), 0.84 (br. s., 1H)
182	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.46 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.01 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.71 Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.62 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 3H), 2.95-3.10 (m, J=7.50 Hz, 2H), 2.79 (br. s., 2H), 2.27 (br. s., 3H), 2.19 (br. s., 6H), 1.70-1.90 (m, J=9.80 Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 0.84 (br. s., 1H)
183	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.40 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.61 Hz, 1H), 7.13-7.35 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.27 (s, 4H)
184	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.83 Hz, 2H), 7.99 (br. s., 1H), 7.37-7.51 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 1H), 4.35-4.56 (m, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55-2.79 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.74 (d, J=12.37 Hz, 2H), 1.48 (br. s., 1H), 1.26 (br. s., 2H), 0.72-0.93 (m, 2H)
185	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.62 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.61 Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)
186	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 8.88 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (br. s., 2H), 7.92 (br. s., 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.20 (br. s., 2H), 3.54 (br. s., 7H), 2.68 (br. s., 2H), 2.40 (br. s., 4H), 2.24 (br. s., 3H)
187	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 9.18 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.34 (br. s., 2H), 5.97 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 0.96 (d, 3H)

생물학적 실시예

실시예 1. 시험관내 분석

1.1. JAK1 억제 분석

재조합 인간 JAK1(촉매 도메인, 아미노산 866-1154; 카탈로그 번호 PV4774)을 Invitrogen으로부터 구입한다. 1 ng의 JAK1(또는 2 ng의 효소 로트 번호에 따른 JAK1)을 백색 384 Opti 플레이트(Perkin Elmer, 카탈로그 번호

6007290)에서, 4 μ l의 시험 화합물 또는 비히클(DMSO, 1% 최종 농도)과 함께 또는 상기 없이 키나제 반응 완충제(15 mM MOPS pH 6.8, 0.01% 브리즈(Brij)-35, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 20 μ M ATP) 중의 20 nM 울라이트(Ulight)-JAK1(Tyr1023) 펩티드(Perkin Elmer 카탈로그 번호 TRF0121)와 총 20 μ l의 부피로 배양한다. 실온에서 60분 후에, 20 μ l/웰의 검출 혼합물(1x 검출 완충제(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 CR97-100), 0.5 nM 유로피움-항-포스포티로신(PT66)(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 AD0068/AD0069), 10 mM EDTA)을 가함으로써 반응을 정지시킨다. 실온에서 60분 배양 후에 320 nm에서 여기 및 615 nm 및 665 nm에서 방출을 측정하고(Perkin Elmer) 엔비전(Envision)을 사용하여 판독을 수행한다. 665 nm 및 615 nm에서의 상대적인 형광 단위(RFU)의 비(RFU 665/RFU 615 x 인자 1000)를 사용하여 추가적인 산정을 수행한다. 키나제 활성을, 비히클 존재하에서 획득된 비로부터 양성 대조용 억제제(1 μ M 스타우로스포린)의 존재하에서 획득된 비를 감함으로써 산정한다. 상기 활성을 억제하는 시험 화합물의 능력(또는 억제 백분율)을 하기와 같이 측정한다:

$$[1 - ((\text{시험 화합물 형광비} - \text{대조용 형광비}) / (\text{비히클 형광비} - \text{대조용 형광비}))] \times 100$$

여기에서, 시험 화합물 형광비 = 존재하는 시험 화합물을 갖는 샘플에 대해 측정된 RFU 665/RFU 615 x 1000 비

대조용 형광비 = 양성 대조용 억제제를 갖는 샘플에 대해 측정된 RFU 665/RFU 615 x 1000 비

비히클 형광비 = 비히클 존재하에서 측정된 RFU 665/RFU 615 x 1000 비

용량 희석 시리즈를 화합물에 대해 제조하였으며 이는 시험 화합물에 대한 JAK1 분석 및 IC₅₀의 산정에서 용량-반응 효과의 시험을 가능하게 한다. 각각의 화합물을 20 μ M의 농도에 이어서, 1/5 연속 희석, 1% DMSO의 최종 농도 중 10개 포인트에서 통상적으로 시험한다. 화합물 시리즈의 효능이 증가하는 경우, 보다 많은 희석물을 제조하고/하거나 최고 농도를 낮춘다(예를 들어 5 μ M, 1 μ M). 데이터를 분석으로부터 평균 IC₅₀으로서 나타낸다.

[표 V]

본 발명의 예시적인 화합물의 JAK1 효능

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	153.4
2	70.3
3	110.3
4	92.3
5	23.4
6	49.7
7	8.5
8	23.1
9	47.2
10	83.9
11	27.2
12	26.9
13	24.4
14	91.4
15	12.2
16	71.0
17	64.6
18	293.9
19	80.9
20	8.6
21	208.2
22	23.0
23	234.2
24	61.8
25	243.1
26	338.4
27	347.6
28	348.7
29	505.0
30	398.8

Cpd	IC ₅₀ (nM)
31	186.5
32	117.0
33	67.6
34	100.7
35	52.4
36	40.5
37	84.3
38	40.9
39	101.6
40	269.4
41	268.2
42	145.9
43	53.8
44	54.1
45	80.6
46	66.8
47	77.5
48	35.5
49	34.9
50	85.6
51	29.2
52	37.9
53	68.0
54	11.2
55	100.1
56	99.2
57	780.9
58	97.8
59	460.7
60	85.5

Cpd	IC ₅₀ (nM)
61	60.3
62	86.7
63	102.4
64	343.3
65	69.4
66	146.4
67	51.4
68	112.6
69	61.3
70	115.7
71	103.2
72	8.9
73	60.2
74	23.6
75	32.7
76	199.5
77	43.8
78	60.2
79	18.5
80	19.9
81	150.0
82	103.2
83	277.7
84	57.1
85	30.4
86	197.5
87	73.1
88	5.3
89	71.5
90	199.7

Cpd	IC ₅₀ (nM)
91	156.8
92	9.6
93	57.1
94	217.2
95	249.8
96	21.8
97	21.8
98	28.2
99	110.7
100	63.5
101	48.9
102	52.0
103	46.2
104	54.0
105	54.1
106	38.9
107	132.9
108	91.7
109	215.8
110	314.9
111	310.4
112	55.9
113	44.0
114	78.8
115	107.3
116	151.2
117	204.8
118	29.1
119	26.8
120	30.2
121	25.2
122	48.3
123	124.4
124	36.4

Cpd	IC ₅₀ (nM)
125	47.8
126	121.9
127	43.6
128	176.8
129	105.6
130	123.8
131	52.7
132	139.7
133	178.2
134	55.4
135	28.2
136	43.0
137	54.6
138	37.8
139	33.8
140	51.5
141	52.6
142	85.1
143	92.1
144	44.4
145	43.9
146	22.3
147	40.6
148	52.2
149	79.3
150	136.9
151	97.0
152	205.4
153	54.4
154	62.0
155	41.4
156	34.8
157	19.8
158	23.6

Cpd	IC ₅₀ (nM)
159	34.6
160	37.3
161	137.1
162	34.3
163	51.5
164	53.6
165	39.1
166	76.2
167	52.4
168	50.0
169	62.8
170	59.0
171	27.2
172	45.2
173	53.4
174	37.2
175	73.6
176	37.8
177	74.5
178	85.3
179	14.5
180	81.7
181	151.0
182	164.7
183	95.4
184	59.0
185	93.6
186	77.2
187	126.9
188	41.8
189	43.3
190	41.6

[1150]

[1151]

1.2. JAK2 억제 분석

[1152]

제조합 인간 JAK2(촉매 도메인, 아미노산 808-1132; 카탈로그 번호 PV4210)을 Invitrogen으로부터 구입한다. 0.83 ng의 JAK2를 백색 384 Opti 플레이트(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 6007290)에서, 4 μ l의 시험 화합물 또는 비히클(DMSO, 1% 최종 농도)과 함께 또는 상기 없이 키나제 반응 완충제 25 mM MOPS pH 7.0, 0.01% 트리톤 (Triton) X-100, 7.5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.7 μ M ATP) 중의 25 nM 울라이트-JAK1(Tyr1023) 펩티드(Perkin Elmer 카탈로그 번호 TRF0121)와 총 20 μ l의 부피로 배양한다. 실온에서 60분 후에, 20 μ l/웰의 검출 혼합물(1x 검출 완충제(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 CR97-100), 0.5 nM 유로피움-향-포스포티로신(PT66)(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 AD0068/AD0069), 및 10 mM EDTA)을 가함으로써 반응을 정지시킨다. 실온에서 60분 배양 후에 320 nm에서 여기 및 615 nm 및 665 nm에서 방출을 측정하고(Perkin Elmer) 엔비전을 사용하여 판독을 수행한다. 665 nm 및 615 nm에서의 상대적인 형광 단위(RFU)의 비(RFU 665/RFU 615 x 인자 1000)를 사용하여 추가적인 산정을 수행한다. 키나제 활성을, 비히클 존재하에서 획득된 비로부터 양성 대조용 억제제(1 μ M 스타우로스포르인)의 존재하에서 획득된 비를 감함으로써 산정한다. 상기 활성을 억제하는 시험 화합물의 능력(또는 억제 백분율)을 하기와 같이 측정한다:

[1153]

$$(1 - [(\text{시험 화합물 형광비} - \text{대조용 형광비}) / (\text{비히클 형광비} - \text{대조용 형광비})]) \times 100$$

[1154]

여기에서, 시험 화합물 형광비 = 존재하는 시험 화합물을 갖는 샘플에 대해 측정된 RFU 665/RFU 615 x 1000 비

[1155]

대조용 형광비 = 양성 대조용 억제제를 갖는 샘플에 대해 측정된 RFU 665/RFU 615 x 1000 비

[1156]

비히클 형광비 = 비히클 존재하에서 측정된 RFU 665/RFU 615 x 1000 비

[1157]

용량 희석 시리즈를 화합물에 대해 제조하였으며 이는 시험 화합물에 대한 JAK2 분석 및 IC₅₀의 산정에서 용량-반응 효과의 시험을 가능하게 한다. 각각의 화합물을 20 μ M의 농도에 이어서, 1/5 연속 희석, 1% DMSO의 최종 농도 중 10개 포인트에서 통상적으로 시험한다. 화합물 시리즈의 효능이 증가하는 경우, 보다 많은 희석물을 제

조하고/하거나 최고 농도를 낮춘다(예를 들어 5 μ M, 1 μ M). 데이터를 분석으로부터 평균 IC₅₀으로서 나타낸다.

[1158] [표 VI]

[1159] 본 발명의 예시적인 화합물의 JAK2 효능

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	67.3
2	19.36
3	77.99
4	16.45
5	6.96
6	8.46
7	3.17
8	2.39
9	16.52
10	8.35
11	4.75
12	3.04
13	3.16
14	17.02
15	2.4
16	24.97
17	14.6
18	31.48
19	11.19
20	1.3
21	18.29
22	3.35
23	66.66
24	43.9
25	78.31
26	872.85
27	280.15
28	207.65
29	906.75

Cpd	IC ₅₀ (nM)
30	777.1
31	43.8
32	26.18
33	23.09
34	23.38
35	20.44
36	9.17
37	20.13
38	7.72
39	10.65
40	27.09
41	21.96
42	14.37
43	7.42
44	10.98
45	11.11
46	7.29
47	18.25
48	9.7
49	14.59
50	25.91
51	7.16
52	21.41
53	72.66
54	2.03
55	45.5
56	179.5
57	229.07
58	35.5

Cpd	IC ₅₀ (nM)
59	133.2
60	98.89
61	58.44
62	139.05
63	69.95
64	213.6
65	12.42
66	198.73
67	28.23
68	175.1
69	69.97
70	81.29
71	86.15
72	1.91
73	13.13
74	13.84
75	8.56
76	19.85
77	16.65
78	31.62
79	5.58
80	5.2
81	10.44
82	17.69
83	27.06
84	45.46
85	10.48
86	22.86
87	38.82

[1160]

Cpd	IC ₅₀ (nM)
88	1.42
89	110.41
90	15.04
91	42.03
92	1.17
93	16.4
94	39.68
95	37.97
96	15.74
97	6.29
98	6.31
99	51.07
100	39.44
101	37.76
102	13.28
103	19.42
104	17.11
105	10.15
106	14.48
107	27.12
108	9.66
109	197.43
110	237.47
111	29.72
112	21.58
113	15.07
114	19.96
115	29.13
116	28.32
117	32.26
118	17.27
119	13.18
120	13.28
121	18.85
122	23.67

Cpd	IC ₅₀ (nM)
123	40.24
124	7.71
125	13.27
126	16.76
127	18.26
128	16.85
129	32
130	21.82
131	14.8
132	36.48
133	25.8
134	14.46
135	12.64
136	19.62
137	12.88
138	8.22
139	23.7
140	14.55
141	10.45
142	21.26
143	22.89
144	15.85
145	14.64
146	6.95
147	11.78
148	15.81
149	21.23
150	10.84
151	9.32
152	26.59
153	16.7
154	22.18
155	17.83
156	12.3
157	5.95

Cpd	IC ₅₀ (nM)
158	11.74
159	7.25
160	11.23
161	17.48
162	11.33
163	5.77
164	5.99
165	4.43
166	11.47
167	6.22
168	5.94
169	6.61
170	5.27
171	5.97
172	6.99
173	5.22
174	3.01
175	8.77
176	4.86
177	6.91
178	11.58
179	2.23
180	18.23
181	36.91
182	76.4
183	41.22
184	22.11
185	41.39
186	22.22
187	42.33
188	7.53
189	9.7
190	7.98

[1161]

[1162]

1.3. JAK3 억제 분석

[1163]

제조함 인간 JAK3 촉매 도메인(아미노산 781-1124; 카탈로그 번호 PV3855)을 Invitrogen으로부터 구입한다. 0.5 ng의 JAK3 단백질을 폴리프로필렌 96-웰 플레이트(Greiner, 카탈로그 번호 651201)에서, 5 μ l의 시험 화합물 또는 비히클(DMSO, 1% 최종 농도)과 함께 또는 상기 없이 키나제 반응 완충제(25 mM 트리스 pH 7.5, 0.5 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 2.5 mM DTT, 0.5 mM Na₃VO₄, 5 mM b-글리세롤포스페이트, 0.01% 트리톤 X-100, 1 μ M 비-방사성 ATP, 0.25 μ Ci 33P-감마-ATP(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 NEG602K001MC) 최종 농도) 중의 2.5 μ g polyGT 기질(Sigma 카탈로그 번호 P0275)과 총 25 μ l의 부피로 배양한다. 30°C에서 45분 후에, 25 μ l/웰의 150 mM 인산을 가함으로써 반응을 정지시킨다. 종료된 키나제 반응을 모두 세포 수확기(Perkin Elmer)를 사용하여 예비세척된(75 mM 인산) 96 웰 필터 플레이트(Perkin Elmer 카탈로그 번호 6005177)로 옮긴다. 플레이트를 300 μ l/웰의 75 mM 인산 용액으로 6회 세척하고 플레이트의 바닥을 밀봉시킨다. 40 μ l/웰의 마이크로신티(Microscint)-20(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 6013621)을 가하고, 플레이트의 상부를 밀봉시키고 탑카운트(Topcount)(Perkin Elmer)를 사용하여 판독을 수행한다. 키나제 활성을, 비히클 존재하에서 획득된 카운트/분(cpm)으로부터 양성 대조용 억제제(10 μ M 스타우로스포린)의 존재하에서 획득된 cpm을 감함으로써 산정한다. 상기 활성을 억제하는 시험 화합물의 능력(또는 억제 백분율)을 하기와 같이 측정한다:

[1164]

$$(1 - [(\text{시험 화합물 cpm} - \text{대조용 cpm}) / (\text{비히클 cpm} - \text{대조용 cpm})]) \times 100$$

[1165]

시험 화합물 cpm = 존재하는 시험 화합물을 갖는 샘플에 대해 측정된 cpm

[1166]

대조용 cpm = 양성 대조용 억제제를 갖는 샘플에 대해 측정된 cpm

[1167]

비히클 cpm = 비히클 존재하에서 측정된 cpm

[1168]

용량 희석 시리즈를 화합물에 대해 제조하였으며 이는 각 화합물에 대한 JAK3 분석 및 IC₅₀의 산정에서 용량-반응 효과의 시험을 가능하게 한다. 각각의 화합물을 20 μ M의 농도에 이어서, 1/5 연속 희석, 1% DMSO의 최종 농

도 중 10개 포인트에서 통상적으로 시험한다. 화합물 시리즈의 효능이 증가한 경우, 보다 많은 희석물을 제조하고/하거나 최고 농도를 낮춘다(예를 들어 5 μ M, 1 μ M).

[1169] 하기의 화합물을 JAK3에 대한 그의 활성에 대해 시험하였으며, 본 명세서에 기재된 분석을 사용하여 측정되는 바와 같이, 평균 IC₅₀ 값을 하기 표에 제공한다.

[1170] [표 VII]

[1171] 본 발명의 예시적인 화합물의 JAK3 IC₅₀ 값

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	1493.67
2	130.7
3	2159.67
4	783.97
5	329.15
6	210.47
7	65.73
8	47.51
9	499.78
10	459.3
11	142.9
12	36.68
13	9.66
14	278.75
15	73.98
16	220.8
17	237.1
18	187.25
19	231.4
20	13.05
21	437.43
22	97.93
23	2925.5
24	919.2
25	2295.5
26	4000
27	1855

Cpd	IC ₅₀ (nM)
28	3152
29	4000
30	4000
31	1046.45
32	601.35
33	503.4
34	1109
35	452.47
36	417.27
37	439.15
38	395.91
39	363.16
40	759.45
41	389.13
42	912.57
43	254.1
44	475.95
45	486.05
46	205
47	200.05
48	266.05
49	495.4
50	476.47
51	188.55
52	516.88
53	495.05
54	36.32

Cpd	IC ₅₀ (nM)
55	481.33
56	2868.33
57	3041
58	1102.67
59	3782
60	2061
61	1111.93
62	2374
63	583.9
64	3221.5
65	69.69
66	972.07
67	258.2
68	2762.5
69	1314.5
70	1262
71	1083
72	24.34
73	1065
74	466.45
75	283.94
76	579.03
77	591.63
78	736.7
79	573.07
80	391.53
81	386.3

[1172]

Cpd	IC ₅₀ (nM)
82	207.8
83	368.03
84	907.8
85	478.55
86	445.7
87	979.35
88	188.5
89	1989.5
90	1128.75
91	207.85
92	13.01
93	77.4
94	87.08
95	177.25
96	457.97
97	36.36
98	48.23
99	915.97
100	911.73
101	909.57
102	334.13
103	560.2
104	449.67
105	258.76
106	270.4
107	364.98
108	666.17
109	2810.67
110	1968
111	1050.37

Cpd	IC ₅₀ (nM)
112	541.83
113	495.03
114	392.6
115	2113.5
116	1201
117	2030
118	432.35
119	481.15
120	536.2
121	781.45
122	586.6
123	657
124	203.5
125	225
126	316.7
127	587.15
128	258.6
129	730.7
130	416.5
131	256.55
132	463.35
133	314.55
134	370.5
135	402.65
136	526.85
137	491.35
138	272.85
139	672.95
140	500
141	334.15

Cpd	IC ₅₀ (nM)
142	639.95
143	579.87
144	391.23
145	372.33
146	215.5
147	385.33
148	301.2
149	567.33
151	136.62
152	539.9
153	229.25
154	300.8
155	238.55
156	194.4
157	90.07
158	186.45
159	255.85
160	514.15
161	455.15
162	452.97
178	291.77
179	25.36
180	408.6
181	396.5
182	721.4
183	561.03
184	487.33
185	871.13
186	256.87
187	659.7

[1173]

[1174]

1.4. TYK2 억제 분석

[1175]

1.4.1. TYK2 방사성 분석 polyGT 기질

[1176]

제조합 인간 TYK2 촉매 도메인(아미노산 871-1187; 카탈로그 번호 08-147)을 Carna Biosciences로부터 구입한다. 6 ng의 TYK2를 폴리프로필렌 96-웰 플레이트(Greiner, 카탈로그 번호 651201)에서, 5 μ l의 시험 화합물 또는 비히클(DMSO, 1% 최종 농도)과 함께 또는 상기 없이 키나제 반응 완충제(25 mM MOPS pH 7.2, 50 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 1 mM DTT, 5 mM MnCl₂, 10 nM MgCl₂, 0.01% 브리즈-35, 0.1 μ M 비-방사성 ATP, 0.125 μ Ci ³³P-감마-ATP(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 NEG602K001MC) 최종 농도) 중의 0.05 mg/ml polyGT 기질(Sigma 카탈로그 번호 P0275)과 총 25 μ l의 부피로 배양한다. 30℃에서 120분 후에, 25 μ l/웰의 150 mM 인산을 가함으로써 반응을 정지시킨다. 종료된 키나제 반응을 모두 세포 수확기(Perkin Elmer)를 사용하여 예비세척된(75 mM 인산) 96 웰 필터 플레이트(Perkin Elmer 카탈로그 번호 6005177)로 옮긴다. 플레이트를 300 μ l/웰의 75 mM 인산 용액으로 6회 세척하고 플레이트의 바닥을 밀봉시킨다. 40 μ l/웰의 마이크로신티-20(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 6013621)을 가하고, 플레이트의 상부를 밀봉시키고 탐카운트(Perkin Elmer)를 사용하여 관독을 수행한다. 키나제 활성을, 비히클 존재하에서 획득된 카운트/분(cpm)으로부터 양성 대조용 억제제(10 μ M 스타우로스포린)의 존재하에서 획득된 cpm을 감함으로써 산정한다. 상기 활성을 억제하는 시험 화합물의 능력(또는 억제 백분율)을 하기와 같이 측정한다:

[1177]

$$(1 - [(\text{시험 화합물 cpm} - \text{대조용 cpm}) / (\text{비히클 cpm} - \text{대조용 cpm})]) \times 100$$

[1178]

여기에서, 시험 화합물 cpm = 존재하는 시험 화합물을 갖는 샘플에 대해 측정된 cpm

[1179]

대조용 cpm = 양성 대조용 억제제를 갖는 샘플에 대해 측정된 cpm

[1180]

비히클 cpm = 비히클 존재하에서 측정된 cpm

[1181]

용량 회석 시리즈를 화합물에 대해 제조하였으며 이는 각 화합물에 대한 TYK2 분석 및 IC₅₀의 산정에서 용량-반응 효과의 시험을 가능하게 한다. 각각의 화합물을 20 μ M의 농도에 이어서, 1/5 연속 희석, 1% DMSO의 최종 농도 중 10개 포인트에서 통상적으로 시험한다. 화합물 시리즈의 효능이 증가한 경우, 보다 많은 희석물을 제조하

고/하거나 최고 농도를 낮춘다(예를 들어 5 μ M, 1 μ M).

[1182] 하기의 화합물을 TYK2에 대한 그의 활성에 대해 시험하였으며, 본 명세서에 기재된 분석을 사용하여 측정되는 바와 같이, 평균 IC₅₀ 값을 하기 표에 제공한다.

[1183] [표 VIII]

[1184] 본 발명의 예시적인 화합물의 TYK2 IC₅₀ 값

[1185]

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	10.05
2	4.65
3	12.66
4	4.37
5	0.95
6	1.46
7	0.59
8	0.68
9	1.02
10	6.18
11	1.81
12	1.42
13	1.92
14	3.83
15	0.42
16	13.39
17	10.18
18	30.48
19	10.69
20	0.96
21	7.62
22	3.07
23	18.32
24	9.01
25	19.2
26	74.02
27	38.9

Cpd	IC ₅₀ (nM)
28	27.14
29	97.37
30	55.71
31	8.01
32	6.08
33	2.93
34	5.49
35	2.3
36	1.41
37	3.62
38	2.51
39	2.43
40	9.69
41	3.37
42	2.74
43	1.58
44	1.97
45	2.17
46	1.47
47	2.02
48	0.84
49	3.6
50	5.54
51	1.19
52	2.87
53	9.22
54	1.18

Cpd	IC ₅₀ (nM)
55	5.27
56	14.43
57	45.35
58	7.42
59	69.16
60	9.72
61	10.27
62	12.68
63	7.58
64	51.59
65	7.84
66	11.72
67	3.38
68	15.65
69	6.07
70	12.05
71	13.56
72	1.41
73	3.44
74	3.66
75	1.96
76	6.71
77	2.98
78	9.69
79	3.57
80	2.22
81	6.83

Cpd	IC ₅₀ (nM)
82	8.15
83	16.26
84	10.98
85	4.81
86	9.06
87	8.81
88	0.52
89	10.97
90	12.38
91	24.09
92	1
93	4.99
94	30.74
95	26.3
96	2.51
97	3.08
98	3.04
99	17.81
100	8.06
101	9.36
102	1.98
103	2.73
104	2.88
105	1.87
106	1.43
107	5.44
108	2.63
109	24.38
110	26.68
111	5.53

Cpd	IC ₅₀ (nM)
112	4.29
113	2.05
114	3
115	8.88
116	5.41
117	8.47
118	2.81
119	2.56
120	1.57
121	1.9
122	3.03
123	9.38
124	2.51
125	2.26
126	5.54
127	3.36
128	5.87
129	5.84
130	4.67
131	2.87
132	8.93
133	6.67
134	2.1
135	2.08
136	2.76
137	2.32
138	1.66
139	5.64
140	2.87
141	3.34

Cpd	IC ₅₀ (nM)
142	4.53
143	4.55
144	2.15
145	2
146	1.15
147	1.66
148	2.08
149	3.66
152	12.47
153	1.83
154	3.36
155	2.05
156	1.75
157	0.97
158	1.21
159	1.02
160	1.39
161	2.14
162	2.06
178	3.39
179	1.1
180	6.61
181	7.08
182	17.16
183	12.9
184	6.42
185	16.96
186	6.27
187	6.54

[1186]

[1187] 1.4.2. TYK2 ADP^{Glo}™ 키나제 분석

[1188] 제조합 인간 TYK2 촉매 도메인(아미노산 871-1187; 카탈로그 번호 08-147)을 Carna biosciences로부터 구입한다. 10 ng의 TYK2를 백색 384 Opti 플레이트(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 6007290)에서, 1 μ l의 시험 화합물 또는 비히클(DMSO, 1% 최종 농도)과 함께 또는 상기 없이 키나제 반응 완충제(25 mM MOPS pH 7.2, 50 mM NaCl, 0.01% 브리즈-35, 0.5 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 12 μ M 초순수 ATP(Promega, 카탈로그 번호 V915B) 최종 농도) 중에서 총 5 μ l의 부피로 배양한다. 실온에서 120분 후에, 5 μ l/웰의 ADP 글로(Glo) 시약(Promega, 카탈로그 번호 V912B)을 가함으로써 반응을 정지시키고 남은 ATP를 고갈시킨다. 실온에서 40분 후에, 10 μ l의 키나제 검출 시약(키나제 검출 완충제(Promega, 카탈로그 번호 V913B) 중에 용해된 키나제 검출 기질(Promega, 카탈로그 번호 V914B))을 가하여 ADP를 ATP로 전환시키고 루시페라제/루시페린 반응에서 상기 새로 합성된 ATP를 측정한다. 실온에서 30분 배양 후에 엔비전을 사용하여 판독을 수행한다. 키나제 활성을, 비히클 존재하에서 획득된 상대적인 광 단위(RLU)로부터 양성 대조용 억제제(10 μ M 스타우로스포린)의 존재하에서 획득된 RLU를 감함으로써 산정한다. 상기 활성을 억제하는 시험 화합물의 능력(또는 억제 백분율)을 하기와 같이 측정한다:

[1189] $(1 - [(시\text{험 화합물 RLU} - \text{대조용 RLU}) / (\text{비히클 RLU} - \text{대조용 RLU})]) \times 100$

[1190] 여기서, 시험 화합물 RLU = 존재하는 시험 화합물을 갖는 샘플에 대해 측정된 RLU

[1191] 대조용 RLU = 양성 대조용 억제제를 갖는 샘플에 대해 측정된 RLU

[1192] 비히클 RLU = 비히클 존재하에서 측정된 RLU

[1193] 용량 회석 시리즈를 화합물에 대해 제조하였으며 이는 화합물에 대한 TYK2 분석 및 IC₅₀의 산정에서 용량-반응 효과의 시험을 가능하게 한다. 각각의 화합물을 20 μ M의 농도에 이어서, 1/5 연속 회석, 1% DMSO의 최종 농도 중 10개 포인트에서 통상적으로 시험한다. 화합물 시리즈의 효능이 증가하는 경우, 보다 많은 회석물을 제조하고/하거나 최고 농도를 낮춘다(예를 들어 5 μ M, 1 μ M). 데이터를 분석으로부터 평균 IC₅₀으로서 나타낸다.

[1194] [표 IX]

[1195] 본 발명의 예시적인 화합물의 TYK2 IC₅₀ 값

Cpd	IC ₅₀ (nM)
8	0.32
38	1.1
48	0.48
88	0.11
92	0.58
105	0.68
150	1.1
163	1.06
164	1.84

Cpd	IC ₅₀ (nM)
165	1.09
166	2.28
167	2.55
168	2.39
169	1.47
170	1.46
171	0.88
172	0.92
173	1.3

Cpd	IC ₅₀ (nM)
174	1.03
175	2.64
176	0.93
177	1.2
188	0.79
189	0.67
190	0.75

[1196]

[1197] 1.5. 결론

[1198] 상기에 보고된 시험관내 분석은 나머지 JAK 패밀리카 구성원과 비교된, 본 발명의 예시적인 화합물의 TYK2에 대한 선택성을 나타낸다.

[1199] 실시예 2. 선택성 분석

[1200] 본 발명의 예시적인 화합물의 선택성을 측정하기 위해서, 특정한 경로 억제를 측정한다.

[1201] 특히, IFN α 및 IL-12 신호전달이 모두 TYK2-의존적인 반면, IFN α 도 또한 JAK1-선택성 억제제에 의해 억제될 수 있다. 그러나, IL-6에 의한 STAT1의 활성화는 JAK1에 절대적으로 의존적이다.

[1202] 2.1. 세포 분석

[1203] 2.1.1. PBMC에서 STAT1의 IFN α 활성화

[1204] 2.1.1.1. 프로토콜

[1205] 말초 혈액 단핵세포(PBMC)를 LymphoPrep™ 배지(Axis-Shield 카탈로그 번호 1114545)를 사용하여 밀도 구배 원심분리에 의해 멸균 조건하에서 버퍼 코트로부터 단리한 다음 PBS(Sigma 카탈로그 번호 P4417-100TAB) 중에서 2회의 후속 세척 단계를 수행한다. 상기 2회의 세척 단계 후에 세포 펠릿을 적혈구의 용해를 위해 염화 암모늄 완충제(1.5 M NH₄Cl, 100 mM NaHCO₃ 및 10 mM Na₂EDTA)에 용해시킨다. 후속적으로 세포를 원심분리시키고 PBMC를 10%(v/v) 열 불활성화된 FBS(Sigma Aldrich 카탈로그 번호 F7524)를 함유하는 플레인 RPMI 1640 배지(Lonza 카탈로그 번호 BE12-115F/U1)에 재현탁시킨다.

[1206] 단리 직후에, PBMC를 96 웰 플레이트에서 10%(v/v) FBS를 함유하는 180 μ l RPMI 1640의 부피 중에 1.0E06 세포/웰로 시딩한다.

[1207] PBMC를 37°C 5% CO₂에서 30분간 시험 화합물로 처리한다. 0.6 μ l의 333x 농축된 화합물 희석액을 모스quito(Mosquito)를 사용하여 웰에 가한다. 30분의 시험 화합물/비히클 전처리 후에, PBMC를 37°C 5% CO₂에서 재조합 인간 IFN α (Pepro Tech, 카탈로그 번호 300-02A)로, 20 μ l(10x 농축된)의 사이토카인 촉발제를 첨가하여 웰당 200 μ l의 최종 부피를 획득함으로써 5 ng/ml의 최종 농도로 자극한다.

[1208] 모든 화합물을 30 μ M에서 출발하여 0.3% DMSO의 최종 농도에서 1/3 연속 희석으로 총 10개의 용량(30 μ M, 10 μ M, 3.3 μ M, 1.11 μ M, 0.370 μ M, 0.123 μ M, 0.0412 μ M, 0.0137 μ M, 0.0046 μ M 및 0.0015 μ M)으로 1회 시험한다.

[1209] 30분의 사이토카인 자극 후에, 200 μ l의 세포 현탁액을 96-웰 V-바닥 플레이트로 옮기고, 1000 rpm에서 5분간 원심분리시켜 세포를 펠릿화한 다음 상등액을 제거한다. 세포 펠릿을 무-EDTA 프로테아제 억제제 각테일(Roche Applied Sciences, 제품 번호 11836170001)이 보충된 100 μ l 1x 용해 완충제 중에서 환원시킨(reconstituted) 다음 샘플 동결시키고 -80°C에서 보관한다. 1x 용해 완충제는 Phospho-STAT1 Elisa 키트에 제공되며 포스파타제 억제제를 함유한다. 인산화된 STAT1의 내인성 수준을 제조사의 설명에 따라 96-웰 PathScan® Phospho-STAT1(Tyr701) 샌드위치 ELISA 키트(Cell Signaling, 제품 번호 #7234)를 사용하여 정량분석한다.

[1210] HRP 활성화(HRP는 2차 항체에 접합된다)을 100 μ l의 신선하게 제조된 루미놀 기질(BM Chemiluminescence ELISA Substrate(POD), Roche, 제품 번호 11582950001)의 첨가에 의해 측정하고, 암실에서 실온에서 5분간 배양하고 엔비전(Perkin Elmer)을 사용하여 측정한다(100 msec의 적분시간).

- [1211] 2.1.1.2. 결과
- [1212] 양성 대조군(CAS#[1187594-09-7], 비히클 중 10 μ M) 및 음성 대조군(비히클, 0% 억제)을 사용하여 '억제 퍼센트(PIN)' 값을 산정한다.
- [1213] 억제 백분율은 하기와 같이 산정된다:
- [1214] $\{1 - [\text{RCLU}(\text{시험 화합물}) - \text{RCLU}(\text{양성 대조군})] / [\text{RCLU}(\text{비히클 대조군}) - \text{RCLU}(\text{양성 대조군})]\} \times 100$
- [1215] 여기에서 RCLU(비히클 대조군): 비히클 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 화학발광 신호
- [1216] RCLU(시험 화합물): 시험 화합물 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 화학발광 신호
- [1217] RCLU(양성 대조군): 양성 대조군 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 화학발광 신호
- [1218] PIN 값을 용량-반응에서 시험된 화합물에 대해 플롯팅하고 평균 IC_{50} 값을 비-선형 회귀(s자) 곡선 적합을 적용시키는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 사용하여 유도한다.
- [1219] [표 X]
- [1220] 본 발명의 예시적인 화합물의 IFN α 신호전달 억제 효능

Cpd	IC_{50} (nM)
1	85.5
2	87
3	119
4	91
6	84.33
7	49
9	30
12	25
22	50
23	160
24	151
25	198
31	94
33	72
36	79
38	81.25
39	77.3
40	114.6
41	80.62
43	70
44	79
46	76
47	52
48	63
49	109
50	95
51	107.5
52	42.75
53	119
54	35
55	76
57	405
58	88
59	407
60	73
61	112

Cpd	IC_{50} (nM)
62	116
63	128
65	96
66	138.5
67	51
68	128
69	90
71	111
72	124.5
73	81
74	62
75	65
80	93
81	56
82	126
83	137
84	178
85	114.97
86	121.16
87	158.47
88	14
89	266
90	288
92	67
93	65
96	73
98	38
102	75
103	68
104	65
105	73.89
106	102.5
107	110
108	52
111	123
112	130

Cpd	IC_{50} (nM)
115	144
116	113
117	148
118	110
119	81
133	121
137	62
138	91
144	119
145	134
146	122
147	121
148	142
149	218
150	278
153	234
154	351
158	87
161	96
166	84
167	129
168	82
169	147
170	83
171	45
172	66
173	114
174	72
175	94
176	66.5
177	71
178	189
179	51
180	84
186	229

- [1221]
- [1222] 2.1.2. AlphaLISA 슈어파이어(SureFire) 기술을 사용하는 NK-92 세포에서 STAT4의 IL-12 활성화
- [1223] 2.1.2.1. 프로토콜
- [1224] NK-92 세포(인간 악성 비-호지킨 림프종, 인터류킨-2(IL-2) 의존적인 자연살해 세포주, ATCC #CRL-2407).
- [1225] NK-92 세포를 0.2 mM 미오-이노시톨, 0.1 mM 2-머캅토-EtOH, 0.02 mM 폴산, 12.5% 열 불활성화된 말 혈청 (Invitrogen, 카탈로그 번호 26050-088), 12.5% 열 불활성화된 FBS(Sigma, 카탈로그 번호 F7524), 1% Pen-

Strep(100 U/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신) 및 10 ng/ml 재조합 인간 IL-2(R&D Systems, 카탈로그 번호 202-IL)를 함유하는, 리보뉴클레오시드 및 데옥시리보뉴클레오시드, 2 mM L-글루타민, 2.2 g/L 나트륨 비카보네이트가 없는 최소 필수 배지(MEM) 알파 배지(Invitrogen, 제품 번호 22561-021)에서 유지시킨다. IL-2를 각 배지 재생 단계와 함께 배지에 새로 가한다. 세포를 37°C 5% CO₂에서 가슴 배양기에서 배양한다.

- [1226] NK-92 세포의 계대배양된 분획을 실험 전날에 rhIL-2 없는 배양 배지에서 1회 세척하고 배양 플라스크에서 밤새 배양한다. 실험 당일에 세포를 원심분리에 의해 수확하고, 헵크스 균형 염 용액(-Ca, -Mg)(Invitrogen, 카탈로그 번호 14170088)에 재현탁시키고 384-웰 플레이트에서 300 μ l의 부피로 60,000 세포/웰로 시딩한다.
- [1227] NK-92 세포를 rhIL-12 자극에 앞서 30분 동안 180 nL의 333x 농축된 화합물 희석액을 첨가하고 37°C 5% CO₂에서 배양함으로써 시험 화합물로 처리한다. 30분의 화합물/비히클 전처리 후에, 세포를, 30 μ l(2x 농축된) 사이토킨 촉발제를 첨가하여 웰당 60 μ l의 최종 부피를 획득함으로써 25 ng/ml의 최종 농도로 재조합 인간 IL-12(R&D Systems, 제품 번호 219-IL)로 자극한다. NK-92 세포를 37°C 5% CO₂에서 30분간 rhIL-12로 촉발시킨다.
- [1228] 30분의 사이토카인 자극 후에 세포를 15 μ l의 5x 용해 완충제(AlphaLISA 키트로 보충됨)의 첨가에 의해 용해시킨다. 10분 후에, 플레이트를 -80°C에서 밤새 동결시키고 다음날 phospho-STAT4의 수준을 제조사의 설명에 따라 AlphaLISA 슈어파이어 ULTRA p-STAT4(Tyr693)(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 ALSU-PST4-A10K)를 사용하여 정량 분석한다. AlphaLISA 신호(상대적인 광 단위)를 엔비전(Perkin Elmer)을 사용하여 측정한다.
- [1229] 모든 화합물을 30 μ M에서 출발하여 0.3% DMSO의 최종 농도에서 1/3 연속 희석으로 총 10개의 용량(30 μ M, 10 μ M, 3.3 μ M, 1.11 μ M, 0.370 μ M, 0.123 μ M, 0.0412 μ M, 0.0137 μ M, 0.0046 μ M 및 0.0015 μ M)으로 중복 시험한다.
- [1230] 2.1.2.2. 결과
- [1231] 양성 대조군(CAS#[1187594-09-7], 비히클 중 10 μ M) 및 음성 대조군(비히클, 0% 억제)을 사용하여 '억제 퍼센트(PIN)' 값을 산정한다.
- [1232] 억제 백분율은 하기와 같이 산정된다:
- [1233]
$$\{1 - [\text{RLU}(\text{시험 화합물}) - \text{RLU}(\text{양성 대조군})] / [\text{RLU}(\text{촉발제/비히클}) - \text{RLU}(\text{양성 대조군})]\} \times 100$$
- [1234] 여기에서 RLU(촉발제/비히클): 비히클 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 발광 신호
- [1235] RLU(시험 화합물): 시험 화합물 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 발광 신호
- [1236] RLU(양성 대조군): 10 μ M CAS#[1187594-09-7] 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 발광 신호
- [1237] PIN 값을 용량-반응에서 시험된 화합물에 대해 플롯팅하고 IC₅₀ 값을 비-선형 회귀(s자) 곡선 적합을 적용시키는 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 유도한다. 데이터를 상이한 실험으로부터 평균 IC₅₀으로서 나타낸다.
- [1238] [표 XI]

[1239] 본 발명의 예시적인 화합물의 IL12 신호전달 억제 효능

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
1	110.84
2	73.54
3	273.5
4	197.5
6	207.33
7	133
9	41
19	72
22	22
31	110
33	129
36	50
38	82
39	256
40	3528
41	314
43	49
44	50
46	210
47	84
48	56
49	150
50	248
51	274.5
52	50
54	16
55	77.75
61	221
62	100
65	80
66	205.35
67	54.14
68	122

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
69	42.77
71	127.5
72	57.23
73	158.05
74	62.94
75	159
80	83
81	224
82	195
83	987
84	87
85	153.5
86	505.5
87	265.5
88	22
89	476
90	1519
93	25.36
96	358
98	18.9
102	302
103	63.5
104	108
105	147.33
106	150.5
107	622
108	94
111	393
112	1103
113	190
115	968
116	79
117	181

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
118	299
119	261
133	981
137	89
138	332
144	211
145	238
146	215
147	213
148	160
149	347
150	1021
153	7577
154	8720
158	204
161	864
166	97
167	88
168	87
169	665
170	73
171	127
172	58
173	33
174	61
175	137
176	40.5
177	24
178	2573
179	13
180	769
186	241

[1240]

[1241] 2.1.3. 판독으로서 MSD를 사용하는 NK-92 세포에서 STAT4의 IL-12 활성화

[1242] NK-92 세포(인간 악성 비-호지킨 림프종, 인터류킨-2(IL-2) 의존적인 자연살해 세포주, ATCC #CRL-2407).

[1243] NK-92 세포를 0.2 mM 미오-이노시톨, 0.1 mM 2-머캅토-EtOH, 0.02 mM 폴산, 12.5% 열 불활성화된 말 혈청 (Invitrogen, 카탈로그 번호 26050-088), 12.5% 열 불활성화된 FBS(Hyclone, 카탈로그 번호 SV30160.03), 1% Pen-Strep(100 U/ml 페니실린 및 100 µg/ml 스트렙토마이신) 및 10 ng/ml 재조합 인간 IL-2(R&D Systems, 카탈로그 번호 202-IL)를 함유하는, 리보뉴클레오시드 및 데옥시리보뉴클레오시드, 2 mM L-글루타민, 2.2 g/L 나트륨 비카보네이트가 없는 최소 필수 배지(MEM) 알파 배지(Invitrogen, 제품 번호 22561-021)에서 유지시킨다. IL-2를 각 배지 재생 단계와 함께 배지에 새로 가한다. 세포를 37°C 5% CO₂에서 가습 배양기에서 배양한다.

[1244] NK-92 세포의 계대배양된 분획을 원심분리에 의해 수확하고, 세포 펠릿을 rhIL-2 없는 배양 배지에 재현탁시키고, 160 µl 중의 200,000 세포를, 이미 20 µl의 희석된 시험 화합물 또는 비히클을 함유하는 96-웰 플레이트 (Greiner, 카탈로그 번호 651201)에 시딩한다.

[1245] NK-92 세포를 37°C 5% CO₂에서 30분 동안 시험 화합물 또는 비히클과 예비-배양한다. 후속적으로 세포를, 20 µl (10x 농축된) 사이토킨 촉발제를 첨가하여 웰당 60 µl의 최종 부피를 획득함으로써 25 ng/ml의 최종 농도로 재조합 인간 IL-12(R&D Systems, 제품 번호 219-IL)로 자극한다. NK-92 세포를 37°C 5% CO₂에서 45분간 rhIL-12로 촉발시킨다.

[1246] 45분의 사이토카인 자극 후에 세포를 50 µl의 빙냉 용해 완충제(MSD 키트로 보충됨)의 첨가에 의해 용해시킨다. 플레이트를 -80°C에서 최소 1시간 동안 동결시켜 세포를 완전히 용해시킨다. 해동 후에 phospho-STAT4의 수준을 제조사의 설명에 따라 Phospho-STAT4(Tyr693) 키트(MSD, 카탈로그 번호 K150PAD-2)를 사용하여 정량분석한다. 전기발광 신호를 MSD 판독기상에서 측정한다.

[1247] 모든 화합물을 30 μ M에서 출발하여 0.3% DMSO의 최종 농도에서 1/3 연속 희석으로 총 10개의 용량(30 μ M, 10 μ M, 3.3 μ M, 1.11 μ M, 0.370 μ M, 0.123 μ M, 0.0412 μ M, 0.0137 μ M, 0.0046 μ M 및 0.0015 μ M)으로 중복 시험한다.

[1248] 2.1.4. 결과

[1249] 양성 대조군(CAS#[1187594-09-7], 비히클 중 10 μ M) 및 음성 대조군(비히클, 0% 억제)을 사용하여 '억제 퍼센트(PIN)' 값을 산정한다.

[1250] 억제 백분율은 하기와 같이 산정된다:

[1251]
$$\{1 - [\text{RLU}(\text{시험 화합물}) - \text{RLU}(\text{양성 대조군})] / [\text{RLU}(\text{촉발제/비히클}) - \text{RLU}(\text{양성 대조군})]\} \times 100$$

[1252] 여기에서 RLU(촉발제/비히클): 비히클 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 발광 신호

[1253] RLU(시험 화합물): 시험 화합물의 존재하에서 측정된 상대적인 발광 신호

[1254] RLU(양성 대조군): 10 μ M CAS#[1187594-09-7] 및 촉발제 존재하에서 측정된 상대적인 발광 신호

[1255] PIN 값을 용량-반응에서 시험된 화합물에 대해 플롯팅하고 IC₅₀ 값을 비-선형 회귀(s자) 곡선 적합을 적용시키는 LIMS 소프트웨어를 사용하여 유도한다. 데이터를 상이한 실험으로부터 평균 IC₅₀으로서 나타낸다.

[1256] [표 XII]

[1257] 본 발명의 예시적인 화합물의 IL12 신호전달 억제 효능

[1258]

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
1	538.8
2	259.3
8	416.2
9	252.0

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
10	529.8
11	377.3
12	540.0
14	1501.0

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
15	185.7
17	905.3
18	4683.0
19	805.9

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
20	377.8
21	1050.0
23	247.7
24	3371.0
25	1117.0
26	1527.0
52	400.9
53	409.3
54	290.9

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
55	264.6
57	7459.0
58	595.3
59	4724.0
60	1150.0
62	809.2
63	1144.0
66	1654.0
67	232.8

Cpd	IL12 pSTAT4 IC ₅₀ (nM)
68	1444.0
69	203.5
72	27.7
73	199.0
74	88.6
88	90.1
91	3150.0
92	281.5
93	200.6

[1259]

[1260] 2.2. 인간 전혈 분석(hWBA)

[1261] 2.2.1. IL-6 및 IFN α 자극 프로토콜

[1262] 유식 세포측정 분석을 수행하여 인간 전혈을 사용하는 생체의 JAK1 및 TYK2 화합물 효능을 확립시킨다. 따라서, 사전 동의를 받은 인간 자원자로부터 채혈하고 이어서 순한 진동하에 37°C에서 30분간 평형화시키고 에펜도르프 튜브에 분액한다. 화합물을 상이한 농도로 가하고 순한 진동하에 30분간 37°C에서 배양하고 후속적으로 JAK1-의존적인 경로 자극을 위해 인터류킨 6(IL-6)와 함께 또는 TYK2-의존적인 경로 자극을 위해 IFN α 와 함께 순한 진동하에 37°C에서 20분간 자극한다. 이어서 Phospho-STAT1을 FACS 분석을 사용하여 평가한다.

[1263] 2.2.1.1 시약의 제조

[1264] 5X 용해/고정 완충제(BD PhosFlow, 카탈로그 번호 558049)를 증류수로 5배 희석하고 37°C에서 예온시킨다. 남은 희석된 용해/고정 완충제는 버린다.

- [1265] 10 μg rhIL-6(R&D Systems, 카탈로그 번호 206-IL)을 1 mL의 PBS 0.1% BSA에 용해시켜 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 모액을 수득한다. 보편적인 I형 IFN(R&D Systems, 카탈로그 번호 11200-2)의 모액을 분액하고 -80°C 에서 보관한다.
- [1266] 화합물의 3-배 희석 시리즈를 DMSO(10 mM 모액) 중에서 제조한다. 대조군-처리된 샘플은 화합물 대신에 DMSO를 수용하였다. 모든 샘플을 1% 최종 DMSO 농도로 배양한다.
- [1267] 2.2.1.2. 혈액과 화합물의 배양 및 IL-6 또는 IFN α 에 의한 자극
- [1268] 인간 혈액을 헤파린처리된 튜브에 수집한다. 혈액을 148.5 μL 의 분액으로 분할한다. 이어서, 1.5 μL 의 시험 화합물 희석액을 각각의 혈액 분액에 가하고 혈액 샘플을 순환 진동하에 37°C 에서 30분간 배양한다. 1.5 마이크로리터의 10배 희석된 IL-6 모액 또는 보편적인 I형 IFN을 혈액 샘플(각각 최종 농도 10 ng/mL 및 1000 U/mL)에 가하고 샘플을 순환 진동하에 37°C 에서 20분간 배양한다.
- [1269] 2.2.1.3. 백혈구 제조
- [1270] 자극 기간의 끝에서, 3 mL의 1X 예온된 용해/고정 완충제를 혈액 샘플에 즉시 가하고, 간단히 와동시키고 적혈구의 용해 및 백혈구의 고정을 위해 수욕에서 37°C 에서 15분간 배양한다.
- [1271] 튜브를 4°C 에서 400xg에서 5분간 원심분리시킨다. 세포 펠릿을 3 mL의 저온 1X PBS로 세척하고, 원심분리 후에 세포 펠릿을 100 μL 의 빙냉 1X PBS에 재현탁시키고 900 μL 의 빙냉 100% MeOH를 가한다. 이어서 세포를 4°C 에서 30분간 투과화를 위해 배양한다.
- [1272] 이어서 투과화된 세포를 3% BSA를 함유하는 1X PBS로 세척하고 최종적으로 3% BSA를 함유하는 80 μL 의 1X PBX에 재현탁시킨다.
- [1273] 2.2.1.4. 항 Phospho-STAT1 및 항-CD4 항체에 의한 세포 표지화
- [1274] 20 μL 의 PE 마우스 항-STAT1(pY701) 또는 PE 마우스 IgG2a κ 아이소타입 대조용 항체(BD Biosciences, 카탈로그 번호 각각 612564 및 559319) 및 FITC-접합된 항-CD4 항체 또는 대조용 FITC-접합된 아이소타입 항체를 가하고 혼합하고, 이어서 암실에서 4°C 에서 30분간 배양한다.
- [1275] 이어서 세포를 1X PBS로 1회 세척하고 FACSCanto II 유식 세포계(BD Biosciences)상에서 분석한다.
- [1276] 2.2.1.5. FACSCanto II상에서 형광 분석
- [1277] 50,000개의 총 사건을 카운트하고 Phospho-STAT1 양성 세포를, 림프구 게이트에서 CD4+ 세포에 대한 게이팅 후에 측정한다. 데이터를 FACSDiva 소프트웨어를 사용하여 분석하고 IL-6 또는 IFN α 자극의 억제 백분율을 CD4+ 세포상의 phospho-STAT1에 대한 양성 세포의 백분율로부터 산정한다.
- [1278] 2.2.1.6. 결과
- [1279] 상기 프로토콜을 사용하여, 하기의 결과를 획득한다.

Cpd#	IFN α IC ₅₀ (nM)	IL6 IC ₅₀ (nM)
38	622.41	8010.63
52	355.9	3589.22
75	476.43	3467.37
102	175.12	ND
105	137.54	2519.61
106	532.8	ND

Cpd#	IFN α IC ₅₀ (nM)	IL6 IC ₅₀ (nM)
112	446.68	ND
150	269.15	6812.92
166	1445.44	ND
168	1071.52	ND
176	756.83	ND

- [1280]
- [1281] ND: 측정 안 됨

[1282] 2.3. 결론

- [1283] JAK1은 IFN α , IL6, IL10 및 IL22 신호전달에서 핵심 구동자인 반면, TYK2는 I형 인터페론(IFN α , INF β 포함), IL23 및 IL12 신호전달에 관련된다(Gillooly et al., 2016; Sohn et al., 2013). IFN α 및 IL12 신호전달에 대한 유사한 억제 효능이 세포 분석에서 관찰되지만, 본 발명의 예시적인 화합물의 경우 IL-6 신호전달보다는 IFN α 신호전달에 대해 적어도 7배 더 높은 효능이 측정되며, 따라서 JAK1보다 TYK-2 선택성을 입증한다.

- [1284] 실시예 3. 생체내 분석

- [1285] 3.1. IL22 또는 IL23의 피내 주사에 의해 유발된 건선-형 표피 과증식증의 쥐 모델
- [1286] 3.1.1. 물질
- [1287] 마우스 재조합 IL22(582-ML-CF), 무 담체가 R&D systems에 의해 제공된다. 마우스 재조합 IL23, 무 담체(14-8231, CF)가 e-Bioscience에 의해 제공된다.
- [1288] 3.1.2. 동물
- [1289] Balb/c 마우스(암컷, 18-20 g 체중)를 CERJ(프랑스 소재)로부터 취득한다. 마우스를 12h 명/암 주기(07:00 - 19:00)로 유지시킨다. 온도를 22℃에서 유지시키고, 먹이와 물을 자유롭게 제공한다.
- [1290] 3.1.3. 연구 설계
- [1291] 연구의 설계를 리조(Rizzo et al, 2011)로부터 맞춘다.
- [1292] 첫째 날(D1)에, 마우스의 두 귀 주변을 면도한다.
- [1293] 4 연속일(D1 내지 D4) 동안, 마우스는 이소플루란의 흡입에 의해 유도된 마취하에 우측 귓바퀴에 마우스 재조합 IL22 또는 IL23(PBS/0.1% BSA 중의 1 μ g/20 μ l) 및 좌측 귓바퀴에 20 μ l의 PBS/0.1% BSA의 1일 피내 용량을 수용하였다.
- [1294] D1 내지 D5에서, 마우스에게 IL23/IL22 주사 1h 전에, 시험-화합물(MC 0.5% 중의 3, 10, 30 또는 100 mg/kg, po, qd) 또는 비히클을 투여한다.
- [1295] 3.1.4. 질병의 평가
- [1296] 두 귀의 두께를 자동 캘리퍼스로 매일 측정한다. 체중을 초기 및 희생시 평가한다. 5일째에, 최종 투여 후 2시간째에, 마우스를 희생시킨다. 귓바퀴를 연골을 제외하고 절제한다. 귓바퀴를 칭량하고, 이어서 1 ml의 RNeasy 용액을 함유하는 바이알 또는 폼알데하이드에 넣는다.
- [1297] D4에서, 혈액 샘플을 또한, 투여 직전(T0) 및 투여-후 1h, 3h, 6h에서 PK 프로파일을 위해 후-안와 공동으로부터 수집한다.
- [1298] 그룹당 10마리의 마우스가 존재한다. 결과를 평균 $\pm$ sem으로서 나타내며 통계 분석을 IL22 또는 IL23 비히클 그룹에 대한 일원 Anova에 이어서 둔넬트의 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [1299] 3.1.5. 조직학
- [1300] 희생 후에, 귀를 수집하고 파라핀 포매 전에 3.7% 폼알데하이드 중에 고정시킨다. 2 μ m 두께 절편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색한다. 귀 표피 두께를, 20x 배율로 포착된 귀당 6개의 상에 대한 상 분석(Sis'Ncom 소프트웨어)에 의해 측정한다. 데이터를 평균 $\pm$ sem으로서 나타내며 통계 분석을 IL22 또는 IL23 비히클 그룹에 대한 일원 Anova에 이어서 둔넬트의 사후 검정을 사용하여 수행한다.
- [1301] 3.1.6. RNA 추출, RT-PCR 및 실시간 PCR
- [1302] 귀 조직 중 IL-17a, IL-22, IL-1 β , LCN2 및 S100A9 전사물 수준을 실시간 정량분석 PCR을 사용하여 측정한다.
- [1303] 3.1.7. 결과
- [1304] IL-23 주사를 사용하는 상기 언급된 프로토콜을 사용하여, 하기의 귀 두께 측정을 획득하였으며, 이는 예를 들어 3, 10 및 30 mg/kg q.d.에서, 예시적인 화합물 38이 IL-23 유발된 귀 두꺼워짐을 현저하게 방지하였음을 보인다.

[1305] [표 XIII]

IL23-유발된 귀 두꺼워짐 (mm)					
	1일째	2일째	3일째	4일째	5일째
PBS + 비히클	0.213	0.216	0.220	0.220	0.216
sem	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
IL23 + 비히클	0.210	0.223	0.248	0.267	0.312
sem	0.002	0.002	0.003	0.003	0.004
같은 날 p 값 vs 비히클	ns	ns	***	***	***
IL23 + Cpd 38 3 mg/kg q.d.	0.210	0.220	0.236	0.258	0.260
sem	0.001	0.002	0.003	0.002	0.002
같은 날 p 값 vs 비히클	ns	ns	**	ns	***
IL23 + Cpd 38 10 mg/kg q.d.	0.213	0.218	0.241	0.251	0.258
sem	0.002	0.002	0.002	0.003	0.005
같은 날 p 값 vs 비히클	ns	ns	ns	**	***
IL23 + Cpd 38 30 mg/kg q.d.	0.212	0.219	0.236	0.243	0.255
sem	0.001	0.002	0.003	0.003	0.004
같은 날 p 값 vs 비히클	ns	ns	**	***	***
Sem: 평균의 표준 오차 10 마우스/그룹 ANOVA 및 Dunnett의 검정 사용에 의한 IL23-비히클 그룹에 대한 1일 유의수준 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001					

[1306]

[1307] 최종 소견

[1308] 당해 분야의 숙련가들은 상기 설명이 사실상 예시적이고 설명적이며, 본 발명과 그의 바람직한 실시태양들을 예시하고자 함을 알 것이다. 통상적인 실험을 통해서, 숙련가는 본 발명의 진의로부터 이탈됨 없이 수행될 수 있는 명백한 변형 및 변화들을 인식할 것이다. 첨부된 청구의 범위 내에 있는 모든 상기와 같은 변형들을 포함시키하고자 한다. 따라서, 본 발명을 상기 설명에 의해서가 아닌, 하기의 청구의 범위 및 그의 등가물들에 의해서 한정하고자 한다.

[1309] 본 명세서에 인용된, 비제한적으로 특허 및 특허 출원을 포함한 모든 공보들은, 각각의 개별적인 공보가 마치 완전히 개시된 것처럼 본 발명에 참고로 인용됨을 구체적이고 개별적으로 가리키는 바와 같이 본 발명에 참고로 인용된다.

[1310] 다양한 화합물들의 차별적인 세포 침투 능력과 같은 인자들이 시험관 내 생화학에서 화합물의 활성과 세포 분석 간의 불일치에 기여할 수도 있음은 물론이다.

[1311] 본 출원에 제공되고 나타낸 바와 같은 본 발명 화합물들의 화학 명칭들 중 적어도 일부는 상업적으로 입수할 수 있는 화합물질 명명 소프트웨어 프로그램의 사용에 의해 자동화된 토대로 발생될 수 있으며 독립적으로 입증되지는 않았다. 이러한 기능을 수행하는 전형적인 프로그램은 Open Eye Software, Inc.에 의해 판매되는 렉시켄(Lexichem) 명명 도구 및 MDL 인코포레이티드에 의해 판매되는 오토놈(Autonom) 소프트웨어 도구를 포함한다. 상기 나타낸 화합물질 명칭 및 도시된 구조가 상이한 경우에, 상기 도시된 구조는 억제될 것이다.

[1312] 참고문헌

[1313] Babon, JJ, Lucet, IS, Murphy, JM, Nicola, NA, Varghese, LN, 2014 The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation Biochem J. 462, 1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20140712>

[1314] Broekman, F, Giovannetti, E, Peters, GJ, 2011 Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or singletargeted? World J Clin Oncol 2, 80-93 <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i2.80>.

[1315] Dendrou, CA, Cortes, A, Shipman, L, Evans, HG, Attfield, KE, Jostins, L, Barber, T, Kaur, G, Kuttikkatte, SB, Leach, OA, Desai, C, Faergeman, SL, Cheeseman, J, Neville, MJ, Sawcer, S, Compston, A, Johnson, AR, Everett, C, Bell, JI, Karpe, F, Ultsch, M, Eigenbrot, C, McVean, G, Fugger, L, 2016 Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. Sci. Transl. Med. 8, 363ra149. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1974>

[1316] Fabian, MA, Biggs, WH, Treiber, DK, Atteridge, CE, Azimioara, MD, Benedetti, MG, Carter, TA, Ciceri, P, Edeen, PT, Floyd, M, Ford, JM, Galvin, M, Gerlach, JL, Grotzfeld, RM, Herrgard, S, Insko, DE,

Insko, MA, Lai, AG, L^elias, J-M, Mehta, SA, Milanov, ZV, Velasco, AM, Wodicka, LM, Patel, HK, Zarrinkar, PP, Lockhart, DJ, 2005 A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors Nat Biotechnol 23, 329-336 <https://doi.org/10.1038/nbt1068>

- [1317] Gillooly, K, Zhang, Y, Yang, X, Zupa-Fernandez, A, Cheng, L, Strnad, J, Cunningham, M, Heimrich, E, Zhou, X, Chen, J, Chaudhry, C, Li, S, McIntyre, K, Carman, J, Moslin, R, Wroblewski, S, Weinstein, D, Burke, J, 2016. BMS-986165 Is a Highly Potent and Selective Allosteric Inhibitor of Tyk2, Blocks IL-12, IL-23 and Type I Interferon Signaling and Provides for Robust Efficacy in Preclinical Models of Systemic Lupus Erythematosus and Inflammatory Bowel Disease. ACR Meet Abstr.
- [1318] Neubauer, H, Cumano, A, Müller, M, Wu, H, Huffstadt, U, Pfeiffer, f, fKf, f1f98 Jak2 Deficiency Defines an Essential Developmental Checkpoint in Definitive Hematopoiesis. Cell 93, 397-409 [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81168-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81168-X)
- [1319] O' Shea, JJ, Plenge, R, 2012 JAKs and STATs in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease Immunity 36, 542-550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.014>
- [1320] Parganas, E, Wang, D, Stravopodis, D, Topham, DJ, Marine, J-C, Teglund, S, Vanin, EF, Bodner, S, Colamonici, OR, van Deursen, JM, Grosveld, G, Ihle, JN, 1998 Jak2 Is Essential for Signaling through a Variety of Cytokine Receptors Cell 93, 385-395 [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81167-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81167-8)
- [1321] Schwartz, DM, Bonelli, M, Gadina, M, O' Shea, JJ, 2016 Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases Nat Rev Rheumatol 12, 25-36 <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>
- [1322] Sohn, SJ, Barrett, K, Abbema, AV, Chang, C, Kohli, PB, Kanda, H, Smith, J, Lai, Y, Zhou, A, Zhang, B, Yang, W, Williams, K, Macleod, C, Hurley, CA, Kulagowski, JJ, Lewin-Koh, N, Dengler, HS, Johnson, AR, Ghilardi, N, Zak, M, Liang, J, Blair, WS, Magnuson, S, Wu, LC, 2013 A Restricted Role for TYK2 Catalytic Activity in Human Cytokine Responses Revealed by Novel TYK2-Selective Inhibitors J Immunol 191, 2205-2216 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202859>
- [1323] Vainchenker, W, Dusa, A, Constantinescu, SN, 2008 JAKs in pathology: Role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies Semin Cell Dev Biol 19, 385-393 <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.07.002>

도면

도면1

